

Мультимодальная бронхоскопическая диагностика и эндобронхиальное лечение при раннем центральном раке легкого

В.В. Соколов, Л.В. Телегина, А.А. Гладышев, О.В. Пикин

ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, Москва, Россия

С 1984 по 2013 год в ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ накоплен самый большой в России опыт по эндоскопической диагностике и лечению больных ранним центральным раком легкого (РЦРЛ): у 125 больных проведена комплексная диагностика и эндоскопическое удаление 172 очагов плоскоклеточного рака слизистой оболочки трахеобронхиального дерева. Полная регрессия РЦРЛ после эндобронхиального лечения составила 90–100 %.

За период с 1984 по 2013 год в ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ накоплен самый большой в России клинический опыт по эндоскопической диагностике и лечению больных ранним центральным раком легкого (РЦРЛ): у 125 больных проведена комплексная диагностика и эндоскопическое удаление 172 очагов плоскоклеточного рака слизистой оболочки трахеобронхиального дерева. В 84 % случаев РЦРЛ был проявлением первично множественного рака легких и других органов. Значительных различий в частоте поражения бронхов правого и левого легкого не выявлено (57 и 43 % соответственно).

Разработан комплекс эндоскопических мультимодальных диагностических исследований для поиска, выявления и верификации скрытых, ранних форм ЦРЛ, который включает: видеоэндоскопию в белом свете, аутофлуоресцентную, 5ALA-индуцированную флуоресцентную (PDD-PhotoDynamic Diagnosis) и узкоспектральную (NBI-Narrow Band Imaging) бронхоскопию, локальную флуоресцентную спектроскопию (LFS-Local Fluorescence Spectroscopy), адаптивную цифровую эндоскопическую спектроскопию с оценкой индекса гемоглобина (iHb-index Hemoglobin), иммуноцито- и гистохимическое (MUC1, Trp53, VEGF и др.) исследования.

Преинвазивный ЦРЛ при бронхоскопическом исследовании в белом свете может быть скрытым или выглядеть в виде небольшого локального утолщения слизистой оболочки с потерей прозрачности и нечетким или усиленным сосудистым рисунком. Для микроинвазивного и малого инвазивного ЦРЛ характерны три основных макроскопические формы роста: поверхностная (стелющаяся), узелковая и полиповидная.

1. ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЦЕНТРАЛЬНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Рак легкого (РЛ) – наиболее распространенное в мировой популяции злокачественное новообразование, которое стабильно занимает 1-е место. По данным Международного агентства по изучению рака, в мире ежегодно диагностируют более 1 млн новых случаев РЛ [1, 2]. В то же время ранний ЦРЛ стадии 0 (карцинома in situ и микроинвазивный рак) выявляется только у 0,44 % [3, 4]; первично-множественный синхронный или метакронный ранний ЦРЛ – у 0,5–10 %, а скрытый ЦРЛ в группе повышенного риска – у 11,4 % обследованных пациентов [5, 6].

Таким образом, остается актуальным вопрос об улучшении диагностики ЦРЛ легкого на самых ранних фазах его развития, когда наиболее эффективны современные методы лечения [7, 8, 9].

Наряду с профессиональной вредностью и неблагоприятными экологическими условиями, в первую очередь в промышленно развитых странах, одними из ведущих факторов риска развития РЛ являются многолетний стаж курения и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ): в настоящее время в мире насчитывается 1,5 млрд злостных курильщиков и 11 млн лиц, страдающих ХОБЛ в России [10].

Несмотря на совершенствование методов лечения, на протяжении нескольких десятилетий в мире сохраняется неутешительный прогноз для лиц, заболевших РЛ: менее 15 % больных живут 5 и более лет после установления диагноза. По-прежнему отдаленные результаты при использовании различных методов лечения РЛ в значительной мере сохраняют зависи-

мость от стадии опухолевого процесса на момент выявления заболевания [11]. Наиболее благоприятными для излечения являются самые начальные стадии развития ЦРЛ, когда еще нет метастазирования или его вероятность невысокая [12]. Совершенствование и широкое использование в последние годы профилактических программ и совершенствование диагностических методов исследования позволило значительно повысить частоту выявления ранних форм периферического рака легкого и практически не повлияло на диагностику скрытых, ранних, рентгеногегативных форм ЦРЛ.

Включение в программы скрининга РЛ исследования молекулярных и генетических биомаркеров, применение новых высокоинформативных методов уточняющей диагностики, таких как иммуноцито- и гистохимическое исследования, низкодозная спиральная и позитрон-эмиссионная компьютерная томографии органов грудной клетки, а также новые методики бронховидеоскопии, существенно повысило возможности стандартных методов диагностики РЦРЛ [13, 14, 15].

История развития методов эндоскопической диагностики скрытых форм раннего ЦРЛ начинается с 1951 года, когда G. Рарапосолаоу, основываясь на опыте диагностики раннего рака шейки матки, предложил метод цитологического исследования мокроты для выявления в группах риска развития РЛ очагов cancer in situ слизистой оболочки бронхов [16]. В 1967 F.G. Pearson разработал и впервые применил в клинике методику диагностической бронхоскопии для выявления скрытых очагов раннего рака бронхов после обнаружения в мокроте атипических клеток [17]. В дальнейшем эндоскопическая аппаратура и методика диагностики были значительно усовершенствованы. Так, в 1979 году D.R. Doiron, A.E. Profio впервые применили метод флуоресцентной бронхоскопии с производным гематопорфирина [18], а в 1991 году G.C. Hung и S. Lam заложили основы аутофлуоресцентной и 5-ALA индуцированной флуоресцентной бронхоскопии, получивших развитие в работах R. Baumgartner, K. Hauzinger и H. Kato (1992, 2006) [19]. Флуоресцентная бронхоскопия с экзогенными фотосенсибилизаторами (HPD, фотофрин II, фотогем, фотосенс, лазерфрин и др.) как самостоятельный метод ранней диагностики ЦРЛ не получила широкого распространения из-за высокой стоимости препаратов, замедленной кинетики их выведения и длительной кожной фототоксичности [20].

Очаги тяжелой дисплазии и рака in situ слизистой оболочки бронхов, как правило, имеют незначительные размеры (от 1 до 10 мм по плоскости и 200–300 мкм по толщине), и возможность их обнаружения при стандартной бронхоскопии в белом свете составляет около 36–40%. Результаты многоцентровых клини-

ческих исследований показали, что при комбинации стандартной и флуоресцентной бронхоскопии частота диагностики раннего ЦРЛ повышается до 80% [21].

Современные методы эндоскопической диагностики злокачественных опухолей позволяют переходить от выявления и оценки макроскопических признаков опухолевого поражения к разработке микроскопической семиотики предраковых состояний и раннего рака с оценкой микроструктурных изменений покровного эпителия слизистой оболочки, особенностей оптической спектральной характеристики, аномалий капиллярной сети слизистой и подслизистого слоев, особенностей метаболизма, оксигенации и пролиферативной активности в зоне неоплазии.

В ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ применяется несколько методик бронхоскопической диагностики раннего ЦРЛ:

- бронховидеоскопия в белом свете с высоким разрешением (WLI+HD);
- узкоспектральная бронховидеоскопия (NBI);
- аутофлуоресцентная бронховидеоскопия (AFI);
- аласенс (5-ALA) – индуцированная флуоресцентная бронхоскопия (PDD);
- локальная флуоресцентная спектроскопия (LFS);
- адаптивная цифровая эндоскопическая спектроскопия с оценкой индекса гемоглобина (iHb); эндобронхиальная ультрасонография с тонкоигольной пункцией внутригрудных лимфоузлов (EBUS+TBNA) [22].

Бронховидеоскопы для осмотра в белом свете с высоким разрешением (WLI+HD) были созданы в 2005–2007 гг. и позволили визуализировать эндоскопическое изображение вдвое более четко (1920x1080 точек на дюйм), чем при эндоскопии стандартного разрешения (720x576 точек на дюйм) (рис. 1).

Технология узкоспектральной эндоскопии NBI была разработана и внедрена в клинику в 2005 году. Ее принцип состоит в элиминации из испускаемого источ-

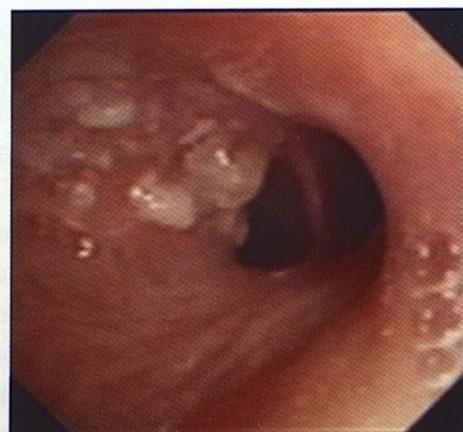


Рис. 1. Ранний центральный рак верхней доли правого легкого (B2). Бронховидеоскопия в белом свете (WLI)

ником света красной спектральной составляющей и эндоскопического осмотра слизистой оболочки в синезеленой части спектра, соответствующей пикам поглощения света гемоглобином. В зеленой части спектра визуализируются вены подслизистого слоя, а в синем свете определяются капилляры слизистой оболочки. Применение NBI-бронховидеоскопии позволило оценивать архитектуру слизистой оболочки и капиллярную сеть бронхиального дерева (рис. 2).

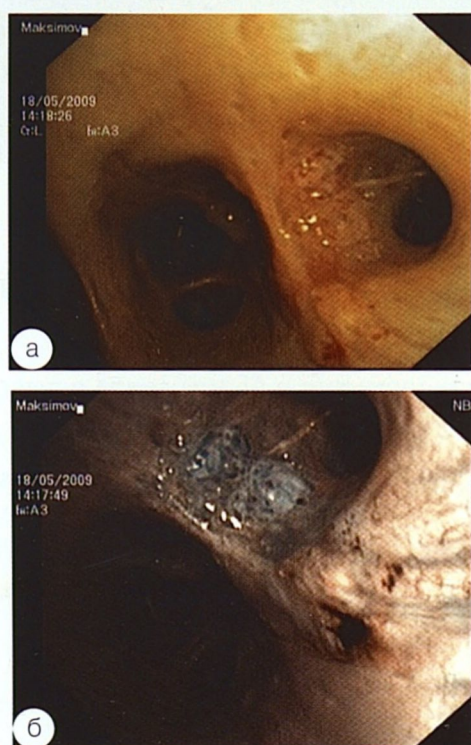


Рис. 2. Ранний центральный рак нижней доли правого легкого (B6): а – эндоскопия в белом свете (WLI); б – эндоскопия в режиме NBI (расширенные капиллярные петли опухоли B6, усиленный сосудистый рисунок слизистой оболочки в устье B6)

Флуоресцентная бронхоскопическая диагностика основана на различиях в интенсивности и спектральном составе эндогенной аутофлуоресценции здоровой и опухолевой тканей при возбуждении лазерным излучением в ультрафиолетовом и видимом диапазонах спектра (350–700 нм), а также на избирательности накопления экзогенных и индуцированных эндогенных фотосенсибилизаторов в ткани злокачественного новообразования и возможности его обнаружения по характерной флуоресценции (рис. 3).

Первое клиническое наблюдение аутофлуоресценции злокачественной опухоли человека в красной области спектра впервые было сделано Policard в 1924 году [23]. Наиболее значительные успехи были достигнуты группами A. Profio с соавт. (США) [24] и S. Lam с соавт. (Канада) [25, 26], K. Nauzinger и R. Baumgartner с соавт. (Германия) в разработке методов аутофлуоресцентной и 5-ALA индуцированной флуоресцентной (фотодинамической) диагностики раннего ЦРЛ. В результате сотрудничества указанных научных групп с ведущими производителями эндоскопической техники (фирмы Karl Storz, Германия; Olympus, Япония;

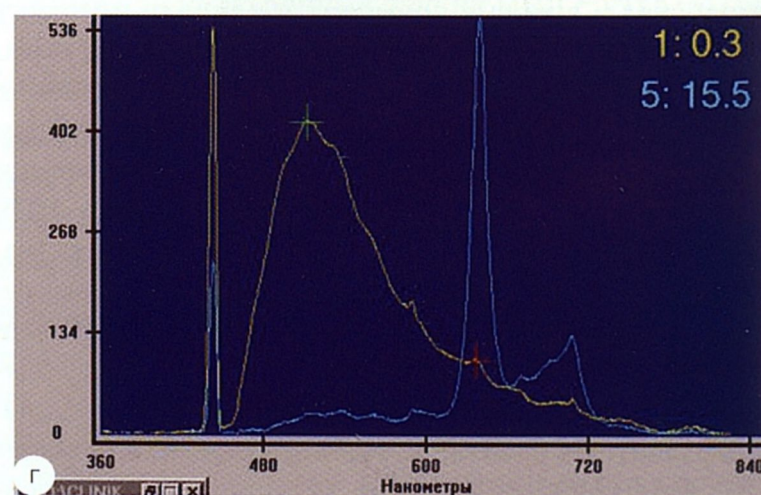
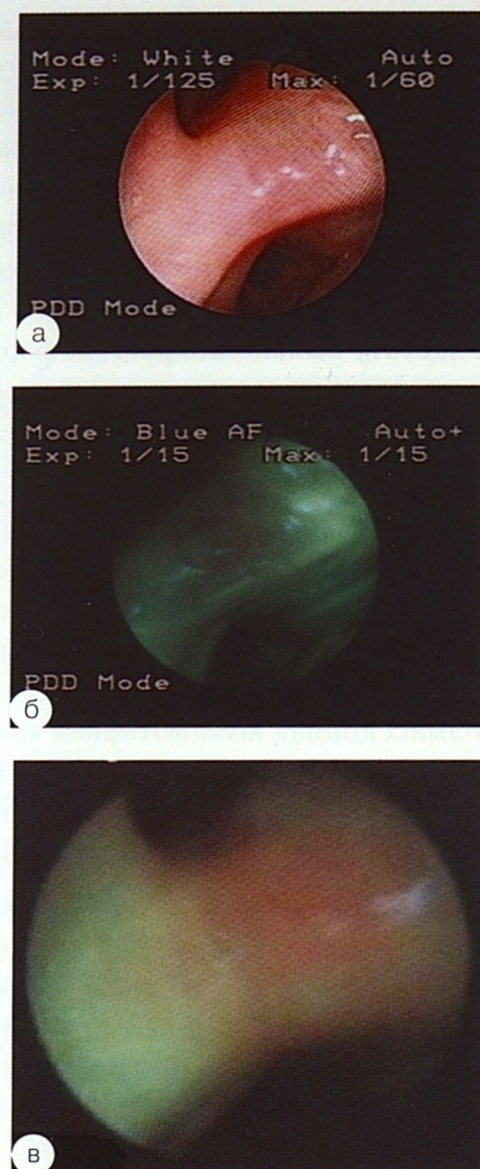


Рис. 3. Ранний центральный рак верхней доли правого легкого (шпора верхнедолевого бронха): а – эндоскопия в белом свете (WLI); б – эндоскопия в режиме аутофлуоресценции (AFI – эффект «темного пятна» в зоне опухолевого поражения); в – эндоскопия в режиме аласенс-индуцированной флуоресценции (PDD – красное свечение протопорфирина IX в зоне опухолевого поражения); г – локальная флуоресцентная спектроскопия в зоне опухоли (LFS – падение собственной флуоресценции в зоне опухоли)

Pentax, Япония; Wolf, Германия и Xillix, Канада) было разработано несколько моделей флуоресцентных эндоскопов, клинические испытания которых начались с середины 90-х годов в медицинских центрах США, Канады, Европы и Азии.

В ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ в 1992–2000 годах, совместно с сотрудниками института общей физики РАН (проф. Смирнов В.В., СНС Булгакова Н.Н., СНС Фабелинский В.Э.) разработан и применен в клинике метод комплексного флуоресцентного бронхоскопического исследования (AFI, PDD, LFS) для поиска и выявления скрытых ранних форм предрака и раннего ЦРЛ [27] (рис. 3г).

В 2010 году компанией «Olympus Medical» были представлены видеоэндоскопы, оснащенные функцией адаптивной цифровой спектроскопии iHb (index Hemoglobin). Данная технология основана на оценке уровня сигнала красного, зеленого и синего спектра на бронхоскопическом изображении. Это позволяет косвенно оценить содержание гемоглобина в исследуемых участках слизистой оболочки. При этом более насыщенные гемоглобином участки слизистой оболочки (соответствующие очагам усиленной плотности капиллярной сети) отображаются как ярко-красные «горячие» зоны, в то время как менее насыщенные окрашиваются в зеленые, синие и желтые тона. Спектроскопия iHb позволяет на построенной цветовой карте оценить границы участка слизистой оболочки с повышенным содержанием гемоглобина и точно определить зоны опухолевой инфильтрации и неоангиогенеза (рис. 4).

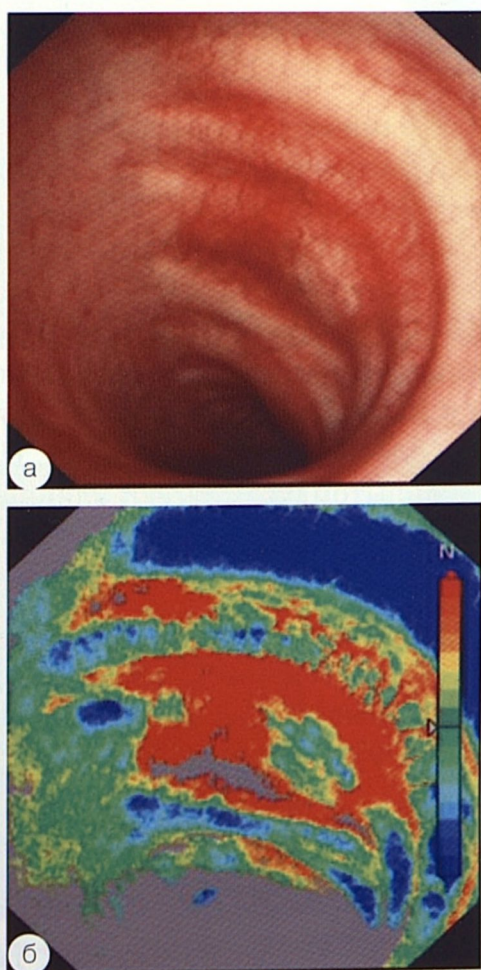


Рис. 4. Ранний рак трахеи: а – эндосфото в белом свете (WLI); б – эндосфото в режиме адаптивной цифровой спектроскопии iHb (index Hemoglobin)

Таким образом, при РЦРЛ iHb-бронховидеоскопия позволяет решить принципиальную задачу – определять границы опухолевого поражения и плотность сосудистой сети в соответствии с зоной ангионеоплазии.

ВНУТРИПРОСВЕТНАЯ ЭНДОБРОНХИАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ И ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РАННЕМ ЦРЛ

Основным методом радикального лечения пациентов с ранним инвазивным ЦРЛ по-прежнему остается хирургическая операция. Стандартом объема операции является лобэктомия, реже — билобэктомия и пневмонэктомия. В случаях ограничения функциональных резервов легких используются сублобарная резекция легкого, бронхопластические операции, изучаются возможности видеоассистированной сегментэктомии [28].

При ЦРЛ стадии T1N0M0 стандартное хирургическое лечение дает 5-летнюю выживаемость до 80 %. При carcinoma in situ 5-летняя выживаемость увеличивается до 90 %. По данным Y. Saito et al. (2001), при стандартном хирургическом лечении рентгено-негативного ЦРЛ 5-летняя выживаемость составила 93,5 % [29].

Однако далеко не всем пациентам с ранним ЦРЛ можно выполнить хирургическое лечение. По данным McGarry R C. и соавт. (2002), около 20–50% пациентов с ранним РЦРЛ являются по соматическому статусу неоперабельными и подвергаются лучевой терапии (ЛТ) или не лечатся вообще [30]. A.R. Jazieh и соавт. (2002) указывают, что из 551 больного ранним ЦРЛ в возрасте более 65 лет 17,4% были признаны неоперабельными и им проводилась ЛТ или ХТ. Медиана выживаемости в хирургической группе составила 45,5 мес., а в нехирургической группе – 12 мес. [31].

К наиболее щадящим и перспективным методам лечения больных ранним ЦРЛ относятся различные варианты эндобронхиальной хирургии и терапии. Следует отметить, что эндоскопические методы позволяют удалять первичную опухоль и не предусматривают противоопухолевого воздействия на зону регионарного метастазирования. Это, по мнению ряда клиницистов-онкологов, ставит под сомнение радикальность данного вида лечения [32].

Однако накапливаемый клинический опыт во многих странах мира, совершенствование методов диагностики и эндоскопического лечения указывают на то, что этот вид функционально-щадящего и органосохраняющего лечения все шире начинает использоваться в клинике и становится для пациентов с высоким риском хирургического лечения методом выбора [33].

Внутрипросветное эндобронхиальное лечение, как альтернатива открытой хирургической операции, может быть применено при внутриэпителиальном раке бронха (стадия 0, TisN0M0). При раннем инвазивном ЦРЛ, стадии I (T1N0M0) эндоскопическое лечение является методом выбора при отказе в хирургическом лечении из-за преклонного возраста пациента, тяжелой сопутствующей патологии или полиорганной недостаточности, а также в случае функциональной неоперабельности РЛ или при первично-множественном характере опухолевого процесса [34].

Для эндобронхиального лечения разработано и применяют несколько методов удаления раннего ЦРЛ:

- лазерная (Nd:YAG, Ho, Ar) термодеструкция;
- криодеструкция;
- высокочастотная электрокоагуляция;
- аргонплазменная коагуляция;
- фотодинамическая терапия.

Основываясь на данных современных методов эндоскопической, лучевой и ультразвуковой диагностики стало возможным установление с высокой достоверностью эндоскопических критериев раннего ЦРЛ [35, 36, 37].

К настоящему времени детально разработаны критерии отбора больных ранним ЦРЛ для того или иного вида эндобронхиального лечения. К общим показаниям относятся: 1) плоскоклеточный тип рака; 2) рентгеногегативная опухоль бронха с эндобронхиальным компонентом (по данным КТ, МРТ); 3) отсутствие признаков опухолевой инвазии фиброзно-хрящевого слоя стенки бронха (по данным эндосонографии, КТ); 4) локализация опухоли в трахеобронхиальном дереве – в трахее, главном, долевым, сегментарном или субсегментарном бронхе; 5) доступность опухоли для эндоскопического осмотра и лечебных манипуляций; 6) поверхностный тип роста опухоли размером до 1 см; 7) узелковый и полиповидный рост и размер опухоли до 0,5 см; 8) отсутствие признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов; 9) отказ в хирургическом и традиционном консервативном лечении – функциональная неоперабельность и тяжелые сопутствующие соматические заболевания; 10) первично-множественный метакронный второй, третий и т.д. ранних ЦРЛ.

При выборе метода эндобронхиального лечения раннего ЦРЛ важным является высокая точность в оценке реальных размеров первичной опухоли, глубины ее инвазии в стенку бронха и исключение явного или скрытого метастазирования. По мнению большинства исследователей, даже для очень опытного врача-бронхолога остается затруднительным установление

истинных границ преинвазивного и раннего инвазивного ЦРЛ. Правильный диагноз преинвазивного и раннего инвазивного ЦРЛ, по данным бронхоскопии, удается установить в 74% наблюдений [38].

Наиболее важным фактором, определяющим эффект эндобронхиального лечения и благоприятный прогноз заболевания, является отсутствие явных или скрытых метастазов в лимфатических узлах локально-регионарной зоны. Многочисленные морфологические исследования операционных препаратов выявили выраженную зависимость частоты метастазирования от размера и формы роста первичного немелкоклеточного раннего ЦРЛ. Так, по данным N. Nagamoto, у 19 оперированных больных при *carcinoma in situ* слизистой оболочки бронха ни в одном случае не было выявлено метастазов в удаленных лимфатических узлах. Не выявлено метастазов и при поверхностном микроинвазивном плоскоклеточном ЦРЛ диаметром до 2 см. При опухолях слизистой оболочки бронха диаметром более 2 см, метастазы обнаружены в 24% [39]. Н. Nakamura считает, что при размере первичной опухоли раннего ЦРЛ до 8 мм метастазов нет и можно рекомендовать эндобронхиальный вариант лечения [40]. На зависимость глубины опухолевой инвазии от формы роста и размера раннего рака бронха указывает N. Praveen: при размере поверхностной формы раннего ЦРЛ до 1 см, вероятность инвазии фиброзно-хрящевого слоя не превышает 5%, а при узелковом и полиповидном типе опухоли достигает 18% – 27% [41].

Метод фотодинамической терапии (ФДТ) при раннем и местно распространенном ЦРЛ был впервые применен в США и Японии в 1978 – 1981 годах [42, 43]. С 1995 года метод ФДТ раннего ЦРЛ для широкого клинического применения официально разрешен в США (решение FDA и Национального Ракового Института США), Японии и в ряде европейских стран. В настоящее время в мире накоплен опыт лечения РЦРЛ методом ФДТ более двух тысяч больных. Наибольшим клиническим опытом располагают клиницисты в Японии, США, Англии, Швейцарии, Италии и России (ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена») [44, 45, 46, 47].

Полученные разными авторами результаты эндоскопического лечения больных с ранними формами ЦРЛ показали, что полной регрессии раннего ЦРЛ удается добиться у 65–95% больных [48, 49, 50, 51].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эндоскопическая диагностика РЦРЛ

По данным ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена», из 172 диагностированных очагов раннего ЦРЛ у 125 больных опухоль локализовалась в трахее и главном

бронхе в 3%; в одном из долевого бронхов – в 14 %; в сегментарном – в 65 %; в субсегментарном – в 18 % наблюдений. Опухоль располагалась на стенке бронха у 23 %; на гребне межбронхиальной шпоры – у 77% больных. Чаще всего (до 69 %) ранний ЦРЛ поражал слизистую оболочку бронхов верхних долей и верхушечных сегментов нижних долей обоих легких [28, 38]. Ранний ЦРЛ был единственной опухолью – у 35 больных (29 %); второй или третьей опухолью слизистой бронхов – у 88 больных (71 %). Среди этой группы метастатический ранний ЦРЛ был выявлен в 75% наблюдений, синхронный – в 25 %. Ранний ЦРЛ был рентгеноотрицательным у 96 % больных.

С 1984 по 1992 гг. бронхологическая диагностика в наших исследованиях была основана на стандартной бронхофиброскопии в белом свете (WLI) и визуальном выявлении минимальных эндоскопических признаков раннего рака.

С 1992 по 1997 гг. мы начали изучать возможности бронхофиброскопии в белом свете в комбинации с флуоресцентной диагностикой раннего ЦРЛ. Первоначально был использован метод LFS на установке «Спектр-Кластер» (ИОФ РАН, Россия). LFS в реаль-

ном времени дает возможность проводить мониторинг диагностического параметра, что значительно объективизирует бронхологическое исследование.

С 1997 г. мы начали применять комбинацию методов аутофлуоресцентной (AFI), 5-ALA индуцированной флуоресцентной бронхоскопии (PDD) и иммуноцитохимического исследования скарификатов слизистой оболочки бронхов на MUC-1.

С 2009 г. используем новую схему обследования. Это мультимодальное эндоскопическое исследование, которое включает: бронховидеоскопию в белом свете с высоким разрешением (WLI+HD) и в режиме NBI, аутофлуоресцентную бронховидеоскопию (AFI) (SAFE-3000, фирмы Pentax, Lucera, Фирма Olympus, Япония), локальную флуоресцентную спектроскопию (LFS) и метод регистрации индекса гемоглобина в тканях – iHb (Lucera, фирма Olympus) (рис. 5).

Применение мультимодальной схемы бронхоскопического исследования позволяет не только обнаруживать скрытые очаги рака трахеобронхального дерева, но и уточнять границы поражения, а также исследовать состояние окружающей слизистой оболочки.

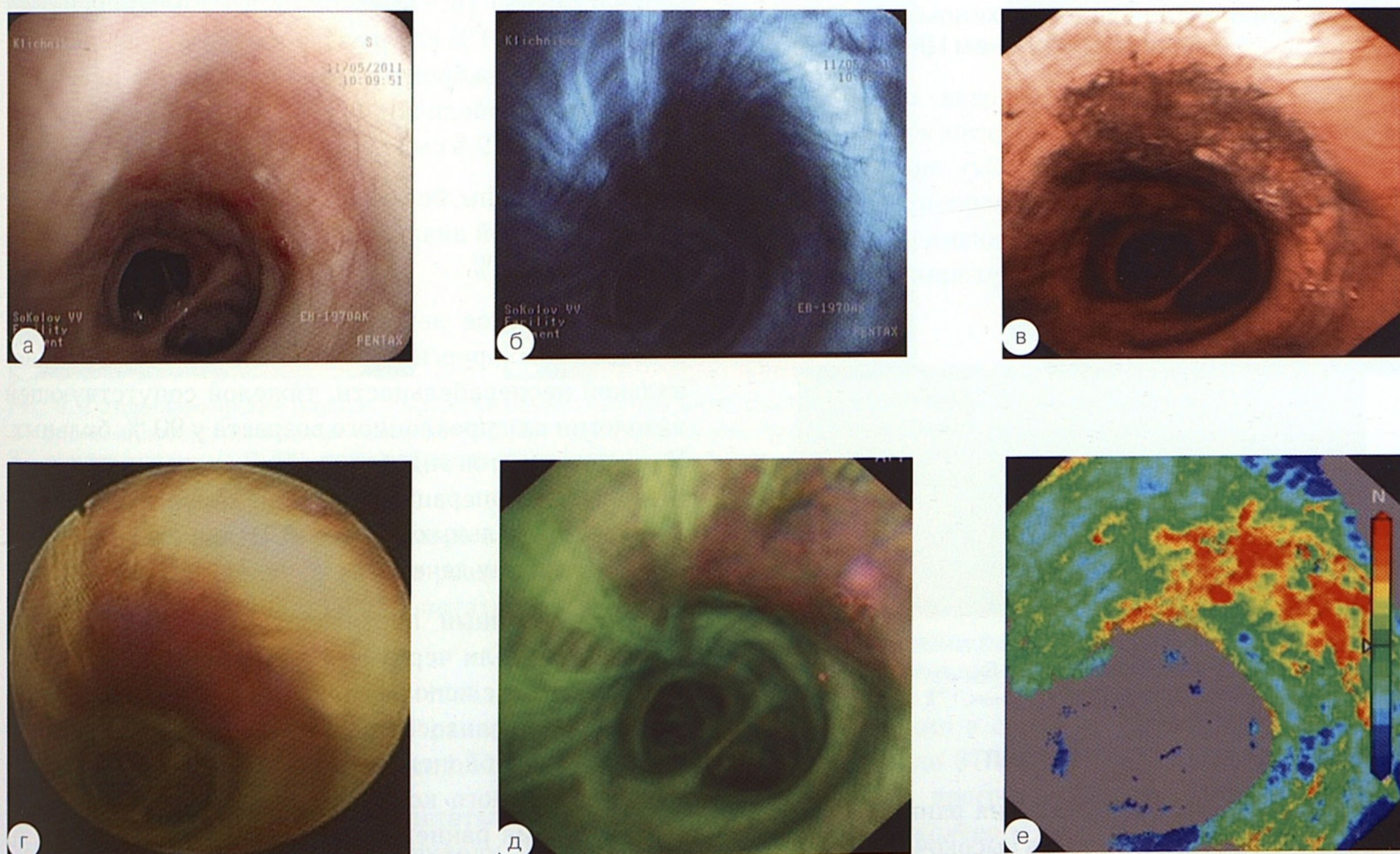


Рис.5. Диагностика раннего рака трахеи. Мультимодальное эндоскопическое исследование: а – видеоскопия в белом свете (WLI+HD); б – аутофлуоресцентное исследование (AFI-SAFE 3000); в – узкоспектральная бронховидеоскопия (NBI); г – аласенс-индуцированная бронхоскопия (PDD); д – аутофлуоресцентная бронховидеоскопия на установке Lucera (AFI-LUCERA); е – бронховидеоскопия с регистрацией индекса гемоглобина (iHb-LUCERA)

Мультимодальная эндоскопическая диагностика РЦРЛ

Поиск скрытых форм солитарного, синхронного или метасинхронного раннего ЦРЛ был проведен по схеме мультимодального бронхоскопического исследования у 208 пациентов с предварительным диагнозом: хроническая обструктивная болезнь легких – (71); посттуберкулезные изменения легких (26); центральный или периферический рак легкого (до и после лечения) – (72); рак пищевода (до и после хирургического лечения) – (19); ранний центральный рак легкого (после эндоскопического лечения) – (20).

При использовании новой схемы обследования у 47 (23,0 %) из 208 обследованных больных выявлены: плоскоклеточная метаплазия бронхиального эпителия – у 25 (12,0 %); дисплазия I–II у 12 (5,8 %); дисплазия III – у 4 (2,0 %); ранний ЦРЛ – у 6 (3,0 %).

При динамическом наблюдении в сроки от 3 до 10 мес. у 2 больных в зоне плоскоклеточной метаплазии и дисплазии, по данным эндоскопической (WLI, AFI, NBI, LFS, iHb) и иммуноцитохимической (MUC 1) диагностики, было выявлено 5 скрытых очагов раннего РЦРЛ и 2 очага рецидива РЦРЛ после эндоскопического лечения. Эффективность сочетанного применения этих методов составила 98 %.

Внутрипросветная эндобронхиальная терапия и хирургия при раннем ЦРЛ

В ФГБУ «МНИОИ им. П.А.Герцена» основными методами эндобронхиальной хирургии и удаления раннего ЦРЛ в период с 1984 по 1993 гг. являлись методы электрокоагуляции, Nd:YAG-лазерной термодеструкции, с 1993 по 2013 гг. – фотодинамическая терапия (ФДТ), аргонплазменная коагуляция и брахитерапии (рис. 6).

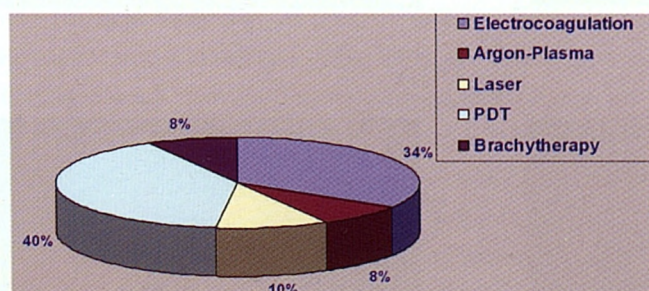


Рис. 6. Диаграмма. Методы эндобронхиального лечения раннего ЦРЛ в ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» за период с 1984 по 2013 гг. (125 больных, 172 опухоли)

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ РЦРЛ

При использовании для удаления раннего ЦРЛ у 73 больных (91 опухоль) методов высокочастотной электрокоагуляции и Nd:YAG – лазерной термодеструкции (1984 –1993) полная регрессия опухоли была достигнута в 89% наблюдений. Сроки наблюдения

составили до 15 лет. В первые три года динамического наблюдения рецидив раннего ЦРЛ был диагностирован у 17% больных. У 21% пациентов в различные сроки наблюдения был выявлен второй, третий или четвертый метасинхронный ранний ЦРЛ с поражением бронхов другой доли или другого легкого (рис. 7).

За период с 1993 по 2008 гг. ФДТ раннего ЦРЛ проведена у 48 больных (удалено 73 опухоли). В 100% наблюдений диагностирован плоскоклеточный рак. По данным стандартного рентгенологического исследования, все опухоли были рентгенонегативными и выявлены только во время бронхоскопии. В процессе уточнения распространенности опухолевого процесса при КТ легких утолщение стенки пораженного опухолью бронха определено в 5 случаях, что составило 4%. По данным КТ и УЗИ, в группе больных, отобранных для ФДТ, ни в одном случае не выявлено увеличение локально-регионарных лимфатических узлов и признаков отдаленного метастазирования.

С 2008 по 2013 гг. было проведено эндоскопическое удаление 8 очагов раннего ЦРЛ у 4 больных. Для лечения были применены методы аргонплазменной коагуляции (АПК), ФДТ и брахиреталии.

Из 172 очагов раннего ЦРЛ, подвергнутых эндоскопическому лечению, в 147 случаях опухоль имела поверхностный, в 18 – узелковый, в 7 – полиповидный типы роста. В 81% случаев ранний ЦРЛ локализовался в области межбронхиальной шпоры. Размер опухоли слизистой оболочки бронха (по плоскости) колебался от 0,5 до 2,5 см и в среднем составил 0,9 см.

У данной группы больных чувствительность метода флуоресцентной диагностики составила 97%, специфичность – 90%.

Эндоскопическое лечение было выполнено в связи с отказом в хирургическом лечении из-за функциональной неоперабельности, тяжелой сопутствующей патологии или преклонного возраста у 90% больных. У семи пациентов эндобронхиальная операция выполнена как предоперационный этап хирургического лечения, у 5-х больных (с-г in situ) – как альтернатива хирургическому лечению.

Непосредственный противоопухолевый эффект лечения оценивали через 3–4 нед. после эндоскопического лечения с использованием стандартной и флуоресцентной бронхоскопии, КТ и морфологического исследования биопсийного материала. По результатам контрольного комплексного исследования, полная регрессия раннего ЦРЛ констатирована в 90% случаев (152 из 170 опухолей).

Частота полной регрессии имела прямую зависимость от размера и формы роста опухоли. При поверхностно-инфильтративном типе роста опухоли полная регрес-

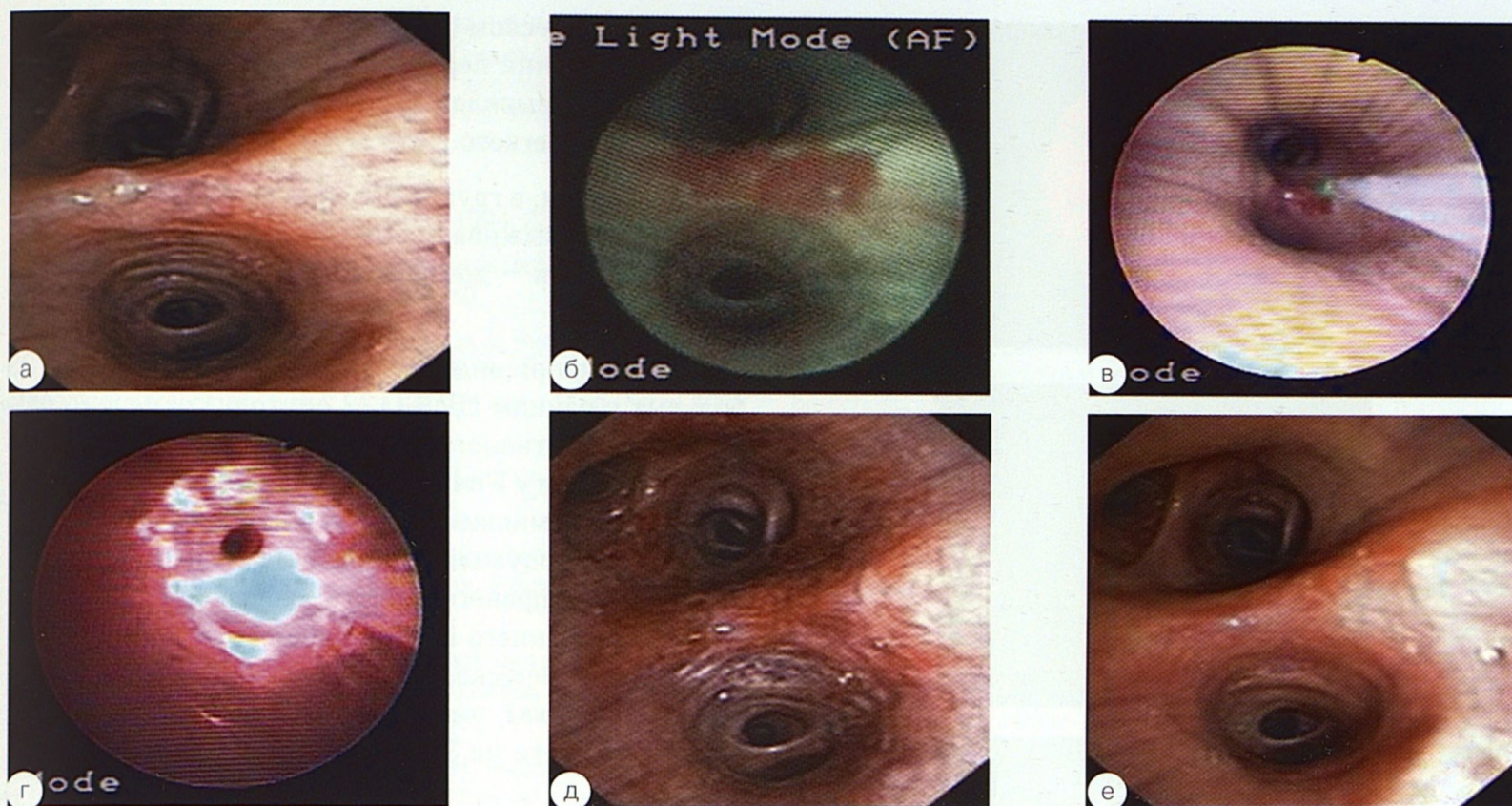


Рис. 7. Фотодинамическая терапия (Фотодитазин) раннего центрального рака средней доли правого легкого (шпора среднедолевого бронха): а – эндоскопия в белом свете (WLI – поверхностная форма плоскоклеточного рака слизистой оболочки сегментарного бронха до лечения); б – эндоскопия в режиме флуоресценции с препаратом радахлорин (красное свечение опухоли на зеленом фоне нормальной слизистой оболочки); в – установка световода для сеанса ФДТ; г – сеанс ФДТ (лазерное излучение с длиной волны 662 нм); д – непосредственный эффект ФДТ (геморрагический некроз); е – полная регрессия опухоли бронха через 3 мес., общий срок наблюдения в клинической ремиссии – 3 года.

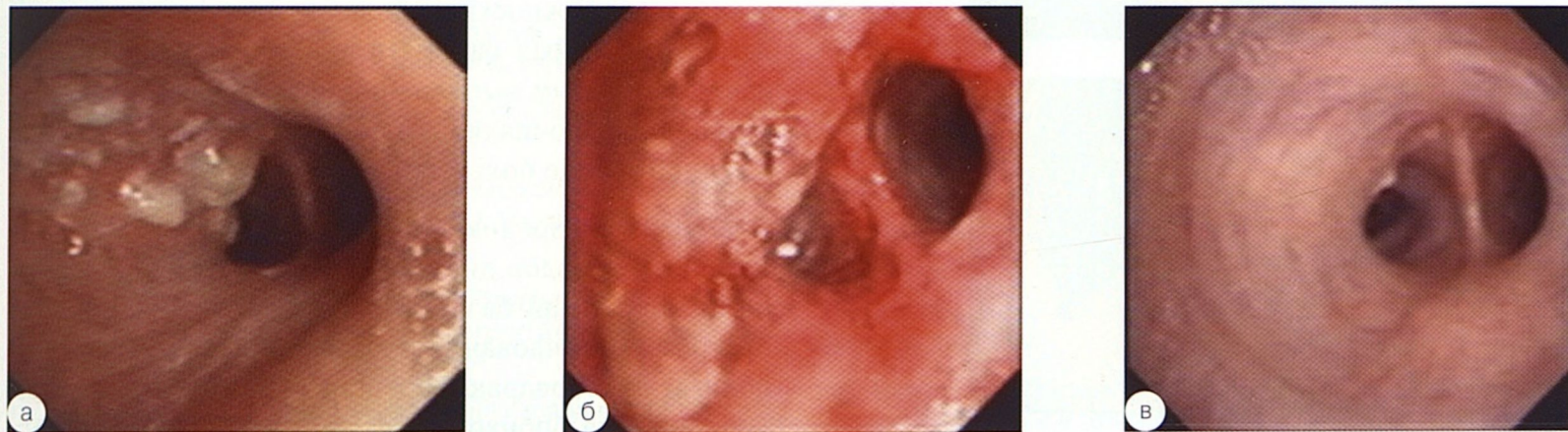


Рис. 8. Фотодинамическая терапия (Фотогем) раннего центрального рака верхней доли правого легкого (B2): а – бронховидеоскопия в белом свете до ФДТ; б – геморрагический бронхит через 3 дня после лечения; в – полная регрессия РЦРЛ, срок наблюдения клинической ремиссии – 5 лет

сия (ПР) раннего ЦРЛ при размере опухоли до 1 см получена в 100 % случаев. При размере опухоли от 1,1 до 1,5 см ПР раннего ЦРЛ констатирована в 67 % наблюдений.

При узелковом и полиповидном типах роста опухоли при размере опухоли до 0,5 см ПР раннего ЦРЛ достигнута в 100 %, при размере от 0,6 до 1,5 см – в 75 %.

Ближайшие и отделенные результаты изучены у 103 больных с полной регрессией опухоли. До 1 года наблюдались – 3; от 1 до 2 лет – 7; от 2 до 3 лет – 21; от 3 до 5 лет – 36; от 5 до 15 лет – 32; более 15 лет – 4 больных.

Рецидив опухоли в зоне лечения выявлен в 17 % наблюдений (20 больных). У 11 из 20 больных с успехом было проведено повторное эндобронхиальное лечение, у 2 пациентов – брахитерапия, у 7 – стандартное хирургическое лечение.

При наблюдении в сроки от 1 года до 10 лет из 125 больных умерли 37. У 26 из 37 пациентов причиной смерти было прогрессирование первично множественного опухолевого процесса, а 11 больных умерли от прогрессирования сопутствующей патологии: ишемическая болезнь сердца (10); цирроз печени (1).

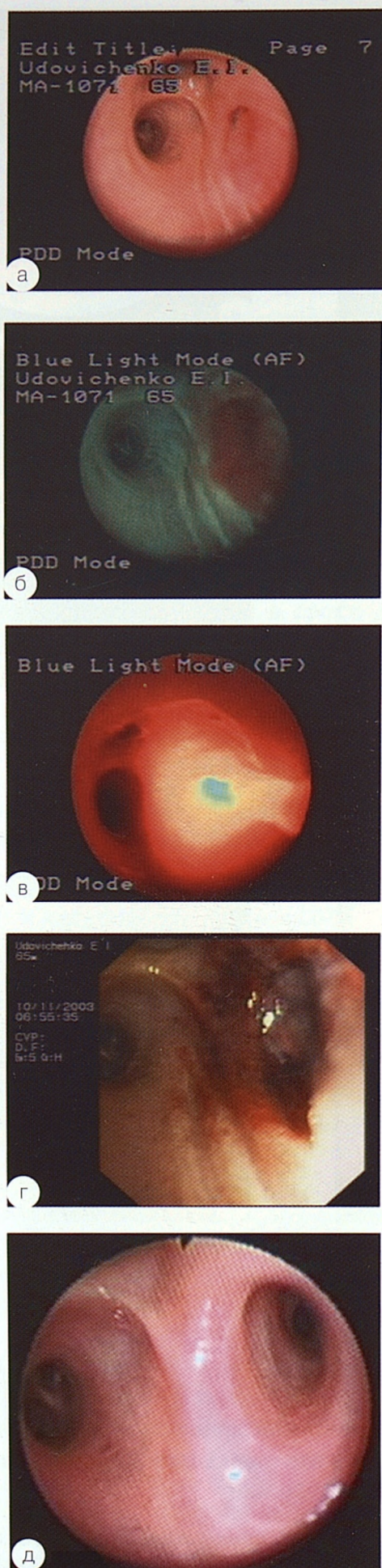


Рис. 9. Фотодинамическая терапия (Радахлорин) раннего центрального рака верхней доли правого легкого (В2): а – бронховидеоскопия в белом свете – опухоль В 2 до ФДТ; б – флуоресцентная бронховидеоскопия – опухоль В 2 до ФДТ; в – сеанс ФДТ; г – седьмые сутки после ФДТ; д – полная резорбция первичной опухоли, срок наблюдения – 7 лет

При динамическом наблюдении после эндоскопического удаления первого раннего ЦРЛ у 26 (21 %) больных был выявлен второй синхронной или метакронный рак легкого.

Таким образом, в группе больных ранним ЦРЛ в среднем 5-летняя выживаемость составила $60 \pm 12\%$. Сроки наблюдения – до 20 лет, медиана выживаемости – 6,5 лет.

Из осложнений эндобронхиального лечения у 125 больных с ранним ЦРЛ (172 опухоли) отмечено развитие обструктивного пневмонита – у 3 и рубцового стеноза бронха у 5 пациентов. Один больной с диагнозом первично-множественный рак обоих легких (три метакронных опухоли – состояние после лобэктомии верхней доли правого легкого, эндоскопической операции и ЛТ раннего ЦРЛ верхней доли левого легкого и эндоскопического лечения раннего рака левого главного бронха), умер от острой сердечно-легочной недостаточности на 3 сутки после ФДТ третьей опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие и совершенствование высокоточных спектрально-оптических, флуоресцентных и лазерных эндоскопических технологий значительно повышает возможность выявления центрального рака легкого на самых ранних стадиях развития, что делает возможным выполнение органосохраняющего и функционально-щадящего эндоскопического лечения в данной группе больных.

Благодаря внедрению в клинику новых высокотехнологичных методов диагностики раннего ЦРЛ, создана материальная база для качественного изменения программ обследования и выявления скрытых очагов облигатного предрака, преинвазивного и микроинвазивного рака бронхов на стадии их бессимптомного развития или протекающих под маской хронического заболевания легких.

Повышение качества ранней диагностики ЦРЛ, особенно в группе лиц пожилого возраста, способствует внедрению и более широкому применению методов эндобронхиального лечения, как наиболее щадящего вида терапии и хирургии, позволяющего добиться излечения или увеличения продолжительности жизни пациентов как с единичными, так и с множественными злокачественными опухолями бронхов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Соколов В.В., Телегина Л.В., Трахтенберг А.Х. Эндотрахеобронхиальная (бронхоскопическая) хирургия. В кн: Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Рак легкого. «ГЭОТАР-Медиа»–М, 2009.– С. 381–401.

2. Wisnivesky J.P., Yung R.C., Mathur P.N., Zulueta J.J. Diagnosis and treatment of bronchial intraepithelial neoplasia and early lung cancer of the central airways: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013 May; 143(5 Suppl) : 263S–77S.
3. Lam S., MacAulay C., LeRiche J. SPIE, 1994, 2324, 2.
4. Konaka C., Okunaka T., Furukawa K., et al. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 1996 Dec; 34 Suppl; 107–10.
5. Nagamoto N., Saito Y., Ohta S., Sat M., et al. Relationship of lymph node metastasis to primary tumor size and microscopic appearance of roentgenographically occult lung cancer. Am J Surg Pathol 1989 Dec; 13 (12) : 1009–13.
6. Lipson R.L., Baldes E.J., Olsen A.V. J. Natl. Cancer Inst. – 1961 – vol. 26 – pp. 108.
7. Шулуто А.М., Овчинников А.А., Ясногородский О.О. и соавт. Эндоскопическая торакальная хирургия. Руководство для врачей. «Медицина» – 2006, 391 с.
8. Mathur P.N., Edell E., Sutedja T., et al. Treatment of early stage non-small cell lung cancer. Practice Guideline. Chest, 2003, Jan; 123 (1 Suppl) : 176S–180S.
9. Ikeda N., Hayashi A., Iwasaki K., Honda H., Tsuboi M., Usuda J., Kato H. Comprehensive diagnostic bronchoscopy of central type early stage lung cancer. Lung Cancer. 2007 Jun; 56(3): 295–302.
10. Респираторная медицина. Руководство под ред. Академика РАМН Чучалина А.Г. Москва «ГЭОТАР-Медиа», 2007.
11. Pastorino U', Bellomi M. et al. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results. Lancet 2003; 362 (9384): 593–597.
12. Sokolov V.V., et al. 9-th World Congress of the International Photodynamic Association/ 20–23 May, 2003, Miyazaki, Japan, p. 35.
13. Yasufuku K. Early diagnosis of lung cancer. Clin Chest Med. 2010 Mar; 31(1) : 39–47.
14. Zaric B, Stojic V, Sarcev T, Advanced bronchoscopic techniques in diagnosis and staging of lung cancer. J. Thorac Dis. 2013 Sep;5 (Suppl 4) : S359–S370.
15. Sutedja T.G., Venmans B.J., Smit E.F., Postmus P.E. Fluorescence bronchoscopy for early detection of lung cancer: a clinical perspective. Lung Cancer. 2001 Nov;34(2): 157–68.
16. Papanicolaou G.N., Koprowska I. Carcinoma in situ of the right lower bronchus; a case report. Cancer. 1951 Jan; 4(1): 141–6.
17. Pearson F.G., Thompson D.W., Delarue N.C. Experience with the cytologic detection, localization, and treatment of radiographically undemonstrable bronchial carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg. 1967 Sep; 54 (3) : 371–82.
18. Doiron D.R. Future directions in photodynamic therapy. Facial Plast Surg 1989; 6 (3):190–2.
19. Kato H., Usuda J., Okunaka T., et al. Basic and clinical research on photodynamic therapy at Tokyo Medical University Hospital. Lasers Surg Med 2006 Jun 20; 38 (5) : 371–375.
20. Чиссов В.И., Соколов В.В., Скобелкин О.К., Миронов А.Ф. и соавт. Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика злокачественных опухолей препаратом фотогем. Хирургия. 1994, № 12, С 3–6.
21. Wagner M., Ficker J.H. Autofluorescence bronchoscopy. UNI-MED 2010, 77 p.
22. Соколов В.В., Чиссов В.И., Телегина Л.В., и др. Флуоресцентная диагностика раннего центрального рака легкого. Пульмонология. – 2005, № 1. –С. 107–115.
23. Policard A.C.R. Etudes sur les aspects offerts par des tumeurs experimentales examinee lumiere de woods. C. R. Soc. Biol. 1924; 91: 1423–1434.
24. Profio A. E., Doiron D.R., Balchum O.J. Phys. Med. Biol., 1977, vol. 22, 949–957.
25. Lam S., MacAulay C., Palcic B. Detection and localization of early lung cancer by imaging techniques.// Chest. –1993. –V.103. –N.1. –P. 12–14.
26. Lam S, Kennedy T, Unger M, Miller YE, Gelmont D, Rusch V, Gipe B, Howard D, LeRiche JC, Coldman A, Gazdar AF. Localization of bronchial intraepithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy. Chest 1998; 113: 696–702.
27. Sokolov V.V., Boulgakova (Zharkova) N.N., et al. 10-th Congress of the European Society for Photobiology (ESP 2003). September 6–11, 2003, Vienna, Austria, p. P045.
28. Соколов В.В., Телегина Л.В., Трахтенберг А.Х. Эндотрахеобронхиальная (бронхоскопическая) хирургия. В кн: «Клиническая онкопульмонология». (Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И.), ГЭОТАР МЕДИЦИНА. –М. 2000, С.372–393.
29. Saito Y., Nagamoto N., Ota S., et al. Results of surgical treatment for roentgenographically occult bronchogenic squamous cell carcinoma. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2001, Vol. p. 104, 401–407.
30. McGarry R. C., Song G., Rosiers P., et al. Observation-Only Management of Early Stage, Medically Inoperable Lung Cancer. Chest. 2002;121:1155–1158.
31. Jazieh A.R., Kyasa M.J., Sethuraman G, et al. Disparities in surgical resection of early-stage non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg; 2002 Jun; 123(6): 1173–6.
32. Bergner A., Huber R M. Interventional bronchoscopy in lung cancer. Internist (Berl). 2011 Feb; 52 (2) : 155–7.
33. Loewen G.M., Pandey R., Bellnier D., Henderson B., Dougherty T. Endobronchial photodynamic therapy for lung cancer. Lasers Surg Med. 2006 Jun; 38(5):364–70.
34. Colt H.G., Murgu S.D. Interventional bronchoscopy from bench to bedside: new techniques for early lung cancer detection. Clin Chest Med. 2010 Mar; 31(1) : 29–37.
35. Соколов В.В. Эндоскопическая хирургия опухолей трахеи и бронхов: дисс. д.м.н. – М., 1993.
36. Miyazu Y., Miyazawa T., Kurimoto N., et al. Endobronchial ultrasonography in the assessment of centrally located early-stage lung cancer before photodynamic therapy. Am J Respir Crit Care Med 2002 ; 165, 832–837.
37. Mascaux C. Peled N., Garg K., et al. Early detection and screening of lung cancer. Expert Rev Mol Diagn. 2010 Sep; 10 (6) : 799–815.
38. Соколов В.В. Эндобронхиальные методы лечения раннего центрального рака легкого. Пульмонология. – 2004, N 6. – С.83–93.
39. Nagamoto N., Saito Y., Sato M., et al. Am. J. Surg Pathol 1993 Dec; 17 (12): 1234–43.
40. Nakamura H, Kawasaki N, Hagiwara M, et al. Early hilar lung cancer-isk for multiple lung cancers and clinical outcome. Cancer 2001 Mar 15; 91(6): 1142–7.
41. Praveen N. M., Edell E., Sutedja T., et al Treatment of early stage Non-small Cell lung cancer. Chest. 2003; 123:176s–18s.
42. Hayata Y, Kato H, Konaka C, et al. Fiberoptic bronchoscopic laser photoradiation for tumor localization in lung cancer. Chest 1982;82:10–14.

43. Furuse K., Fukuoka M., Kato H., et al. A prospective phase II study on photodynamic therapy with Photofrin II for centrally located early-stage lung cancer. The Japan Lung Cancer Photodynamic Therapy Study Group. *J Clin Oncol* 1993; 11 : 1852–1857.
44. Kato H. Our experience with photodynamic diagnosis and photodynamic therapy for lung cancer. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2012 Oct 1; 10 Suppl 2: S3–8.
45. Ikeda N, Usuda J, Kato H, Ishizumi T, Ichinose S, Otani K, Honda H, Furukawa K, Okunaka T, Tsutsui H. New aspects of photodynamic therapy for central type early stage lung cancer. *Lasers Surg Med.* 2011 Sep; 43 (7) : 749–54.
46. Usuda J., Ichinose S., Ishizumi T., Hayashi H., Ohtani K., Maehara S., Ono S., Honda H., Kajiwaru N., Uchida O., Tsutsui H., Ohira T., Kato H, Ikeda N. Outcome of photodynamic therapy using NPe6 for bronchogenic carcinomas in central airways >1.0 cm in diameter. *Clin Cancer Res.* 2010 Apr 1; 16(7): 2198–204
47. Allison R., Moghissi K., Downie G., Dixon K.. Photodynamic therapy (PDT) for lung cancer. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2011 Sep ; 8 (3) : 231–9.
48. Endo C., Sakurada A., Kondo T. Early central airways lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 Sep;60(9):557–60.
49. Simone C.B. 2nd, Friedberg J.S., Glatstein E., Stevenson J.P., Stermann D.H., Hahn S.M., Cengel K.A. Photodynamic therapy for the treatment of non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis.* 2012 Feb;4(1):63–75.
50. Ali A.H., Takizawa H., Kondo K., Nakagawa Y., Toba H., Khasag N., Kenzaki K., Sakiyama S., Mohammadien H.A., Mokhtar E.A., Tangoku A. Follow-up using fluorescence bronchoscopy for the patients with photodynamic therapy treated early lung cancer. *J Med Invest.* 2011 Feb; 58 (1-2) : 46–55.
51. Oho K., Amemiya R. Practical fiberoptic bronchoscopy. Second edition. IGAKU-SHOIN Tokyo-New York, 1984, 218 p.

КОНТАКТЫ

Соколов Виктор Викторович – профессор,
руководитель эндоскопического отделения ФГБУ
«МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ,
127282 Москва, ул. Тихомирова д. 3. кв. 16
тел. +7 (916) 616 18 03
E-mail: profvvs@bk.ru

Телегина Лариса Валентиновна – к.м.н., с.н.с.
эндоскопического отделения ФГБУ «МНИОИ
им. П.А. Герцена» МЗ РФ, 127287, г. Москва,
Петровско-Разумовский проезд, д. 24, кор. 19, кв. 94
тел. +7 (916) 354 72 71
E-mail: telarissa@mail.ru

Пикин Олег Валентинович – д.м.н. руководитель 1-го
хирургического торакального отделения.
ФГБУ «МНИОИ им.П.А. Герцена» МЗ РФ,
141730 Московская обл. г. Лобня ул. Чехова д.6,
кв. 31. Тел. +7 (903) 520 05 29
E-mail: pikin_ov@mail.ru



фортранс®

МАКРОГОЛ 4000

64 г

Блестящая подготовка кишечника к исследованиям и операциям



- Признанный стандарт подготовки кишечника*
- Высокая степень очистки (в 90% случаев)*
- Благоприятный профиль безопасности*

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ФОРТРАНС® (FORTTRANS®)

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N 014306/01 от 17.08.2007.

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Фортранс®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: Макрогол

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: Порошок для приготовления раствора для приема внутрь

СОСТАВ (г/пакетик): Активные компоненты: Макрогол 4000 — 64,0

Вспомогательные вещества: Натрия хлорид, Калия хлорид, Натрия гидрокарбонат, Натрия сульфат безводный, Натрия сахаринат

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: слабительное средство

Код АТХ: A06AD15

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Высокомолекулярное соединение Макрогол 4000 представляет собой линейный полимер, который посредством водородных связей удерживает молекулы воды. За счет этого увеличивается осмотическое давление и объем кишечного содержимого.

Электролиты, содержащиеся в препарате, препятствуют нарушению водно-электролитного баланса в организме. Макрогол 4000 не абсорбируется в желудочно-кишечном тракте и не подвергается метаболизму.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Очищение толстой кишки при подготовке пациента к эндоскопическому или рентгенологическому исследованию толстой кишки, оперативным вмешательствам, требующим отсутствия содержимого в толстой кишке.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Тяжелое состояние пациента: дегидратация или тяжелая сердечная недостаточность; наличие злокачественной опухоли или другого заболевания толстой кишки, сопровождающегося обширным поражением слизистой оболочки кишечника; полная или частичная кишечная непроходимость; чувствительность к полиэтиленгликолю; возраст до 15 лет (в связи с отсутствием клинических данных).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ: Беременность: В настоящее время нет достаточных данных для оценки влияния Макрогола 4000 на мальформацию плода при применении у беременных женщин, может применяться у беременных только в случае необходимости.

Период грудного вскармливания: Поскольку Макрогол 4000 не абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, можно применять в период грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Только у взрослых пациентов (старше 15 лет).

Содержимое одного пакетика растворить в 1 л воды и размешать до полного растворения.

Раствор следует принимать в дозировке, равной 1 л на 15-20 кг массы тела, что соответствует 3-4 литрам. Раствор можно принять однократно (4 литра вечером, накануне исследования или операции) или поделить на 2 приема (2 литра накануне вечером и 2 литра утром; прием препарата необходимо закончить на 3-4 часа до процедуры).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Тошнота и рвота в начале приема препарата, которые прекращались при продолжении приема; возможно вздутие живота; очень редкие случаи кожных аллергических реакций в виде сыпи и отека, единичные случаи анафилактического шока.

ПЕРЕДОЗИРОВКА: Нет данных.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: Диарея, вызванная приемом Фортранса, может привести к нарушению абсорбции других одновременно принимаемых препаратов.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Лицам пожилого возраста рекомендуется применять препарат под наблюдением медицинского персонала.

ФОРМА ВЫПУСКА: Порошок для приготовления раствора для приема внутрь 64 г.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: При температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ: 5 лет. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: Бофур Ипсен Индастри (адрес: Франция, 28100, Дре).

В случае необходимости претензии потребителей направлять в адрес представительства в РФ: 109147, Москва, ул. Таганская, 19. Тел. (495) 258-54-00, факс (495) 258-54-01.

Полная информация о препарате содержится в инструкции по применению.

Обо всех побочных эффектах препарата необходимо сообщать в медицинский отдел компании Ипсен Фарма в России. По срочным и жизне-угрожающим вопросам — мобильный телефон: 8-916-999-30-28.

*Веселов В.В., Никифоров П.А., Федоров Е.Д. Клинические рекомендации по подготовке пациентов к эндоскопическому исследованию толстой кишки. М. 2011. с. 32, 18.

Ипсен Фарма, 109147, Россия, Москва, ул. Таганская, 19. Тел. +7 (495) 258 54 00. Факс +7 (495) 258 54 01. www.ipsen.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

ЗА ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ОБРАЩАЙТЕСЬ К ВАШЕМУ ЛЕЧАЩЕМУ ВРАЧУ.