doi: 10.17116/hirurgia201611223-27

Новый метод реканализации дыхательных путей при опухолевых стенозах — аргонолазерная абляция

К.м.н. А.А. РУСАНОВ, Н.В. КАЗАКОВ, А.В. ГЕРАСИН, к.м.н. М.Г. КОВАЛЕВ, д.м.н., проф. А.Л. АКОПОВ*

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург

Цель исследования — разработка нового метода лазерной реканализации дыхательных путей при их опухолевых стенозах. Материал и методы. Предложено проводить лазерное воздействие в среде газа, не поддерживающего горение (аргона), а также разработано устройство для реализации метода. Способ назван аргонолазерной абляцией (АЛА). Проведено сравнение результатов АЛА и традиционного высокоэнергетического лазерного воздействия — лазерной фотодеструкции (ЛФД). Результаты. АЛА проведена 46 (1-я группа), ЛФД — 17 (2-я) больным немелкоклеточным раком легкого. Длительность эндобронхиальных операций (ЭБО) и частота осложнений оказались достоверно выше у больных 2-й группы, а частота полных ремиссий достоверно чаще имела место у больных 1-й. Вывод. Метод эндобронхиальной АЛА новообразований трахеи и крупных бронхов позволяет удалять экзофитный компонент опухоли в более благоприятных по сравнению с ЛФД условиях, способствует существенному повышению эффективности и снижению частоты осложнений.

Ключевые слова: аргонолазерная абляция, дыхательные пути, новообразования, стеноз, лечение.

Argon-laser ablation is a new method of airways recanalization for tumoral stenosis

A.A. RUSANOV, N.V. KAZAKOV, A.V. GERASIN, M.G. KOVALEV, A.L. AKOPOV

Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg

Aim. To develop the new method of laser recanalization of airways for tumoral stenosis. Material and methods. It is proposed to conduct laser effect in the gas environment that does not support combustion (argon). Also the device for these objectives is suggested. The method is called argon-laser ablation (ALA). A comparison of ALA and conventional high-energy laser exposure (LPD) was performed. Results. ALA and LPD were used in 46 patients and 17 patients with non-small cell lung cancer. The duration of endobronchial operations and incidence of complications were significantly higher in group 2. The incidence of complete remission was significantly higher in group 1. Conclusion. Endobronchial argon-laser ablation of tracheal and bronchial tumors removes exophytic tumoral component in more favorable conditions compared with conventional high-energy laser exposure. Also it significantly increases an efficiency and reduces the frequency of complications.

Keywords: argon-laser ablation, airways, tumors, stenosis, treatment.

Введение

Одним из актуальных вопросов современной онкологии является паллиативная помощь больным, излечение которых невозможно. Применительно к раку легкого этот вопрос остро встает при стенозировании опухолевой тканью крупных дыхательных путей (ДП) — трахеи и главных бронхов, когда сужение их просвета приводит к развитию дыхательной недостаточности и других осложнений [1, 2].

Наибольшее распространение для быстрого восстановления просвета ДП при экзофитных стенозах получила высокоэнергетическая лазерная фотодеструкция (ЛФД) опухолевой ткани [3, 4]. Взаимодействие луча лазера и опухолевой ткани зависит от поглощающих характеристик самой опухолевой ткани, выходной мощности лазера, расстояния между кварцевым световодом и тканью, а также углом воздействия на опухоль [5, 6]. Несмотря на отсутствие рандомизированных контролируемых исследований, многие авторы описали успешные результаты ЛФД [3, 7].

Считается, что ЛФД относительно безопасна в руках опытного врача, однако осложнения наблюдаются, в среднем, до 13% случаев [3]. Сразу следует отметить, что эндоскопическая ЛФД не рекомендуется, если опухоль локализуется в непосредственной близости от пищевода или легочной артерии (ЛА). Степень разрушения тканей не может быть

© Коллектив авторов, 2016

*e-mail: akopovand@mail.ru

точно оценена по внешнему виду ее поверхности, поэтому оператор должен быть крайне осторожен, направляя лазерный луч параллельно стенки бронха, по краю опухоли, чтобы избежать столь грозного осложнения, как перфорация или кровотечение [3, 5]. Продукты горения тканей, выделяемый пар адсорбируются на рабочей части световодного инструмента, а наличие кислорода в воздушной смеси неминуемо ведет к обугливанию торца световода и делает процедуру затяжной и не всегда идеально контролируемой.

Цель работы — разработка метода лазерной реканализации ДП при их опухолевых стенозах, который позволил бы быстро восстановить просвет и при этом не характеризовался бы недостатками традиционного высокоэнергетического лазерного воздействия.

Материал и методы

Авторами предложено проводить лазерное воздействие в среде газа, не поддерживающего горение, например аргона, а также разработано устройство для реализации метода. Путем ряда экспериментальных исследований выбраны наиболее удобные параметры лазерного воздействия, а также скорость подачи аргона [5, 8, 9].

В клинической практике эндоскопическое облучение опухолевой ткани проводили лазерным излучением с длиной волны 1060 нм, при этом в зону лазерного воздействия подавалась струя аргона с интенсивностью подачи 0,6—1,6 л/мин, а облучение стенозирующего образования проводили при плотности мощности 15—18 Вт/см^2. В качестве источника излучения использовался полупроводниковый лазер Лахта Милон, а в качестве источника газа, не поддерживающего горение, — блок контроля и управления объемом и скоростью подачи аргона Bowa ARC-300. Эластичная трубка с помещенным в нее световодом размещалась в инструментальном канале видеоэндоскопа, на мониторе велось наблюдение за состоянием зоны абляции. Способ назван «аргонолазерной абляцией» (АЛА) [10].

Разработанное устройство представлено на **рисунке**. К лазерному излучателю *1* подсоединяли световод *2* соответствующего диаметра. Гибкий газопровод *3* соединялся с источником аргона *4*. В газопровод *3* устанавливали световод *2* с возможностью его продольного перемещения. Газопровод *3* продували газом при минимальной интенсивности его подачи. Затем продув приостанавливали и газопровод *3* со световодом *2* проводили в инструментальный канал *4* заранее введенного в полый орган *5* видеоэндоскопа. При этом дистальный конец газопровода *3* и световода *2* устанавливали на расстоянии 3—7 мм от поверхности стенозирующего образования. Подачей газа с интенсивностью до 1,0 л/мин

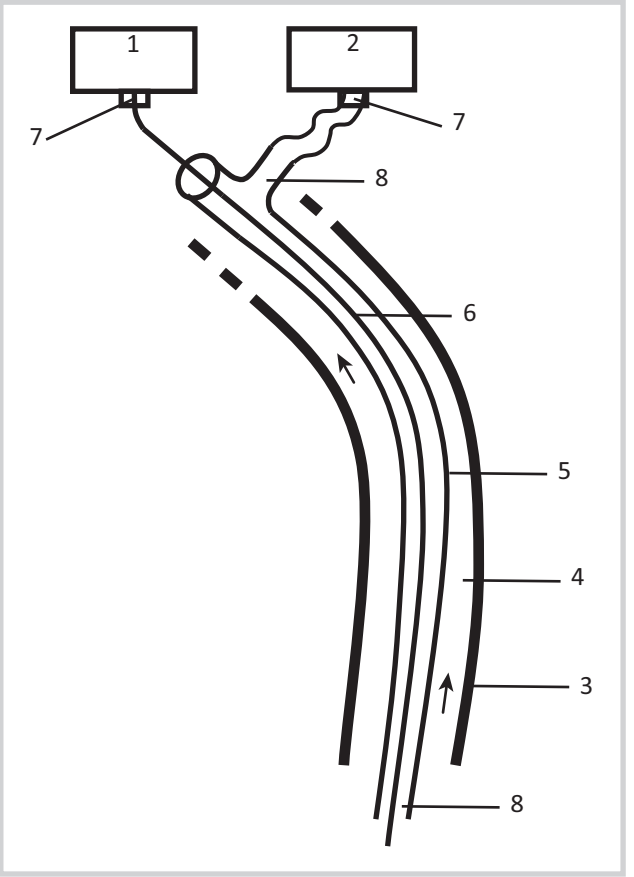


Схема устройства для проведения аргонолазерной абляции (АЛА).

Пояснение в тексте.

в течение 2—3 с по газопроводу *3* из области абляции вытеснялся воздух с кислородом, затем включали лазерный излучатель *1*.

Наблюдая за состоянием облучаемой зоны, проводили поэтапную процедуру абляции опухолевой ткани вплоть до основания стенозирующего образования. При абляции рыхлых опухолевых образований с усиленной сосудистой сетью начальная плотность мощности облучения составляла 15 Вт/см^2. При абляции опухолевых образований с макроскопическими признаками плотного эластичного строения начальная плотность мощности облучения составляла 18—20 Вт/см^2.

Проведено проспективное сравнение результатов лечения двух групп больных, находившихся в клинике с 2011 по 2015 г.: в 1-й группе проводили АЛА экзофитных новообразований трахеи и крупных бронхов; во 2-й — реканализацию опухолевых стенозов осуществляли путем применения традиционного ЛФД.

У больных 2-й группы патологическую ткань удаляли с использованием высокоэнергетического полупроводникового лазера фирмы «Квалитек», генерирующего излучение длиной волны 970 нм.

Таблица 1. **Характеристика больных исследуемых групп**

Показатель	1-я группа (АЛА), *n*=46	2-я группа (ЛФД), *n*=17	*p*
Мужчины:женщины	31:15	11:6	—
Средний возраст, годы	59,5 (37—82)	60 (41—79)	—
Плоскоклеточный рак	38 (82%)	13 (80%)	0,19
Аденокарцинома	6 (13%)	3 (18%)	0,28
Другой НМКРЛ	2 (5%)	1 (2%)	0,44
Стадия, абс. (%):			
II	4 (9)	2 (11)	0,33
III	25 (54)	9 (53)	0,22
IV	17 (37)	6 (35)	0,23
Стеноз, абс. (%):			
экзофитный	31 (67)	14 (82)	0,13
смешанный	15 (33)	3 (18)	0,13
трахеи	9 (20)	6 (35)	0,11
главных бронхов	11 (24)	7 (41)	0,10
долевых бронхов	21 (46)	4 (24)	0,07
сегментарных бронхов	5 (11)	—	0,20
Протяженность стеноза, см	2 (от 0,8 до 3,2)	1,4 (от 0,5 до 2,2)	—
ECOG 0	23 (51%)	7 (42%)	0,19
ECOG 1	17 (36%)	8 (49%)	0,17
ECOG 2	6 (13%)	2 (9%)	0,33

Примечание. НМКРЛ — метастатический немелкоклеточный рак легких.

У всех пациентов лазерное воздействие на опухолевую ткань осуществляли под контролем видеобронхоскопа с использованием контролируемой седации (дексмедетомидин в дозе 1 мкг/кг). Проводили сравнение параметров проведения лазерного воздействия в обеих группах пациентов. Кроме того, сравнивали результаты контрольной бронхоскопии через 3—5 сут после сеанса эндобронхиального высокоэнергетического лазерного воздействия. Динамику эндобронхиальной картины оценивали по следующим критериям: полная ремиссия — полное восстановление просвета трахеи/крупных бронхов; частичная ремиссия — восстановление просвета более чем на 50%; стабилизация — увеличение или уменьшение степени стеноза не более чем на 50%; прогрессирование — увеличение степени стеноза более чем на 50%. При необходимости, сеансы АЛА и ЛФД повторяли.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью точного теста Фишера и *t*-критерия Стьюдента.

Результаты

АЛА проведена 46 больным, ЛФД — 17. У всех пациентов патоморфологически диагностирован немелкоклеточный рак легкого. Характеристика больных обеих групп представлена в **табл. 1**.

У большинства пациентов имел место плоскоклеточный рак легкого, у 38 (82%) в 1-й группе и у 13 (80%) — во 2-й (*p*=0,19). III и IV стадии рака легкого диагностированы у 25 (54%) и 17 (37%) больных 1-й группы и у 9 (53%) и 6 (35%) больных 2-й группы соответственно. Во всех наблюдениях в зоне максимального стеноза трахеи/бронха выявлялся эндобронхиальный компонент опухоли — экзофитный стеноз имел место у 31 (67%) и 14 (82%) больных 1-й группы и 2-й соответственно (*p*=0,13), смешанный (экзофитный и компрессионный) стеноз у 15 (33%) и 3 (18%) больных соответственно (*p*=0,13).

Поражение трахеи диагностировано в 9 (20%) в 1-й группе и в 6 (35%) наблюдениях во 2-й (*p*=0,11); поражение главных бронхов — в 11 (24%) и 7 (41%) соответственно (*p*=0,10); поражение устья долевых бронхов — у 21 (46%) и 4 (24%) соответственно (*p*=0,07) и сегментарных бронхов — у 5 (11%) только в 1-й группе (*p*=0,20). Протяженность опухолевого стеноза составляла от 0,5 см до 3,2 см (в среднем — 1,5 см).

В 58 (92%) наблюдениях лазерное воздействие выполняли в плановом порядке, а в 5 (8%) — в экстренном, в связи с быстрым нарастанием острой дыхательной недостаточности. Общий статус больных по классификации ECOG оценивался как 0 у 23 (51%) больных 1-й группы и 7 (42%) — 2-й (*p*=0,19); ECOG 1 — у 17 (36%) и 8 (49%) больных соответственно (*p*=0,17); ECOG 2 — у 6 (13%) и 2 (9%) соответственно (*p*=0,33).

При проведении ЛФД продукты горения тканей адсорбировались на рабочей части световолоконного инструмента, вызывая обугливание его дистальной части в среднем каждые 1,5—3 мин (в зависимости от плотности энергии и расстояния до патологического очага воздействия), что требовало приостановления операции и «зачищения» разрушенного волокна у 15 (88%) пациентов. В этой группе боль-

Таблица 2. **Результат эндобронхиальной лазерной хирургии, абс. (%)**

Результат	1-я группа	2-я группа	*p*
Полная ремиссия	13 (28)	1 (6)	0,046
Частичная ремиссия	33 (72)	15 (88)	0,11
Стабилизация	—	1 (6)	0,27
Прогрессирование	—	—	

ных план операции удалось полностью реализовать только в 3 (18%) наблюдениях. При проведении АЛА таких технических сложностей не наблюдали.

Плотность энергии за весь период проведения АЛА составила в среднем 18 Вт, что достоверно ниже, чем во 2-й группе — 55 Вт (p=0,01). Средняя длительность сеанса АЛА у больных 1-й группы составила 420 с (от 340—500 с), а у пациентов с ЛФД 2-й группы — 2100 с (от 900—3300 с), что примерно в 5 раз больше (p=0,002).

У 2 (12%) пациентов 2-й группы в процессе проведения ЛФД из опухоли главного бронха развилось интенсивное кровотечение, которое потребовало дополнительных эндобронхиальных вмешательств и интубации трахеи. У больных 1-й группы осложнений, ухудшения состояния не отмечено ни в одном наблюдении. В отличие от АЛА, ЛФД не проводилась пациентам с поражением устьев сегментарных бронхов, так как в результате задымления операционного поля трудно было контролировать направление высокоэнергетического излучения лазера.

При контрольной бронхоскопии через 3—5 сут установлено, что в 1-й группе полная эндобронхиальная ремиссия достигнута у 13 (28%) больных, частичная ремиссия — у 33 (72%) больных (**табл. 2**). Во всех наблюдениях у больных 1-й группы достигнута полная или частичная ремиссия после одного сеанса АЛА. При частичной ремиссии осуществляли повторную АЛА через несколько суток после первой операции, и только в 5 (11%) наблюдениях полной ремиссии удалось добиться только после трех эндобронхиальных вмешательств. Во 2-й группе полная ремиссия отмечена у 1 (6%) пациента, частичная — у 15 (88%) больных, стабилизация — у 1 (6%) больного.

Обсуждение

Существующие методы реканализации трахеи и бронхов при их опухолевых стенозах нельзя назвать абсолютно удовлетворяющими потребности врачей и пациентов. Так, получающая все большее распространение фотодинамическая терапия характеризуется отсроченным эффектом [2, 6, 11]. Брахитерапия сопровождается большим числом осложнений и также не приводит к быстрому улучшению состояния больных [12]. Эндопротезирование трахеи и крупных бронхов выполнимо далеко не всегда, требует наличия недешевых стентов разного диаметра и длины [13, 14]. Аргоноплазменная коагуляция сопровождается очень медленной деструкцией опухолевых масс и для реканализации при протяженных стенозах применима мало [8, 9, 15].

После создания T. Maima первого рубинового лазера, работающего в оптическом диапазоне, начались интенсивные исследования взаимодействия лазерного излучения с тканями. Впервые в 1976 г. E. Laforet и соавт. сообщили об эндобронхиальных лазерных вмешательствах при опухолях трахеи [16]. Самое крупное исследование из известных источников литературы принадлежит S. Cavaliere и соавт. (1996 г.), на материале 1838 пациентов, сообщивших о положительных результатах у 93% из них [17].

Основной задачей, на решение которой направлено настоящее исследование, является реализация проведения эффективной, удобной и безопасной лазерной деструкции стенозирующих просвет трахеи и бронхов образований. Поставленная задача решалась путем доставки излучения к зоне абляции и подачи к ней газа, не поддерживающего горение.

Преимущества проведения лазерной обработки биологической ткани в среде газа, не поддерживающего горение, связано с исключением образования дыма, карбонизации ткани, что определяет проведение успешных операций в полых органах [18]. Однако, в отличие от открытого пространства, где газ, не поддерживающий горение, можно подавать с большой интенсивностью, в случае полых органов это чревато развитием осложнений, связанных с излишним давлением газа. В связи с этим абляцию образований в полых органах необходимо проводить в режиме подачи газа с интенсивностью не более 1,6 л/мин. Изменение мощности излучения лазера в пределах от 15 до 20 Вт в сочетании с возможностью менять расстояние до облучаемой поверхности обеспечивает достаточно малое приращение плотности энергии облучения, что необходимо для осторожного проведения процедуры лечения опухолевых образований и сведения к минимуму вероятность перфорации стенки полого органа. Отсутствие продуктов горения ткани, адсорбции на рабочем инструменте определяет возможность проведения операции любой продолжительности, так как дистальный конец световода остается чистым.

Полученные результаты полностью подтвердили эти теоретические положения. Проведение АЛА оказалось существенно более удобным для меди-

цинского персонала, чем традиционная ЛФД. При АЛА использовалась достоверно меньшая мощность лазерного излучения, что позволило свести к нулю число осложнений. Эффективность АЛА, оцениваемая на 3—5-е сутки после ее проведения, также оказалась высокой. Именно очевидные преимущества АЛА по сравнению с традиционной ЛФД, отмеченные нами уже в процессе набора материала и промежуточного анализа результатов, позволили досрочно прекратить набор во 2-ю группу, что определило разное количество больных в группах исследования. Полученные результаты свидетельствуют о том, что можно рекомендовать широкое использование АЛА с целью реканализации опухолевых экзофитных образований трахеи и бронхов.

Вывод

Метод эндобронхиальной аргонолазерной абляции новообразований трахеи и крупных бронхов позволяет удалять экзофитный компонент опухоли в более благоприятных по сравнению с традиционным высокоэнергетическим лазерным воздействием условиях, способствует существенному повышению эффективности и снижению частоты осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2015;65(1):5-29.
   doi: 10.3322/caac.21254
2. Akopov A, Rusanov A, Molodtsova V, Papayan G, Chistiakov I, Kazakov N. O3 Endobronchial photodynamic therapy with e6 chlorin in advanced stage of central lung cancer. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2010;7:6.
   doi: 10.1016/s1572-1000(10)70018-1
3. Cavaliere S, Dumon J-F. Laser Bronchoscopy. *Progress in Respiratory Research*. 1999;108-119.
   doi: 10.1159/000062111
4. Freitag L. Interventional endoscopic treatment. *Lung Cancer*. 2004;45:235-238.
   doi: 10.1016/j.lungcan.2004.07.970
5. Bolliger CT. Therapeutic bronchoscopy with immediate effect: laser, electrocautery, argon plasma coagulation and stents. *European Respiratory Journal*. 2006;27(6):1258-1271.
   doi: 10.1183/09031936.06.00013906
6. Akopov A, Rusanov A, Gerasin A, Kazakov N, Urtenova M, Chistyakov I. Preoperative endobronchial photodynamic therapy improves resectability in initially irresectable (inoperable) locally advanced non small cell lung cancer. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2004;11(3):259-264.
   doi: 10.1016/j.pdpdt.2014.03.011
7. Simoff MJ, Sterman DH, Ernst A. (Eds.). *Thoracic Endoscopy: Advances in Interventional Pulmonology*. 2006.
   doi: 10.1002/9780470755969
8. Zaric B, Canak V, Milovancev A, Stojanovic G, Balaban G. Endoscopic argon plasma coagulation for the management of solid, centrally located lung cancer. *Archive of Oncology*. 2007;15(3-4):94-96.
   doi: 10.2298/aoo0704094z
9. Waye JD, Grund KE, Farin G. Argon plasma coagulation (APC) ? Clinical usefulness in flexible endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1996;43(4):306.
   doi: 10.1016/s0016-5107(96)80065-4
10. Русанов А.А., Акопов А.Л., Гончаров С.Е., Стефанов Ю.А., Казаков Н.В., Герасин А.А. *Способ абляции образований, стенозирующих просвет полых органов*. http://www.freepatent.ru/images/img_patents/2/2531/2531974/patent-2531974.pdf
11. Wang H, Zhang HM, Yin HJ, Wei MQ, Sha H, Liu TJ, Li YX. Combination of a novel photosensitizer DTPP with 650 nm laser results in efficient apoptosis, arresting cell cycle and cytoskeleton protein changes in lung cancer A549 cells. *Lasers Med Sci*. 2004;30(1):77-82.
   doi: 10.1007/s10103-014-1617-1
12. Seijo LM, Sterman DH. Interventional Pulmonology. *N Engl J Med*. 2001;344(10):740-749.
   doi: 10.1056/nejm200103083441007
13. Wang L-W, Li L-B, Li Z-S, Chen YK, Hetzel FW, Huang Z. Self-expandable metal stents and trans-stent light delivery: Are metal stents and photodynamic therapy compatible? *Lasers in Surgery and Medicine*. 2008;40(9):651-659.
   doi: 10.1002/lsm.20680
14. Ernst A, Feller-Kopman D, Becker HD, Mehta AC. Central Airway Obstruction. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004;169(12):1278-1297.
   doi: 10.1164/rccm.200210-1181so
15. Becker H. Endobronchiale Therapie maligner Atemwegsstenosen. *Dtsch Med Wochenschr*. 2009;134(10):454-460.
   doi: 10.1055/s-0029-1208069
16. Laforet EG, Berger RL, Vaughan CW. Carcinoma Obstructing the Trachea. *N Engl J Med*. 1976;294(17):941-941.
   doi: 10.1056/nejm197604222941710
17. Cavaliere S, Venuta F, Foccoli P, Toninelli C, Face BL. Endoscopic Treatment of Malignant Airway Obstructions in 2,008 Patients. *Chest*. 1996;110(6):1536-1542.
   doi: 10.1378/chest.110.6.1536
18. Klimenko VV, Knyazev NA, Moiseenko FV, Rusanov AA, Bogdanov AA, Dubina MV. Pulse mode of laser photodynamic treatment induced cell apoptosis. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2016;13:101-107.
   doi: 10.1016/j.pdpdt.2016.01.003