

В.В.Соколов

ЭНДОБРОНХИАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ РАННЕГО ЦЕНТРАЛЬНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена, Отделение эндоскопических и физических методов диагностики и лечения опухолей

По данным мировой статистики, заболеваемость и смертность от рака легкого (РЛ) за последнее столетие многократно возросла. В США в год выявляется 70 000 больных РЛ, и лишь в 10–15 % случаев болезнь диагностируется на ранней стадии. В России РЛ занимает 1-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями и ежегодно диагностируется более чем у 66 000 пациентов [1].

Несмотря на совершенствование методов лечения, на протяжении нескольких 10-летий 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 зависимость от стадии опухолевого процесса на момент выявления заболевания. Наиболее благоприятными для излечения являются самые начальные стадии развития центрального рака легкого (ЦРЛ), когда еще нет метастазирования или его вероятность не высокая. Повышение качества ранней диагностики ЦРЛ связано с широкомасштабным использованием программ скрининга, новыми молекулярными, генетическими биомаркерами и высокоинформативными методами уточняющей диагностики: цитологическим исследованием мокроты с использованием цитометрии и иммуноцитохимического анализа, низкодозной спиральной и позитрон-эмиссионной томографией легких, а также флуоресцентной бронхофиброскопией, возможности которой в выявлении скрытых форм предрака и раннего рака слизистой оболочки бронхов крайне высоки и, по данным большинства ученых, существенно превышают возможности других методов [2].

Таким образом, новые технологии, техническое развитие и совершенствование указанных диагностических методов направлено, в первую очередь, на повышение их разрешающих возможностей для выявления бессимптомных, скрытых форм раннего рака легкого, вплоть до интраэпитеальных микроочагов [3].

Для этой категории пациентов разрабатываются новые методы органосохраняющего, функционально-щадящего лечения. К ним относятся различные варианты эндобронхиальной хирургии и терапии, включающие в себя электрокоагуляцию, криодеструкцию, Nd:YAG-лазерную хирургию, брахитерапию и фотодинамическую терапию (ФДТ).

Эндобронхиальные методы лечения больных ранним рентгенонегативным центральным раком легкого

Несмотря на возрастающее количество исследований (РЦРЛ), преинвазивные формы рака бронхов и точность их диагностики недостаточно изучены. В связи с этим тактика лечения РЦРЛ остается открытым вопросом. Для курабельной категории пациентов методом выбора при раннем инвазивном бронхогенном раке остается хирургическая операция. Стандартом является лобэктомия, реже — билобэктомия и даже пневмонэктомия. В случаях ограничения функциональных резервов легких используются сублобарная резекция легкого, бронхопластические операции, изучаются возможности видеоассистированной сегментэктомии.

При ЦРЛ стадии T₁N₀M₀ стандартное хирургическое лечение дает шанс на излечение 70 % пациентов, а 5-летняя выживаемость составляет 80 %. При *c-r in situ* 5-летняя выживаемость увеличивается до 90 %. При использовании же ограниченной резекций легкого, по данным J.Olak, A.Ng [4], частота местных рецидивов увеличивается (по сравнению с лобэктомией) на 70 %, а смертность возрастает на 30 %. По данным Y.Saito et al. (2001), при стандартном хирургическом лечении рентгенонегативного ЦРЛ, специфическая доля рака 5-летняя выживаемость составила 93,5 % [5].

Далеко не всем пациентам с РЦРЛ можно выполнить хирургическое лечение. По данным C.Ronald et al. (2002), около 20–50 % пациентов с РЦРЛ явля-

ются соматически неоперабельными и подвергаются ЛТ или не лечатся вообще [6]. *A.R.Jazieh et al.* (2002) указывают, что из 551 больного РЦРЛ в возрасте более 65 лет 17,4 % признаны инкурабельными и им проводилась ЛТ или ХТ. При этом медиана выживаемости в хирургической группе составила 45,5 мес., а в нехирургической группе — 12 мес. [7]. Скрининговые программы, охватывающие лиц пожилого возраста, могут повышать процент инкурабельных пациентов с РЦРЛ.

Так, из 27 больных в возрасте 80 лет и старше РЦРЛ был курабельным только у 6 %. Остальные пациенты нуждались в щадящих методах лечения, которые не отягощали бы общего состояния пациентов и не приводили к декомпенсации сопутствующей полиорганной недостаточности [8]. По данным *Э.Н.Айтакова*, среди больных РЛ в возрасте 60–69 лет операбельными являются 13–14 %, а в возрасте 70 лет и старше — лишь 0,4–2,0 %.

Для лечения РЦРЛ у "инкурабельных" больных разработан ряд методик дистанционной лучевой терапии (ДЛТ): высокодозная, с гиперфракционированием, с облучением и без облучения зон регионарного метастазирования. Медиана выживаемости колеблется от 23 до 30 мес., а 5-летняя выживаемость составляет 30–42 % [9, 10].

К наиболее щадящим и перспективным методам лечения больных РЦРЛ относятся различные варианты эндобронхиальной хирургии и терапии. Эти методы не предусматривают противоопухолевого воздействия на зону регионарного метастазирования. Это, а также отсутствие точных данных о характере и глубине инвазии первичной опухоли, по мнению ряда клиницистов-онкологов, ставит под сомнение радикальность данного вида лечения.

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 риском хирургического лечения методом выбора.

Для эндобронхиального лечения РЦРЛ основным является знание реальных размеров первичной опухоли, глубины инвазии и степени вероятности скрытого метастазирования. По мнению большинства исследователей, даже для очень опытного врача-бронхолога остается затруднительным установление границ преинвазивного и раннего инвазивного рака бронха. Бронхоскопически правильный диагноз преинвазивного и раннего инвазивного РЦРЛ удается установить в 74 % случаев. При отборе больных для эндобронхиального лечения в настоящее время обязательным является эндоскопическое исследование бронхов. Так, по данным *У.Мiyaza et al.*, из 18 больных РЦРЛ, отобранных для ФДТ по данным бронхоскопии и спиральной КТ, лишь у 9 (50 %) опухоль была (по данным эндосонографии) в пределах слизистой оболочки бронха. Однако гистологи-

ческое подтверждение инвазии фиброзно-хрящевого слоя (установленного по эндосонографии) было получено лишь у 6 из 9 пациентов, что составило 67 % [11].

Наиболее важным фактором, определяющим эффект эндобронхиального лечения и прогноз для жизни больного, является наличие и 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 РЦРЛ. По данным *N.Nagamoto et al.*, при *c-r in situ* слизистой оболочки бронха ни в одном случае не было выявлено метастазов в удаленных лимфатических узлах. Не выявлено метастазов и при поверхностно микроинвазивном раке диаметром до 2 см. Но при опухолях более 2 см метастазы обнаружены в 24 % случаев [12]. За период с 1982 по 1991 г. прооперированы 19 больных с *c-r in situ* бронхов, размер опухоли колебался от 4 до 12 мм. Ни в одном случае метастазы в лимфатических узлах обнаружены не были [13]. По данным *S.Fujimure et al.*, при морфологическом исследовании операционных препаратов 38 больных с поверхностным РЦРЛ ни в одном случае метастазов в удаленных лимфатических узлах не выявлено [14]. *Н.Nakamura et al.* считает, что при размере первичной опухоли до 8 мм метастазов нет, и можно рекомендовать эндобронхиальный вариант лечения [15]. На зависимость глубины опухолевой инвазии от формы роста и размера раннего рака бронха указывают *N.Praveen et al.* Так, при размере поверхностной формы РЦРЛ до 1 см вероятность инвазии фиброзно-хрящевого слоя не превышает 5 %, а при узелковом и полиповидном типе опухоли достигает 18 % и 27 % [16].

К настоящему времени достаточно детально разработаны критерии отбора больных РЦРЛ для того или иного вида эндобронхиального лечения. К общим показаниям относятся:

- 1) плоскоклеточный тип рака;
- 2) рентгеногегативная опухоль бронха, по данным рентгеномографии и КТ, или с небольшим эндобронхиальным компонентом;
- 3) отсутствие признаков опухолевой инвазии фиброзно-хрящевого слоя стенки бронха, по данным эндосонографии;
- 4) локализация опухоли в пределах от трахеи до субсегментарных бронхов;
- 5) доступность опухоли бронха для осмотра и выполнения лечебных манипуляций с помощью бронхофиброскопа;
- 6) поверхностный тип роста опухоли, имеющей размер до 1 см;
- 7) узелковый и полиповидный тип роста и размер опухоли до 0,5 см;
- 8) отсутствие признаков увеличения лимфатических узлов в зоне регионарного метастазирования до 1 см и более;

9) невозможность проведения хирургического лечения из-за функциональных, соматических и возрастных ограничений;

10) метастатический 2-й (или 3-й) РЦРЛ в единственном (после пневмонэктомии) легком.

Как альтернатива хирургической операции эндобронхиальное лечение может рассматриваться при подтвержденном преинвазивном и микроинвазивном плоскоклеточном раке бронха с поверхностным типом роста и размером до 8 мм. При указанных условиях и наличии признаков первично множественного РЛ эндобронхиальное лечение является методом выбора.

В настоящее время на вооружении онкопульмонологов имеются следующие варианты эндобронхиального лечения больных РЦРЛ:

- 1) электро- и аргоноплазменная коагуляция;
- 2) *Nd:YAG*-лазерная деструкция;
- 3) криодеструкция;
- 4) брахитерапия;
- 5) фотодинамическая терапия.

Для каждого из указанных методов эндобронхиального лечения есть свои группы пациентов и варианты показаний, при которых можно прогнозировать наилучшие результаты. В литературе практически отсутствуют сравнительные данные об эффективности разных методов эндобронхиального лечения при РЦРЛ. Это можно объяснить тем обстоятельством, что в различных странах мира, включая и Россию, очень мало медицинских центров, где в совершенстве владеют всеми методами эндобронхиального лечения рака бронхов и ограничены в выборе наиболее рациональных схем лечения с учетом индивидуальных особенностей. Чаще торакальные и эндоскопические хирурги применяют одни методы, пульмонологи — другие, отоларингологи — третьи, а онкологи — четвертые.

Причиной, затрудняющей объективную оценку того или иного метода эндоскопического лечения РЦРЛ, является тот факт, что каждый из методов на этапе внедрения сопровождается чрезмерным энтузиазмом исследователей и субъективизмом в оценке их возможностей [17].

Эндобронхиальная криотерапия РЦРЛ и других опухолей трахеи и бронхов

Первые публикации об использовании эндоскопической криодеструкции опухолей бронхов относятся к периоду с 1975 по 1987 г. [18–20]. Основываясь на первом клиническом опыте и в связи с несовершенством техники, большинство исследователей пришли к выводу, что метод не может быть применен в экстренных случаях при стенозирующих опухолях трахеи, а также для лечения начальных форм рака бронхов. Основными показаниями для эндобронхиальной криодеструкции были: стенозирующий рак крупных бронхов; кровотечение из опухоли; разрастания грануляционной ткани; папилломы трахеи и бронхов и другие доброкачественные опухоли (исключая липому). Криодеструкция оказалась эффективной для

предупреждения кровотечения после биопсии карциноидной опухоли.

В 1990-е гг. эндоскопическую криодеструкцию потеснила *Nd:YAG*-лазерная хирургия, и лишь в последние годы в связи с созданием гибких кризондов метод вновь стал широко использоваться при эндобронхиальной патологии и, в частности, при раннем раке бронхов. Наиболее детально материал по эндобронхиальной криодеструкции РЦРЛ представлен в работе *N. Deygas et al.*, основанной на 12-летнем клиническом опыте 10 медицинских центров Франции [21]. Криодеструкция была применена у 35 больных РЦРЛ (41 опухоль). Глубина некроза в среднем составляла 3 мм, чего было достаточно для удаления раннего рака бронхов. Полная регрессия опухоли достигнута в 91 % наблюдений, рецидив в течение до 4 лет выявлен в 28 %. У 23 % больных в сроки наблюдения от 5 до 46 мес. после криодеструкции при бронхоскопии выявлены новые метастатические очаги плоскоклеточного рака бронхов. Умерли 13 из 35 больных: 6 больных от рецидива РЦРЛ и 7 — от 2-го первично множественного метастатического РЛ. Опираясь на представленный клинический опыт, можно рекомендовать метод эндобронхиальной криодеструкции для лечения инкурабельных больных при поверхностном плоскоклеточном РЦРЛ как альтернативу фотодинамической терапии [21].

К преимуществам метода криодеструкции РЦРЛ относятся высокая безопасность, отсутствие угрозы перфорации бронха, электротравмы и возгорания. Для выполнения эндобронхиальной криодеструкции не требуется специального разрешения, необходимого при использовании *Nd:YAG*-лазера.

К недостаткам следует отнести отсроченность терапевтического результата и необходимость в повторных санационных бронхоскопиях в первые дни после лечения для устранения обтурации бронхов фибрином и некротическими тканями.

Эндобронхиальная Nd:YAG-лазерная хирургия в онкологии

Nd:YAG-лазерная эндобронхиальная хирургия наиболее широко применяется при эндотрахеальных и эндобронхиальных стенозирующих доброкачественных и злокачественных опухолях. Данный метод дает быстрый непосредственный лечебный эффект (реканализация дыхательных путей, устранение острой дыхательной недостаточности, ателектаза легкого, кровотечение из опухоли). Эндоскопические лазерные операции, в силу современных технических возможностей, без ограничений могут применяться при опухолевой патологии в трахее и главных бронхах, имеют относительные показания при опухолях долевых бронхов и крайне редко могут быть использованы при опухолях сегментарных и субсегментарных бронхов.

Эндобронхиальная лазерная хирургия связана с риском перфорации бронха и повреждения бронхиальных артерий, возгорания дыхательной газовой смеси и токсическим воздействием "лазерного дыма"

с развитием острой бронхиальной обструкции и пневмонита. Для лазерной хирургии требуется дорогостоящая аппаратура, специальная подготовка врача и наличие соответствующего удостоверения.

Мало изучена эффективность *Nd:YAG*-лазерной хирургии при РЦРЛ. По данным *Cavaliere et al.*, при лечении 2 пациентов полная регрессия РЦРЛ получена в 100 % случаев. Сроки наблюдения не представлены [22].

МНИОИ им. П.А.Герцена располагает опытом *Nd:YAG*-лазерной деструкции РЦРЛ у 8 пациентов. Во всех наблюдениях получена полная регрессия опухоли со сроком наблюдения до 6 лет. Следует отметить, что *Nd:YAG*-лазер был использован для удаления опухоли имеющих размер 5–8 мм, локализующихся в слизистой оболочке главного (3), долевого (3) и сегментарных (2) бронхов нижних долей, т. е. в зонах легко, доступных для воздействия лазерным излучением через канал фибробронхоскопа [23].

Большинство же онкологов считает, что *Nd:YAG*-лазер не показан для лечения больных РЦРЛ, т. к. связан с высоким риском перфорации бронха и не может быть применен, если небольшая опухоль с поверхностной формой роста находится на стенке сегментарного или субсегментарного бронха параллельно оси введенного бронхофиброскопа.

Электро- и аргоноплазменная коагуляция при РЦРЛ

Эндобронхиальная высокочастотная электрохирургия опухолей является сравнительно простым и недорогим методом. При использовании монополярных и биполярных электродов метод имеет некоторые ограничения при удалении плоских, поверхностных опухолей бронхов. Чем больше размер опухоли, тем хуже результат электрокоагуляции. Предпочтение электрохирургии отдается при выполнении этапов деструкции и электрорезекции опухолей трахеи и бронхов с экзофитной формой роста.

О применении эндобронхиальной электрохирургии при РЦРЛ имеются единичные публикации. По данным *T. Van Boxem et al.*, при использовании электрокоагуляции РЦРЛ (15 опухолей) у 13 больных полная регрессия получена в 80 % наблюдений. Рецидива опухоли не было в течение 22 мес. наблюдений. У 2 больных после лечения развился выраженный рубцовый стеноз бронха [24].

В МНИОИ им. П.А.Герцена за период с 1984 по 1992 г. электрокоагуляция как самостоятельный метод или в сочетании с *Nd:YAG*-лазерной деструкцией применена для удаления РЦРЛ у 126 больных. Полная регрессия опухоли достигнута в 75,7 % случаев. Сроки наблюдения до 8 лет. В первые 3 года наблюдения рецидив рака бронха диагностирован у 10,8 %, а у 20,7 % выявлен 2, 3 или 4-й метастазный рак другой доли или другого легкого [25].

Метод аргоноплазменной коагуляции (АПК) сравнительно недавно начал использоваться для лечения больных РЦРЛ.

Аргоноплазменный аппарата APC 300 ("ERBE", Германия) включает источники газа — аргона и электрического тока высокой частоты (ВЧ). Для доставки ВЧ-напряжения к опухоли бронха используются гибкие APC-зонды диаметром до 2 мм с электродом в канале подачи аргона. При оптимальном уровне ВЧ-напряжения и небольшом расстоянии от ткани в потоке аргона образуется электропроводящая плазма. При этом между аппликатором и тканью опухоли начинает протекать ВЧ-ток. Достижимая при этом плотность ВЧ-тока обеспечивает при попадании плазмы на поверхность ткани желаемую коагуляцию. Лечение выполняется бесконтактным способом, при этом струя аргоновой плазмы может действовать не только в прямолинейном (осевом) направлении, но и в боковых направлениях и с поворотом "за угол" (рис. 1). В процессе лечения струя плазмы автоматически направляется от коагулированных (высокоомных) участков к недостаточно коагулированным (низкоомным) тканевым зонам в пределах диапазона аппликации. Благодаря такому принципу работы достигается равномерная, автоматически ограничиваемая коагуляция по плоскости. Глубина некроза при АПК не превышает 3 мм.

Таким образом, метод АПК имеет ряд преимуществ:

- бесконтактная коагуляция;
- эффективная и равномерная коагуляция при плоских опухолевых поражениях;
- непрерывность процесса коагуляции;
- ограниченная глубина проникновения в ткань до 3 мм, что снижает риск перфорации бронха;
- отсутствие карбонизации ткани и более быстрое заживление;
- отсутствие дымообразования;
- возможность выполнять коагуляцию в осевом, поперечном и радиальном направлениях.

В МНИОИ им. П.А.Герцена в 1999–2001 гг. у 3 больных для удаления микроинвазивного плоскоклеточного рака сегментарного бронха нами с успехом была применена аргоноплазменная коагуляция

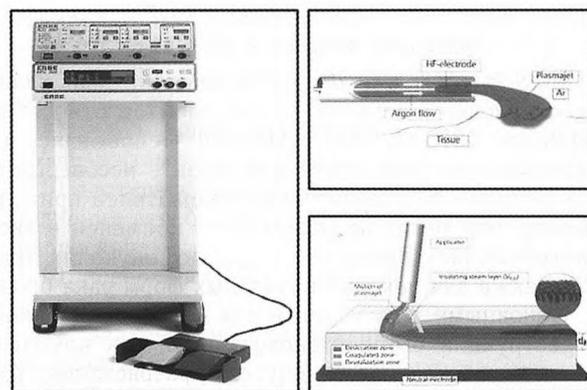


Рис. 1. Аппарат для аргоноплазменной коагуляции

Применен для эндобронхиального лечения раннего центрального рака легкого

APC-300 ("ERBE", Германия). Во всех случаях достигнута полная регрессия опухоли со сроком наблюдения до 1,5 лет. Первый опыт указывает, что данный метод дает, как и *Nd:YAG*-лазер, быстрый непосредственный эффект, но значительно дешевле.

По сравнению с обычной высокочастотной электрокоагуляцией, метод APC более удобен, безопасен, не приводит к перфорации бронха и открывает возможности для удаления опухолей, локализующихся в труднодоступных участках бронхиального дерева (сегментарные и субсегментарные бронхи верхних долей обоих легких). На наш взгляд, перспективы для более широкого применения APC в онкологии связаны с детальным экспериментально-клиническим изучением его воздействия на рост и метастазирование злокачественных опухолей.

По мнению большинства специалистов, эндобронхиальная высокочастотная электрокоагуляция показана для лечения пациентов с поверхностным плоскоклеточным ЦРЛ и является альтернативой методу ФДТ.

Эндобронхиальная брахитерапия при РЦРЛ

Эндобронхиальная внутрисполостная лучевая терапия базируется на применении современной радиотерапевтической аппаратуры с использованием радиоактивных источников (иридий-192), подводимых к опухоли методом автоматизированного *afterloading* с помощью полиуретанового катетера, введенного в просвет пораженного бронха через рабочий канал бронхоскопа.

Эндобронхиальная брахитерапия в течение последних 10 лет начинает активно применяться для лечения инкурабельных больных с РЦРЛ. Так, по данным *M.Perol et al.*, *H.Marsiglio et al.*, при лечении 87 больных РЦРЛ полная регрессия получена в 83–85 % случаев [26–27]. Медиана выживаемости составила 28 мес., а 2-годовалую выживаемость имели 59 % больных. Рецидив опухоли (*F.Lorchel et al.*) развился у 45,5 % больных в течение 9 мес. [28]. Наиболее характерными осложнениями были кровотечения, некроз стенки бронха и рубцовый стеноз в зоне брахитерапии [26–28].

Эндобронхиальная брахитерапия наиболее показана при подслизистом росте и признаках интрамуральной и перибронхиальной опухолевой инфильтрации. Терапевтический эффект брахитерапии отсрочен, имеется ограничение биологической переносимости дозы ионизирующего излучения. Возможны осложнения в виде стенозов, бронхиальных свищей и арозивных кровотечений.

Фотодинамическая терапия РЦРЛ

В последние годы в медицинских публикациях и различных средствах массовой информации метод фотодинамической терапии злокачественных опухолей представляется как совершенно новое направление в онкологии, основанное на применении современных

высоких технологий. Безусловно, научно-технический прогресс последних лет стимулировал развитие этого метода лечения, вывел его на новый, более качественный уровень, позволил глубже понять суть фотобиологических процессов, лежащих в основе фотодинамического воздействия на субклеточном, клеточном и тканевом уровнях. Но чтобы понять основы данного метода лечения опухолей, необходимо знание его связи с более старыми и широко распространенными методами: гелио-, фото-, лазеротерапии и фотохимиотерапии, применяемых для лечения самых различных патологических процессов.

Метод ФДТ основан на свойстве опухолетропных фотосенсибилизаторов и лазерного излучения в присутствии кислорода вызывать селективное разрушение опухоли с минимальным повреждением окружающей нормальной ткани. Открытие и научное обоснование этого эффекта берет свое начало с работ *O.Raab*, *Herman von Tappeiner*, *A.Policard* [29–31]. 1-й фотосенсибилизатор для ФДТ злокачественных клеток был открыт в 1960 г. (*R.L.Lipson*), и с этого года были начаты клинические испытания этого метода в онкологии [32]. В 1976–78 гг. группой *T.J.Dougherty* впервые были опубликованы сводные данные клинических испытаний метода ФДТ опухолей с производным гематопорфирина [33].

Механизмы ФДТ злокачественных опухолей

Исследования фотодинамического эффекта показали, что молекулы порфиринов при поглощении света способны индуцировать фотохимические реакции 2 типов. Фотоокисление 1-го типа включает прямую реакцию возбужденного сенсибилизатора с субстратом, что приводит к образованию переходных радикалов, которые далее вступают в реакцию с кислородом. При поглощении кванта света молекула фотосенсибилизатора переходит из основного состояния в возбужденное (синглетное). Затем происходит либо обратный переход в основное состояние, сопровождающееся излучением кванта света — флуоресценцией, либо синглетная форма переходит в триплетную. Триплетная форма фотосенсибилизатора взаимодействует непосредственно с молекулами субстрата, отрывая у них электроны или атомы водорода, в результате чего образуются свободные радикалы, которые затем могут вступать во взаимодействие либо с другими субстратами, вызывая их окисление, либо с молекулярным кислородом, образуя перекисные радикалы.

В реакции 2-го типа энергоперенос происходит из возбужденного триплетного состояния сенсибилизатора на молекулы кислорода с образованием синглетного кислорода. Взаимодействуя с органическими субстратами, $1O_2$ образует нестабильные циклические перекиси, которые затем распадаются в термических или ферментативных процессах. При этом образуются продукты деструкции и свободные радикалы. Не исключена возможность, что в некоторых случаях $1O_2$ отрывает электрон от окисляемых субстратов. В этом случае возникает супероксидные радикалы.

Таким образом, основное различие между фотохимическими реакциями 1-го и 2-го типов состоит в разном вкладе синглетного кислорода в эти фотопроцессы. В фотореакциях 1-го типа синглетный кислород возникает во вторичных процессах, и эффективность его невелика. Реакции 2-го типа, наоборот, определяются преимущественно активностью синглетного кислорода (1O_2). В конечном этапе оба типа фотохимических реакций приводят к деструктивным эффектам, которые заключаются в разрушении жизненно важных структур опухолевых клеток и их гибели.

Кроме прямого фототоксического, повреждающего воздействия на опухолевые клетки при ФДТ важную роль в механизме деструкции играют следующие процессы:

- стимуляция апоптоза опухолевых клеток;
- нарушение кровоснабжения опухолевой ткани за счет повреждения эндотелия кровеносных сосудов с развитием ишемического некроза;
- гипертермический эффект, связанный с активным поглощением света опухолевыми клетками;
- цитокиновые реакции, обусловленные стимулирующей продукцией фактора некроза опухоли, активацией макрофагов, лейкоцитов и лимфоцитов.

Таким образом, в основе повреждающего механизма фотодинамического воздействия лежит образование свободных радикалов и синглетного кислорода, а эффективность фотодинамического повреждения sensibilizированной клетки определяется, главным образом, средней внутриклеточной концентрацией сенсibilизатора, его локализацией в клетке и фотохимической активностью: квантовым выходом генерации синглетного кислорода или свободных радикалов.

ФДТ раннего и местно распространенного центрального рака легкого была впервые применена в США и Японии в 1978–1990 гг. [34–37].

L.I.Grossweiner в своей обзорной статье приводит данные о том, что с 1985 по 1990 гг. 260 пациентов с ЦРЛ прошли лечение методом ФДТ с НРД и Фотофрином II. По сводным данным, полная и частичная регрессия РЦРЛ колебалась в пределах 70–100 % [38].

В настоящее время в мире накоплен опыт лечения около 1 000 больных РЦРЛ методом ФДТ. Наибольшим клиническим опытом располагают клиницисты в Японии, США, Англии, Швейцарии, Италии и России (МНИОИ им. П.А.Герцена).

Большинство клинических наблюдений по ФДТ РЦРЛ в мировой литературе представлено для групп пациентов, которым по ряду причин было отказано в хирургическом лечении. С 1995 г. метод ФДТ при ЦРЛ официально разрешен для широкого клинического применения в США (решение FDA и Национального ракового института США), Японии и в ряде европейских стран. По решению министерства здравоохранения Японии, ФДТ РЦРЛ проводятся в 5 национальных медицинских центрах, в США — в различных клиниках 12 штатов. Установлены основные показания для ФДТ при ЦРЛ:

- ЦРЛ в стадии 0 (Tis) как альтернатива хирургическому лечению;
- ЦРЛ в стадии T₁N₀M₀ у инкурабельных больных;
- стенозирующий рак главных и долевых бронхов (паллиативное лечение или подготовительный этап перед хирургической операцией или лучевой терапией);
- предоперационная ФДТ при опухоли T₃ с мультицентричным поражением слизистой оболочки бронхов;
- первично множественный рак легких и других органов (при ЦРЛ в стадии Tis и T₁) [39].

По данным *Y.Hayata, H.Kato et al.*, эффективность ФДТ РЦРЛ имеет прямую зависимость от формы роста и размера первичного рака бронха. Так, при поверхностном типе роста и размере опухоли до 5 мм полная регрессия (ПР) при ФДТ достигается в 91 %, при размере опухоли от 5 до 10 мм — в 89,4 %. При узловом и полиповидном типе и размере до 5 мм ПР составила 93,7 %, при размере от 5 до 10 мм — 62,0 % [36]. В работе *N.Praveen et al.* после ФДТ 99 больных с РЦРЛ в стадии IA полная регрессия опухоли размером до 1 см получена у 95 %, при опухоли 2 см и больше — у 46 % больных. Наилучший результат ФДТ отмечен при размере опухоли до 1 см, когда при эндоскопии была четко видна дистальная граница опухоли. В этом случае ПР была достигнута в 98 % случаев. Рецидив опухоли диагностирован у 13 (13 %) из 99 больных [16]. По сводным данным о ФДТ 517 больных, представленным клиницистами Великобритании указывается, что 5-летняя выживаемость при полной регрессии опухоли составила 70 % [40].

При ФДТ 23 опухолей РЦРЛ у 21 больного ПР опухолей была в 69,5 % случаях, а развитие 2-го метастатического рака легкого констатировано у 24 % больных [41].

В России, несмотря на многолетние активные экспериментальные исследования, которые проводились с начала 1980-х гг., развитие ФДТ в онкологии длительное время сдерживалось в связи с отсутствием разрешенных для клинического применения фотосенсibilизаторов и специальной терапевтической лазерной аппаратуры. Лишь в 1992 г. в МНИОИ им. П.А.Герцена и ГНЦ лазерной медицины были начаты клинические испытания 1-го российского фотосенсibilизатора Фотогем, разработанного в Московском институте тонкой химической технологии (МИТХТ) им. М.В.Ломоносова (*проф. А.Ф.Мирунов*). В 1994 г. в клиниках Москвы и других городов России начато клиническое применение фотосенсibilизатора 2-го поколения Фотосенса (670 нм), разработанного в ФГУП "ГНЦ "НИОПИК" (член-корр. РАН *проф. Г.Н.Ворожцов*). К настоящему времени завершены 1-я и 2-я фазы клинических испытаний Фотогема и Фотосенса, препараты разрешены для широкого клинического применения [42]. Одновременно в рамках 3-й фазы испытаний продолжают разработку и клиническая апробация комбинированного применения ФДТ с другими методами лечения

(хирургией, лучевой терапией, химиотерапией, гипертермией и др.) злокачественных опухолей. С 1999 г. проводятся клинические испытания препарата Аласенс (635 нм), разработанного в ФГУП "ГНЦ "НИОПИК" на основе 5-аминолевулиновой кислоты. По результатам первых лет клинических испытаний установлено, что Аласенс высокоэффективен для флуоресцентной диагностики и ФДТ предрака, ранних и поверхностных инвазивных форм злокачественных опухолей кожи и слизистых оболочек полых органов [43, 44]. В процессе испытания выявлены дополнительные иммуномодулирующие свойства Аласенса [45].

С 2002 г. МНИОИ им. П.А.Герцена принимает участие в клинических испытаниях нового российского фотосенсибилизатора из группы хлоринов — Радахлорина (ООО "РАДА-ФАРМА"). Предварительный анализ проведенных исследований указывает на хорошую переносимость препарата Радахлорин, выраженные флуоресцентно-диагностические свойства и хороший терапевтический эффект ФДТ. Явными преимуществами данного фотосенсибилизатора являются быстрое селективное накопление в опухоли (3–4 ч) и быстрое (в течение 2–3 сут.) выведение из организма пациента при отсутствии пролонгированной кожной фототоксичности [46].

За период с 1992 по 2003 г. в МНИОИ им. П.А.Герцена накоплен самый большой в России клинический опыт по ФДТ РЦРЛ [47–53]. Лечение проведено 34 больным (48 опухолей). В 100 % случаев диагностирован плоскоклеточный рак. По данным стандартного рентгенологического исследования, все опухоли были рентгенонегативными и выявлены только во время бронхофиброскопии. В процессе уточнения распространенности опухолевого процесса при прицельной компьютерной томографии (КТ) и спиральной КТ легких утолщение стенки пораженного опухолью бронха определено у 2 из 48 больных, что составило 4,1 %. По данным КТ и УЗИ, в группе, отобранной для ФДТ, ни в одном случае не отмечено увеличения лимфатических узлов локально-регионарной зоны или признаков отдаленного метастазирования. В главном бронхе опухоль локализовалась в 3 наблюдениях, в долевым — в 5, в сегментарном — в 38, в субсегментарном — в 2 случаях. Ранний рак бронха был единственной опухолью у 12, 2-й или 3-й синхронной или метасинхронной опухолью — у 22 больных (36 опухолей). В 40 наблюдениях опухоль имела поверхностный, в 6 — узелковый, в 2 — полиповидный тип роста. В 81 % случаев РЦРЛ 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.

ФДТ РЦРЛ у 31 из 34 больных (91 %) была выполнена в связи с отказом в хирургическом лечении из-за функциональной нерезектабельности, тяжелой сопутствующей патологии или преклонного возраста, в 1 случае — как предоперационный этап лечения и у 2 больных (*c-r in situ*) метод ФДТ применен как альтернатива хирургическому лечению.

Фотосенсибилизаторы, аппаратура и методика ФДТ РЦРЛ

В качестве фотосенсибилизаторов для ФДТ РЦРЛ нами были использованы 3 отечественных фотосенсибилизатора: Фотогем, Фотосенс и Радахлорин, а так же препарат Аласенс, являющийся индуктором эндогенного фотосенсибилизатора — протопорфирина IX.

Фотогем (АО "Фотогем") — 1-я в России лекарственная форма отечественного фотосенсибилизатора порфиринового ряда органического происхождения (близкий аналог Фотопорфина II). Препарат представляет собой натриевую соль производного гематопорфирина и выпускается в виде лиофилизированного порошка с содержанием мономеров и олигомеров в соотношении 20 % и 80 %. Спектр поглощения Фотогема имеет максимум в полосе Соре (400 нм), однако для ФДТ применяется излучение видимого диапазона (630 нм). Торговая форма Фотогема представляет собой порошок темно-бурого цвета массой навески 260 мг (200 мг активного вещества) в стерильной упаковке. Препарат хранится в защищенном от света месте при температуре не выше 5 °С.

При ФДТ РЦРЛ внутривенное введение Фотогема осуществляется за 48–72 ч до сеанса лечения. Непосредственно перед использованием содержимое флакона с препаратом Фотогем разводится в 40 мл стерильного физиологического раствора и затем вводится в/в капельно или медленно струйно в условиях полутемного помещения. Доза препарата может колебаться от 1,5 до 3,0 мг/кг в. т. Продолжительность кожной фототоксичности составляет 3–4 нед.

Фотосенс (ФГУП "ГНЦ "НИОПИК") — синтетический фотосенсибилизатор 2-го поколения, является смесью натриевых солей ди- (9,0 %), три- (51,6 %) и тетра- (39,4 %) сульфоталоцианина алюминия. Спектр поглощения Фотосенса имеет максимум поглощения на длине волны 675 нм. При ФДТ РЦРЛ внутривенное введение Фотосенса выполняется за 24 ч до сеанса лечения. Содержимое флакона с Фотосенсом разводится в 100 мл стерильного физиологического раствора и затем вводится в/в капельно в условиях полутемного помещения. Доза препарата колеблется от 0,5 до 0,8 мг/кг в. т. Продолжительность кожной фототоксичности 4–6 нед.

Радахлорин (ООО "РАДА-ФАРМА") — фотосенсибилизатор растительного происхождения содержит композицию из 3 циклических тетрапирролов хлоридной природы, основной из которых (80–90 %) — хлорин еб. Препарат изготавливается в виде 0,35%-ного раствора. Спектр поглощения Радахлорина с максимумом на длине волны 662 нм. Дозы для внутривенного введения препарата, установленные для 1-й фазы клинических испытаний, колеблются от 0,6 до 1,2 мг/кг в. т. Радахлорин вводится за 3–5 ч до сеанса лечения. Кожная фототоксичность возможна в первые 3 сут. и имеет низкую интенсивность.

Аласенс (ФГУП "ГНЦ "НИОПИК") — лекарственный препарат, разработан на основе синтезированной

по оригинальной технологии субстанции 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК). 5-АЛК, являясь промежуточным продуктом синтеза гемма, который осуществляется в митохондриях клеток, при избыточном введении в организм человека вызывает повышенное, селективное накопление в опухолевых клетках протопорфирина IX (ППХ), являющегося активным эндогенным фотосенсибилизатором. Спектр поглощения ППХ совпадает со спектром Фотогем и имеет максимум в полосе Соре (400 нм). Однако для ФДТ опухолей с Аласенсом применяется излучение видимого диапазона (635 нм). Для ФДТ очагов дисплазии III степени и преинвазивного ЦРЛ Аласенс вводится в дыхательные пути в виде 10%-ного раствора с помощью ингаляции или принимается *per os* в дозе 30–50 мг/кг в. т. за 1–4 ч до сеанса лечения. При ингаляционном введении Аласенса кожная фототоксичность практически отсутствует, при *per os* приеме составляет 24–48 ч.

Процедура эндоскопического лечебного сеанса у больных с РЦРЛ при использовании любого из перечисленных фотосенсибилизаторов начинается с флюоресцентной бронхоскопии и/или спектрофотометрии. Целью исследования является определение:

- интенсивности флюоресценции опухоли (концентрация препарата);
- флюоресцентной контрастности — опухоль/норма (селективность накопления препарата в опухоли);
- границ опухоли (совпадение границ опухоли в белом и синем свете флюоресценции);
- скрытых очагов синхронного рака бронхов другой доли или другого легкого.

Для флюоресцентной бронхоскопии используются эндоскопическая система *D-Light / AF System* ("Karl Storz GmbH", Германия) и спектрально-флюоресцентная диагностическая установка "Спектр-Кластер" (ООО "Кластер", ИОФ РАН, Москва).

Сеанс ФДТ при РЦРЛ осуществляется с помощью лазерного излучения, имеющего длину волны соответственно спектру поглощения того или иного фотосенсибилизатора.

Для ФДТ с препаратом Фотогем используются модификации лазерной медицинской системы "МЕТА-ЛАЗ-М" (НПО "МЕХАТРОН ЛТ", Россия): AVL-1,5М (лазер на парах золота, длина волны — 627,8 нм) и CVL-100 (лазер на красителях с накачкой лазером на парах меди, длина волны — 630–670 нм). В настоящее время ряд фирм начали выпуск диодных лазеров для ФДТ на длине волны 630–635 нм. Максимальная мощность излучения перечисленных медицинских лазерных установок составляет 1,5–2,0 Вт.

Для ФДТ с Фотосенсом применяется твердотельный лазер на алюминате иттрия с неодимом (2-я гармоника) "Альфа-Фотосенс" или диодные лазеры "Кристалл-660" (ООО "Полироник", Россия, длина волны излучения — 660–670 нм, мощность излучения — до 2 Вт) и ЛД 680–2000 (ООО "Биоспек", Москва, длина волны — 675–680 нм, мощность излучения — до 2 Вт).

Для ФДТ с Радахлорином применяется диодный лазер "Милон-662-СП" (ООО "РАДА-ФАРМА", Россия) с длиной волны 662 нм и мощностью до 2,5 Вт.

Для ФДТ с Аласенсом применяется диодный лазер "Кристалл-63500" ("Полироник", Россия) с длиной волны 635 нм и мощностью до 2 Вт.

Для доставки лазерного излучения к опухоли бронха при ФДТ РЦРЛ используется несколько типов гибких волоконно-оптических кварцевых световодов ("PDT System", США; "MedLight", Швейцария; ООО "Полироник", Россия) диаметром 400 мкм с 3 типами конструкции дистального конца световода: микролинза, сферический диффузор, цилиндрический диффузор длиной 0,5 см и 1,0 см. Подсоединение световода к лазерной установке осуществляется с помощью транспортного кабеля длиной 3–5 м с потерей света не более 20 %.

Общие принципы расчета световой дозы при ФДТ РЦРЛ

Расчет дозы лазерного излучения при ФДТ осуществляется по стандартным формулам с учетом размера и локализации опухоли, расстояния между световодом и поверхностью ткани. Основными параметрами, отражающими дозу лазерного излучения, необходимую для разрушения раковой опухоли бронха при ФДТ являются следующие:

- мощность излучения на выходе световода (мВт);
- расстояние от световода до опухоли и диаметр светового пятна (см);
- плотность мощности излучения (мВт/см²);
- плотность энергии (Дж/см²);
- суммарная энергия за сеанс лечения (Дж);
- время облучения (мин).

Продолжительность лазерного облучения определяется по формуле *M.W.Berns* [54]:

$$T = 13,09 D^2 E/P,$$

где *T* — время облучения (мин), *D* — диаметр опухоли (см), *E* — плотность энергии (Дж/см), *P* — мощность излучения света (мВт).

При наличии у пациента нескольких синхронных опухолей или при выполнении нескольких сеансов лазерного облучения подсчитывается суммарная энергия (Дж), полученная за полный курс лечения. Для оптимизации процесса подсчета параметров облучения можно использовать специальные таблицы (разработанные в МНИОИ им. П.А.Герцена) расчета световых доз для микролинзы, сферического и цилиндрического диффузоров.

На основании 10-летнего клинического опыта мы установили оптимальные световые дозы для ФДТ РЦРЛ:

1. Фотогем *E*: 80–200 Дж/см².
2. Фотосенс *E*: 80–100 Дж/см².
3. Радахлорин *E*: 100–250 Дж/см².
4. Аласенс *E*: 100–150 Дж/см².

При подготовке больных к эндобронхиальной ФДТ проводится стандартное клиническое и лабораторное

обследование с обязательным исследованием коагулограммы, биохимического состава крови, ФВД и ЭКГ. Пациента информируем об этапах лечения и о необходимости соблюдения светового режима в течение от 3 дней до 4 нед. после в/в введения того или иного фотосенсибилизатора. Сеанс ФДТ выполняется после премедикации (атропин, реланиум) под местной анестезией (Лидокаин 5 %, 10 мл) с использованием стандартных или лечебных бронхофиброскопов (BF-1Т20, "Olympus" и др.) и видеобронхоскопов (EVIS-160, "Olympus" и др.). В процессе ФДТ РЦРЛ осуществляется кардиомониторинг и пульсоксиметрия. При необходимости осуществляется трансназальная диффузная оксигенация.

Из особенностей подготовки к ФДТ РЦРЛ следует отметить необходимость полного подавления кашлевого рефлекса во время лечебного сеанса. Для этого проводится более тщательная местная анестезия слизистой оболочки и санация трахео-бронхиального дерева, по возможности с полным удалением бронхиального секрета. Дистальный конец эндоскопа устанавливается в зоне опухоли соответствующего окончания диффузора через рабочий канал бронхофиброскопа. Расстояние от диффузора до опухоли может колебаться от 0,2 до 0,6 см в зависимости от модели диффузора, калибра бронха и размера опухоли.

При лечении опухолей главных и долевых бронхов используются цилиндрические диффузоры длиной 0,5 см и 1,0 см. При стелюющей форме опухолевого поражения диаметром более 1–1,5 см используется несколько позиций световода. Продолжительность сеанса лазерного воздействия на опухоль при ФДТ РЦРЛ колеблется в пределах 10–30 мин.

При локализации опухоли в зоне бифуркации бронхов в зависимости от площади опухолевого поражения применяются следующие методики облучения:

- при небольшой опухоли на гребне межбронхиальной шпоре (размерами до 0,5 см) облучение проводится с использованием микролинзы, которая устанавливается с таким расчетом, чтобы световое пятно полностью захватывало опухоль и окружающую слизистую оболочку;
- при распространении опухоли на скаты шпоре бронха или на его боковые стенки наряду с микролинзой используются цилиндрические диффузоры

длиной 0,5 см или 1,0 см, которые устанавливаются поочередно в 2 бронха в зоне их бифуркации;

- при локализации опухоли в области трифуркации сегментарных бронхов верхних долей легких предпочтение отдается сферическому и цилиндрическому диффузорам.

После ФДТ в течение 1-х суток развивается геморрагический некроз опухоли, отек окружающей слизистой оболочки и образование плотных фибриновых пленок, обтурирующих просвет пораженного бронха. В связи с этим в течение 4–5 дней необходимо выполнять ежедневные санационные бронхоскопии с удалением фибрина, некротических тканей и секрета. В течение 7–10 дней рекомендуется антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия.

Эффект ФДТ РЦРЛ оценивается через 3–4 нед. после завершения ишемического некроза опухоли, некролиза и эпителизации слизистой оболочки бронха. Для классификации эффекта ФДТ используются стандартные параметры с выделением: полной регрессии (ПР), частичной регрессии (ЧР) и ограниченной регрессии (ОР) опухоли. Заключение о ПР делается в случае полного отсутствия визуальных, эндоскопических, рентгенологических, УЗИ и морфологических признаков остаточной опухоли или возобновления опухолевого роста на протяжении 1–3 мес. после ФДТ; ЧР — при наличии морфологически подтвержденной остаточной опухоли (менее 50 % первоначального размера); ОР — при остаточной опухоли более 50 % первоначального размера.

В наших наблюдениях ФДТ с Фотогемом выполнена у 24, с Фотосенсом — у 8, с Радахлорином — у 2 больных. У 4 из 24 больных при ФДТ с Фотогемом одновременно использовался и Аласенс.

Непосредственный противоопухолевый эффект лечения оценивали через 3–4 нед. после ФДТ с использованием стандартной и флюоресцентной бронхоскопии, КТ и морфологического исследования биопсийного материала.

Из осложнений следует отметить развитие рубцового стеноза бронха у 3 пациентов, обструктивного пневмонита — у 2. Один больной умер на 3-и сут. после ФДТ от острой сердечно-легочной недостаточности.

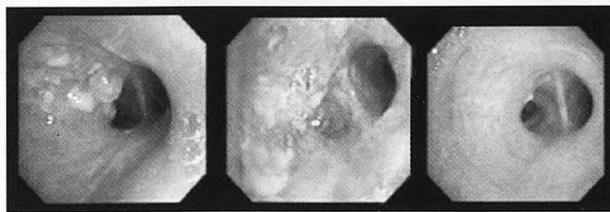
По результатам контрольного комплексного исследования полная регрессия РЦРЛ констатирована в 89,6 % наблюдений (43 опухоли из 48) [рис. 2]. Все наблюдения (4) с частичной регрессией опухоли относятся к самой многочисленной группе пациентов (24), у которых для ФДТ был применен Фотогем.

При поверхностном типе роста опухоли и размере:

- до 0,5 см ПР — 100 %;
- 0,6–1,0 см ПР — 100 %;
- 1,1–1,5 см ПР — 66,7 %;
- 1,6–2,5 см ПР — 0 % (1 больной).

При узелковом и полиповидном типе опухоли и размере:

- до 0,5 см ПР — 100 %;



До ФДТ

Реакция на ФДТ

Полная регрессия опухоли после ФДТ

Рис. 2. Пример эффективной фотодинамической терапии раннего центрального рака легкого (В2)

- 0,6–1,0 см ПР — 50 %;
- 1,1–1,5 см ПР — 75 %.

Ближайшие и отдаленные результаты исследованы у 26 больных с ПР. До 1 года наблюдались 12; 1–2 года — 3; 2–3 года — 3; 3–4 года — 4; 4–8 лет — 4 больных. Рецидив опухоли в зоне ФДТ выявлен у 4 из 26 больных, что составило 15,4 %. У 2 больных по поводу рецидива с успехом выполнена повторная ФДТ. Из 26 больных в сроки от 1 года до 3 лет умерли 8 больных. В 5 случаях причиной смерти был рецидив и прогрессирование 2-й синхронной или метастатической злокачественной опухоли легкого или другого органа. 1 больной умер от острой сердечно-легочной недостаточности и 1 — от прогрессирования цирроза печени.

Таким образом, благодаря внедрению в клинику новых высокотехнологичных методов диагностики 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 эндобронхиальной фотодинамической терапии как наиболее щадящего вида лечения, позволяющего добиться излечения или увеличивая продолжительности жизни пациентов как с единичными, так и с множественными опухолями бронхов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология. М.; 2000. 7–11.
2. 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.
3. Hirsch F.R., Franklin W.A., Gazdar A.F., Bunn P.A. Jr. *Clin. Cancer Res.* 2001; 7: 5–22.
4. Olak J., Ng A. Diagnosis and treatment of early-stage non-small cell lung cancer. *Oncologist* 1996; 1: 201–209.
5. Saito Y., Nagamoto N., Ota S. et al. Results of surgical treatment for roentgenographically occult bronchogenic squamous cell carcinoma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2001; 104: 401–407.
6. McGarry R.C., Guobin Song, des Rosiers P., Timmerman R. Observation-only management of early stage, medically inoperable lung cancer. *Chest* 2002; 121: 1155–1158.
7. Jazieh A.R., Kyasa M.J., Sethuraman G., Howington J. Disparities in surgical resection of early-stage non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002; 123 (6): 1173–1176.
8. Nugent W.C., Edney M.T., BA, Hammerness P.G., BA et al. *Ann. Thorac. Surg.* 1997; 63: 193–197.
9. Jeremic B., Classen J., Bamberg M. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002; 54 (1): 119–130.
10. Cheung P.C., Yeung L.T., Basrur V. et al. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002; 54 (4): 1014–1023.
11. Yuka Miyaza, Truomi Miyazawa, Noriaki Kurimoto 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 (6): 832–837.
12. Nagamoto N., Saito Y., Ohta S. et al. Relationship of lymph node metastasis to primary tumor size and microscopic appearance

of roentgenographically occult lung cancer. *Am. J. Surg. Pathol.* 1989; 13 (12): 1009–1113.

13. Nagamoto N., Saito Y., Sato M. et al. Clinicopathological analysis of 19 cases of isolated carcinoma in situ of the bronchus. *Am. J. Surg. Pathol.* 1993; 17 (12): 1234–1243.
14. Usuda K., Saito Y., Fujimura S. et al. *J. Jpn Surg. Soc.* 1993; 94: 631–636.
15. Nakamura H., Kawasaki N., Hagiwara M. et al. Early hilar lung cancer-risk for multiple lung cancers and clinical outcome. *Cancer* 2001; 91 (6): 1142–1147.
16. Mathur P.N., Edell E., Sutedja T., Vergnon J.-M. Treatment of early stage Non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123: 176s–18s.
17. Thurer R.J. Cryotherapy in early lung cancer. *Chest* 2001; 120: 3–5.
18. Neel H.B., Sanderson D.R., Payne W.S., Woolner L.B. Cryotherapy for bronchogenic carcinoma: report of a case. *Mayo Clin. Proc.* 1975; 50 (8): 435–437.
19. Rodgers B.M. et al. Clinical application of endotracheal cryotherapy. *J. Pediatr. Surg.* 1978; 13 (6D): 662–668.
20. Sanderson D.R., Neel H.B., Fontana R.S. Bronchoscopic cryotherapy. *Ann. Otol. (St. Louis)* 1981; 90 (4, pt1): 354–358.
21. Deygas N., Froudarakis M., Ozanne G., Vergnon J. Cryotherapy in early superficial bronchogenic carcinoma. *Chest* 2001; 120: 26–31.
22. Cavaliere et al. *J. Bronchol.* 1994; 1: 105–111.
23. Соколов В.В. Дис. ... д-ра мед. наук. М.: 1993.
24. Van Boxem T., Venmans B., Schramel F. et al. Bronchoscopic treatment intraluminal typical carcinoid: a pilot study. *Eur Respir. J.* 1998; 11: 169–172.
25. Соколов В.В. и др. В кн.: Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология. М.; 2000. 388–393.
26. Perol M., Caliendo R., Pommier P. et al. Curative irradiation of limited endobronchial carcinomas with high-dose brachithery. Result of pilot study. *Chest* 1997; 111: 1417–1423.
27. Marsiglio H., Baldeyrou P., Lartigau E. et al. *J. Radiat. Biol. Phys.* 2000; 47: 665–672.
28. Lorchel F., Spaeth D., Scheid P. et al. High dose rate brachithery: a potentially en rative treatment for smoll invasive T1N0 endobronchial carcinoma and carcinoma in situ. *Rev. Mal. Respir.* 2003; 20 (4): 515–520.
29. Raab O. Ueber die Wirkung fluoescierender Stoffe auf Infusorien. *Z. Biol.* 1900; 39: 524–529.
30. Tappeiner H., Jesionek A. Therapeutische Versuche mit fluoesczierenden Stoffen. *Munch. Med. Wschr.* 1903; 50: 2042.
31. 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.
32. Lipson R.L., Baldes E.J., Olsen A.V. The use of a derivative of hematoporphyrin in tumor detection. *J. Natl. Cancer Inst.* 1961; 26: 1–8.
33. Dougherty T.J., Kaufman J.E., Goldfarb A. et al. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumours. *Cancer Res.* 1978; 33: 2628–2635.
34. Edell E.S., Cortese D.A. Detection and phototherapy of lung cancer. In: Phototherapy of cancer. London: Harwood; 1990. 185.
35. Cortese D.A., Edell E.S., Kato H. Early detection and treatment of lung cancer: photodynamic therapy. In: Pass H.I., Mitchell J.B. eds. Lung cancer: principles and practice. Philadelphia; 1996.
36. Hayata Y., Kato H., Konaka et al. Overview of clinical PDT. In: International conference on PDT. Milan; 1992. 69–82.
37. McCaughan J.S., Hawley P.C., Walker J. Management of endobronchial tumors: a comparative study. *Semin. Surg. Oncol.* 1989; 5 (1): 18–47.
38. Grossweiner L. Photodynamic therapy with porphyrin derivatives, In: Duke S.O., Rebeiz C.A., eds. Porphyrin pesticides. Chemistry, toxicology and pharmaceutical applications. Chicago; 1993. 255–265.
39. Konaka C., Okunaka T., Furukawa K. Laser photodynamic therapy for central type lung cancer. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1996; 34 (suppl.): 107–110.
40. Moghissi K., Dixon K. Is bronchoscopic photodynamic therapy a therapeutic option in lung cancer. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (3): 535–541.

41. Cortese D.A., Edell E.S., Kinsey J.H. Mayo Clin. Proc. 1997; 72 (7): 595–602.
42. Sokolov V.V. et al. In: 9-th World congress of the International photodynamic association. Miyazaki; 2003. 35.
43. Соколов В.В., Чиссов В.И., Филоненко Е.В., Жаркова Н.Н. Способ диагностики злокачественных опухолей полых органов: Метод. рекомендации. М.; 2001.
44. Sokolov V.V., Boulgakova (Zharkova) N.N., Filonenko E.V. et al. In: 10-th Congress of the European society for photobiology (ESP 2003). Vienna; 2003. P045.
45. Пат. изобретение № 2160587 "Способ нормализации иммунного статуса организма, преимущественно онкологических больных". 12 окт. 1999 г. Патентообладатель: МНИОП им. П.А.Герцена.
46. Соколов В.В., Чиссов В.И., Филоненко Е.В. и др. В кн.: Материалы Российской науч.-практ. конф. НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН (11–12 сент. 2003) "Новые диагностические и лечебные технологии в онкологии". Томск; 2003. 208–209.
47. Чиссов В.И., Соколов В.В., Сухин Г.М. В кн.: Тезисы докладов Международной конф. "Новые достижения лазерной медицины". М.; СПб.; 1993. 228–229.
48. Чиссов В.И., Соколов В.В., Скобелкин О.К. и др. Фотодинамическая терапия и флюоресцентная диагностика злокачественных опухолей препаратом фотогем. Хирургия 1994; 12: 3–6.
49. Chissov V., Sokolov V., Trakhtenberg A. et al. Photodynamic therapy of early cancer of lung, esophagus and stomach with two different photosensitizers. SPIE 1995; 2625 (Photochemotherapy: Photodynamic therapy and other Modalities): 466–475.
50. Филоненко Е.В. Эндоскопическая фотодинамическая терапия начальных форм рака бронхов, пищевода и желудка с использованием фотосенсибилизатора фотогем: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 1997.
51. Соколов В.В., Чиссов В.И., Филоненко Е.В. Способ лазерного облучения при эндоскопической фотодинамической терапии начального рака полых органов: Метод. рекомендации. М.; 2002.
52. Sokolov V., Chissov V.I. et al. In: Handbook of clinical photodynamic therapy. PDT Korea; 2001. 101–127.
53. Соколов В.В., Филоненко Е.В. и др. В кн.: Сборник тезисов 5-го Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии. М.; 2001. 33–35.
54. Berns M.W. Hem atop orphyrin derivative photoradiation. Lasers Surg. Med. 1984; 4: 87–92.

Поступила 06.04.0

Уважаемые коллеги!

Российское респираторное общество сообщает, что 15-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания и 1-й Учредительный конгресс Евроазиатского респираторного общества будут проходить в Москве с 29 ноября по 2 декабря 2005 г.

Тезисы докладов будут приниматься на русском языке с 10 марта по 15 июня 2005 г. Возможна подача тезисов как в электронном виде (что предпочтительнее), так и посредством отправления по почте заполненной формы. Адрес для передачи электронной версии тезисов: www.pulmonology.ru, адрес для отправления бумажной версии по почте: г. Москва, 105077, ул. 11-я Парковая, д. 32/61, НИИ пульмонологии МЗ и СР РФ, Российское респираторное общество. Нет необходимости дублировать электронную версию бумажной и наоборот. Напротив, это затруднит работу Программного комитета, рассматривающего тезисы и принимающего решение о форме выступления на Конгрессе (устное сообщение или участие в постерных сессиях). Уведомления о приеме работ будут разосланы в июле 2005 г., а извещения о запланированной форме и времени выступления — в октябре 2005 г. Тезисы будут приниматься бесплатно, но для участия в Конгрессе необходимо оплатить регистрационный взнос. Все принятые тезисы будут опубликованы в виде приложения к журналу "Пульмонология". Бесплатные экземпляры сборника тезисов будут предоставляться всем зарегистрированным участникам Конгресса.

Публикация должна представлять собой сообщение информационного типа, содержащее: цель исследования, конкретное описание материалов и методов, краткое описание полученных результатов и заключение.

Текст публикации не должен превышать 1 800 символов. Размер шрифта — не менее 10, межстрочный интервал — не меньше одинарного. Поля информации об авторах и контактной информации могут быть заполнены от руки.

Далее приводится форма для подачи тезисов.