

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕВЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНЫХ БРОНХОВ И ТРАХЕИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭНДОБРОНХИАЛЬНОЙ БРАХИТЕРАПИИ

Гагва К.Э.

*ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр
специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»*

Санкт-Петербург; 197758; п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68А; 8-921-943-33-51;

kety87@mail.ru

Резюме. В проблемной статье обобщены зарубежные и отечественные литературные данные последних лет, посвящённые методологии и эффективности использования внутрипросветной брахитерапии у больных с поражениями центральных бронхов и трахеи, обусловленными первичными и метастатическими злокачественными опухолями. Показано, что у некоторых больных для обеспечения доставки источника излучения к зоне интереса предварительно целесообразно выполнение эндотрахеобронхиальных операций с реканализацией просвета дыхательных путей. Оптимальным считается использование брахитерапии с высокой дозой мощности источника (более $20\text{сГр} \cdot \text{мин}^{-1}$), например ^{192}I , с подведением 21-28Гр за 3-4 фракции. Паллиативное внутрипросветное облучение у неоперабельных больных позволяет добиться хороших непосредственных результатов (65-95%), значительной редукции основных симптомов – гемоптоэ (87-95%), одышки (75-90%), явлений обтурационной пневмонии (50-85%) и значимо ($p < 0,001$) повысить медиану выживаемости с 1-3 до 9-14 месяцев. Последующее проведение химиолучевой терапии позволяет увеличить медиану выживаемости до 15-20 мес. Количество осложнений при эндобронхиальной брахитерапии невелико, обычно это лёгочные кровотечения (2-7%), чаще развивающиеся при использовании крупных фракций - более 10Гр за 1 сеанс.

Ключевые слова: эндобронхиальная брахитерапия, злокачественные опухоли трахеи и бронхов, эндотрахеобронхиальные операции, реканализация, химиолучевая терапия.

INTRALUMINAL BRACHYTHERAPY: ROLE IN MULTIMODALITY TREATMENT OF BRONCHIAL AND TRACHEAL TUMOURS

Gagua K.E.

St. Petersburg Clinical Research Centre of special types of medical care (Oncology)

Saint-Petersburg; 68A, Leningradskaya Str., Pesochny, 197758, 8-921-943-33-51;

Summary. This paper summarizes the foreign and domestic recent publications, describing the methodology and efficiency of intraluminal brachytherapy in patients with lesions of the tracheobronchial tree caused by primary or metastatic malignancies. Some cases require intraluminal tumour debulking and mechanical recanalization to ensure the delivery of the radiation source to the area of interest. The optimal high dose rate brachytherapy source (more $20\text{sGr} \cdot \text{min}^{-1}$), is ^{192}I , delivering up to 21-28 Gr in 3-4 sessions. Palliative intraluminal irradiation of inoperable patients yields good immediate results (65-95%), a significant reduction of the main symptoms: haemoptysis (87-95%), dyspnoea (75-90%), obstructive pneumonia (50-85%) and significantly ($p<0.001$) increases median survival from 1-3 to 9-14 months. Brachytherapy together with chemoradiation increases the median survival to 15-20 months. Complications rate observed with endobronchial brachytherapy is rather low, include pulmonary haemorrhage (2-7 %), mostly developing in single session doses higher than 10 Gr.

Keywords: endobronchial brachytherapy, malignant tumours of the trachea and bronchi, endobronchial surgery recanalization, chemoradiation.

Введение. Злокачественные новообразования остаются острой медико-социальной проблемой. Онкологическая заболеваемость неуклонно растет. В России контингент больных со злокачественными новообразованиями, составляет более 2,5 млн. человек, т.е. 1,7% населения страны. Эксперты ВОЗ считают, что тенденция к росту онкологической заболеваемости во всём мире будет сохраняться, причём до 90% пациентов некоторых локализаций опухолевых процессов будут инкурабельными, из них 70% нуждается в паллиативной помощи, и часто не получает её. Рак лёгкого (РЛ) занимает одно из первых мест среди показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗН). В России он находится на втором месте (11,6%) в общей структуре онкологических заболеваний и на первом (20,4%) среди злокачественных опухолей у мужчин. [1,3,15,28].

Тяжесть состояния неоперабельных онкологических больных, и соответственно низкое качество жизни нередко обусловлены опухолевым поражением центральных бронхов и трахеи и тогда встаёт вопрос о необходимости предотвращения их обтурации, при необходимости - реканализации для увеличения дыхательной поверхности, ликвидации явлений обтурационной пневмонии, интоксикации и получения возможности дальнейшего проведения противоопухолевого лечения [2,4,6,9,25].

Определение и история. Одним из наиболее современных и эффективных методов лечения ЗН центральных дыхательных путей является внутрисветное облучение. Брахитерапия (БТ), от греческого brachy - короткий - это лечение злокачественных опухолей с применением радиоактивных источников, расположенных непосредственно рядом или внутри мишени [5,7,17,25].

Несмотря на долгую историю развития метода, до настоящего времени мнения в отношении целесообразности и эффективности его использования в торакальной онкологии противоречивы, а исследования немногочисленны. Впервые БТ была использована R. Werner более века назад - в 1910 г. в клинике университета г. Гейдельберг (гамма-аппарат с источником радия). В том же году американские ученые Д. Пасто и П. Дегрэ разработали методику лечения, обеспечивавшую доставку радиоактивного вещества (^{226}Ra) к предстательной железе через уретру. Первая успешная эндобронхиальная имплантация капсул радия была выполнена в 1922 г. S. Yankauer. Интерстициальная брахитерапия при РЛ впервые произведена Е.А. Graham в 1933 г., который описал 7 случаев лечения рецидива опухоли в бронхах после ранее перенесённой пневмонэктомии имплантацией ^{222}Ra . [28,29].

Описание первых конструкций эндостатов для осуществления ручного последовательного введения источников излучения (simple afterloading) сделано U.K. Henschke в 1960 г., а в последующем метод модифицирован в автоматизированный (remote afterloading) [14]. В 1963 г. были созданы аппараты с источниками кобальта-60 "Cathetron" (Великобритания) и "Brachytron" (США), в 1966 г. - с источниками цезия-137 - "Curietron" (Франция) и в 1971 г. - "Selectron" (Нидерланды), в 1971 г. - с источниками иридия-192 - "Buchler" (ФРГ), "microSelectron" (Нидерланды) [5,12,18]. В России первое радиотерапевтическое устройство для автоматической подачи на тросике «шагающих» источников шаровидной и цилиндрической формы (^{60}Co) при внутрисветном лечении больных разработал в 1961 г. А.А. Станкевич в радиологическом отделении НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург) [5].

В настоящее время большую популярность получили аппараты, производимые голландской фирмой "Nucletron" ("Нуклетрон"). По ее данным более 1000 аппаратов "Selectron" ("Селектрон") и "microSelectron" ("микроСелектрон") установлены в различных клиниках тридцати стран мира. Наряду с этой фирмой имеются и другие производители брахитерапевтической техники - ("Gammamed", "Varian" и т.д.). Перемещение шариковых источников в брахитерапевтических аппаратах и их транспортировка в аппликаторы осуществляется обычно под давлением сжатого воздуха, создаваемого специальным компрессором. Длина соединительных трубок, по которым производится транспорт шариковых источников в аппликатор, достигает двух метров, что способствует достаточно свободному выбору позиции пациента по отношению к аппарату [5,17,22].

Эндоскопическая реканализация. На этапе планирования эндобронхиальной БТ необходимо обеспечить возможность доставки аппликатора с изотопом к зоне интереса, а при обтурации просвета дыхательных путей провести их реканализацию, которая осуществляется во время гибкой, либо ригидной бронхоскопии. В настоящее время используются следующие основные бронхоскопические способы воздействия на опухолевый процесс: 1) механическое удаление опухоли стандартными эндоскопическими инструментами и механическое расширение (бужирование) зоны злокачественного стеноза дыхательных путей; 2) химические методы воздействия (локальные инъекции этилового спирта, противоопухолевых и иммунных препаратов); 3) электрохирургические методы; 4) криохирургические методы; 5) ультразвуковые хирургические методы; 6) эндопротезирование; 7) лазерная хирургия; 8) фотодинамическая терапия; 9) радиохирургия; 10) аргонплазменная электрокоагуляция; 11) различные сочетания перечисленных методов [1,2,3,6,9,11,25,27].

По данным Арсеньева А.И и соавт. (2007г.) в ходе эндотрахеобронхиальных операций (n=207) удаётся добиться полного восстановления проходимости дыхательных путей, до первоначального диаметра просвета у 27,5%, частичного до 2/3 от первоначального диаметра – у 36,0%, до 1/2 - у 28,1% и до 1/3 – у 8,5% больных [1,2]. Сходные данные представлены и другими авторами, а наиболее распространёнными способами непосредственного воздействия на ткань являются аргонплазменная электрокоагуляция и лазерная вапоризация. В последние годы возрождается угасший было интерес к эндобронхиальной криохирургии [6,8,25,27].

Источники излучения. В настоящее время Европейское и Американское респираторные общества (ERS/ATS) в своих методологических рекомендациях выделяют следующие режимы брахитерапии: 1) прямая интерстициальная имплантация радиоактивных зерен в опухоль, 2) имплантация источников с помощью инжектора, 3) чрескожная доставка в слепо запаиваемой игле под контролем компьютерной томографии к периферическим узлам, 4) внутрисветовая БТ при центральном поражении [9]. Методы интерстициальной БТ пока не нашли широкого применения в медицине, а сообщения об их эффективности противоречивы и требуют дальнейшего изучения [16,23,24,26].

Наиболее распространенными источниками при проведении брахитерапии являются кобальт-60, цезий-137, иридий-192, калифорний-252 (таб. 1).

Таблица 1. Радионуклиды, используемые при проведении брахитерапии

Изотоп	Период полураспада (лет/дней)	Вид излучения	Энергия (КэВ)	Слой половинного ослабления
Калифорний-252 (Cf)	2.65 лет	нейтрон	2350	5 см воды
Кобальт-60 (Co)	5 лет	гамма	1173-1332	12 мм свинца
Цезий-137 (Cs)	30 лет	гамма	662	6 мм свинца
Иридий-192 (Ir)	74 дней	гамма	340	3 мм свинца
Золото-198 (Au)	2.7 дней	гамма	412	3 мм свинца
Йод-125 (I)	60 дней	гамма	27-32	0.02 мм свинца
Палладий-103 (Pd)	17 дней	гамма	20-23	0.01 мм свинца
Фосфор-32 (P)	14 дней	бета	1710	минимальный
Рутений-106 (Ru)	367 дней	бета	2390-3550	минимальный
Стронций-90 (Sr)	28.1 лет	бета	2280	минимальный

Частое использование ^{60}Co объясняется его доступностью и длительным периодом полураспада (5,3 года), хотя слишком высокая для контактного лечения энергия его излучения существенно затрудняет локальное экранирование жизненно важных органов и тканей и требуют для размещения аппаратуры специальных дорогостоящих защитных помещений (каньонов). Источники цезия-137 имеют длительный период полураспада (30,2 года), практически исключая необходимость перезарядки аппарата в течении всего срока его службы, и относительно более благоприятное для контактного лечения моноэнергетическое гамма-излучение (0,66 МэВ), что позволяет использовать их в «палатных» аппаратах радиологических корпусов. Недостатком этого изотопа является длительное время сеанса облучения (до 10 часов), сопряжённое с тягостными для пациента ощущениями. В современных брахитерапевтических установках с высокой мощностью дозы (ВДМ) излучения все более популярными становятся источники иридия-

¹⁹²Ir с активностью 5-10 Ки, несмотря на сравнительно небольшой период полураспада (74,02 суток), что обуславливает необходимость частой перезарядки аппарата (3-4 раза в год). При хорошей организации технического обслуживания указанный недостаток вполне преодолим. Основным преимуществом иридия-192 является относительно низкая средняя энергия его гамма-излучения (0,412 МэВ), благодаря чему удастся значительно снизить массу сейфа-хранилища, а с клинической точки зрения, предложить различные теневые экраны для эффективной локальной защиты жизненно важных органов и тканей [2,5,9,16,20].

Основное преимущество эндобронхиальной БТ заключается в расположении радиоактивного материала в непосредственной близости от опухоли. При этом физические характеристики радиоактивных изотопов характеризуются законом обратных квадратов, который означает, что мощность дозы уменьшается обратно пропорционально квадрату расстояния до центра источника, соответственно имеется резкое падение дозных нагрузок в окружающих нормальных тканях. Распределение дозы в объеме опухоли неравномерно и естественно центр имплантации получает минимум на 50% большую дозную нагрузку чем периферия, что очень важно, поскольку гипоксический центр опухолевого очага менее радиочувствителен. Расположение имплантата внутри мишени и возможность оптимизации изодозного распределения соответственно неравномерной форме первичного опухолевого очага предельно приближает БТ к конформной радиотерапии. Это возможно благодаря геометрической реконструкции аппликатора с имеющегося изображения, созданию компьютерной системы дистанционной автоматической загрузки "шагающего" источника излучения и автоматической оптимизации избранного дозного распределения. Эффекты при БТ в основном отсроченные и обусловлены не непосредственным уничтожением опухолевых клеток, а одноцепочечными разрывами ДНК, апоптозом и подавлением клеточной пролиферации. Максимальное действие БТ (¹⁹²Ir) проявляется через ~ 3 недели после процедуры [5,9,21].

Методика эндобронхиальной брахитерапии. Методически после планирования процедуры интродат (полимерный зонд 2-3 мм диаметром, иногда центрированный) устанавливается под местной анестезией по стандартной методике через инструментальный канал фибробронхоскопа под визуальным и/или рентгенологическим контролем, а в последние годы используется и трёхмерное (3D) отображение зоны лечения. Активной длиной считается расстояние между первой и последней точками, в которые устанавливается аппликатор, а устанавливать его следует так, чтобы границы

опухоли перекрывалась не менее, чем на 1-1,5 см. БТ проводится в специально оборудованном экранированном помещении, в котором обеспечена доставка кислорода и мониторинг основных функций пациента (сатурация, частота сердечных сокращений, ЭКГ, частота дыхания), а также дистанционный видеоконтроль из комнаты управления [5,19,28].

Согласно рекомендациям Международной комиссии по лучевым измерениям (International Commission on Radiation Units and Measurements, ICRU), БТ может производиться с тремя вариантами мощности дозы излучения: 1) низкая (НДМ, LDR) – менее $2 \text{ Гр} \cdot \text{ч}^{-1}$; СОД 15-50Гр; 2) средняя (СДМ, MDR) - $2-10 \text{ Гр} \cdot \text{ч}^{-1}$; 3) высокая (ВДМ, HDR) – более $12 \text{ Гр} \cdot \text{ч}^{-1}$, при разовой дозе $\sim 3-10 \text{ Гр}$ (10мм от оси источника). Одним из важных показателей при проведении БТ является минимальная доза на периферии опухоли (minimum peripheral dose - MPD), составляющая, как правило 10-16Гр [17].

В последние годы большинство исследователей сходятся на том, что БТ с источником, обладающим высокой дозой мощности (ВДМ) обладает целым рядом преимуществ - непродолжительностью воздействия, минимальными неудобствами для больных и персонала, относительно невысокой стоимостью обеспечения, небольшим количеством осложнений. Так, например, в аппарате "microSelectron HDR" применяется источник ^{192}Ir (5-10Ки) с активной длиной 3,5 мм, интимно связанный с 1,5 метровым стальным тросиком. Источник, соответственно программе облучения, поочередно устанавливается с шагом 2,5-5 мм в любую из 48 позиций в эндостате, формируя излучающую линию протяженностью до 24 см. Многообразие фигур изодозного распределения, получаемого на данном аппарате, обусловлено длительностью времени стояния источника в выбранной позиции. Максимальное удаление источника от аппарата составляет 995 мм. Малый диаметр (1 мм) источника ^{192}Ir позволил создать тонкие аппликаторы диаметром 2-3 мм, установка которых в любой, доступный обзору бронх значительно упрощена и не требует анестезиологического пособия. Немаловажны комфортные условия, создаваемые пациентам при этом виде брахитерапии, что обусловлено непродолжительным временем аппликации, необходимым для выполнения всей радиотерапевтической процедуры (5-20 мин в зависимости от активности источника). В целом, при широком разнообразии технического исполнения аппаратов и аппликаторов, если работа идет с аналогичными источниками излучения, дозные распределения вполне сопоставимы друг с другом [5,12]. Оптимальной в последние годы считается схема эндобронхиальной БТ предполагающая подведение 14-30 Гр за 2–3 фракции по 5-7 Гр 1 раз в неделю. Реже используются более

крупные фракции по 10–15 Гр за 1–2 сеанса, однако они напрямую коррелируют с большей частотой осложнений [7,12,19]. По мнению А.И. Арсеньева и соавт. (2008 г.), наилучшим образом используются преимущества репарации нормальных тканей при дозе 7Гр за фракцию при БТ ВМД, так как более высокая РОД ведет к существенному повреждению нормальных клеток [1,2].

Показания и противопоказания. Проведение внутрисветового облучения у больных с распространёнными опухолевыми процессами в дыхательных путях может решить несколько задач - восстановление проходимости дыхательных путей, уменьшение воспаления, интоксикации и болевого синдрома, циторедукции, устранение обтурационной пневмонии. Показаниями к эндобронхиальной БТ у больных с опухолевым поражением центральных бронхов и/или трахеи являются: 1) необходимость предотвращения стенозирования или рестенозирования (после реканализации, стентирования) просвета дыхательных путей с паллиативной целью у неоперабельных больных; 2) лечение больных с исчерпанными возможностями специального противоопухолевого воздействия, в том числе после раннее проведённой дистанционной ЛТ; 4) лечение местных рецидивов опухоли в бронхах после резекции лёгких; 5) при обнаружении опухолевого роста по линии резекции бронха; 6) неоадьювантное лечение с последующим радикальным хирургическим вмешательством; 7) избирательное лечение рака *in situ*, преинвазивных карцином и раннего центрального рака (обычно при функциональной несостоятельности и отказе от операции).

Абсолютными общими противопоказаниями к проведению БТ являются: 1) острый инфаркт миокарда; 2) острое нарушение мозгового кровообращения; 3) некорректируемая коагулопатия; 4) декомпенсированная и терминальная полиорганная недостаточность. К относительным местным противопоказаниям относятся: 1) критический и субкритический компрессионный стеноз дыхательных путей без стентирования (как следствие перибронхиального роста или сдавления увеличенными лимфатическими узлами); 2) трахео- и бронхомаляция; 3) неясная анатомическая ситуация в зоне опухоли и невозможность определения дистального её края; 4) необратимые изменения в паренхиме лёгкого вследствие длительной компрессии и/или обтурационной пневмонии, канцероматоза и лимфангита; 5) местные воспалительные процессы в острой фазе; 6) ожидаемая время жизни менее 2 мес.; 6) кахексия; 7) психические заболевания с неадекватным поведением; 8) активный туберкулёз лёгких; 9) обширное прорастание опухоли в магистральные сосуды и структуры средостения [1,2,5,9,19,21].

Эффективность метода. По данным, представленном в совместных рекомендациях Европейского и Американского респираторных обществ (ERS/ATS, 2002 г.) по интервенционной пульмонологии, брахитерапия обеспечивает долгосрочное временное облегчение симптомов более чем у 50% пациентов [9].

Следует признать, что к настоящему времени проведено только два контролируемых рандомизированных исследования, в задачи которых входила оценка эффективности лечения в зависимости от мощности дозы, общей дозы облучения и фракционирования при БТ. В исследовании R.M. Huber и соавт. (1995 г.) были использованы две схемы лечения с сопоставимой СОД по 15Гр (1 см от оси источника), но различные РОД в каждой фракции (четыре фракции по 3,8 Гр еженедельно против двух фракций по 7,2 Гр с 3-х недельным интервалом). Различий между этими двумя группами не выявлено, а медиана выживаемости была по 19 недель [15,28].

По данным J-M. Vergnon и соавт. (2006г.) хорошего непосредственного эффекта от проведения БТ удалось добиться у большинства больных, в зависимости от степени распространения и характера роста он достигал 65-95%. При раке *in situ* или микроинвазивных карциномах бронхов достигнуто излечение у 80% пациентов при медиане наблюдения 32 мес. [28]. В работе F. Venuta (2002 г.), на опыте лечения 273 больных показано, что медиана выживаемости после эндобронхиальной БТ составила 12,1 месяцев [27]. В исследовании J.A. Escobar-Sacristan (2004 г.), проведение БТ позволило добиться контроля симптомов у 85% больных, при этом полный эндоскопический ответ был у 56,8%, а частичный - у 40,7%. [12]. В таблице 2 представлены данные о результатах использования высокодозной внутрипросветной БТ при паллиативном лечении неоперабельного и рецидивного НМРЛ, свидетельствующие о его достаточно высокой эффективности и удовлетворительных непосредственных результатах при невысокой доле осложнений [10,12,21,28,30].

Таблица 2. Результаты высокодозной внутрипросветной БТ при паллиативном лечении неоперабельного и рецидивного немелкоклеточного рака лёгкого

Автор	n	РОД/ СОД	ОО	Улучшение (уменьшение симптомов)				МВ	Осложне- ния
				В целом	Гемоптоз	Кашель	Одышка		
Mehta M. et al., 1992	31	4/16 Гр	85	79	87	50	52	-	7%
Nori D. et al., 1993	32	3/15 Гр	80	97	100	86	100	4	0
Speiser B., 1993	342	3/22,5 Гр		-	99	85	86	5,6 vs 6,5	11%
Gollins S.W. et al., 1994	406	1/15 Гр	-	66	88	62	60	-	-

Gustafson G. et al., 1995	46	3/21 Гр	69%	74	-	-	-	-	7%
------------------------------	----	---------	-----	----	---	---	---	---	----

По мнению I. Mallick и соавт. (2006 г.), метод эндобронхиальной БТ – чрезвычайно эффективная форма контроля симптомов центрального рака лёгкого. В его рандомизированном исследовании сравнивали эффективность лечения в 3 группах больных (неоперабельный местнораспространённый НМРЛ): 1) дистанционная ЛТ 30Гр/10Фр + эндобронхиальная БТ 16Гр/2Фр; 2) дистанционная ЛТ 30Гр/10Фр + эндобронхиальная БТ 10Гр/1Фр; 3) только эндобронхиальная БТ 10 Гр/1Фр. Авторам удалось добиться значительного уменьшения основных симптомов: одышки 91%; кашля - 84%; кровохарканья - 94%; обструктивной пневмонии - 83%, без различий между группами. Медиана до прогрессирования для всех групп составила 6-11 мес., без статистически значимых различий [20].

В исследовании P. Muto с соавт. (2000 г.) при использовании режима БТ 10Гр/1-3Фр у большого числа больных (n=320, HDR ¹⁹²Ir) в 94% достигнута редукция гемоптоз, в 90% - одышки и обструктивной пневмонии, а в 70% - улучшение общего статуса. Сходные данные получены и A. Ernst с соавт. (2004 г.) [11,21]. В статье J.F. Kelly с соавт. (2000 г.) приводятся данные, что при паллиативном подведении к неоперабельной центральной опухоли лёгкого дозы 15Гр/2Фр (n=175, HDR ¹⁹²Ir) у 78% пациентов отмечено эндоскопическое улучшение, у 66% уменьшение симптомов, у 88% - рентгенологическое улучшение, при увеличении медианы выживаемости с 4 до 7 мес. (p<0,0032), причём у 11% был зафиксирован полный эндоскопический эффект [19]. Практически аналогичные данные продемонстрировали и исследования J. Petera с соавт. (2001г.), B. Celebioglu с соавт. (2002г.). Им удалось добиться уменьшения всех симптомов бронхиальной обструкции (p<0,05), одышки и кровохарканья, превысить медиану выживаемости в 7,5 мес. Причём установлено, что медиана выживаемости не зависела от полноты эндоскопического ответа, возраста, гистологического типа, локализации и факта проведения в прошлом специального лечения (p>0,05) [10,11,22].

Любопытные сведения привели A.F. Zorlu с соавт. (2008 г.), которые проводили вторую линию паллиативной эндобронхиальной БТ (HDR ¹⁹²Ir; 10-15Гр/1Фр) при рецидивном немелкоклеточном РЛ (n=21; у всех IIIБ ст., в прошлом ДЛТ 30-70Гр). Контроль симптомов достигнут у 81% больных; уменьшение одышки – у 71%, в среднем на 45 дней (0-9 мес.), а медиана выживаемости составила 5,5 мес. (4-12 мес.) [30].

Сочетанная лучевая терапия (последовательное проведение внутрисветовой БТ и дистанционной ЛТ) при паллиативном лечении немелкоклеточного неоперабельного РЛ позволяет превысить порог медианы выживаемости в 14 мес., при одногодичной выживаемости 30-70%, 2-летней 20-60%, без эндоскопического рецидива более 2 месяцев у 45-65% больных [1,2,3,5,7,15,28,30]. В работе L. Freitag с соавт. (2004 г.) показано, что совместное использование фотодинамической терапии (фотофрин 2мг/кг; 630нм, 100-200Дж/см²) и эндобронхиальной БТ 4Гр/5Фр=20Гр (n=32; HDR ¹⁹²Ir) при неоперабельном немелкоклеточном РЛ дало возможность достигнуть полного эндоскопического ответа у 75% пациентов без рецидива в течение 24 мес. [13].

В доступной отечественной литературе, одно из самых крупных (n=207) исследований эффективности комбинированного эндоскопического лечения злокачественных стенозов центральных бронхов и трахеи проведено в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург). Так, в публикациях А.И. Арсеньева (2007, 2008 гг.) и А.С. Барчука (2012 г.) приводятся данные о том, что выполнение только бронхоскопических реканализаций несомненно улучшает качество жизни у больных РЛ III-IV стадий, не оказывая существенного влияния на отдалённые результаты лечения, по сравнению с не лечеными больными, имеющими опухолевую обструкцию дыхательных путей. Медиана выживаемости в обеих группах не превышала 3,5 месяцев; случаев одногодичной выживаемости не зарегистрировано. В то же время дополнение эндотрахеобронхиальных операций химиолучевым лечением при IIIA стадии позволило добиться авторам статистически значимого (p<0,001) увеличения медианы выживаемости до 15 мес., при IIIB – до 12 мес., а при IV – до 11 мес. [1,2,3]. Фотодинамическая терапия (n=37), дополнившая различные комбинации эндоскопических операций с химиолучевым лечением, статистически значимо повышала медиану выживаемости до 17 месяцев, а медиану до прогрессирования – до 14 мес. Особого внимания заслуживает тот факт, что Арсеньеву А.И. и соавт. (2008 г.), у 7,2% больных после проведения эндобронхиальной БТ в последующем удалось произвести трансторакальное радикальное хирургическое вмешательство (неoadьювантный режим). Операция позволила добиться увеличения медианы выживаемости у этих больных до 23,5 мес., а медианы до прогрессирования – до 22 мес. Литературные источники свидетельствуют о том, что эндоскопические реканализации нестабильны и требуют стентирования у 30% больных [2,9,27]. По данным А.И. Арсеньева и соавт. (2007, 2008 гг.) своевременное проведение эндобронхиальной БТ

даёт возможность существенно снизить число нестабильных реканализаций – до 3,3% и избежать тягостного для больных процесса установки стентов [1,2,3].

Осложнения. Согласно методическим рекомендациям по интервенционной пульмонологии ERS/ATS при проведении эндобронхиальной брахитерапии следует различать манипуляционные и лучевые осложнения. Манипуляционные осложнения связаны с процедурой доставки источника - пневмоторакс, кровотечение, аллергия, коллапс, инфекции, неукротимый кашель, сердечная аритмия и бронхоспазм, а их доля не превышает обычных для бронхоскопии 0,5%. К лучевым осложнениям относятся отсроченные кровотечения, свищи (трахеопищеводный, трахеоваскулярный, трахеоплевральный), некрозы стенки бронха, стенозы дыхательных путей, сливные эпителииты, медиастиниты, а частота их достигает 5-15% [9].

Анализ литературы наводит на мысль, что частота осложнений во многом зависит от методических предпочтений и отбора больных. Если у одних авторов их число минимально (0-1%) [1,2,3,12,20,30], то у других доля осложнений достигает достаточно высоких цифр (кровотечения 7-32%, свищи 1-3%). Причём частота осложнений коррелирует с подведением разовой дозы свыше 10Гр на расстоянии 1 см от оси, что свидетельствует о более предпочтительном 2-5 кратном использовании фракций по 5-7Гр [9,10,15,19,28].

Таким образом, проведённый анализ отечественной и мировой литературы позволяет сделать выводы о необходимости, возможности и эффективности комбинированного специального лечения больных со злокачественными опухолевыми поражениями центральных бронхов и/или трахеи с использованием внутрисветного облучения с учётом характера и степени распространения процесса, общесоматического и функционального статуса пациентов. Данные, представленные в ведущих онкологических и радиологических журналах, свидетельствуют, что эндобронхиальная брахитерапия у неоперабельных больных центральным раком лёгкого значительно расширяет диапазон оказания им специальной помощи, позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов и улучшить её качество. Совместное использование эндотрахеобронхиальных операций, сочетанной химиолучевой терапии и фотодинамической терапии характеризуются высокой эффективностью, превышающей результаты каждого из методов, применённых отдельно и хорошей переносимостью. В ряде случаев комбинированное эндоскопическое лечение позволяет перевести местнораспространённую опухоль лёгкого в операбельную форму. Следует признать, что

методика требует высокой квалификации и достаточного опыта от медицинского персонала, а также полноценной оснащённости клиники диагностической, лучевой и хирургической аппаратурой. В целом оптимизация методов комбинированного лечения опухолевого поражения центральных бронхов и трахеи является одним из приоритетных направлений современной онкологии, а многие аспекты рационального подхода к разрешению этой актуальной проблемы остаются нерешёнными и требуют дальнейшего изучения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Арсеньев А.И., Барчук А.С., Канаев С.В. и соавт. Опыт эндотрахеобронхиальных операций в комбинации с химиолучевыми методами при лечении распространённого немелкоклеточного рака лёгкого // Вопросы онкологии – 2007. № 4. – С. 461-467.
2. Арсеньев А.И., Барчук А.С., Канаев С.В. и соавт. Сравнительный анализ эффективности методов лечения местнораспространённого и метастатического немелкоклеточного рака лёгкого // Вопросы онкологии – 2008. т. 54, № 3. – С. 281-287.
3. Барчук А.С., Левченко Е.В., Арсеньев А.И. и соавт. Актуальные вопросы комбинированного лечения рака лёгкого // Вопросы онкологии – 2012. т. 58, № 2. – С. 253-259.
4. Бойко А.В., Черниченко А.В., Мещерякова И.А. и соавт. Брахитерапия в лечении больных опухолями трахеи и бронхов // Вестник Московского онкологического общества. – 2007. - № 8. – С. 7-8.
5. Канаев С.В., Барчук А.С., Туркевич В.Г. и соавт. Варианты внутрисполостного облучения с различной мощностью дозы больных раком женских гениталий, пищевода и бронха. - Пособие для врачей. - Санкт-Петербург. - 1996 г. – С. 17-19.
6. Овчинников А.А. Оперативная бронхоскопия // Пульмонология и аллергология. – 2006. – 1. – С. 18-23.
7. Шарабура Т.М., Важенин А.В., Ложков А.А. и соавт. Опыт HDR-брахитерапии на аппарате «MultiSource» опухолей различных локализаций // Сибирский онкологический журнал. - 2012. - № 6 (54). – С. 73-75.
8. Asimakopoulos G., Beeson J., Evans J., Maiwand M.O. Cryosurgery for Malignant Endobronchial Tumors: Analysis of Outcome // Chest. – 2005. - 127(6). – P. 2007-2014.
9. Bolliger C.T., Mathur P.N. ERS/ATS statement on interventional pulmonology // Eur. Respir. J. – 2002. – 19. – P. 356–373.
10. Celebioglu B., Gurkan O.U., Erdogan S. et al. High dose rate endobronchial brachytherapy effectively palliates symptoms due to inoperable lung cancer. Jpn. J. Clin. Oncol. – 2002. – 32. – P. 443–448
11. Ernst A., Feller-Kopman D., Becker H.D. et al., Mehta A.C. Central Airway Obstruction // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2004. - 169. – P. 1278–1297.
12. Escobar-Sacristan J.A., Granda-Orive J.I., Jimenez T.G, Delgado J.M., Banos A.R., Valls R.S. Endobronchial brachytherapy in the treatment of malignant lung tumors // Eur. Respir. J. – 2004. – 24. – P. 348–352.
13. Freitag L., Ernst A., Thomas M. et al. Sequential photodynamic therapy (PDT) and high dose brachytherapy for endobronchial tumour control in patients with limited bronchogenic carcinoma // Thorax. – 2004. – 59. – P. 790–793.

14. Henschke U.K. Afterloading applicator for radiation therapy of carcinoma of uterus // *Radiology*. -1960. - № 74. - P. 834.
15. Huber RM, Fischer R, Hautmann H, et al. Palliative endobronchial brachytherapy for central lung tumors: a prospective, randomized comparison of two fractionation schedules // *Chest* – 1995. – 107. – P. 463–470.
16. Imamura F., Ueno K., Kusunoki Y. et al. High-dose-rate brachytherapy for small-sized peripherally located lung cancer // *Strahlenther Onkol*. 2006. – 182. – P. 703-707.
17. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) (1998) Report 58: Dose and volume specification for reporting interstitial therapy. - Bethesda. Maryland. - 1998.- P.23.
18. Kennedy M.P., Jimenez C.A., Chang J. et al. Optimization of bronchial brachytherapy catheter placement with a modified airway stent // *Eur. Respir. J.* – 2008. – 31. – P. 902–903.
19. Kelly J.F., Delclos M.E., Morice R.C. et al. High-dose-rate endobronchial brachytherapy effectively palliates symptoms due to airway tumors: the 10-year M. D. Anderson cancer center experience // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2000. – 48. – P. 697–702.
20. Mallick I., Sharma S.C., Behera D. et al. Optimization of dose and fractionation of endobronchial brachytherapy with or without external radiation in the palliative management of non-small cell lung cancer: A prospective randomized study // *J. Can. Res. Ther.* – 2006. – 2. – P. 119-125.
21. Muto P., Ravo V., Panelli G. et al. High-dose rate brachytherapy of bronchial cancer: treatment optimization using three schemes of therapy // *Oncologist*. – 2000. – 5. – P. 209–214.
22. Petera J., Spasova I., Neumanova R. et al. High dose rate intraluminal brachytherapy in the treatment of malignant airway obstructions // *Neoplasma*. – 2001. – 48. – P. 148–153.
23. Peters N., Wieners G., Pech M. et al. CT-guided interstitial brachytherapy of primary and secondary lung malignancies - results of a prospective phase II trial // *Strahlenther Onkol.* – 2008. – 184. – P. 296-301.
24. Ricke J., Wust P., Wieners G. et al. CT-guided interstitial single-fraction brachytherapy of lung tumors - phase I results of a novel technique // *Chest*. – 2005. – 127. – P. 2237-2242.
25. Schumann C., Kropf C., Wibmer T. et al. Therapy of exophytic bronchial tumorous stenosis by flexible cryoprobe // *E.R.J.* – 2006. – 28(6). – P. 1286-1287.
26. Sharma D.N., Rath G.K., Thulkar S. et al. Computerized tomography-guided percutaneous high-dose-rate interstitial brachytherapy for malignant lung lesions // *J. Can. Res. Ther.* – 2011. – 7. – P. 174-179.
27. Venuta F., Rendina E.A., De Giacomo T. et al. Nd:YAG Laser Resection of Lung Cancer Invading the Airway as a Bridge to Surgery and Palliative Treatment // *Ann. Thorac. Surg.* – 2002. – 74. – P. 995–998.
28. Vergnon J-M., Huber R.M., Moghissi K. Place of cryotherapy, brachytherapy and photodynamic therapy in therapeutic bronchoscopy of lung cancers // *Eur. Respir. J.* – 2006. – 28. – P. 200–218.
29. Yankauer S. Two cases of lung tumor treated bronchoscopically // *N. Y. Med. J.* – 1922. – P. 741.
30. Zorlu A.F., Selek U., Emri S., Gurkaynak M., Akyol F.H. Second Line Palliative Endobronchial Radiotherapy with HDR Ir 192 in Recurrent Lung Carcinoma // *Yonsei Med. J.* – 2008. - 49(4). – P. 620 – 624.