

---

---

# ЛЕКЦИИ

---

---

УДК: 616–006.6–072.1+615.849.19

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ЛАЗЕРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

**О.В. Черемисина<sup>1</sup>, М.В. Вусик<sup>1</sup>, А.Н. Солдатов<sup>2</sup>, И.В. Рейнер<sup>2</sup>**

*ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»<sup>1</sup>  
Томский государственный университет<sup>2</sup>*

В лекции представлены современные возможности использования лазерных технологий при эндоскопических диагностических и лечебных мероприятиях у онкологических больных. Рассматриваются вопросы применения фотодинамической терапии, разрушающих лазерных технологий и низкоинтенсивного лазерного излучения в онкологической практике.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, лазерные технологии, эндоскопия.

### ENDOSCOPIC LASER TECHNOLOGIES IN CLINICAL ONCOLOGY

O.V. Cheremisinina<sup>1</sup>, M.V. Vusik<sup>1</sup>, A.N. Soldatov<sup>2</sup>, I.B. Reiner<sup>2</sup>

*Cancer Research Institute, Tomsk<sup>1</sup>*

*Tomsk State University<sup>2</sup>*

Potential use of endoscopic laser technologies in cancer diagnosis and treatment has been shown. Problems dealing with the use of photodynamic therapy, laser technologies and low-intensity laser irradiation in clinical oncology have been described.

Key words: cancer, laser technologies, endoscopy.

Лазеры находят все более широкое применение в различных областях экспериментальной и клинической медицины. Генерируемое ими лазерное излучение обладает уникальными свойствами, среди которых – монохроматичность, высокая когерентность, огромная энергетическая плотность, малая расходимость и возможность фокусировки. При этом главное, что отличает лазеры от других источников света, заключается в том, что они позволяют концентрировать энергию излучения в пространстве, времени и спектре в очень узкие интервалы.

В настоящее время лазерные установки нашли точку приложения и в онкологической практике. Основные направления, по которым возможно использование лазеров в этой клинической дисциплине, – это высокоэнергетическое лазерное излучение (разрушающий лазер, применяющийся для рассечения тканей, гемостаза, испарения патологических образований);

фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика опухолей различных локализаций; низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ), обладающее терапевтическим действием, что позволяет использовать его для лечения широкого круга воспалительных процессов.

В настоящее время зона применения лазеров не ограничивается «визуальными» локализациями опухолей, при современном развитии эндоскопической аппаратуры и высокотехнологичных методов эндоскопии различных полых органов лазерные технологии получили новое развитие. Широко используются эндоскопические лазерные методики для паллиативного и радикального лечения больных с различными злокачественными и доброкачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта, верхних и нижних дыхательных путей.

Исторически первым вниманием эндоскопистов-онкологов привлечен метод высокоэнергети-

ческого лазерного излучения. Существующий спектр этих лазерных установок достаточно большой, в первую очередь к ним относятся CO<sub>2</sub> лазер, АИГ-лазер, каждый имеет свои достоинства и недостатки, что и предопределило их место и роль в клинической онкологии. Анализ зарубежных и отечественных данных (Кувшинов Ю.П. с соавт., 2000; Поддубный Б.К. с соавт., 2005; Strong M.S. et al., 1975) о применении CO<sub>2</sub>-лазера в эндоскопической хирургии позволяет сформулировать следующие положительные качества метода – высокая точность манипуляции, позволяющая избежать повреждения соседних структур, быстрое и бескровное проведение хирургических вмешательств, минимальная реакция окружающих тканей на лазерное воздействие, отсутствие интенсивной воспалительной реакции в краевой зоне операционной раны, что способствует процессам быстрой и полноценной регенерации, предупреждению грубой рубцовой деформации. И, наконец, абластичность лазерного излучения предупреждает диссеминацию опухолевых клеток, обладающих инвазивным ростом, что особенно важно при лечении рака начальных стадий. Все это позволило этому методу успешно конкурировать с традиционными оперативными вмешательствами, лучевой терапией у тяжелых соматических больных или при минимальных патологических изменениях. Вместе с тем многолетний опыт применения CO<sub>2</sub> лазера для эндоскопических вмешательств выявил ряд недостатков, основной из которых заключается в том, что луч CO<sub>2</sub> лазера подводится к патологическому участку только с использованием ригидной эндоскопической аппаратуры, что достаточно редко практикуется в современной медицине, и, кроме того, требует госпитализации пациента и обеспечения наркоза во время манипуляции.

Указанных недостатков лишен АИГ-лазер (Nd:YAG-лазер), что обуславливает наибольший интерес к этому типу квантовых генераторов со стороны практикующих врачей. Обобщая данные литературы, можно констатировать, что АИГ-лазер, помимо возможности доставлять излучение к патологическому очагу по гибкой эндоскопической аппаратуре, обладает и другим серьезным преимуществом – он проникает в

подвергаемые оптическому воздействию ткани существенно глубже, чем излучение аргонного и CO<sub>2</sub> лазеров. Излучение АИГ-лазером обладает хорошими гемостатическими свойствами, с момента образования коагуляционной пленки на поверхности облучаемого очага механизм действия сводится к фотокоагуляционному эффекту.

Показаниями для эндоскопического применения высокоэнергетического лазерного излучения являются:

- доброкачественные и ранние первично-множественные злокачественные опухоли верхних и нижних дыхательных путей (гортани, носоглотки, трахеи, бронхов) и желудочно-кишечного тракта (пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, толстой кишки);
- новообразования, стенозирующие просвет пищевода или кардиального отдела желудка;
- полная или частичная опухолевая обтурация различных отделов трахеобронхиального дерева с гиповентиляцией, обтурационной пневмонией или ателектазом соответствующих отделов легкого;
- наличие эндобронхиального компонента опухоли у больных перед специальными методами лечения;
- эндобронхиальный рецидив рака после хирургического вмешательства или лучевой терапии.

Лазерная деструкция (коагуляция) высокоэнергетическим АИГ-лазером осуществляется на установке «Радуга-1», с длиной волны 1,064 мкм и выходной мощностью 160–400 Вт/см<sup>2</sup> для достижения коагуляции и более 400 Вт/см<sup>2</sup> при деструкции и испарении опухолевых масс. Возможно использование CO<sub>2</sub> лазера.

Фотохимиотерапия новообразований – новое направление противоопухолевой терапии, при котором воздействие на ткань агента-фотосенсибилизатора инициируется облучением патологического очага световым излучением, поглощаемым этим агентом. Наиболее распространенные методы фотохимиотерапии – фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика (ФД). Основанные на общности механизма действия метода, применяемых фотосенсибилизаторов и лазерных установок методы флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии яв-

ляются как самостоятельными видами применения лазерного излучения, так и дополняющими друг друга на этапах лечения онкологических больных. Так, метод ФД злокачественных опухолей основан на двух аспектах:

1) различие интенсивности и спектрального состава собственной (эндогенной или ауто-) флуоресценции здоровой и опухолевой ткани при возбуждении лазерным излучением в ультрафиолетовом и видимом диапазонах спектра,

2) избирательное накопление фотосенсибилизатора в ткани новообразования и возможность его обнаружения по характерной флуоресценции из освещаемой лазерным излучением области.

Существует два метода анализа флуоресценции биологических тканей. Первый заключается в точечных измерениях спектров флуоресценции при освещении малого объекта ткани возбуждающим лазерным излучением при контакте с тканью волоконно-оптического катетера, передающего лазерное излучение и принимающего излучение флуоресценции. Этот метод получил название точечной, или локальной, спектрофотометрии. Второй метод состоит в регистрации панорамных флуоресцентных изображений при облучении больших площадей биологической ткани возбуждающим лазерным излучением, последний составляет основу флуоресцентного эндоскопического исследования (Беляева Л.А. с соавт., 2003; Stepp H. et al., 2003).

Как показывает анализ мировой литературы, в настоящее время наибольший клинический материал по ФД в аутофлуоресцентном режиме накоплен при раке легкого (Чиссов В.И. с соавт., 2003; Соколов В.В. с соавт., 2005; Stockert J.C. et al., 1996). Предраковая патология и ранние формы рака бронхиального дерева, как правило, имеют незначительные размеры – 1–10 мм по поверхности и 200–300 мкм по толщине, что значительно снижает возможность их обнаружения при обычной бронхоскопии в белом свете, таким образом, до 64 % очагов облигатного предрака и раннего рака остаются незамеченными. В 1992 г. группа ученых из Канады показала, что локальные измерения спектров аутофлуоресценции слизистой оболочки бронхов при возбуждении излучением с длиной волны 442 нм повышают

частоту обнаружения раннего центрального рака легкого при бронхоскопии до 86 %. С целью совершенствования данного диагностического метода был разработан флуоресцентный бронхоскоп LIFE System, позволяющий регистрировать флуоресцентное изображение внутренней поверхности (слизистой оболочки) гортани, трахеи и бронхов при возбуждении флуоресценции излучением с длиной волны 442 нм и регистрацией аутофлуоресцентного изображения в диапазоне 480–800 нм (Lam S. et al., 2000; Kennedy T.C. et al., 2001). Вероятнее всего, основным фактором, определяющим падение интенсивности аутофлуоресценции раннего рака слизистых оболочек гортани, бронхов является утолщение эпителия в очагах облигатного предрака и раннего рака. На ранней стадии развития рака происходит утолщение респираторного эпителия более чем на 200 мкм, что фактически «тушит» интенсивную флуоресценцию подслизистого слоя, т.е. в зоне злокачественного перерождения слизистая оболочка теряет свою прозрачность, что и реализуется в виде затемнения в аутофлуоресцентном изображении.

Показана высокая эффективность ФД при дифференциальной диагностике участков ранней малигнизации у больных полипозом толстой кишки. Детектирование аденоматозной трансформации слизистой оболочки кишечника по спектрам аутофлуоресценции проводится в диапазоне 350–600 нм. Доказана высокая специфичность (92 %) и чувствительность метода (90 %) аутофлуоресцентного детектирования (400–700 нм) и специфичность и чувствительность метода локальной спектрофотометрии при возбуждении в УФ-диапазоне для аденомы толстой кишки (Prossi R. et al., 2002). При записи спектров флуоресценции здоровой слизистой оболочки бронхов характерен высокий уровень интенсивности аутофлуоресценции с максимумом на 520 нм, спектры флуоресценции опухоли слизистой оболочки характеризуются крайне низким уровнем аутофлуоресценции в видимой области спектра с максимумом на 635–700 нм (Gahlen J. et al., 1999; Lam S. et al., 2000).

Показаниями к проведению флуоресцентной диагностики являются: выявление очагов избыточного накопления фотосенсибилизатора на участках визуально не измененной слизистой

оболочки полых органов для выполнения прицельной биопсии и диагностики предрака (дисплазия I–III степени) и раннего (cancer in situ) рака; проведение дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований; диагностика первично-множественного опухолевого поражения слизистой оболочки внутренних полых органов; уточнение границ распространения злокачественных опухолей; диагностика остаточной опухоли или раннего рецидива после эндоскопического, хирургического или лучевого лечения. (Беловус Т.А. с соавт., 1997; Васильев Д.В. с соавт., 2003; Соколов В.В. с соавт., 2002, 2004).

Для флуоресцентной диагностики рекомендуется использовать источники лазерного излучения с длинами волн генерации, соответствующими максимумам полос поглощения молекулы фотосенсибилизатора. Наиболее сильно флуоресценция препаратов на основе производных порфирина, к которым относится препарат фотогем и протопорфирин IX, и хлоринов возбуждается в синей области спектра в районе полосы Core (400 нм). Данные препараты также имеют полосу поглощения на 532 нм, в зеленой области спектра. Препараты на основе хлоринов и фталоцианинов также сильно поглощают в красной области, в районе с максимумом на 650–660 нм. Современной компьютеризированной спектрально-флуоресцентной диагностической установкой «Спектр-«Кластер»» предусмотрены сразу три, наиболее оптимальных режима возбуждения флуоресценции: в синей области (408 нм), в зеленой области (532 нм) и в красной области (638 нм). Это позволяет эффективно возбуждать как аутофлуоресценцию биотканей, так и экзогенную флуоресценцию препаратов (Ackerman G. et al., 1998; Drezek R. et al., 2001).

Флуоресцентно-диагностическое обследование больных проводят по следующей схеме. Аутофлуоресцентная диагностика проводится до введения фотосенсибилизатора, в ходе исследования измеряется аутофлуоресценция как нормальных тканей, так и опухолевых. Флуоресцентная диагностика с введением фотосенсибилизаторов проводится в различные сроки после введения, при этом сроки экспозиции зависят как от типа препарата, так и способа его вве-

дения (внутривенное, аппликация, ингаляция, инстилляционная).

Первое описание эффекта фотодеструкции биологической ткани при использовании фотосенсибилизатора и солнечного света относится к началу XX века. Неослабевающий интерес исследователей всего мира к проблеме фотодинамической терапии (ФДТ) привел к интенсивному клиническому развитию данного метода во второй половине прошлого столетия. В последние десятилетия метод ФДТ активно развивается как в нашей стране, так и за рубежом благодаря внедрению в клиническую практику различных классов фотосенсибилизаторов, совершенствованию волоконной оптики и оптоэлектронной медицинской техники (Гельфонд М.Л. с соавт., 2003; Zeng H. et al., 1995; Ramanujam N. et al., 1996; Wagnieres A. et al., 1998). В настоящее время ФДТ с успехом применяется в клинической онкологии при лечении как поверхностных, так и местно-распространенных опухолей внутренних локализаций. Разработана стандартная методика ФДТ, включающая однократное введение фотосенсибилизатора и однократное лазерное облучение опухоли оптимальной терапевтической дозой света в зависимости от вида сенсибилизирующего агента и лазерной установки (Вакуловская Е.Г. с соавт., 2006; Yamamoto N. et al., 1992; Korbelik M. et al., 1992).

Достоинством метода является возможность сочетания в одной процедуре лечения и флуоресцентной диагностики патологического процесса. ФД позволяет снять и изучить спектры флуоресценции, получить двухмерное флуоресцентное изображение опухоли в видимом диапазоне спектра, а также определить границы и распространенность опухолевого процесса, что способствует повышению эффективности ФДТ (Каплан М.А. с соавт., 2001, 2002). Высокая избирательность поражения опухоли при ФДТ позволяет минимально травмировать окружающие здоровые ткани, что обуславливает высокий функциональный и косметический результат лечения, а также быструю реабилитацию пациентов.

Используемая доза света позволяет достичь глубокого некроза по всей поверхности опухоли (Странадко Е.Ф. с соавт., 1999; Слоева А.И. с соавт., 2004). Основными механизмами в де-



струкции опухоли при использовании данной методики являются: прямое цитотоксическое действие, разрушение сосудов опухоли, стимуляция иммунитета. Широкое использование стандартной методики ФДТ обусловлено в первую очередь тем, что в настоящее время наиболее распространенными в клинической практике фотосенсибилизаторами являются производные гематопорфирина – фотофрин 1, фотофрин 2, фотосан, фотогем; препараты, синтезированные на основе хлоринов, – фоскан, фотолон, радахлорин и на основе 5-аминолевулиновой кислоты – левулан, метвикс и аласенс (Странадко Е.Ф. с соавт., 2000; Baumgartner R. et al., 1996; Chiworth B.W. et al., 1997; Tan W.C. et al., 1999; Aalders M.C. et al., 2000; Bagdonas S. et al., 2000).

Показания к ФДТ в онкопульмонологии (Сokolov В.В. с соавт., 2002, 2005):

- рак *in situ*, рак субсегментарных бронхов T<sub>1</sub>,
- двустороннее опухолевое поражение бронхиального дерева,
- предоперационная ФДТ (уменьшение размеров опухоли и создание технических и биологических условий выполнения радикальных операций),
- адьювантная ФДТ для повышения радикализма операции при значительном распространении опухоли по стенке бронха,
- ФДТ с целью реканализации бронха и проведения брахиотерапии,
- ФДТ послеоперационных осложнений (бронхиальные фистулы, эмпиема плевры).

Показания к ФДТ в гастроэнтерологии (Kapadia C.R. et al., 1990; Kusunoki Y. et al., 2000; Mayinger B. et al., 2001):

- пищевод Барретта, поверхностный рак пищевода и распространенный с паллиативной целью (аденокарцинома и плоскоклеточный рак),
- злокачественные поверхностные опухоли желудка у пациентов с противопоказаниями к хирургическому лечению,
- заболевания панкреато-дуоденальной системы – карцинома ампулы БДС и дуоденальный полипоз,
- заболевания билиарного тракта – холангиокарцинома.

В качестве источника света при ФДТ с фотогемом возможно использование следу-

ющих установок: «Яхрома-2», «Металаз-М» на основе лазера на парах меди, длина волны 630 нм, выходная мощность до 2 Вт; лазерная терапевтическая установка на парах золота, работающая в импульсно-периодическом режиме, «Металаз-3», длина волны 628 нм, выходная мощность до 1,5 Вт. При работе с фотосенсом используется лазер на алюминате иттрия «Полюс-1» и «Полюс-2» с выходной мощностью до 2 Вт и длиной волны 670 нм. При ФДТ радахлорином облучение проводится терапевтической лазерной установкой для фотодинамической терапии на лазерных светоизлучательных диодах ЛАХТА – «МИЛОН», выходная мощность до 2,5 Вт и длина волны 662 нм. Для подведения световой энергии для ФДТ применяются моноволоконные световоды с микролинзой на конце или шлифованным торцом, со сферическим или цилиндрическим диффузором различной длины от 0,5 до 4 см.

В последние годы прошел клиническую апробацию лазерный медицинский комплекс «ЛИТТ-ФДТ», созданный на основе лазера на растворе красителя с накачкой излучением лазера на парах меди, генерирующий излучение в красной области спектра с плавной перестройкой длины волны в диапазоне 630–700 нм при сохранении высокой интенсивности излучения на каждой из длин волн, необходимых для ФДТ. Дополнительным преимуществом данной лазерной установки является возможность применения практически любого фотосенсибилизатора и наличие программного обеспечения (Евтушенко В.А. с соавт., 2004; Солдатов А.Н. с соавт., 2007).

Одним из перспективных терапевтических направлений на современном этапе развития лазерных технологий является возможность применения неповреждающего, низкоинтенсивного лазерного излучения различных длин волн, благодаря его многоцелевому действию на организм. Длительное время физиотерапевтические методы лечения не имели широкого применения у онкологических больных из-за опасения стимулирующего эффекта на невыявленные или неудаленные очаги метастатического роста. Однако работы последних лет доказали, что низкоэнергетическое излучение обладает выраженным противовоспалитель-

ным, анальгезирующим, сосудорасширяющим, иммуномодулирующим, стимулирующим регенерацию эффектом, а некоторые виды излучения способны угнетать рост злокачественных клеток (Бриль Г.Е., 1994; Скобелкин О.К., 1997; Зырянов Б.Н. с соавт., 1998). Феномен взаимодействия лазерного излучения на биосистемы получил название сигнально-информационного. Световое воздействие носит характер пускового сигнала, выступая в роли триггерного регулятора клеточного метаболизма. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о том, что НИЛИ изменяет активность ряда ферментов, активирует окислительно-восстановительные процессы в тканях, оказывает стимулирующее действие на систему ДНК-РНК-белок-репарация, повышает дыхательную активность облученных тканей, ускоряет сроки созревания грануляционной ткани и эпителия, что и определяет широкий круг его точек приложения (Кару Т.И., 1990). В результате проведенных экспериментов (Пономаренко Г.Н. с соавт., 1995) и клинических исследований (Машкова В.В. с соавт., 2001) было показано, что «мишенью» действия НИЛИ являются не рецепторные мембраны механорецепторов, а их претерминальные электровозбудимые участки. Таким образом, наряду с местным влиянием лазерного излучения на ткани, влияние распространяется как по механизму аксон-рефлекса, так и путем сегментарно-метамерных связей. Применение физического фактора заставляет реагировать системы организма в целом, он активирует железы внутренней секреции, гемопоэз, репаративные процессы в нервной, мышечной, костной и других тканях. Во многих работах, выполненных на различных живых объектах, внимание отечественных и зарубежных исследователей акцентируется на неспецифических проявлениях лазерного биоэффекта и наличии общих моментов в механизмах действия различных видов низкоинтенсивных лазеров. Для каждой длины волны (632,8 нм, 510,6 нм, 337 нм) существуют свои наиболее интенсивно поглощающие молекулы, однако при включении множественных факторов сопряжения первичного фотоэффекта с откликом биосистемы специфика ответной реакции частично или полностью нивелируется, и на пер-

вый план выступает стандартная биологическая реакция – стимуляция роста и дифференцировки клеток, т.е. совокупность согласованных процессов, приводящих к единому универсальному положительному эффекту, что и определяет его уникальную способность применения. Однако можно отметить, что лазер на парах меди, в отличие от гелий-неонового лазера в аналогичных дозах, оказывает в большей степени влияние на клетки соединительной ткани и микрососуды, вызывая изменения их ультраструктур. Это приводит к интенсификации внутрисекреторных процессов, усилению выделения в межклеточные пространства секреторных гранул и проявляется увеличением объема внутриклеточных структур. (Арсютов В.П. с соавт., 1989; Кару Т.И., 1990; Байбеков И.М., 1992).

Показания для назначения эндоскопического применения НИЛИ (установки «Малахит», «Яхрома», «Ла-1», «Ла-2», «Узор», «Мустанг», МИЛТА, «АФЛ-1»):

- хронические и острые процессы бронхолегочной системы и гортани (бронхиты, пневмонии, ларингиты) у больных злокачественными новообразованиями для подготовки к оперативному лечению,

- послеоперационные гнойно-септические процессы легких, плевры (абсцесс, эмпиема, бронхиальный свищ), верхних дыхательных путей,

- коррекция постлучевых эзофагитов, бронхитов, колитов.

Обладая общими механизмами действия, НИЛИ имеет и специфические проявления при использовании в различных областях клинической онкологии. Так, при применении в онкопульмонологии оно способствует улучшению бронхиальной проходимости и иммунных механизмов защиты респираторного эпителия, увеличению МОД, ЖЕЛ, МВЛ, ОФВ, снижению одышки, усилению мукоцилиарного транспорта, коррекции процессов фагоцитоза, стимуляции метаболических, пролиферативных и регенераторных процессов в бронхиальном эпителии до восстановления нормальной структуры. При использовании в онкогастроэнтерологии позволяет нормализовать вегетативный гомеостаз и устранить моторные нарушения при эрозивно-язвенных поражениях и оперативных

вмешательствах на верхних отделах желудочно-кишечного тракта, улучшая микроциркуляцию тканей, лазерное излучение способствует заживлению эрозированной поверхности в 2 раза быстрее, чем лекарственная терапия (Картасова О.Е., 1993; Рапопорт С.И. с соавт., 1996; Батраков С.Н. с соавт., 1999; Иванова Т.Т., 2000; Успенская А.Р., 2001).

### **Заключение**

Таким образом, в настоящее время все виды лазерного излучения нашли достойное применение в онкологии при эндоскопических исследованиях и возможность последователь-

ного их сочетания на всех этапах развития злокачественного процесса, от диагностики до восстановительной терапии и паллиативных методов лечения, повышает эффективность всего комплекса лечебных мероприятий у онкологического больного. Высокая эффективность и адресность методов лазерной терапии являются конкурентным методом лечения по сравнению с традиционными хирургическими манипуляциями у ослабленных онкологических больных с тяжелой сопутствующей патологией и при минимальных размерах и визуально негативных патологических очагах.

Поступила 21.05.07