

# Терапевтична бронхоскопия при белодробен карцином

Д-р Милена Енчева

Клиника по белодробни болести, Военномедицинска академия, София

Най-доброто лечение на белодробния карцином (БК) е оперативното. Същевременно поради функционални нарушения или разпространение на туморния процес само 25% от случаите са резектабилни. В около 30% се установява обструкция на големите бронхи. Различни клинични проучвания доказват негативната прогностична стойност на бронхиалната туморна обструкция, която причинява тежки усложнения като постобструктивен пневмонит, кръвохрак и прогресивна диспнея.

Терапевтичната бронхоскопия предоставя значителни предимства в поведението при обструктивни тумори. При пациенти с неуспешна лазерна резекция или криотерапия преживяемостта е намалена (около 150 дни) в сравнение с тези, при които съответните процедури са успешни. Тази продължителност е независима от TNM-стадия. При пациенти с ограничен ендобронхиален карцином ендоскопското третиране се оказва най-адекватна лечебна алтернатива на хирургията. При отделни подбрани случаи ендоскопското лечение може да промени TNM-стадия, правейки тумора подходящ за оперативна резекция.

Цел на този обзор е да представи мястото на бронхоскопските техники в терапевтичното поведение при обструктивни тумори и ранни повърхностни карциномни лезии.

## Обструктивни тумори

Конвенционалното лечение на неоперабилния БК включва лъчетерапия и химиотерапия. Специфичният ефект на тези подходи върху ендобронхиалната обструкция, оценен на серийни ендоскопии, е малък. Външното облъчване премахва ателектаза в около 20 до 25% от случаите, но без ендобронхиален контрол върху тумора. Дори и при премахване на ателектаза лъчетерапията води до белодробни усложнения в 60% от случаите. Оптималният процент на отговор на ендолуминални тумори към химиотерапия е 30%.

Неуспехът на конвенционалните методи за постигане на ендобронхиална дезобструкция

обяснява и лошото повлияване на симптомите. Пациентите често се връщат в централите за бронхологично лечение по спешност в последните стадии на болестта си. Диспнеята е остра и пърформанс статусът се влошава. В много случаи бронхите са дифузно облъчени, раздразнени и като резултат – чупливи и пълни с гнойни секрети. В тези условия бронхоскопското лечение е трудно и ползите са краткотрайни.

## Бронхоскопско лечение

Нивото на ендоскопските терапевтични методи нарасна драматично през последните петнадесет години: криотерапия, последвана от лазер-асистираната резекция, поставяне на стент, фотодинамична терапия, брахитерапия и сега – високофреквентна електрокоагулация. Всички тези методи осигуряват добри резултати в групи с определени индикации (Табл. 1 и 2). Липсват рандомизирани проучвания, които да сравняват отделните методи.

### Лазер-асистирана резекция

Представява лазерна коагулация, последвана от механична резекция през ригиден бронхоскоп. При подходящи индикации (в това число и проминиращи проксимални тумори) пълното отстраняване може да се постигне еднотайно. Честотата на оперативна смъртност при тези случаи е ниска (от 0.3 до 2.7%), а контрол на хемоптизата се постига в около 60%. В последни съобщения резултатите от лазер-асистираната резекция се оценяват само в ендоскопски аспект. Малко проучвания анализират подобрение на диспнеята, използвайки дихателни функционални тестове. Поради това някои автори са скептично настроени към реалните ползи от лечението с лазер, с изключение на спешни състояния. Въпреки това, отстраняването е с безспорна полза при бавно разпространяващи се болести, каквито са плоскоклетъчните карциноми.

### Криотерапия

Постига задоволителни резултати с много добра безопасност – няма регистрирани

смъртни случаи при тази процедура. Контрол на хемоптизата се постигна в повече от 80%. Криотерапията е еднакво ефективна при проминиращи, дистални или инфилтративни лезии. Криотерапията има три недостатъка: (1) ефектът от коагулацията е късен; очистване се постига със „слъдж“-елиминация едва 8-10 дни след процедурата, т.е. незабавна механична резекция е невъзможна, поради което криотерапията е противопоказана при спешни състояния; (2) необходими са две или повече сесии; (3) поради висока цитотоксична селективност криотерапията има недостатъчен ефект при фиброзни, хрущялни или ацелуларни лезии.

#### Електрокаутеризация

Новите високофреквентни електрокаутерни устройства използват монополарни ригидни (2.5 mm) или флексибилни (2.0 mm) електроди и автоматична регулация на волтажа, осигуряващи прогресивна коагулация и дехидратация на тъканите между 70 и 100° C. Задоволителни резултати са постигнати и с двете сонди – флексибилна и ригидна. Това е прост и евтин метод с незабавна коагулация и възможност за механична резекция. Рискът от перфорация е по-нисък в сравнение с лазерната обработка, но са възможни бронхиални стенози в случаите на циркумферентно прилагане. Отчитат се резултати, сходни с тези, получени с YAG-лазер.

#### Фотодинамична терапия

Тя е точен, но скъп метод. Понастоящем е ефективна само при ограничени лезии и не е широко показана за големи обструктивни тумори. Все още съществен проблем е кожната фоточувствителност спрямо най-често използвания фоточувствителен агент – photophrin (фотофрин).

#### Високодозова брахитерапия (HDR – high dose rate)

С този метод може да се постигне ефективно очистване на бронхите. Същевременно лини-

ята между ефективност и токсичност е много тънка. Обичайно се прилагат няколко процедури. Тежки късни странични явления се наблюдават в около 18% от случаите, включващи хемоптиза, цикатрициални стриктури или бронхиални некрози.

#### Стентирание

Поставянето на стентове (протези) е единственото ендоскопско лечение, показано при бронхиални лезии от външна компресия. Отчитат се подобрение на диспнеята и обективните функционални тестове. Дихателните функции се поддържат въпреки прогресията на болестта. Използването на стент след лазер-асистирана резекция на ендобронхиални тумори може да удължи периода от рецидиви между процедурите. Лечението е успешно при карциноиди, агенонгичестичен карцином и някои епидермоиди, които имат дълго протичане. Липсват рандомизирани проучвания за оценка на ползата от стентирание при ендобронхиални тумори. Не са анализирани и ефектите от стентиранието върху преживяемостта при пациенти с БК и външна бронхиална компресия.

#### Комбинирано лечение

То е най-добрият подход към неоперабилен обструктивен БК. След ендоскопско лечение, което почиства бронхите, могат да се предприемат външна лъчетерапия, брахитерапия или химиотерапия.

Механичната гезобструкция на дихателните пътища преди лъчетерапия има следните предимства: (1) нараства толерансът към лечението чрез редуциране на диспнеята и на постобструктивната инфекция; (2) намаляват усложненията от лъчетерапия (бронхиална стеноза и радиационен пневмонит). Въобще, лъчетерапията е по-прецизна чрез създаване на добре очертани граници.

Целта на брахитерапията е да освободи хо-

Индикации	Криотерапия	YAG-лазер	Електро-коагулация	Фотодинамична терапия	Силиконов стент	HDR-брахитерапия
Тумори на трахея с остра диспнея	не	++++	++++	Не	не	Не
Тумори на трахея или главни бронхи	+++	++++	++++	+	не	+++
Периферни тумори	+++	+	+++	++	не	+++
Инфилтративни тумори с ограничени граници	+++	не	++	++++	не	++++
In situ или микроинвазивни тумори	+++	+	+++ незабавно	+++	не	+++
Коагулация	++++ бавно	+++ незабавно	не	няма данни	възможно	++++ бавно
Външна компресия, дискинезия	не	не	не	не	++++	++

Таблица 1. Сравнение на ендоскопски техники при белодробен карцином.

Резултати	Криотерапия	YAG-лазер	Електро-коагулация	Фото-динамична терапия	Силиконов стент	HDR-брахитерапия
Контрол върху хемоптизата	65-86%	60%	90%	няма данни	възможно	80%
Подобрение на кашлицата/диспнеята	66%	80-90%	50-60%	70%	90%	85%
Подобрение на функционалните показатели	50%	85%	73%	няма данни	71%	80%
Очистване на дихателните пътища	75%+ късен отговор	90% незабавно	84% незабавно	50-60% късно	90% незабавно	80% късно
Продължителност на подобренията	3 до 4 месеца	2 до 3 месеца	няма данни	няма данни	4 месеца	6.5 месеца
Възможност за повторно лечение	да	да	да	да	да	не
Лечебен ефект (ранен карцином)	да (89%)	в редки случаи	да (84%)	да (75-85%)	не	да (85%)

Таблица 2. Сравнителни резултати от ендоскопски техники при белодробен карцином

могенна и лечебна доза на лъчение към стената на дихателните пътища и околните структури. Очистването на бронха преди брахитерапия бързо елиминира ендолуминалната част на тумора, повишава точността на лъчението към бронхиалната стена и намалява броя на сесиите на локално лъчелечение.

Има и някои теоретични предимства от бронхиалната дезобструкция преди химиотерапия. Намалението на диспнеята и риска от постобструктивен пневмонит увеличава толеранса към лечение и намалява риска от тежки инфекции по време на евентуална левкопенична фаза. Мишената на химиотерапията – туморните маси – стават по-видими при повторна операция на белия дроб и това улеснява оценката на отговора към химиотерапия.

Досега няма рандомизирани проучвания за комбинирани терапевтични подходи (Табл. 2). Същевременно две съобщения предлагат данни за отстраняване на тумора с лазер-асистирана резекция или криотерапия, последвани от външна лъчетерапия при пациенти с обструктивен БК. И двете отчитат драматично подобрение на преживяемостта с ефективно ендолуминално лечение. Наскоро са публикувани данни от комбинирано лечение, използващо стент и външна лъчетерапия: облъчването предотвратява локалния рецидив след поставянето на стент.

Въпреки че засега химиотерапията се счита за най-доброто лечение при неоперабилни пациенти, няма съобщения или протоколи за комбинирана терапия. Обаче съществуват доказателства, че криотерапията индуцира селективно натрупване в тумора на Тс-белязана химиотерапия. Счита се, че това може да увеличи ефективността на последната. В тумори, поглъдени на химиотерапия, селективно се разрушават лошо васкуларизирани клетки, в резултат на което остатъчният тумор е по-добре васкуларизиран и може би става по-химиочувствителен.

### Ограничени ендобронхиални карциноми

Тези повърхностни тумори рентгенологично са окултни и могат да се разделят в три категории: (1) тумори *in situ* – без инвазия на базалната мембрана (20%); (2) ранни повърхностни карциноми, включващи тумори без инвазия на *lamina propria (in situ* плюс преинвазивни лезии) и с ограничена повърхност (1-2 cm<sup>2</sup>); (3) рентгенологично окултни тумори с обширна екстензия, но ограничени в бронхиалната стена.

Конвенционалното лечение на ограничени ендобронхиални карциноми е хирургично. Туморната резекция позволява контрол върху реалната инвазия на бронхиалната стена и анализ на обхванатите лимфни възли. Същевременно тази терапевтична стратегия е съмнителна по различни причини: (а) трансформацията от *in situ* в инвазивна лезия не е последователна; (б) въвличане на лимфни възли никога не се среща при повърхностни лезии по-малки от 3 mm, и при лезии *in situ*, което се дължи на липса на кръвоносни и лимфни съдове в епитела; (в) хирургичното лечение често е невъзможно при пациенти с ХОББ. Публикуваните съобщения при тези случаи са кратки и дават противоречиви резултати с петгодишна преживяемост от 50% до 73.8%. В тези серии паренхимната ампутация е обширна (лобектомия или пневмонектомия), няма данни за ограничена резекция, освен това вероятността за поява на втори тумор е много висока (5% на година). Именно при тези пациенти ендоскопското лечение е алтернатива, съхраняваща белодробния паренхим, но с риск за недостатъчна оценка на инвазията и липсваща оценка на въвличането на лимфните възли. Необходимо е внимателно ендоскопско проследяване за определяне на локален рецидив или поява на друг тумор; същото изследване се прилага и след хирургично лечение.

При ограничени ендобронхиални карциноми на разположение са шест метода: множествени



биопсии, криотерапия, лазер, електрокаутеризация, фотодинамична терапия и брахитерапия (Табл. 2).

#### **Множествени биопсии**

Съобщават се за малък брой случаи; прилагането им е ограничено при и добре ограничени лезии.

#### **Nd:YAG-лазер**

Поради неселектирани интеракции между лазерния сноп и тъканта, това лечение крие висок риск от перфорации или остатъчни стриктури. *Cavaliere* съобщава за добри резултати при използване на специална техника за повърхностна карбонизация.

#### **Криотерапия**

При ограничен ендобронхиален карцином този метод действа чрез специфична цитотоксичност, съхранявайки колагенните структури. Сферичното действие с дълбочина в бронхиалната стена до 4-5 mm води до лечение на инфилтративните лезии. Страничните ефекти са много редки. Съществува съобщение за мултицентричен проспективен протокол за криотерапия на повърхностни тумори, по който е постигнато излекуване за една година в 88.8% и за три години в 70%; регистрирани са 11 рецидива, свързани с недовре ограничени или дистално разположени лезии; средната преживяемост е около 50 месеца.

#### **Електрокаутеризация**

Методът е тестван в проучване *Sutedja et al.* като високофреквентна електрокаутеризация върху рентгенологично окултни тумори: през 18-месечното проследяване пълен отговор на лечението е отбелязан при 80% от случаите.

#### **Фотодинамична терапия**

Тя е добър, но скъп метод за третиране на карцином в ранен стадий. Ефикасността ѝ зависи от концентрацията на фоточувствителното вещество в туморните клетки, от дифузията на светлината върху повърхността и в дълбочина до 5 mm. Тествани са различни фоточувствителни агенти като photofrin, ALA или mTHC. Фотосенситизацията (поява на фоточувствителност) варира между 4 и 8 седмици. Групата на *Hayata et al.* в Япония третира карциноми *in situ* и съобщава за лечебен отговор в 80%. *Edell et al.* постигат излекуване и петгодишна преживяемост в 77%. През 1994 г. *Imamura et al.* третират ендобронхиални локализации при 29 пациенти, от които 65% са излекувани до 47 месец. *Lam et al.* използват ALA при 6 пациенти, а *Savary et al.* постигат с mTHC излекуване до 14 месец в 83%.

#### **HDR-брахитерапия**

Води до ефикасна ирадиация върху бронхиалното дърво и перибронхиалните области. Оби-

чайно се провеждат от 3 до 6 сесии, всяка от които освобождава от катетъра 7 Gg на 1 cm. Този метод е скъп, ингуцира късна некроза и в някои случаи води до тежки усложнения. За разлика обаче от другите методи, брахитерапията постига лечение на лезии, инвазиращи дълбоко бронхиалната стена (но без контрол върху засягане на лимфни възли, което е често). Методът е тестван с лечебна цел при рентгенологично окултен БК в различни проучвания, публикувани от *Tredaniel, Perol* и *Taulelle*: съобщават се положителни резултати в 72% до 83% и средна преживяемост от 2 години.

### **Заклучение**

Нехирургичното лечение на обструктивен БК остава палиативно. Необходимо е връзка с всички активни подходи, включително с терапевтични ендоскопски техники. По всичко изглежда, че лечението на БК не е изключителен приоритет на химио- или лъчетерапевти. Необходими са рандомизирани проучвания с комбинирани алгоритми, използващи ендоскопски процедури и химиотерапия за оценка на ролята и мястото на ендоскопското лечение за подобряване на качеството на живот и преживяемостта.

При карцином в ранен стадий ендоскопските процедури са достатъчно ефективни и щадят белодробния паренхим дори при мултифокални лезии. Първоначалните резултати изглеждат сходни, но цената на различните методи и устройства, както и страничните ефекти, са различни. Фотодинамичната терапия увеличава лечебната повърхност, а брахитерапията увеличава лечебното действие в дълбочина, но и двете имат значителни странични ефекти. Засега криотерапията постига отлично съотношение между ефикасност и странични ефекти и се очертава като най-ефективна техника за добре ограничени повърхностни тумори, разположени на дълбочина, по-малка от 4 mm.

### **Литература**

1. Minna JD, Higgins GA, Glatstein EJ. Cancer of the lung. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA eds. Cancer principles and practice of oncology, 3rd edition Philadelphia: JB Lippincott Co 1989: 591-705.
2. Hetzel MR, Smith SGT. Endoscopic palliation of tracheobronchial malignancies. *Thorax* 1991; 46: 325-33
3. Mainwand MO, Homasson JP. Cryotherapy for tracheobronchial disorders. *Clinics in chest medicine* 1995; 98: 581-85
4. Bolliger CT, Sutedja TG, Strausz J and Freitag L. Therapeutic bronchoscopy with immediate effect: laser, electrocautery, argon plasma coagulation and stents. *Eur Respir J* 2006; 27: 1258-1271
5. Vergnon JM, Huber RM and Moghissi K. Place of cryotherapy, brachytherapy and photodynamic therapy in therapeutic bronchoscopy of lung cancers. *Eur Respir J* 2006; 28: 200-218