

На правах рукописи

Русанов

Анатолий Александрович

**Эндобронхиальное лечение распространенного
немелкоклеточного рака легкого**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

14.01.12 – онкология

Санкт-Петербург

2016

Работа выполнена в ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Андрей Леонидович Акопов

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук Арсеньев Андрей Иванович, заведующий торакальным онкологическим отделением ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологической)», профессор кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И.Мечникова» МЗ России.

Доктор медицинских наук, профессор Пикин Олег Валентинович, руководитель отделением торакальной хирургии ФГБУ «Московского научно-исследовательского онкологического института имени П. А. Герцена».

Доктор медицинских наук Кузнецов Игорь Михайлович, доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВПО «Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова» Минобороны России.

Ведущее научное учреждение:

ФГБНУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2016г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.052.01 при ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, д. 68).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по адресу 197758, Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, д. 68 и на те <http://www.niioncologii.ru/ru/node/284>

Автореферат разослан «_____» _____ 2016 г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Ежегодно в России от рака легкого погибает около 50 000 человек, смертность в мире приближается к полутора миллионам. Самой часто гистологической формой является немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ), на его долю приходится около 80% всех вновь диагностируемых злокачественных опухолей легкого [Левченко Е.В., 2010; Мерабишвили В.М. и др., 2000; Brambilla E. et al., 2001]. Хирургическое вмешательство по-прежнему остается стандартом и основным этапом радикального лечения НМКРЛ. Около 70% больных на момент постановки диагноза имеют распространенную стадию болезни, а более чем у трети пациентов рак легкого выявляется только в IV стадии заболевания [Барчук А.С., 2003; Бисенков Л.Н. и др., 2004; Goldstraw P. et al., 2012], когда радикальное лечение практически невозможно. Кроме того, радикальная операция зачастую невыполнима в связи со снижением функциональных резервов. В таких ситуациях на первый план выходит паллиативное лечение, направленное на улучшение качества жизни неизлечимых пациентов.

Вышеизложенное свидетельствует об актуальности проблемы лечения неоперабельного и нерезектабельного НМКРЛ и диктует необходимость поиска путей совершенствования хирургического и комбинированного лечения рака легкого.

В последние годы очевиден уклон в сторону малоинвазивных лечебных технологий, в том числе и в онкологии. Применительно к лечению рака легкого одним из таких подходов считаются эндобронхиальные манипуляции, направленные, в первую очередь, на восстановление и поддержание просвета крупных бронхов и трахеи при их опухолевом поражении [Арсеньев А.И. и др. 2014; Herth F. et al, 2001; Usuda J. et al., 2010]. В различных клинических

ситуациях и в разных центрах с этой целью применяются фотодинамическая терапия (ФДТ), аргоноплазменная коагуляция (АПК), высокоэнергетическая электрохирургия, лазерная фотодеструкция, эндопротезирование, криотерапия, брахитерапия с той или иной степенью успеха [Герасин В.А., Шафировский Б.Б., 1988; Соколов В.В. и др, 2010; Sutedja T. G. et al., 2000; Allison R. et al., 2013]. Вместе с тем, недостаточный опыт клинического применения комплексной эндобронхиальной терапии при НМКРЛ не позволяет выработать единую тактику лечения. У каждого из перечисленных способов имеются преимущества и недостатки, однако показания к их применению при разных клинических вариантах течения НМКРЛ не разработаны. Отсутствуют крупные многоцентровые исследования оценки эффективности различных методов эндобронхиального воздействия на опухолевую ткань, большинство статей в научной литературе носит характер описания клинических наблюдений и не содержат каких-либо научных обобщений и критических замечаний. Не изучены возможности физических факторов воздействия и их специфических свойств при различных формах, стадиях и локализациях НМКРЛ. Не разработаны даже критерии эффективности такого лечения. Принципиально важно, что практически нет упоминаний о необходимости и возможности сочетания эндобронхиального лечения с системной химиотерапией, хирургическими резекционными вмешательствами, а также о целесообразности сочетания самих эндобронхиальных методов лечения друг с другом.

Цель исследования

Повышение эффективности эндобронхиального лечения неоперабельного местнораспространенного и диссеминированного немелкоклеточного рака легкого на основе разработки новых способов и расширения показаний к эндобронхиальному воздействию на опухолевую ткань.

Задачи исследования

1. провести сравнительную экспериментальную (в условиях эксперимента на крысах с привитыми злокачественными опухолями) и теоретическую (на физической модели) оценку противоопухолевого эффекта постоянного и импульсного режимов облучения при проведении фотодинамической терапии;
2. оценить возможность, безопасность и эффективность применения эндобронхиальной фотодинамической терапии, высокоэнергетического лазерного воздействия, аргоноплазменной коагуляции, стентирования в лечении центрального НМКРЛ;
3. изучить возможность комбинированного противоопухолевого лекарственного лечения и эндобронхиальной фотодинамической терапии распространенного центрального НМКРЛ;
4. разработать новую тактику лечения критических стенозов трахеи и крупных бронхов;
5. разработать и оценить эффективность нового метода высокоэнергетической лазерной реканализации стенозирующих экзофитных опухолей трахеи и бронхов;
6. изучить результаты использования фотодинамической терапии как этапа предоперационной подготовки больных центральным раком легкого;
7. разработать методику контроля эффективности и индивидуализации эндобронхиальной фотодинамической терапии центрального НМКРЛ;
8. предложить способ и устройство для проведения фотодинамической терапии периферического рака легкого;
9. сформулировать рациональный алгоритм применения эндобронхиальных методов лечения неоперабельного и нерезектабельного рака легкого.

Научная новизна

Впервые разработан комплексный подход к эндобронхиальному лечению НМКРЛ, включающий в себя применение ФДТ, аргоноплазменной коагуляции, высокоэнергетического лазерного воздействия и эндопротезирования. Доказано, что ФДТ, проводимая в импульсно-периодическом режиме, – основной метод эндобронхиального лечения распространенного центрального стенозирующего рака легкого. Впервые разработан способ фотодинамического флуоресцентного контроля эффективности ФДТ, позволивший добиться индивидуализации проведения процедуры и повышения ее эффективности. Впервые показана возможность, безопасность и эффективность, разработаны технические аспекты сочетания эндобронхиальной ФДТ с противоопухолевой химиотерапией, позволившего добиться улучшения выживаемости больных. Предложена новая тактика лечения критических стенозов трахеи и крупных бронхов, основанная на эндопротезировании и последующем проведении электрохирургического и лазерного лечения «через стент». Впервые разработано устройство для проведения ФДТ периферического рака легкого. Разработан новый высокоэффективный и безопасный метод аргонолазерной абляции для лечения экзофитного центрального НМКРЛ, лишенный недостатков традиционной лазерной вапоризации. Доказано, что применение предоперационной эндобронхиальной ФДТ в неоадьювантном режиме, проводимой вместе с химиотерапией, позволяет провести радикальное хирургическое вмешательство больным, исходно расцениваемым как неоперабельные или нерезектабельные, повысить степень радикализма операций по сравнению с использованием только неоадьювантной химиотерапии.

Практическая значимость

Выполненная работа явилась всесторонним и комплексным исследованием на основе большого клинического материала, продемонстрировавшая современные, научно-обоснованные пути решения актуальной проблемы

клинической онкологии - повышения эффективности лечения больных распространенным центральным НМКРЛ. Определено значение ФДТ в эндобронхиальном лечении НМКРЛ, показаны преимущества импульсно-периодического режима лазерного облучения в процессе проведения ФДТ. Продемонстрирована возможность флуоресцентного контроля эффективности эндобронхиальной ФДТ, позволившего существенно оптимизировать методику проведения процедуры. Доказана целесообразность сочетания системного лекарственного противоопухолевого лечения распространенного центрального НМКРЛ с эндобронхиальной ФДТ, что значительно улучшило непосредственные результаты лечения и выживаемость. Разработана и продемонстрирована возможность чрезbronхиальной ФДТ периферического рака легкого. Убедительно продемонстрированы преимущества эндопротезирования дыхательных путей при различных вариантах критических опухолевых стенозов (экзофитный, смешанный, компрессионный) с последующим проведением ФДТ «через стент». Показаны преимущества нового способа эндобронхиального лечения центрального НМКРЛ – арголазерной абляции, лишенного недостатков традиционной высокоэнергетической лазерной фотодеструкции. Доказана возможность расширения контингента радикально оперируемых пациентов путем применения предоперационной эндобронхиальной ФДТ и химиотерапии. Предложена схема эндобронхиального лечения распространенного центрального НМКРЛ, исходя из преимуществ и ограничений каждой из анализируемых методик.

Положения, выносимые на защиту

Фотодинамическая терапия – основной метод эндобронхиального лечения распространенного центрального стенозирующего рака легкого. Импульсно-периодический режим лазерного облучения в процессе проведения ФДТ характеризуется бóльшим апоптотическим эффектом, бóльшей генерацией синглетного кислорода, бóльшим лечебным эффектом по сравнению с постоянным облучением. Разработанный метод флуоресцентного контроля

ФДТ позволяет оптимизировать и индивидуализировать методику проведения процедуры. Комбинация эндобронхиального лечения с противоопухолевой химиотерапией характеризуется повышением эффективности при отсутствии нарастания токсичности. Неoadьювантная ФДТ совместно с химиотерапией позволяет радикально оперировать отобранных больных, исходно расцениваемых как нерезектабельные или неоперабельные. При наличии в просвете трахеи или главного бронха эндопротеза проведение ФДТ и аргоноплазменной коагуляции «через стент» способствует улучшению результатов лечения. Разработанный метод высокоэнергетического лазерного эндобронхиального воздействия на экзофитную опухоль в аргоновой среде позволяет существенно улучшить условия реканализации просвета трахеи и крупных бронхов.

Апробация диссертационного материала

Результаты исследования доложены на Всероссийской научно-практической конференции «Современные проблемы сердечно-сосудистой, легочной и абдоминальной хирургии», Санкт-Петербург, 2010; на конференции, посвященной 110-летию академика Ф.Г.Углова, Санкт-Петербург, 2011; на ежегодных конгрессах «Актуальные направления современной кардиоторакальной хирургии», Санкт-Петербург, 2009,2010, 2011, 2012, 2013; на II, III и IV Всероссийских конференция «Актуальные вопросы фотодинамической терапии и фотодиагностики», (Москва, 2013; Новосибирск, 2014; Санкт-Петербург, 2015); на VIII Общероссийском медицинском форуме в Северо-Западном федеральном округе, Санкт-Петербург, 10 октября 2013; на IV Межрегиональной научно-практической конференции ФМБА сии «Диагностика, лечение и профилактика заболеваний гортани и трахеи», Пермь, 2013; на X-XII Научно – практических конференциях с международным участием Северо-Западного федерального округа РФ «Актуальные вопросы торакальной хирургии, онкологии и бронхологии», Санкт-Петербург, 2012 -2014; на Международном медицинском конгрессе «Паллиативная ме-

дицина в здравоохранении Российской Федерации и стран СНГ», Москва, 17-18 июня 2014; на XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Отечественные противоопухолевые препараты» Москва, 19-20 марта 2015; на научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы лазерной медицины», Санкт-Петербург, 27-28 мая 2016; на 19, 20, 21 Ежегодных европейских конференциях по общей торакальной хирургии (Марсель, 2011; Эссен, 2012; Бирмингем, 2013); на 14 Всемирном конгрессе по раку легкого, Амстердам, 2011; на конференции Европейской платформы фотодинамической медицины, Уэстон, Польша, 2013; на конференции «Наноструктуры: физика и технологии», Санкт-Петербург, 2014; на конференции «Оптика лазеров», Санкт-Петербург, 2016 и на ряде других национальных и международных научных форумах.

Материалы диссертации опубликованы в 48 научных работах, из которых – 14 в рецензируемых научных журналах из списка ВАК, получено три патента на изобретения, один патент на полезную модель и одно разрешение.

Внедрение результатов работы

Результаты работы внедрены и используются в практической, учебной и научно-исследовательской работе кафедры госпитальной хирургии № 1, Центра лазерной медицины ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Минздрава России, СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница». ФГБНУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России.

Личный вклад соискателя

Участие автора выразилось в определении идеи работы и планировании исследования. Автор непосредственно принимал участие в диагностике и лечении всех пациентов НМКРЛ, вошедших в материал диссертационного ис-

следования. Лично автором проведен сбор, статистическая обработка и анализ полученных результатов.

Структура и объём диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 7 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Текст изложен на 254 страницах, иллюстрирован 17 таблицами и 68 рисунками. Список литературы включает 381 источник, в том числе 125 отечественных и 256 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Включение пациентов в основную группу исследования осуществлялось проспективно на базе эндоскопического отделения и отделения торакальной онкологии отдела торакальной хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины (ранее – отделение торакальной хирургии клиники госпитальной хирургии № 1) ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ в период с 2007 по 2015 год.

Критериями для включения в исследование явились: возраст больного старше 18 лет; наличие у больного гистологически верифицированного немелкоклеточного рака легкого; поражение центральных бронхов (главного, долевого, сегментарного) или трахеи; наличие опухолевого стеноза дыхательных путей.

Критерии исключения: наличие сопутствующих заболеваний, не позволяющих выполнить бронхоскопию; отказ больного от участия в исследовании.

Таким образом, набор пациентов в основную группу исследования осуществлялся по принципу нерезектабельности и неоперабельности, когда

имелись отдаленные метастазы или причинами отказа от операции являлись существенная местная (Т) и регионарная (N) распространенность опухоли, а также функциональная непереносимость удаления всей опухолевой ткани.

Перед включением в исследование у пациентов получено информированное согласие. Протокол клинического обследования утвержден локальным этическим комитетом Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова.

Критериям включения соответствовали 404 больных центральным раком легкого. Еще у 12 больных диагностирован неоперабельный периферический рак легкого. Таким образом, в общей сложности в исследование включены 416 пациентов основной группы. Группу сравнения составили 75 больных неоперабельным центральным раком легкого, которым проводилась только химиотерапия; а также 21 пациент, получивший неoadъювантную (предоперационную) химиотерапию. Этим пациентам не проводилось эндобронхиальное вмешательство с лечебной целью.

Средний возраст больных, включенных в исследование, составил $57,3 \pm 6,3$ лет, 327 мужчин (78,6%) и 89 женщин (21,4%). Опухоль локализовалась в правом легком у 232 пациентов (55,8%), в левом – у 142 больных (34,1%).

Плоскоклеточный рак диагностирован у 69% больных, аденокарцинома – у 24%, другие варианты НМКРЛ – у 7% больных.

Клиническое стадирование НМКРЛ осуществлялось по системе TNM 7-ого пересмотра (2009). II стадия рака легкого имела место у 8% пациентов, IIIa – у 19%, IIIb – у 52% и IV – у 21% больных. Схема исследования по клинической части работы показана на рис. 1.

Основная группа 416 чел.			Группа сравнения 96 чел.
↓			↓
	404 пациента. Эндобронхиальная хирургия		

как компонент комбинированного лечения рака легкого. Гл. 4.1		
↓ Оценка эффективности эндобронхиальной ФДТ		
75 чел. ФДТ в сочетании с химиотерапией. Гл. 4.2	←→	75 чел. Химиотерапия без ФДТ
↓↓ Расширение показаний к применению эндобронхиальной ФДТ		↓
42 чел. ФДТ при наличии эндопротеза. Гл. 5.1		
90 чел. Эндобронхиальная ФДТ под флуоресцентным контролем. Гл. 5.3		
63 чел. Аргонлазерная абляция при опухолевых стенозах. Гл. 6		
35 чел. Комбинированное химиотерапевтическое и хирургическое лечение местнораспространенного НМКРЛ с применением ФДТ. Гл. 7	←→	21 чел. Комбинированное химиотерапевтическое и хирургическое лечение местнораспространенного НМКРЛ без ФДТ.
12 чел. ФДТ периферического рака легкого. Гл. 5.2		

Рис. 1. Схема анализа лечения пациентов с НМКР.

У всех больных при поступлении в клинику и в динамике в процессе лечения выполнялись общеклинические исследования, рентгенологическое исследование, компьютерная томография грудной клетки и брюшной полости с контрастированием сосудов, компьютерно-томографическое или магнитно-резонансное исследование головного мозга (при необходимости), сцинтиграфия костей скелета (при необходимости), видеобронхоскопия, функциональные исследования. Окончательное решение о возможности применения одного из способов эндобронхиального лечения принималось после максимально

точного знания о характере роста и степени распространения опухолевого процесса.

При компенсированной и субкомпенсированной дыхательной недостаточности, обусловленной проявлениями центральной обструкции, как правило, проводили эндохирургические вмешательства под местной анестезией с управляемой медикаментозной седацией. Общее состояние пациента контролировалось анестезиологической бригадой.

Эндоскопическую петлевую электроэксцизию опухолевой ткани выполняли при наличии экзофитного разрастания полиповидной формы. Лазерная фотодеструкция осуществлялась бесконтактным способом аппаратом лазерным хирургическим «Лахта-Милон» с длиной волны 970 нм в импульсном режиме (длительность импульса 150–250 мс с интервалом 500–700 мс), мощность излучения составляла 35–60 Вт. При ригидной бронхоскопии использовался бронхоскоп немецкой фирмы «Karl Storz Endoscopy», снабженный системой для высокочастотной вентиляции. Бесконтактную аргоноплазменную электрокоагуляцию в режиме “Argon Flex ArcPlus Offline” (аппарат BOWA ARC 300) проводили при мощности 25–45 Вт и расходе аргона 0,6–1,6 л/мин. Аргоноплазменную коагуляцию особенно часто применяли при опухолях с изъязвленной, легко кровоточащей поверхностью. Эндопротезирование трахеи и крупных бронхов в нашем исследовании проводилось непокрытыми или покрытыми стентами “BRT-0-” фирмы “Endo-Flex”, диаметр и длина которых зависели от протяженности поражения и диаметра дыхательной трубки в зоне роста опухоли.

Для проведения ФДТ использовали фотосенсибилизаторы Фотодитазин или Радахлорин на основе водорастворимой формы хлорина е6. Введение фотосенсибилизатора осуществляли в дозе в среднем 1 мг на кг массы тела больного внутривенно капельно в течение 30 минут согласно инструкции. С целью профилактики развития нежелательных побочных реакций, связанных с сенсibilизацией кожи к солнечному свету, рекомендовалось избегать по-

падания прямого солнечного света на открытые участки кожи и глаз в течение 24 часов после введения препарата.

Сеанс эндоскопического низкоинтенсивного лазерного облучения опухоли проводили через два-три часа после начала инфузии сенсibilизатора. Лазерное облучение осуществляли с помощью полупроводникового лазерного аппарата «Лакта-Милон», генерирующего излучение длиной волны 662 ± 1 нм мощностью излучения до 2 Вт. Плотность мощности лазерного излучения составляла 260–380 мВт/см². Время, затраченное на выполнение процедуры, рассчитывали в зависимости от протяженности поражения при расчетных показателях плотности энергии 60–150 Дж/см².

Контрольные видеобронхоскопии выполнялись через три недели после сеанса ФДТ. Для оценки эффекта эндобронхиального воздействия использовали параметры, предложенные В. В. Соколовым и соавт: полная регрессия (ПР), выраженная регрессия (ВР) и частичная регрессия (ЧР) опухоли, а также отсутствие эффекта. ПР опухоли считали полное отсутствие эндоскопических, рентгенологических и морфологических признаков остаточной опухоли; ВР определялась при наличии морфологически подтвержденной остаточной опухоли не менее 50% первоначального размера; ЧР устанавливалась при остаточной опухоли более 50% ее первоначального размера. Наряду с эндоскопическим исследованием выполнялось полноценное лучевое и функциональное исследование больного с целью определения возможности и целесообразности продолжения лечения по той же схеме.

В процессе проведения исследования нами предложено несколько новых способов, устройств, а также технических решений в области эндобронхиального лечения НМКРЛ. Особенности этих предложений раскрыты в соответствующих главах диссертации и разделах автореферата.

Для лечения немелкоклеточного рака легкого в качестве первой линии химиотерапии применялись двухкомпонентные платиносодержащие комбинации химиопрепаратов. Для пациентов с распространенным немелкоклеточным неплоскоклеточным раком легкого с отрицательной мутацией

EGFR и транслокацией ALK преимущественно использовались следующие комбинации, назначаемые в первой линии химиотерапии: Цисплатин 75 мг/м² + Пеметрексед 500 мг/м²; Цисплатин 75 мг/м² + Паклитаксел 175 мг/м²; Карбоплатин AUC 6 + Паклитаксел 175 мг/м²; Цисплатин 75 мг/м² + Этопозид 120 мг /м². Для пациентов с распространенным плоскоклеточным раком легких применялись дуплеты: Цисплатин 75 мг/м² + Гемцитабин 1250 мг/м²; Цисплатин 75 мг/м² (Карбоплатин AUC 6) + Паклитаксел 175 мг/м²; Цисплатин 75 мг/м² + Этопозид 120 мг/м². Схемы ХТ подбирались в зависимости от тяжести состояния больных, а также от наличия сопутствующей патологии. Дозы химиопрепаратов редуцировались согласно степени тяжести гематологической и негематологической токсичности.

Полученные в процессе выполнения работы как клинические результаты, так и результаты экспериментальной части обрабатывались с использованием программной системы STATISTICA for Windows (версия 10). В исследовании преобладали задачи сравнения категориальных (качественных) показателей. Их анализ выполнялся с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Фишера. Анализ количественных параметров в экспериментальной части работы, когда сравнивались разные группы животных, а также сравнения количественных показателей в других разделах работы осуществлялось с использованием непараметрических критериев Манна-Уитни и Вальда. При сравнении плотности клеток и индекса Ki-67 в опухоли и фоновом препарате (здоровая конечность) использовали критерии Знаков и Вилкоксона. Анализ выживаемости пациентов по результатам химиотерапевтического лечения с ФДТ и без ФДТ, а также при сравнении аргонолазерной абляции и лазерной фотодеструкции проводился нами на основе подходов к оценке функции выживания, называемой множительной оценкой, предложенной Капланом и Мейером. 95% доверительный интервал для полной и частичной ремиссии пациентов рассчитывался посредством углового преобразования Фишера. Крите-

рием статистической достоверности получаемых результатов считали общепринятой в медицине величину $P < 0,05$.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальное исследование

Для сравнения импульсно-периодического и постоянного режимов воздействия лазерного излучения в процессе проведения фотодинамической терапии проводился эксперимент на лабораторных крысах на модели опухоли саркомы Плисса. Руководствовались приказом МЗ СССР № 755 от 12 августа 1977 г. «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных».

Материал саркомы Плисса брали у крыс-доноров и перевивали крысам-реципиентам под кожу бедра. При достижении опухоли объема $1,0 \text{ см}^3$ проводилась ФДТ. Радахлорин вводили внутривентриально из расчета $5,0 \text{ мг/кг}$ массы животного за 2 часа до сеанса облучения. Перед процедурой облучения животных наркотизировали 2,5%-ным раствором тиопентала натрия в дозе $0,1 \text{ мл/100 г}$ общей массы.

В качестве экспериментальных животных использованы три группы лабораторных крыс (по шесть крыс в каждой группе) с перевиваемой опухолью.

Группа 1: постоянный режим облучения опухоли диаметром $10 \pm 2 \text{ мм}$, мощность 600 мВт , площадь светового пятна 10 мм , длительность облучения 4 минуты (рис. 3.2, 3.3).

Группа 2: импульсно-периодический режим облучения опухоли диаметром $10 \pm 2 \text{ мм}$, мощность 600 мВт , площадь светового пятна 10 мм , длительность импульса 500 мс , скважность 500 мс , длительность облучения 8 минут.

6 крысам с перевитой опухолью сеанс ФДТ не проводился, эти животные составили контрольную группу (*группа 3*).

Все крысы процедуру ФДТ перенесли удовлетворительно. Осложнений во время процедуры не отмечено. Через трое суток все животные чувствовали себя хорошо, поведение было активным, характер питания не изменился.

Размер опухоли через трое суток после ФДТ был следующим:

- Группа I: 10–15 мм (средний - 11 мм);
- Группа II: 0–15 мм (средний - 8 мм);
- Группа III: 22–28 мм (средний 24 мм).

В группе крыс, которым ФДТ проводилась в импульсно-периодическом режиме, средний размер опухоли через трое суток после ФДТ был даже меньше исходного, причем у двух крыс макроскопически и пальпаторно опухоль вообще определить не удалось. В группе крыс, перенесших ФДТ в постоянном режиме, таких результатов не было.

Иммуногистохимическое исследование опухолей крыс проводилось по следующим параметрам: средняя плотность клеток в опухоли и фоновом препарате (здоровая конечность), индекс Ki-67.

Группа II. Плотность клеток на 1мм^2 площади опухоли составила $10222,7\pm 845$ в фоне и $10807,6\pm 990$ в опухоли, соответственно, различие достоверно ($p<0,05$). Индекс Ki-67 составил $83,0\pm 0,6$ и $84,3\pm 0,7\%$ соответственно, разница статистически недостоверна ($p=0,565$). Количество позитивных Ki-67 клеток на единицу площади коррелировало с показателями клеточной плотности, $r=0,82$. При сравнении группы с импульсно-периодическим режимом проведения ФДТ и группы III плотность клеток оказалась достоверно ниже в группе импульсного воздействия ($10807,6\pm 990$ против $11250,8\pm 1030$, $p<0,05$).

Группа I. Плотность клеток на 1мм^2 площади опухоли составила $11877,9\pm 1067$, что выше, чем количество клеток в фоновом препарате – $10455,8\pm 987$ ($p=0,09$). Плотность клеток была достоверно выше, чем в группе контроля, – $11877,9\pm 1067$ против $11250,8\pm 1030$, соответственно ($P<0,05$). Индекс Ki-67 в опухолевой ткани составил $89,7\pm 0,9$.

Максимальное снижение клеточной плотности и наиболее низкая пролиферативная активность зафиксирована у крыс группы II (рисунок 2).

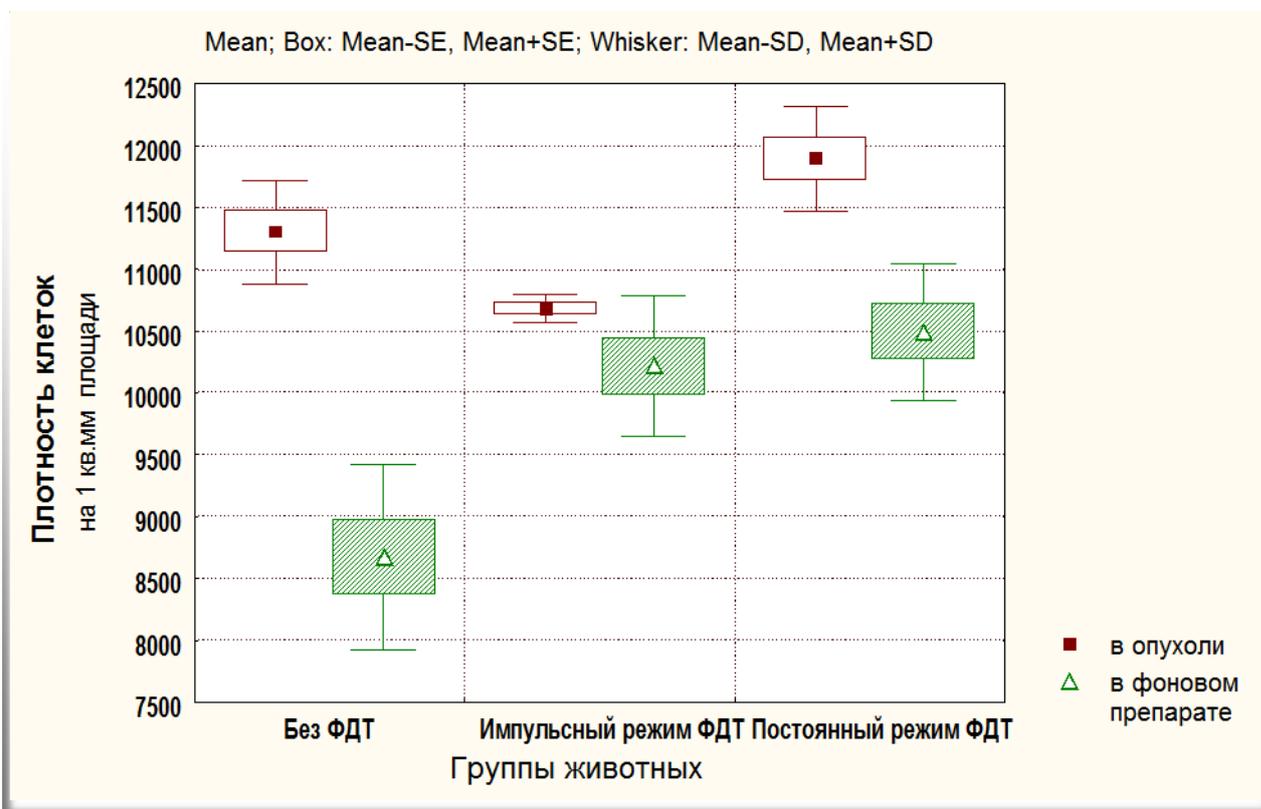


Рис. 2. Характеристики клеточной плотности в группах экспериментальных животных.

В результате проведенной экспериментальной работы было принято решение в клинической практике при проведении ФДТ применять импульсно-периодический режим облучения.

Клиническое исследование

Было произведено, в общей сложности, 2514 эндобронхиальных операций, в среднем, по 6 каждому больному (от 1 до 13).

Виды эндобронхиальных операций, которые проведены у 404 больных центральным НМКРЛ:

- фотодинамическая терапия (ФДТ) – 395 (97,8%);
- аргоноплазменная коагуляция (АПК) – 47 (11,9%);
- лазерная фотодеструкция (ФД) – 17 (4,3%);
- арголазерная абляция (АЛА) – 46 (11,6%);

- электрохирургия – 19 (4,8%);
- эндопротезирование – 42 (10,4%);
- брахитерапия – 19 (4,6%).

Среди больных, которым проводились эндобронхиальные операции, преобладали опухоли с экзофитным ростом – 78,4%. Реже эндобронхиальные операции выполнялись при смешанной форме роста – 20,2% и при компрессионном стенозе – 1,4%. Эндобронхиальные операции производились при поражении трахеи и главных бронхов (338 больных – 84%), при поражении долевых (51 больной – 13%) и сегментарных бронхов (15 больных – 3%).

Только эндобронхиальное лечение проводилось 28 больным (7%); в сочетании с лекарственным лечением (химиотерапия, таргетная терапия) – 379 больным (91%); с хирургическим лечением – 35 больным (8%); с лучевой терапией – 29 больным (7%).

Продолжительность одной эндобронхиальной операции обычно не превышала 15 минут, что наблюдалось более чем в половине случаев, лишь у 12% больных длительность операции была более 40 минут. Полное исчезновение проявлений дыхательной недостаточности после первого сеанса эндобронхиального лечения наблюдалось у 177 пациентов (44%), а частичное – у остальных 207 (51%). Отсутствие клинического эффекта отмечено у 20 пациентов (5%).

Из осложнений, с которыми столкнулись на этапе проведения эндобронхиального лечения или в ранние сроки после него, отмечены:

- аллергическая реакция на фотосенсибилизатор – 1 (0,2%);
- кровотечение – 2 (0,5%): *все после лазерной фотодеструкции (12%)*;
- кровохарканье – 3 (1%).

В одном наблюдении имел место летальный исход на вторые сутки после установки эндотрахеального стента, связанный с нарастанием дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности – 1 (0,2%).

В период лечения эндобронхиальный ПР зафиксирован у 89 больных (22,0%), ВР – у 251 больного (62,1%), ЧР - у 51 больного (12,6%), отсутствие эффекта – у 13 больных (3,2%) .

Если при внутрипросветном росте опухоли значительно чаще применялись такие методы реканализации, как аргоноплазменное воздействие, аргонолазерная абляция и фотодинамическая терапия, то при компрессионных стенозах – фотодинамическая терапия и эндопротезирование.

Зависимость результатов лечения рака легкого от числа эндобронхиальных операций и от сочетания видов эндобронхиального лечения показана в табл. 1.

Таблица 1. Зависимость результатов от сочетания видов эндобронхиального лечения

Эндобронхиальные операции	Число больных	Полный регресс	Выраженный регресс	Частичный регресс	Отсутствие эффекта
ФДТ	395 (95,0%)	97 (24,6%)	237 (60,0%)	66 (16,7%)	20 (5,06%)
АПК+ФДТ	47 (11,3%)	5 (10,6%)	29 (61,7%)	7 (14,9%)	6 (12,8%)
Стент+ФДТ+АПК	19 (4,6%)	4 (21%)	6 (31,6%)	9 (47,4%)	–
АЛА + ФДТ	46 (11,0%)	17 (37,0%)	20 (43,5%)	9 (19,6%)	–
Стент + ФДТ	35 (8,4%)	4 (11,42%)	27 (77,1%)	4 (11,42%)	–

Частота ПР для всех пациентов, пролеченных с применением ФДТ, составила 24,6%, а ВР – 60%. Определенный посредством углового преобразования Фишера 95% доверительный интервал для ПР находится в пределах 13,2–29,5%, для ВР 55,1–64,8%.

В целом, подавляющее большинство пациентов, которым проводилась эндобронхиальное лечение, наблюдались нами каждые 3 недели с возможностью осуществления внутрипросветной терапии. Своевременное проведение эндобронхиального лечения, четкая его организация, строгий контроль за результатами лечения, применение различных комбинаций эндобронхиальных

методов по соответствующим показаниям позволили достичь регресса со стороны опухолевого поражения трахеи и крупных бронхов у 95% больных центральным НМКРЛ.

Исследование эффективности эндобронхиальной фотодинамической терапии в сочетании с химиотерапией

В основную группу проспективно включено 75 больных, которым с 2010 по 2013 г. проводилась первая линия противоопухолевой химиотерапии в сочетании с эндобронхиальной ФДТ. Группу сравнения составили 75 последовательных больных центральным раком легкого, которым проводилась только противоопухолевая химиотерапия с 2007–2009 гг.

Сеанс эндобронхиальной ФДТ проводился за 24–48 часов до каждого планируемого курса полихимиотерапии. Распределение больных по полу, возрасту, стадии рака легкого, гистологическому варианту НМКРЛ было идентичным в обеих группах исследования, группы были сопоставимы ($p>0,05$) по основным параметрам.

Опухоль характеризовалась экзофитным и смешанным ростом в 66 (88%) и 74 (98%) наблюдениях в основной группе и группе сравнения, соответственно, в остальных наблюдениях имел место компрессионный стеноз ($p=0,07$). У 28% и 24% больных в основной группе и группе сравнения опухоль достигала трахеи ($p=0,13$), у 43% и 39% - долевого бронхов ($p=0,12$).

62 больным (83%) основной группы и 56 больным группы сравнения (75%) проведены все планируемые курсы первой линии химиотерапии. Достоверность различий между группами в частоте развития нежелательных явлений составила $p>0,19$.

Общая частота ремиссий по результатам клинико-рентгенологического исследования составила 83%: 90% (67 больных) в основной группе и 76% (57 больных) в группе сравнения ($p=0,02$). Полных клинических ремиссий удалось достичь у 8 пациентов (11%) в основной группе и у 2 (3%) – в группе

сравнения (0,04). Прогрессирование заболевания отмечено у 23 больных (11% в группе ФДТ и 20% в группе сравнения, $p < 0,05$).

При оценке эндобронхиальной ремиссии в процессе проведения лекарственного лечения полностью отсутствовали признаки центральной опухоли при бронхоскопии (ПР) у 16 пациентов основной группы ФДТ (21%) и у пяти больных группы сравнения (7%) ($p < 0,001$). При этом общее количество пациентов основной группы, у которых была достигнута ремиссия, составило 71 пациент (95%), а в группе сравнения – 61 пациент (81%) ($p < 0,05$). Отсутствие эффекта со стороны центральной опухоли наблюдалось у 4 пациентов основной группы и у 14 больных группы сравнения ($p < 0,01$).

12 месяцев после постановки диагноза пережили 45 больных в основной группе (60%) и 31 больной в группе сравнения (41%) ($p < 0,01$). На рис. 3 даны кривые выживаемости для сравниваемых групп пациентов, наглядно демонстрирующие достоверно ($P < 0,01$) лучший результат при ХТ+ФДТ.

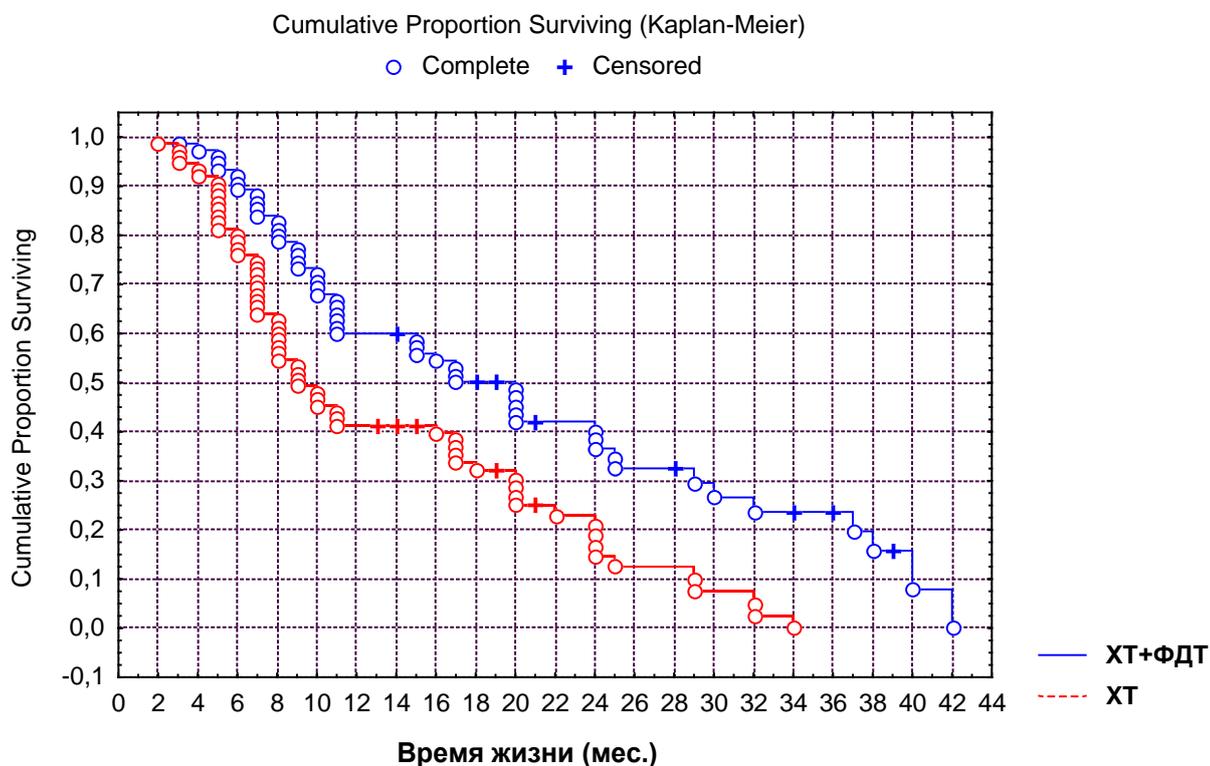


Рис. 3. Выживаемость сравниваемых групп ХТ+ФДТ и ХТ.

Разработка методики и оценка результатов эндобронхиальной ФДТ, проводимой при наличии эндопротеза трахеи / крупных бронхов

С января 2009 по декабрь 2014 г. 33 пациентам с экзофитными, смешанными и компрессионными стенозами дыхательных путей выполнено стентирование трахеи и крупных бронхов с последующим проведением фотодинамической терапии и, при необходимости, аргоноплазменная коагуляция через установленный стент (группа 1). Группу сравнения составили 9 больных (группа 2). В этой группе после эндопротезирования проводилась только противоопухолевая химиотерапия.

У 23 пациентов (20 из группы 1 (61%) и 3 из группы 2 (33%)) стеноз носил экзофитный характер, у 13 (10 из группы 1 (30%) и 3 из группы 2 (33%)) – смешанный, у оставшихся – компрессионный. В 11 наблюдениях имел место стеноз нижней трети трахеи, в 14 – главного бронха, в 9 – обеих главных, еще в 8 – стеноз контралатерального главного бронха в связи с местным рецидивом после пневмонэктомии. Состояние 19 больных было расценено как тяжелое, 23 больных – как средней тяжести.

У 41 из 42 пациентов в течение ближайших часов после протезирования отмечено уменьшение степени дыхательной недостаточности, один больной умер. Установленные эндопротезы позволили полностью восстановить просвет трахеи / главного бронха у 32 пациентов (76%), у оставшихся 10 больных (24%) просвет восстановлен частично, но не менее чем на 75%.

Сеансы ФДТ и, при необходимости, АПК проводились через 3–4 суток после эндопротезирования. Этот период был необходим для санации бронхиального дерева от гнойной мокроты, купирования воспалительных изменений.

В течение 18 недель после эндопротезирования явления рестеноза развились у 2 больных в группе ФДТ (6%) и у 4 больных в группе без ФДТ (44%). Причиной рестеноза было разрастание опухолевой ткани проксимальнее или дистальнее края эндопротеза. С целью купирования рестеноза 2 больным был установлен новый эндопротез.

В 8 наблюдениях проведенное лечение привело к полной элиминации явлений стеноза, что позволило удалить эндопротез. Таких пациентов было 7 в группе ФДТ (21%) и 1 в группе без ФДТ (11%).

Всем больным группы 1 в срок от 1,5 до 2 месяцев проведены повторные сеансы эндобронхиальной фотодинамической терапии, необходимость в проведении повторной аргоноплазменной коагуляции имела место в 9 наблюдениях. В течение 12 месяцев после стентирования 17 больным эндобронхиальное лечение проводилось 5 раз, 11 больным – 4 раза, 5 больным – 3 раза.

Средняя длительность клинической ремиссии составила 15 месяцев (от 8 до 35 месяцев) в группе ФДТ и 9 месяцев в группе больных без ФДТ.

Годичная выживаемость составила 67% в группе больных, получавших ФДТ, и 44% в группе больных без ФДТ. Сравнивать статистически такие результаты не вполне корректно из-за малочисленности группы 2.

Разработанный «Способ лечения стенозирующих опухолей трахеи и бронхов» защищен патентом на изобретение № 2533979 от 25.09.2014 г.

ФДТ периферического рака легкого: разработка методики, оценка эффективности

Разработано устройство для доставки излучения лазера к периферической опухоли для проведения фотодинамической терапии. Особенности устройства являлись гибкая оболочка волоконного световода, рассеивающий излучение наконечник, диаметр волоконного световода 100 ÷ 250 мкм, рассеивающий излучение наконечник выполнен в виде герметично соединенного с оболочкой колпачка в форме пробирки с внешними диаметром около 1 мм и длиной около 5 мм, заполнение внутреннего объема колпачка веществом, рассеивающим излучение. Свободное размещение тонкого волоконного световода с наконечником минимальных размеров на светоизлучающем торце в инструментальный канал позволяет, максимально используя эластичность

изгибаемой части бронхоскопа, обеспечить проникновение в область бронхов вплоть до девятого-одиннадцатого порядка и их облучение.

Метод фотодинамической терапии с применением разработанного устройства применен у 12 больных периферическим раком легкого. Путем тщательного изучения КТ картины определялся субсегмент, в котором локализовалась опухоль. Во время видеобронхоскопии в соответствующий субсегментарный бронх вводился гибкий световод, соединенный с источником лазерного излучения. В период проведения ФДТ (± 4 недели) никакое другое противоопухолевое лечение больные не получали.

Плоскоклеточный рак и аденокарцинома верифицированы у 4 (33%) и 8 (67%) пациентов, соответственно. Опухоли локализовались в левом легком у 4 пациентов и у 8 – в правом легком. Размер периферической опухоли легкого колебался от 17 до 32 мм. Средний размер составил 24 мм.

Осложнений, связанных с выполнением трансбронхиальной фотодинамической терапии, не отмечено. Контрольная компьютерная томография грудной клетки проводилась через 28 ± 3 суток после проведения ФДТ. У 3 пациентов (25%) значимого эффекта в отношении размеров новообразования достичь не удалось, у этих пациентов размер опухолевого очага составлял от 25 до 32 мм в диаметре. Уменьшение размеров новообразования вследствие лечения отмечено у 9 из 12 пациентов (75%), а у 3 из них (25%) в течение 6 мес после ФДТ диагностирована полная ремиссия первичного очага по результатам контрольных компьютерных томографий грудной клетки. Если в одном из этих наблюдений пациент получал противоопухолевую терапию, начатую через месяц после сеанса ФДТ, то в остальных двух в период проведения ФДТ курсы химиотерапии были уже завершены, т. е. эффект достигнут при монотерапии ФДТ.

Разработанное устройство для проведения ФДТ периферического рака легкого защищено патентом на полезную модель № 134055 от 10.10.2013 г..

под флуоресцентным контролем

С целью разработки и оценки эффективности способа индивидуализации эндобронхиальной ФДТ центрального НМКРЛ проведено исследование на материале 90 неоперабельных (нерезектабельных) больных центральным НМКРЛ II–IV стадий. Пациенты распределены путем рандомизации на две группы: 45 больным исследуемой группы эндобронхиальная ФДТ проводилась по разработанной методике с флуоресцентным контролем (группа 1); 45 больным группы сравнения эндобронхиальная ФДТ проводилась по стандартной методике – зона стеноза облучалась до достижения плотности энергии 150 Дж/см^2 , что является минимальной плотностью энергии, указанной в инструкции к фотосенсибилизатору (группа 2). Во всех наблюдениях была возможность пройти гибким бронхоскопом дистальнее зоны стеноза. По всем принципиально важным показателям группы были сопоставимы ($p > 0,05$).

Время облучения в группе 2 рассчитывалось по формуле:

$$T = (210 \times L \times R)(W/P),$$

где T – время, минут, L – длина диффузора, см, R – расстояние от оси диффузора до поверхности опухоли, см, W – плотность энергии, Дж/см^2 , P – мощность излучения лазера, мВт.

Разработанный способ реализовался у больных группы 1 следующим образом. Спустя 2,5 часа после окончания инфузии фотосенсибилизатора производили бронхоскопическое выявление участков, обладающих интенсивной флуоресценцией красного цвета при их освещении через световод, встроенный в бронхоскоп, фиолетовым светом длиной волны 408 нм (диагностическое освещение). Выявленные участки подвергали ФДТ, облучая их через дополнительный световод, введенный через инструментальный канал видеобронхоскопа, излучением лазера длиной волны 662 нм и мощностью в среднем 720 мВт в импульсно-периодическом режиме (терапевтическое освещение). Оценивали уровень интенсивности флуоресцентного свечения красного цвета в промежутках между импульсами лазера 662 нм и при падении интенсивности этого свечения ниже обнаруживаемого глазом уровня

приостанавливали облучение участка опухолевой ткани обоими видами излучения. Через 2–2,5 минуты возобновляли освещение этого участка опухолевой ткани фиолетовым светом и при повторном возникновении флуоресцентного свечения красного цвета возобновляли импульсно-периодическое облучение лазером 662 нм, продолжая оценивать уровень интенсивности флуоресцентного свечения красного цвета. При падении интенсивности флуоресценции ниже регистрируемого глазом уровня прекращали процедуру облучения.

У всех пациентов проводился один сеанс эндобронхиальной ФДТ. Проводилось сравнение параметров проведения ФДТ: длительность, плотность энергии. Кроме того, сравнивались результаты контрольной бронхоскопии через 3 недели после сеанса ФДТ.

Поражение трахеи имело место в 17 (38%) и 14 (31%) наблюдениях в группе 1 и группе 2, соответственно; поражение главных бронхов – в 26 (58%) и 18 (40%) соответственно; поражение устья долевых бронхов – в 5 (11%) и 13 (29%) соответственно. Протяженность опухолевого стеноза составляла от 0,5 до 3,2 см (в среднем 1,5 см).

Из 45 больных группы 1 у 43 (96%) имелась яркая флуоресценция в зоне опухолевого стеноза трахеи / бронхов (рис. 4).



Рис. 4. Красная флуоресценция опухоли в синем свете лазера (408 нм).

У 2 (5%) пациентов флуоресценция в зоне стеноза отсутствовала, что могло свидетельствовать об отсутствии накопления в опухолевой ткани ФС в достаточном количестве. У 4 из 45 (9%) больных группы 1 в процессе бронхоскопии и облучения фиолетовым светом лазера выявлялась флуоресценция участков слизистой, находящихся на отдалении от зоны основного опухолевого поражения. Проводилась биопсия этих флуоресцирующих участков слизистой бронхиального дерева, во всех 4 наблюдениях диагностировано наличие злокачественной опухоли.

У больных группы 1 длительность первого этапа облучения в процессе проведения ФДТ до полного выгорания фотосенсибилизатора (прекращения флуоресценции) составила от 65 до 310 с (в среднем 195 ± 35 секунд).

Затем облучение прерывалось до восстановления флуоресценции. Длительность паузы до восстановления яркости флуоресценции до исходного уровня составляла от 75 до 130 с (в среднем 105 ± 15 с). Длительность повторного облучения – от 50 до 280 с (в среднем, 170 ± 65 с). Плотность энергии за весь период проведения ФДТ составила в среднем 95 ± 20 Дж/см² (от 60 до 130 Дж/см²), что достоверно ниже, чем в группе 2 ($p=0,01$). Средняя длительность сеанса ФДТ у больных группы 1 составила 470 ± 45 секунд, а у пациентов группы 2 – 690 ± 65 с, что примерно на 50% больше ($p<0,01$). Общая длительность облучения достоверно ниже в группе 1 (365 ± 65 с), чем в группе 2 (690 ± 65 с), $p<0,01$.

При контрольной бронхоскопии, проведенной через 3 недели после ФДТ, установлено, что в группе 1 полный эндобронхиальный регресс достигнут у 8 больных (18%), выраженный регресс – у 31 больного (70%), частичный регресс – у 4 (8%) больных и отсутствие эффекта – у 2 (4%) больных.

Оба пациента, у которых эффект ФДТ отсутствовал, характеризовались отсутствием эффекта флуоресценции, что свидетельствовало о низкой концентрации фотосенсибилизатора в опухолевой ткани.

В группе 2 полный регресс имел место у 6 (13%) пациентов, выраженный регресс – у 30 (68%) больных, частичный регресс – у 8 (16%) больных, отсутствие эффекта – у 3 (7%) больных. Разница в результатах лечения больных двух групп статистически недостоверна.

Разработанный нами способ ФДТ и контроля ее эффективности защищен патентом на изобретение № 2576823 от 10.02.2016 г.

Аргонолазерная абляция – новый метод реканализации дыхательных путей при опухолевых стенозах

Предложено проводить лазерное воздействие в среде газа, не поддерживающего горение, например, аргона. Цель предложения заключается в оптимизации условий проведения лазерной абляции новообразований трахеи и крупных бронхов, а именно в предотвращении обугливания тканей, неконтролируемой карбонизации, задымления области воздействия, рассеивания излучения. Разработано устройство для реализации этого метода. Путем ряда экспериментальных исследований выбраны наиболее удобные параметры лазерного воздействия, а также скорость подачи аргона.

В клинической практике проводили эндоскопическое облучение опухолевой ткани лазерным излучением с длиной волны 1,06 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/см². Разработанный способ назван аргонолазерной абляцией (АЛА).

Проведено сравнение результатов лечения двух групп больных с 2011 по 2015 г.: в группе 1 проводилась АЛА экзофитных новообразований трахеи и крупных бронхов; в группе 2 реканализация опухолевых стенозов осуществлялась путем применения традиционного высокоэнергетического лазерного воздействия (лазерная фотодеструкция – ЛФД). АЛА проведена 46 больным, ЛФД – 17 больным.

По принципиально важным показателям группы были сопоставимы ($p > 0,05$). У большинства пациентов имелся плоскоклеточный рак легкого, у

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

Поражение трахеи имело место в 9 (20%) и 6 (35%) наблюдениях в группе 1 и группе 2, соответственно ($p=0,11$); 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 группе 1 ($p=0,20$). Протяженность опухолевого стеноза составляла от 0,5 до 3,2 см (в среднем 1,5 см).

Во всех наблюдениях у больных группы 1 достигнута полная или частичная ремиссия после одного сеанса АЛА. При частичной ремиссии осуществлялась повторная АЛА на 5-е сутки после первой операции, и только в 5 наблюдениях (11%) полной ремиссии удалось добиться лишь после трех эндобронхиальных вмешательств. Ни в одном наблюдении у больных группы 1 не отмечено ухудшения состояния после АЛА.

В группе ЛФД план операции удалось реализовать только в 3 наблюдениях (18%). В 2 наблюдениях (12%) в результате слабо контролируемой карбонизации и коагулирующего эффекта в отношении крупных сосудов (в диаметре более 1,0 мм) из опухоли главного бронха развилось интенсивное кровотечение, которое потребовало дополнительных эндобронхиальных вмешательств и интубации трахеи.

Плотность энергии за весь период проведения АЛА составила в среднем, 18 Вт, что достоверно ниже, чем в группе 2 – 55 Вт ($p<0,01$), средняя длительность сеанса АЛА у больных группы 1 составила 420 с (от 340 до 500 с),

а у пациентов с ЛФД группы 2 – 2100 с (от 900 до 3300 с), что в 5 раз дольше ($p < 0,01$).

В группе 1 полный эндобронхиальный регресс достигнут у 13 больных (28%), ВР – у 23 больных (50%). В группе 2 ПР был достигнут у 1 пациента (6%), ВР – у 15 (88%).

Разработанный способ абляции образований, стенозирующих просвет дыхательных путей, защищен патентом на изобретение № 2531974 от 02.09.2014 г..

Комбинированное хирургическое лечение местнораспространенного НМКРЛ с применением ФДТ

Проведено проспективное рандомизированное сравнение результатов предоперационной ФДТ с химиотерапией и только предоперационной химиотерапии у больных центральным немелкоклеточным раком легкого III стадии.

Включались больные центральным НМКРЛ III стадии с поражением нижней трети трахеи или главных бронхов. На момент включения в исследование больные должны были расцениваться как нерезектабельные или функционально неоперабельные, однако потенциально они могли быть оперированы после неоадьювантного лечения.

Через две недели после третьего курса химиотерапии + ФДТ проводилось повторное исследование больных для оценки эффективности лечения и резектабельности (операбельности).

Хирургическое вмешательство проводилось в течение 3–6 недель после последнего курса химиотерапии только при наличии ответа (полная или частичная ремиссия) на проводимое лечение.

С января 2008 года по декабрь 2012 г. 56 больных включены в исследование. 35 пациент был рандомизирован в группу ФДТ и 21 – в группу без ФДТ. Набор больных в группу без ФДТ в декабре 2011 года был остановлен в связи с большим числом нерадикальных резекций легкого (см. далее).

Распределение больных по полу, возрасту, стадии рака легкого, гистологическому варианту НМКРЛ было идентичным в обеих группах исследования. Распределение по вариантам III стадии, IIIA : IIIB: 12 : 23 в группе с ФДТ, 9 : 12 в группе без ФДТ.

Причины исходного отказа от оперативного вмешательства:

- T4 (поражение трахеи): 14 в группе с ФДТ, 10 в группе без ФДТ;
- функциональная непереносимость пневмонэктомии: 10 в группе с ФДТ, 4 в группе без ФДТ;
- T4 (вовлечение структур средостения): 4 в группе с ФДТ, 4 в группе без ФДТ;
- множественные N2: 4 в группе с ФДТ, 3 в группе без ФДТ;
- N3: 3, только в группе с ФДТ.

Общая частота ремиссий после неоадьювантной терапии, по результатам компьютерной томографии, составила 83% (94% в группе ФДТ и 76% в группе без ФДТ, $p=0,410$). Прогрессирование заболевания отмечено у 5 больных (3% в группе ФДТ и 19% в группе без ФДТ, $p>0,3$), у одного из них в процессе лечения отмечено появление новых гематогенных очагов. Все эти различия не были статистически достоверны.

В результате неоадьювантного лечения полностью отсутствовали признаки центральной опухоли у 12 пациентов группы ФДТ (33%) и у двух больных группы без ФДТ (10%). Среди 14 больных с низкими функциональными резервами значение показателя ОФВ1 выросло у всех благодаря восстановлению проходимости главных бронхов, в среднем, с 29 до 42% от должного.

После проведения неоадьювантного лечения оперативное вмешательство было проведено 49 больным – 33 в группе ФДТ (94%) и 16 в группе без ФДТ (76%). У 46 из них выполнена резекция легкого с опухолью, в трех наблюдениях операции носили эксплоративный характер.

Варианты оперативных вмешательств были следующими:

- торакотомия: 33 в группе с ФДТ (90%), 16 в группе без ФДТ (76%);

– пневмонэктомия: 20 (R1–1) в группе с ФДТ, из них 2 – с резекцией бифуркации трахеи; 10 (R1–3) в группе без ФДТ, из них 1 – с резекцией бифуркации трахеи;

– лобэктомия: 13 (R1–1) в группе с ФДТ, из них 2 с бронхопластикой, 1 с ангиопластикой; 3 (R1–1) в группе без ФДТ, из них 2 с бронхопластикой;

– эксплоративная: в группе с ФДТ проведено не было, в группе без ФДТ 3 из 16 (19%).

Существенные различия установлены при анализе радикальности проведенных операций: в группе ФДТ оперативные вмешательства носили микроскопически радикальный характер у 94% больных, а в группе без ФДТ – у 54% больных ($p=0,001$). Макроскопически нерадикальных резекций не было.

Особый интерес представляют больные, которым после проведения неоадьювантного лечения выполнены лобэктомии, хотя исходно им было показано удаление всего легкого. Таких больных было 14: 11 в группе ФДТ и 3 в группе без ФДТ. Резекции оказались микроскопически нерадикальными у одного больного в группе ФДТ (10%) и у всех больных (100%) в группе без ФДТ ($p>0,1$).

В раннем послеоперационном периоде умерли два больных, по одному в каждой группе.

Годичная, трехлетняя и пятилетняя выживаемость больных составили 91, 79 и 74% в группе больных ФДТ и 75, 54 и 21% – в группе больных без ФДТ ($p=0,001$). Среди оперированных больных эти показатели составили 91, 84 и 79% в группе больных ФДТ и 85, 64 и 35% – в группе больных без ФДТ ($p=0,001$) (рис. 5).

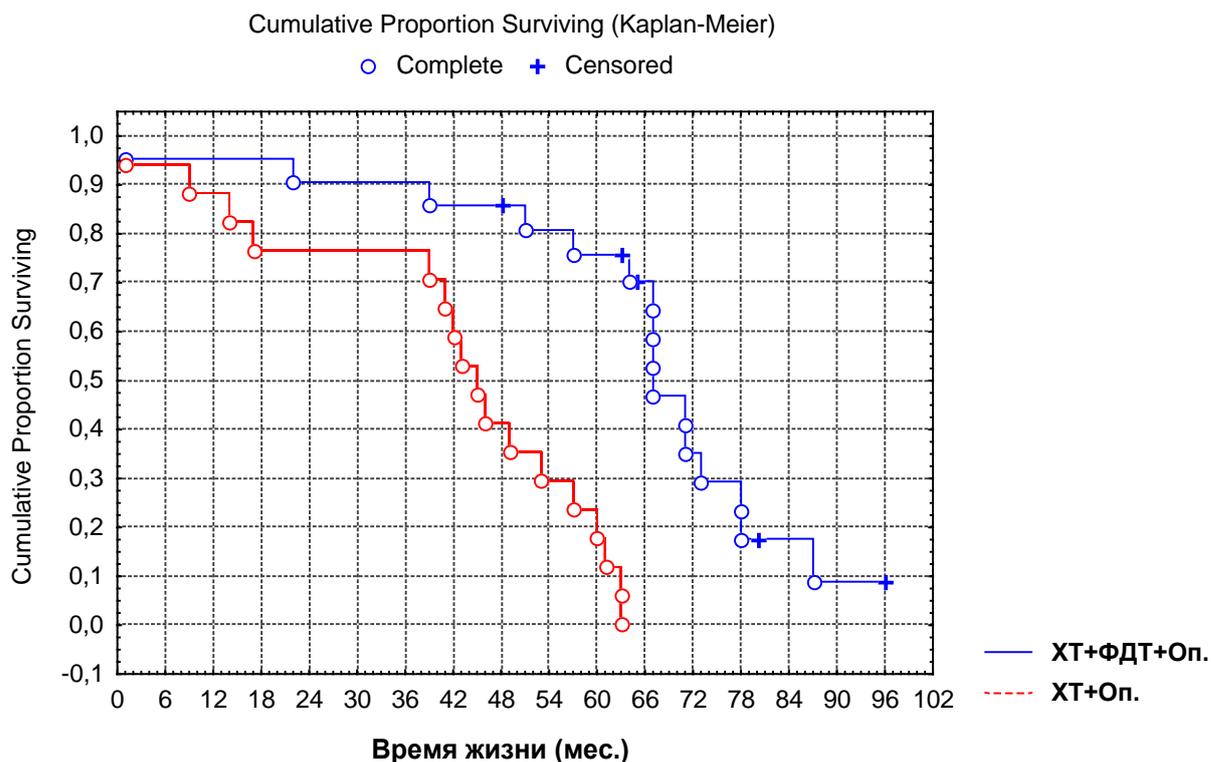


Рис.5. Кривые выживаемости пациентов, которым проводилась неoadьювантная терапия.

Разработанная схема комбинированного хирургического лечения НМКРЛ, включающая проведение неoadьювантной эндобронхиальной ФДТ, зарегистрирована в качестве новой медицинской технологии ФС № 2011/271 от 12.09.2011 г..

Рациональная схема эндобронхиального лечения неоперабельного центрального НМКРЛ

Обобщая предложения, накопленный опыт, полученные результаты исследований, технические особенности проведения эндобронхиальных операций, нами предложена новая схема (алгоритм) эндобронхиального лечения центрального распространенного НМКРЛ. Применение разработанного алгоритма эндобронхиального лечения позволяет улучшить продолжительность и качество жизни больных НМКРЛ. Однако эндобронхиальное лечение, характеризуясь несомненным противоопухолевым эффектом, не может само по себе, за один сеанс, привести к значимому эффекту у большинства больных

местнораспространенным или диссеминированным НМКРЛ. Именно поэтому необходим регулярный контроль за состоянием дыхательных путей больных центральным раком легкого и методичное, четко организованное эндобронхиальное лечение, основным компонентом которого должна являться фотодинамическая терапия.



Рациональная схема эндобронхиального лечения неоперабельного центрального НМКРЛ.

Выводы

1. Фотодинамическая терапия характеризуется противоопухолевым эффектом при распространенном НМКРЛ. Проведение фотодинамической терапии в импульсно-периодическом режиме, по сравнению с постоянным, позволяет достичь большего замедления роста опухоли за счет большей эффективности генерации синглетного кислорода.

2. Основная задача эндобронхиального лечения у больных центральным НМКРЛ, восстановление и поддержание проходимости дыхательных путей, в большинстве наблюдений может быть достигнута только комбинацией фотодинамической терапии, эндопротезирования, аргонеплазменной коагуляции и высокоэнергетического лазерного воздействия и в течение нескольких операций. Наибольшей частотой осложнений (12%) имеет место при лазерной фотодеструкции экзофитных опухолей трахеи и бронхов.

3. Эндобронхиальная фотодинамическая терапия, проводимая вместе с химиотерапией, характеризуется эффективностью и безопасностью, позволяет достичь большей частоты ремиссий, большей длительности ремиссий и существенно улучшить годовую выживаемость нерезектабельных и неоперабельных больных центральным НМКРЛ по сравнению с только химиотерапией. При сочетании фотодинамической терапии и противоопухолевого лекарственного лечения 12 месяцев после постановки диагноза пережили 60% больных, против 41% больных, получавших только лекарственное лечение ($p=0,01$).

4. Разработанный метод фотодинамического флуоресцентного контроля эффективности фотодинамической терапии позволяет оптимизировать и индивидуализировать методику проведения ФДТ, сократить ее длительность в два раза, выделить группу больных, которым проведение фотодинамической терапии не показано.

5. Эндопротезирование крупных дыхательных путей саморасправляющимися стентами – оптимальный метод лечения критических стенозов

при НМКРЛ, независимо от характера стеноза (экзофитный, смешанный, компрессионный). Последующее проведение фотодинамической терапии «через стент» позволяет достичь средней длительности клинической ремиссии 15 месяцев по сравнению с 9 месяцами в группе больных без фотодинамической терапии ($p=0,006$). Годичная выживаемость составила 67% в группе больных, получавших фотодинамическую терапию, и 44% в группе больных без фотодинамической терапии ($p=0,03$). Проведение эндобронхиального лечения позволяет существенно расширить число больных НМКРЛ, которым может проводиться комплексное лечение заболевания.

6. Фотодинамическая терапия применима в отношении периферического неоперабельного рака легкого. Предложенная методика эндобронхиальной фотодинамической терапии периферического рака легкого и устройство для ее проведения позволили достичь уменьшения в размерах опухоли у 75% больных.

7. Новый способ эндобронхиальной аргонлазерной абляции позволяет удалять экзофитный компонент опухоли в более благоприятных по сравнению с традиционным высокоэнергетическим лазерным воздействием условиях, а именно: предотвращает обугливание тканей, задымление области воздействия, рассеивание излучения и способствует существенному снижению частоты осложнений.

8. Предоперационная эндобронхиальная фотодинамическая терапия, проводимая вместе с химиотерапией, характеризуется эффективностью и безопасностью, позволяет подвергнуть хирургическому лечению отобранных больных, исходно расцененных как нерезектабельные или неоперабельные. Такой подход привел к возможности уменьшения объема резекции, причем среди больных, которым проводилась предоперационная фотодинамическая терапия оперативные вмешательства носили радикальный характер у 94%, а в группе, получавших только предоперационную химиотерапию – у 54% ($p=0,003$).

9. Разработан рациональный алгоритм эндобронхиального лечения неоперабельного центрального НМКРЛ, включающий в себя фотодинамическую терапию, аргоноплазменную коагуляцию, аргонолазерную абляцию и эндопротезирование. Фотодинамическая терапия – основной метод эндобронхиального лечения неоперабельного центрального стенозирующего рака легкого. Своевременное проведение эндобронхиального лечения, четкая его организация, строгий контроль за результатами лечения, применение различных комбинаций эндобронхиальных методов позволили достичь регресса со стороны опухолевого поражения трахеи и крупных бронхов у 90% больных центральным НМКРЛ.

Практические рекомендации

1. Рациональное применение эндобронхиального лечения открывает новые возможности повышения эффективности медицинской помощи больным раком легкого. В процессе лечения больных центральным распространенным НМКРЛ необходим тщательный контроль за состоянием дыхательных путей, регулярные повторные сеансы эндобронхиального лечения, применение различных комбинаций эндобронхиальных методов в различных клинических случаях.

2. Основным методом эндобронхиального воздействия на опухолевую ткань при центральном НМКРЛ является фотодинамическая терапия, которая должна проводиться в импульсно-периодическом режиме облучения. Повторные лечебные сеансы фотодинамической терапии, при наличии эффекта, рекомендуется проводить с интервалом 3 недели, соответствующим интервалу проведения противоопухолевой химиотерапии. В качестве поддерживающего лечения фотодинамическую терапию рекомендуется проводить с интервалами 6 недель.

3. Показаниями к проведению эндобронхиальной фотодинамической терапии являются: неоперабельная или нерезектабельная экзофитная,

смешанная или компрессионная стенозирующая опухоль дыхательных путей, в том числе в процессе проведения лекарственного противоопухолевого лечения; поражение опухолью сегментарных, долевых, главных бронхов и трахеи; поддержание ремиссии, достигнутой в результате лекарственного лечения НМКРЛ; профилактика рестеноза у больных с установленными эндопротезами дыхательных путей; неoadьювантная терапия, проводимая с целью уменьшения объема резекции.

4. Эндобронхиальное высокоэнергетическое лазерное воздействие на опухолевую ткань, осуществляемое в аргоновой среде, является безопасной и удобной альтернативой традиционной лазерной фотодеструкции.

5. Аргоноплазменная деструкция и аргонолазерная абляция в большинстве наблюдений могут рассматриваться как вспомогательные методы для элиминации экзофитной части стенозирующей опухоли после сеанса фотодинамической терапии.

6. Для экстренного (срочного) восстановления проходимости трахеобронхиального дерева методом выбора является установка саморасправляющегося нитинолового эндопротеза, независимо от характера стеноза. Наличие эндопротеза не является противопоказанием для проведения фотодинамической терапии и аргоноплазменной деструкции «через стент», направленных на профилактику прогрессирования стеноза.

7. Проведение фотодинамической терапии рекомендуется сочетать с флуоресцентной диагностикой степени выгорания фотосенсибилизатора в облучаемой ткани, что позволяет существенно оптимизировать методику и результаты лечения.

8. Разработаны методика и устройство для фотодинамической терапии периферических злокачественных опухолей легкого, позволяющее обеспечить доставку лазерного излучения к новообразованию. Показанием к фотодинамической терапии периферического НМКРЛ являются солитарные первичные опухолевые очаги, диаметр которых не превышает 3 см, или вторичные очаги при удаленной ранее первичной опухоли.

9. Наличие исходно нерезектабельного или неоперабельного центрального местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого является показанием к проведению индукционной противоопухолевой химиотерапии в сочетании с эндобронхиальным лечением. При достижении ремиссии больные должны рассматриваться в качестве кандидатов для хирургического лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИС- СЕРТАЦИИ

- 1. Яицкий Н.А., Акопов А.Л., Соколов В.В., Герасин В.А., Русанов А.А. Эндопротезирование трахеи при злокачественных новообразованиях // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. -2009. -№4. -С.101-108.**
- 2. Яицкий Н.А., Акопов А.Л., Русанов А.А., Агишев А.С., Чистяков И.В. Комбинированное лечение первично-множественного метастазного рака легкого и толстой кишки // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. -2009. -Т. 168. -№ 5. -С. 63-65.**
- 3. Акопов А.Л., Русанов А.А., Агишев А.С., Уртенова М.А., Чистяков И.В. Комбинированное лечение первично-множественного рака легкого с интраоперационной фотодинамической терапией // Вестник хирургии им. И.И. Грекова.-2010.-№5.-С.126-128.**
4. Akopov A., Rusanov A., Molodtsova V., Papayan G., Chistiakov I., Kazakov N. Endobronchial photodynamic therapy with 6b chlorine in advanced stage central lung cancer // Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.- 2010.-V.7.-P.6.
5. Яицкий Н.А., Акопов А.Л., Русанов А.А., Орлов С.В., Герасин В.А. Комбинированное эндобронхиальное и хирургическое лечение центрального рака легкого с применением фотодинамической терапии // В

- сб. «Современные проблемы сердечно-сосудистой, легочной и абдоминальной хирургии». -СПб., 2010.-С.120-121.
6. Яицкий Н.А., Молодцова В.П., Русанов А.А., Акопов А.Л. Первый опыт комбинированного радикального лечения рака легкого с применением интраоперационной фотодинамической терапии // В сб. трудов конференции, посвященной 110-летию Ф.Г.Углова. –СПб., 2011.-С.52-62.
 7. Русанов А.А., Молодцова В.П., Акопов А.Л. Комбинированное лечение рака легкого III стадии с применением пред- и интраоперационной фотодинамической терапии // «Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика»/ под ред. Н.Н.Петрищева. -2011.-Лань. -С.69-78.
 8. Русанов А.А., Молодцова В.П., Акопов А.Л. Комбинированное радикальное лечение рака легкого с применением фотодинамической терапии //«Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика»/ под ред. Н.Н.Петрищева. -2011.-Лань. -С.170.
 9. Двораковская И.В., Акопов А.Л., Ариэль Б.М., Русанов А.А. и др. «Биопсия в пульмонологии (учебное пособие)» // Серия «Библиотека патологоанатома».-2011.-выпуск 125.-72 с.
 10. Akopov A., Rusanov A., Molodtcova V. et al. First experience of intraoperative photodynamic therapy of resections margins in stage III NSCLC // Abstract book of 19th Conf on General Thoracic Surg, Marseille, France, 2011.-P.182.
 11. Akopov A., Molodtcova V., Kazakov N., Rusanov A. Endobronchial photodynamic therapy with chlorine E6 in stage III NSCLC // Abstract book of the 14th WCLC, Amsterdam, 2011.-P.95.
 12. Akopov A., Rusanov A., Papayan G. et al. Intraoperative photodynamic therapy – new proposal method of improving surgical radicalism in stage III NSCLC // Abstract book of the 14th WCLC, Amsterdam, 2011.-P.221.

13. Акопов А., Rusanov A., Papayan G. et al. Intraoperative photodynamic therapy as a part of combined radical treatment for stage III NSCLC // Abstract book of the 14th WCLC, Amsterdam, 2011.-P.391.
14. Акопов А.Л., Русанов А.А., Герасин А.В., Казаков Н.В., Папаян Г.В. Комбинированное лечение немелкоклеточного рака легкого III стадии с применением предоперационной фотодинамической терапии // Bio-medical Photonics. -2012. -№ 1. -С. 27-28.
15. Акопов А.Л., Русанов А.А., Молодцова В.П., Уртенцова М.А., Чистяков И.В., Казаков Н.В., Папаян Г.В. «Комбинированное радикальное лечение запущенного рака легкого с применением фотодинамической терапии» // Методические рекомендации.- СПб., 2012. -24с.
16. Rusanov A., Gerasin A. Significance of preoperative endobronchial photodynamic therapy in locally advanced central NSCLC: a randomized trial //20th European Conference on General Thoracic Surgery, June 2012, Essen, p.31.
17. Rusanov A., Gerasin A., Kazakov N. Preoperative endobronchial photodynamic therapy improves surgical radicalism for locally advanced NSCLC // ERS Annual Congress, September 2012, Vienna, p. 243.
18. Rusanov A., Gerasin A., Akopov A. Significance of preoperative endobronchial photodynamic therapy in locally advanced central NSCLC: a randomized trial // Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery.-2012.-V.15.-P.7-8.
- 19. Акопов А.Л., Русанов А.А., Молодцова В.П., Герасин А.В., Казаков Н.В., Уртенцова М.А., Чистяков И.В. Рандомизированное исследование эффективности предоперационной фотодинамической терапии при исходно нерезектабельном (неоперабельном) немелкоклеточном раке лёгкого // Вестник хирургии им. И.И. Грекова.-2013.-№1.-С.20-24.**
- 20. Акопов А.Л., Русанов А.А., Молодцова В.П., Чистяков И.В., Казаков Н.В., Уртенцова М.А., Райд М., Папаян Г.В. Фотодинамическая**

- терапия в комплексном лечении рака легкого III стадии // Хирургия.-2013.-№3.-С.17-20.**
- 21.Акопов А.Л., Русанов А.А., Казаков Н.В., Герасин А.В., Уртенова М.А., Одинцова С.В. Эндобронхиальное лечение неоперабельного рака легкого с применением фотодинамической терапии // Biomedical Photonics. -2013.- № 3. -С. 51.
- 22.Акопов А.Л., Чистяков И.В., Уртенова М.А., Русанов А.А., Казаков Н.В., Герасин А.В., Папаян Г.В. Фотодинамическая терапия позволяет уменьшить объем резекции при немелкоклеточном раке легкого // Biomedical Photonics. -2013.-№ 3.- С. 50-51.
- 23.Яицкий Н.А., Русанов А.А., Агишев А.С., Казаков Н.В., Иванов А.Т., Чуватова Ю.А., Евдокимова Е.С., Акопов А.Л. Трансторакальная игловая биопсия под УЗ-наведением при новообразованиях переднего средостения // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. - 2013. -Т. 172. -№ 3.- С. 24-27.**
- 24.Акопов А.Л., Русанов А.А., Чистяков И.В., Уртенова М.А., Казаков Н.В., Герасин А.В., Папаян Г.В. Применение фотодинамической терапии с целью уменьшения объема резекции при немелкоклеточном раке легкого // Вопросы онкологии. -2013.- Т. 59.- № 6. - С.740-744.
- 25.Казаков Н.В., Русанов А.А., Герасин А.В., Уртенова М.А., Одинцова С.В., Акопов А.Л. Новые подходы к эндобронхиальной фотодинамической терапии рака легкого // Российский биотерапевтический журнал. -2013. -Т. 12. -№ 2. -С.38-39.
- 26.Akopov A., Rusanov A., Chistiakov I. Pre- and intraoperative PDT in locally advanced central NSCLC // Lung cancer.-2013.-Vol.80.-P.27.
- 27.Akopov A., Rusanov A., Chistiakov I., Kazakov N., Urtenova M., Gerasin A., Papayan G. Reducing the extent of resection in non-small cell lung cancer with the use of PDT // Abstract book of the 21th Eur Conf Gen Thorac Surg, Birmingham, 2013, p.278.

28. Русанов А.А., Агишев А.С., Казаков Н.В., Иванов А.Т., Чуватова Ю.П., Евдокимова Е.С., Акопов А.Л. Дифференциальная диагностика новообразований переднего средостения путем трансторакальной игольной биопсии под ультразвуковым (УЗ) контролем // Сборник тезисов «Актуальные направления современной кардио-торакальной хирургии». - СПб., 2013.-С.62-63.
29. Акопов А.Л., Русанов А.А., Чистяков И.В., Уртенцова М.А., Казаков Н.В., Герасин А.В., Папаян Г.В. Возможность уменьшения объема резекции при исходно нерезектабельном и неоперабельном немелкоклеточном раке легкого // Сборник тезисов «Актуальные направления современной кардио-торакальной хирургии». - СПб., 2013.-С.167.
30. Русанов А.А., Казаков Н.В., Герасин А.В., Уртенцова М.А. Эндобронхиальная фотодинамическая терапия при неоперабельном немелкоклеточном раке легкого // Сборник тезисов «Актуальные направления современной кардио-торакальной хирургии» - СПб., 2013.-С.252-253.
31. Русанов А.А., Казаков Н.В., Герасин А.В., Уртенцова М.А., Одинцова С.В. Эндопротезирование трахеи и главных бронхов при критических опухолевых стенозах // Сборник тезисов «Актуальные направления современной кардио-торакальной хирургии». - СПб., 2013.-с.253.
32. Akopov A., Rusanov A., Kazakov N. Photodynamic therapy for locally advanced and metastatic lung cancer // Abstract book of the 21th Eur platform for Photodynamic Medicine, Ustron, Poland, 2013, p.46.
33. Акопов А.Л., Русанов А.А., Чистяков И.В., Казаков Н.В., Герасин А.В., Карлсон А., Папаян Г.В. Неoadьювантная и интраоперационная фотодинамическая терапия при местнораспространенном немелкоклеточном раке легкого // Biomedical Photonics. -2014. -№ 1. -С. 42-43.
- 34. Русанов А.А., Акопов А.Л., Мельников О.Р. Паллиативная медицинская помощь при центральном раке легких // Паллиативная медицина и реабилитация. -2014. -№3. -С. 17-18.**

35. Klimenko V.V., Bogdanov A.A., Knyazev N.A., Rusanov A.A., Dubina M.V. Different photodynamic effect between continuous wave and pulsed laser irradiation modes in k562 cells in vitro // Journal of Physics: Conference Series 541 (2014), SPbOPEN 2014. -P.1-4.
36. Akopov A., Rusanov A., Gerasin A. Preoperative endobronchial photodynamic therapy improves resectability in initially irresectable (inoperable) locally advanced non small cell lung // Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. -2014.-V.11. -N.3. -P.259-264.
37. Klimenko V.V., Bogdanov A.A., Knyazev N.A., Rusanov A.A., Dubina M.V. The comparison of continuous and pulsed laser irradiation modes in photodynamic therapy // “Nanostructures: Physics and Technology”, Saint Petersburg, Russia, (2014) June 23–27, p.207 (ISBN 978-5-906433-09-1).
- 38. Русанов А.А., Мельников О.Р., Лапшин А.С., Казаков Н.В., Акопов А.Л. Тактика эндоскопического лечения неоперабельного рака // Материалы XII Всероссийской научно-практической конференции. Российский биотерапевтический журнал -2015. -№ 1. -Т.13. -С. 127.**
39. Акопов А.Л., Казаков Н.В., Русанов А.А., Карлсон А. Механизмы фотодинамического воздействия при лечении онкологических больных // Biomedical Photonics. -2015. -№ 2. -С.9-16.
40. Русанов А.А., Папаян Г.В., Казаков Н.В., Герасин А.В., Акопов А.Л. Новый способ фотодинамической тераностики центрального рака легкого // Biomedical Photonics. -2015. -№ 1. -С. 43а-43.
41. Klimenko V., Knyazev N., Moiseenko F., Rusanov A., Dubina M.V. Pulse mode of laser photodynamic treatment induced cell apoptosis // Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. -2016. -V.13. -P. 101-107.
42. Русанов А.А., Казаков Н.В., Герасин А.В., Ковалев М.Г., Акопов А.Л. Аргонолазерная абляция - новый метод реканализации дыхательных путей при опухолевых стенозах // Актуальные проблемы лазерной ме-

- дицины: сб. науч. трудов / под ред. Н. Н. Петрищева. Санкт-Петербург, 2016. -С.46-58.
- 43.Акопов А.Л., Русанов А.А., Папаян Г.В., Казаков Н.В., Герасин А.В. Эндобронхиальная фотодинамическая терапия под флуоресцентным контролем-фотодинамическая тераностика // Актуальные проблемы лазерной медицины: сб. науч. трудов / под ред. Н. Н. Петрищева. Санкт-Петербург, 2016. -С.151-162.
- 44.Акопов А.Л., Русанов А.А., Молодцова В.П., Уртенцова М.А., Чистяков И.В., Казаков Н.В., Папаян Г.В. Новая медицинская технология. -рег. свидетельство ФС 2011/271 от 12.09. 2011 г.: «Способ комбинированного лечения центрального рака легкого».**
- 45.Акопов А.Л., Русанов А.А., Гончаров С.Е., Стефанов Ю.А., Казаков Н.В., Герасин А.В. Патент на полезную модель № 134055 от 10.10.2013 г.: «Устройство облучения бронхов пациента при фотодинамической терапии».**
- 46.Русанов А.А., Акопов А.Л., Гончаров С.Е., Стефанов Ю.А., Казаков Н.В., Герасин А.В. Патент на изобретение № 2531974 от 02.09.2014 г.: «Способ аблации образований, стенозирующих просвет полых органов».**
- 47.Русанов А.А., Казаков Н.В., Герасин А.В., Акопов А.Л. Патент на изобретение № 2533979 от 25.09.2014 г.: «Способ лечения центральных стенозирующих опухолей трахеи и бронхов».**
- 48.Русанов А.А., Акопов А.Л., Казаков Н.В., Герасин А.В. Патент на изобретение № 2576823 от 10.02.2016 г.: «Способ фотодинамической терапии центрального рака легкого и контроля ее эффективности».**