

Успешный опыт сочетания высокоэнергетической лазерной фотодеструкции и фотодинамической терапии в комплексном лечении неоперабельной злокачественной опухоли крупных бронхов

Б.Б. Шафировский, И.П. Савинов, А.Р. Козак, А.С. Иванов, С.А. Мищеряков

Кафедра хирургических болезней № 2 с курсом малоинвазивной хирургии, эндоскопии и лазерных медицинских технологий ФПК СПГМА им И.И. Мечникова
Отделение интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии ГУЗ СПб ГМПБ № 2

Проблема лечения рака трахеи и крупных бронхов продолжает оставаться актуальной, несмотря на значительный прогресс легочной хирургии, сочетающейся в последние годы с лучевой и химиотерапией. К сожалению, большое число пациентов поступает в клинику в поздней стадии заболевания и, как правило, неоперабельными. Применение паллиативной бронхоскопической хирургии в сочетании с лучевой и химиотерапией позволяет значительно продлить и улучшить качество жизни у этих больных, но и эти современные методы имеют определенные ограничения. Одним из новых методов, позволяющих если не излечить, то значительно продлить и улучшить качество жизни, являются физические методы воздействия, включающие различные типы лазерного излучения, аргонплазменную коагуляцию, локальную гипертермию.

В настоящей работе представлены результаты комбинированного лечения с помощью высокоэнергетического лазера и используемого в последние годы метода фотодинамической терапии, выполненных после хирургического удаления значительного объема пораженных опухолью участков легкого с последующим рецидивом и множественными метастазами злокачественного карциноида у больной 76 лет.

В 1989 году у больной был диагностирован карциноид 2 типа 6 сегмента правого легкого. Выполнено удаление этого сегмента. При динамическом наблюдении в 2000 году в культе удаленного бронха обнаружен рецидив опухоли с поражением промежуточного бронха. Произведена расширенная пневмонэктомия справа. В дальнейшем состояние больной постепенно ухудшалось, нарастали признаки дыхательной недостаточности. Получала симптоматическую терапию.

В июне 2005 года больная госпитализирована в реанимационное отделение в крайне тяжелом состоянии с признаками выраженной дыхательной недостаточности (могла находиться в постели только в вынуж-

денном полусидячем положении). Кожные покровы цианотичны, одышка в покое до 36 дыханий в 1 минуту, ЧСС превышала 120 ударов в 1 минуту. Инструментальная оценка функционального состояния не представлялась возможной.

При бронхофиброскопии выявлен рецидив атипичной карциноидной опухоли (Graid 2) в культе правого главного бронха и метастазная опухоль того же типа в крупных бронхах левого легкого (рис.1). Разрастания опухолевой ткани локализовались на шпоре левого верхнедолевого бронха, резко суживая его просвет и почти полностью обтурировали нижнедолевые бронхиальные разветвления (рис. 2 и 3).

По жизненным показаниям произведена лазерная фотодеструкция опухоли, закрывающей просвет верхней доли левого легкого и частичное разрушение разрастаний, обтурирующих просвет левого нижнедолевого бронха. Под местной анестезией 2% раствором лидокаина в рабочий канал бронхофиброскопа («Olimpus BF-B2») введен кварцевый моноволоконный световод диаметром 300 мкм, через который в зону опухолевого разрастания верхней доли левого легкого направ-

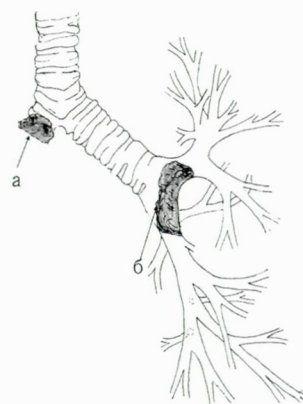


Рис. 1. Схема локализации рецидива опухоли культы правого главного бронха (а) и метастазного новообразования бронхов левого легкого (б)

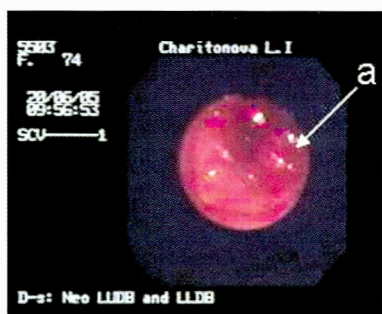


Рис. 2. Эндоскопия рецидива карциноидной опухоли в культе правого главного бронха (а)

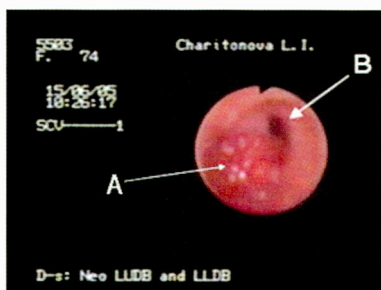


Рис. 3. Эндоскопия бронхов левого легкого с уровня левого главного бронха. Опухоль и практически полностью обтурирует просвет левого нижнедолевого бронха (А) и резко суживает просвет левого верхнедолевого бронха (В)

лено лазерное излучение с длиной волны 0,661 мкм мощностью 30 ватт. (Генератор лазерного излучения «Аткус-30» фирмы ЗАО «Полупроводниковые приборы» Санкт-Петербург).

Выполнено 30 импульсов продолжительностью 0,6 сек. Практически полностью была восстановлена проходимость верхнедолевого бронха левого легкого (эндоскопия, рис. 4 А, Б, В). Изменений в легочной ткани на рентгенограмме не обнаружено. Трахея резко деформирована (рентгенограмма передняя, рис. 5), что не позволило направить лазерный пучок в зону разрастания опухоли нижней доли левого легкого.

На следующий день состояние больной улучшилось, признаки дыхательной недостаточности уменьшились и после симптоматической терапии больная через месяц была выписана в относительно удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение.

Через 4 месяца после лазерной фотодеструкции, в сентябре 2005 года больная в связи с ухудшением состояния поступила в центр интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии ГМПБ № 2 с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке. При бронхоскопии было установлено сужение просвета левого верхнедолевого бронха, нижнедолевой бронх был почти полностью обтурирован опухолевым разрастанием (эндоскопия, рис. 6). Повторное восстановление проходимости дыхательных путей методом высокоэнергетической лазерной фотодеструкции

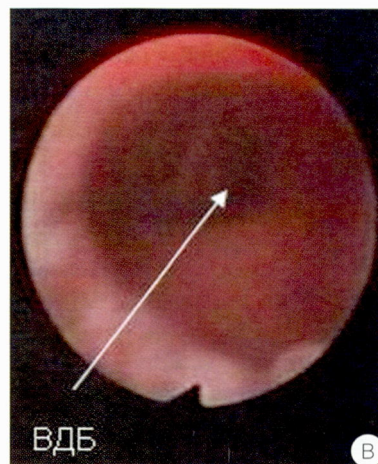
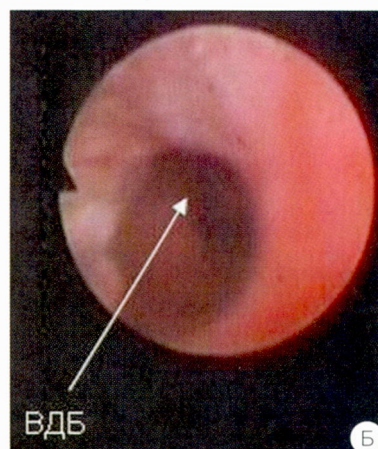
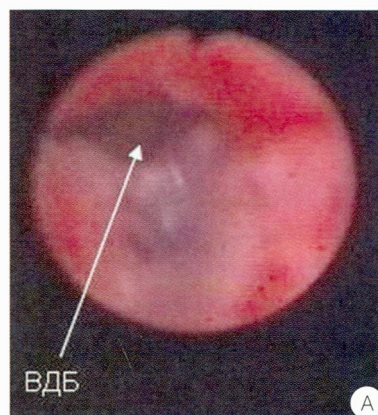


Рис. 4. Эндоскопия последовательной реканализации высокоэнергетическим лазером (А, Б, В) просвета верхнедолевого бронха правого легкого

опухоли было сопряжено с крайне высоким риском. Принято решение о проведении курса химиотерапии. Использовали карболизин 450 мг, доксорубин 60 мг и циклофосфид 600 мг. Введение химиопрепаратов сопровождалось выраженной общей отрицательной реакцией, в связи с чем лечение было прекращено.

Состояние больной продолжало ухудшаться. В апреле 2006 года пациентка вновь поступила в центр интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии ГМПБ № 2 с одышкой при незначительной физиче-

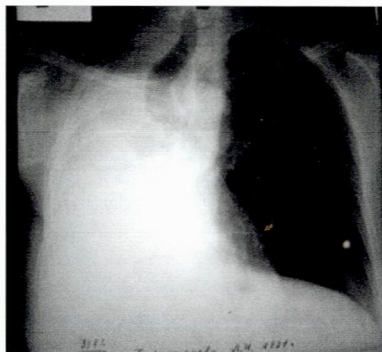


Рис. 5. Рентгенограмма органов грудной клетки в передней проекции после частичной лазерной деструкции опухоли бронхов левого легкого

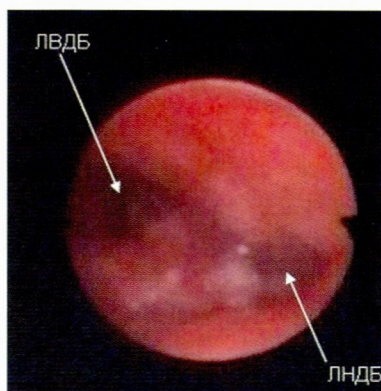


Рис. 6. Эндофото бронхов левого легкого через 4 месяца после лазерной фотодеструкции опухолевой ткани левого легкого

ской нагрузке. Функциональные параметры дыхания были значительно снижены (табл. 1). При бронхофиброскопии выявлены признаки продолжающегося роста опухолевой ткани.

Единственно возможным и наиболее щадящим методом для реканализации дыхательных путей оставалась фотодинамическая терапия. В качестве фотосенсибилизатора применили препарат, разработанный и выпускаемый Научно-фармацевтическим центром «Белмедпрепараты» (Белоруссия), фотолон. Лазерное излучение генерировали полупроводниковым лазерным аппаратом «Аткус-2» фирмы ЗАО «Полупроводниковые приборы» – Санкт-Петербург.

Больной через 2 часа после внутривенного одномоментного капельного введения 200 миллилитров 0,3% раствора фотолон из расчета 1,6 мг на 1 кг массы тела под внутривенным барбитуровым наркозом с миорелаксантами проводили обработку зоны опухоли лазерным излучением с длиной волны 0,661 мкм и мощностью 2 Ватта. Лазерное излучение доставлялось к зоне опухоли по кварцевому моноволоконному световоду через рабочий канал бронхофиброскопа под местной анестезией 2% раствором лидокаина.

Опухолевые разрастания в культе правого главного бронха и в просветах бронхов левого легкого были об-

лучены отдельно. Количество энергии при облучении рецидива опухоли культы правого главного бронха и опухоли верхней и нижней долей левого легкого составили 300 джоулей на каждую зону опухолевого роста. Общее количество энергии составило 900 джоулей.

Непосредственно после вмешательства состояние больной несколько ухудшилось в связи с отеком слизистой оболочки трахеобронхиального дерева и стабилизировалось на следующие сутки после введения кортикостероидов и бронхолитиков. При контрольной бронхофиброскопии, выполненной под местной анестезией через неделю после лазерного воздействия, определялся геморрагический некроз опухолевой ткани с некоторым увеличением ее объема и наложениями фибрина (рис. 7).



Рис. 7. Эндофото. Состояние слизистой бронхов: А – непосредственно после ФДТ; Б – через 2 недели; В – через месяц после воздействия

Через месяц отмечались признаки локального воспаления и редукция патологической ткани. Через 5 месяцев после выполнения ФДТ в декабре 2006 года опухолевая ткань в культе правого главного бронха не определялась (эндофото, рис. 8 а). В бронхах левого легкого выявлялось некоторое утолщение ткани на шпоре верхнедолевого бронха (эндофото, рис. 8 б), просветы бронхиальных разветвлений бронхов нижней доли свободны, признаки опухоли не определялись (эндофото, рис. 8 в). Состояние больной, показатели функции внешнего дыхания и сопротивления дыхательных путей стабилизировались (табл. 1).

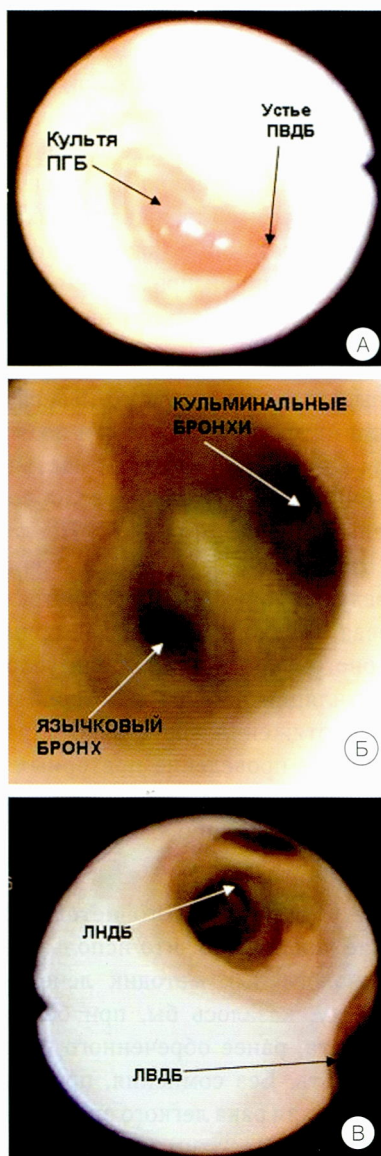


Рис. 8 А, Б, В эндофото. Культа правого главного бронха (А), просвета верхнедолевого бронха (Б) и бронхов нижней доли левого легкого (В) через полгода после проведения ФДТ

Больная находилась на амбулаторном лечении под динамическим наблюдением, в процессе которого было отмечено незначительное увеличение объема опухолевой ткани как в культе ПГБ, так и в бронхах ниж-

ней доли левого легкого, с целью редукции которой и уменьшения интенсивности роста принято решение о проведении повторного сеанса ФДТ. Использовалась методика, описанная выше. На протяжении 2007–2008 гг. состояние больной оставалось стабильным.

В апреле 2008 года больная была госпитализирована в отделение кардиологии, где ей в связи с нарушением сердечного ритма была проведена эндокардиальная двухкамерная электростимуляция, подключен электрокардиостимулятор.

В июле 2010 года при контрольной БФС выявлено увеличение объема опухолевой ткани в области устья ЛНДБ. Проведен третий сеанс ФДТ по принятой схеме. Изменения ткани опухоли, как и после предыдущих сеансов, прошли фазы некроза, локального воспаления с последующей редукцией опухолевых разрастаний.

Контрольные исследования проводились на протяжении 2010 года. Отмечалась определенная стабилизация процесса, отсутствие динамического роста опухолевой ткани и нарушения нарастания проходимости дыхательных путей (эндофото, рис. 9 а и 9 б).

Качество жизни больной до настоящего времени остается на достаточно высоком уровне – пациентка, ведет активный образ жизни, в полной мере обслуживает себя.

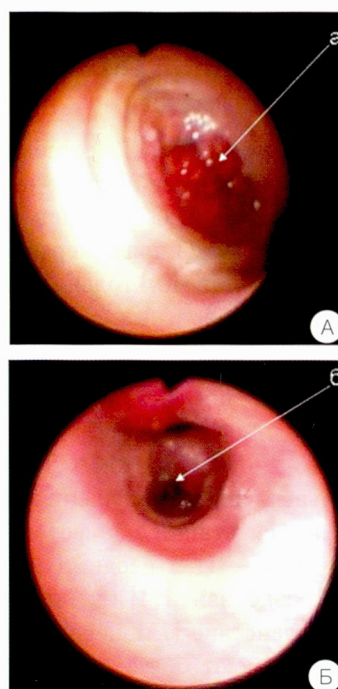


Рис. 9 А, Б эндофото. Состояние просветов бронхов в настоящее время: А – разрастание ткани в культе правого главного бронха; Б – редуцированная опухолевая ткань в просветах долевых и сегментарных бронхов левого легкого

ОБСУЖДЕНИЕ

Фотодинамическая терапия (ФДТ) в клинической практике нашей страны применяется относительно недавно. Методика основана на избирательном накоплении опухолевыми клетками введенного внутривенно фотосенсибилизатора порфиринового или хлоринового ряда с последующей его активизацией посредством лазерного излучения. После накопления фотосенсибилизатора проводят облучение патологической ткани лазером с определенной длиной волны. Это приводит к образованию в опухолевых клетках токсических метаболитов кислорода, вызывающих гибель клеток самой опухоли (прямой эффект) и эндотелиальных клеток сосудов, кровоснабжающих опухоль (опосредованный эффект). При этом возникает эффект разрушения клеточных мембран, некроз и редукция опухолевой ткани. Активизация фотосенсибилизаторов возникает в результате воздействия на зону опухолевого роста лазерного излучения определенной длины волны, тропной введенному препарату.

Впервые метод ФДТ после экспериментальных исследований и преклинических испытаний применил Н. Kato [1] в 1980 году для лечения пациента с ранним центральным раком легкого, который отказался от хирургического лечения. Позднее эту методику с подобной же целью использовали Lam S. et Haussinger K. [2]. K. Furukava et al. [3] опубликовали оптимистические результаты, свидетельствующие о полной ремиссии центрального рака легкого более чем у 90% пациентов с опухолью менее 1 см в диаметре. Однако через 5 лет почти у 60% из этих больных был зарегистрирован рецидив заболевания.

К сожалению, диагностика злокачественных опухолей на ранних стадиях в нашей стране нечаста. Так Н.А. Яицкий, В.А. Герасин, С.В. Орлов и соавт. [4] смогли воспользоваться ФДТ при поверхностной форме роста опухоли (cancer in situ) только у одного из 20 леченных этим способом больных.

Более часто встречаются сообщения об использовании ФДТ в поздней стадии рака легкого с целью восстановления проходимости дыхательных путей при их окклюзии опухолью [5]. При этом ФДТ используют как самостоятельный метод разрушения патологической ткани, так и в сочетании с ее фотодеструкцией высокоэнергетическим ИАГ-неодимовым лазером [6, 7, 8, 10], электроэксцизией [4] или брахиотерапией [9]. К тому же воздействие ИАГ-неодимового лазера и электроэксцизия имеют более выраженный непосредственный эффект, направленный на быстрое восстановление проходимости дыхательных путей, в то время как действие ФДТ несколько отсрочено, что позволяет применять комбинацию этих методов –

первоначально выполняя удаление экзофитной части опухоли с последующей ФДТ [10].

Мы согласны с доктором К. Moghissi [4], что наряду с использованием ФДТ при ранней стадии рака можно выделить 3 основных группы больных, нуждающихся в применении этой методики:

- 1) пациенты, которым по тяжести общего состояния хирургическое лечение невозможно;
- 2) неоднократный рецидив опухолевого роста;
- 3) пациенты с первично множественным ростом опухоли.

Представленный нами случай демонстрирует возможности современных методов лечения при сложном сочетании ряда факторов тяжелого заболевания – рецидиве опухоли, метакронном росте злокачественной опухоли, вызвавшем выраженное нарушение проходимости дыхательных путей и тяжелую дыхательную недостаточность в сочетании с тяжелым поражением сердца. Основной причиной применения ФДТ было отсутствие возможности использования других методов лечения.

Применение высокоэнергетического лазера с помощью деструкции патологической ткани позволило за короткое время восстановить проходимость крупных дыхательных путей, что ликвидировало состояние острой дыхательной недостаточности. Последующие сеансы ФДТ создали возможности для значительной постепенной редукции опухоли в отделах трахеобронхиального дерева, труднодоступных для прямого воздействия лазерного излучения, создали условия для адекватной вентиляции легкого и позволили сохранить успех на протяжении достаточно длительного времени. К тому же проведение повторных сеансов ФДТ, создав условия для сдерживания опухолевого роста, не вызвало каких-либо осложнений и легко переносилось пациенткой.

Положительные результаты этого метода в описанном нами случае показывают, что использование новых высокотехнологичных методик лечения могут привести к успеху, казалось бы, при безнадежном состоянии пациента, ранее обреченного на быструю мучительную смерть. Без сомнения, при появлении новых методов лечения рака легкого они должны быть использованы для борьбы с этим тяжелым видом патологии. Однако необходимо тщательно взвешивать все их особенности и определять стандартные показания к применению. Следует установить, в каких ситуациях ФДТ может быть методом выбора, в каких – единственным способом лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данное наблюдение может быть примером успешного сочетания лазерных методов лечения, включающих восстановление проходимости дыхательных путей деструктивным воздействием высокоэнергетического лазерного излучения с последующей фотодинамической терапией при лечении неоперабельных опухолей трахеи и крупных бронхов. Данная методика создает возможности значительно продления срока жизни больного и улучшения ее качества в то время, когда возможности других способов лечения уже исчерпаны. К тому же возможности повторных сеансов ФДТ, создающих условия для сдерживания роста опухоли, являются значительным преимуществом перед химио- и лучевой терапией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kato H. Photodynamic therapy for lung cancer - A review of 19 years experience. *J Photochem Photobiol B Biol* 1998; 42:96–99.
2. Lam S, Haussinger K, Leroy M, Sutedja T, Huber RM. Photodynamic therapy (PDT) with photofrin, a treatment with curative potential for early-stage superficial lung cancer (abstract). *Proceedings of the 34th annual meeting of the American Society of Clinical Oncology*, 16–19 May 1998, Los Angeles, CA, USA.
3. Furukawa K., Kato H., Konaka C. et al. Lokally recurrent central-type early stage lung cancer < 1cm in diameter after complete remission by fotodynamic therapy. *Chest*. -2005. -Vol. 128. -P.3269-541`.
3. Н.А. Яицкий, В.А. Герасин, С.В. Орлов, А.Б. Бутенко, В.П. Молдцова, А.В. Деревянко, Л.В. Стельмах, М.А. Уртенкова, А.В. Герасин // Фотодинамическая терапия в лечении рака легкого // Вестник хирургии. – 2010. – С.31–34.
4. Moghissi K, Dixon K. Is bronchoscopic photodynamic therapy a therapeutic option in lung cancer? *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol.22 – P. 535–541
5. Dougherty TJ, Kaufman JE, Goldfarb A, Weishaupt KR, Bouyle DG, Mittleman A. Photoradiation for the treatment of malignant tumours. *Cancer Res* 1978; 38: 2628–2635.
6. Moghissi K, Dixon K, Parsons RJ. Controlled trial of NdYAG laser versus Photodynamic therapy for advanced malignant bronchial obstruction. *Lasers Med Sci* 1993; 8: 269–273.
7. Weiman TJ, Diaz-Jimenez JP, Moghissi K, et al. Photodynamic therapy (PDT) with photofrin is effective in the palliation of obstructive endobronchial lung cancer: results of two randomised trials (abstract). *Proceedings of the 34th annual meeting of the American Society of Clinical Oncology*, 16–19 May 1998, Los Angeles, CA, USA.
8. Diaz-Jimenez JP, Martinez-Ballarin JE, Llunell A, Farrero E, Rodriguez A, Castro MJ. Efficacy and safety of photodynamic therapy versus Nd-YAG laser resection in NSCLC with airway obstruction. *Eur Respir J* 1999; 14: 800–805.
9. Freitag L., Ernst A., Thomas M. et al. Sequential photodynamic therapy and (PDT) highdose brachytherapy for endobronchial tumour control in patients with limited bronchogenic carcinoma // *Thorax*. – 2004. – Vol.59. – P.790–793.
10. Moghissi K, Dixon K, Hudson E, Stringer M, Brown S. Endoscopic laser therapy in magnant tracheo bronchial obstruction using sequential NdYAG laser and photodynamic therapy. *Thorax* 1997; 52: 281–283.

КОНТАКТЫ

Шафировский Борис Бенционович – д.м.н.,
профессор, кафедра хирургических болезней № 2
с курсом малоинвазивной хирургии, эндоскопии
и лазерных медицинских технологий ФПК
СПГМА им И.И. Мечникова
E-mail: bbsh@rambler.ru