



INTERVENTNA PULMOLOGIJA U DEZOPSTRUKCIJI VELIKIH DISAJNIH PUTEVA

INTERVENTIONAL PULMONOLOGY IN THE TREATMENT OF CENTRAL AIRWAY OBSTRUCTION

Vukašin □ anak, Bojan Zarić, Svetlana Jovanović, Evica Budišin, Tatjana Šarčev, Nensi Lalić, Vesna Nišević

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Interventna pulmologija je relativno nova grana u okviru pulmologije, fokusirana na upotrebu naprednih bronhoskopskih i interventnih tehnika u dijagnostici i terapiji oboljenja respiratornog sistema. Metode interventne pulmologije koje se izvode pomoću fleksibilne i rigidne bronhoskopije su: laser terapija, elektrokauterizacija, argon plazma koagulacija, krioterapija, brahiterapija, fotodinamska terapija, stentovi, autofluorescentna bronhoskopija, endobronhijalni ultrazvuk, perkutana dilataciona traheostomija, transbronhijala i transtorakalna perkutana iglena aspiracija i transtrahealna kiseonična terapija. Smernice za primenu ovih metoda objavio je American College of Chest Physicians, 2003. god. (1). Opstrukcija glavnih disajnih puteva, traheje i glavnih bronha, može biti posledica različitih poremećaja i oboljenja, a uzrok je značajnog morbiditeta i mortaliteta. Iako tačni podaci o incidenci i prevalenci opstrukcije traheje i glavnih bronha ne postoje, brojne epidemiološke studije, naročito one koje proučavaju porast broja obolelih od karcinoma bronha sugerišu da je opstrukcija glavnih disajnih puteva česta i da je njen udeo u opštem morbiditetu i mortalitetu sve veći. Procenjuje se, da se kod 20-30% obolelih od karcinoma bronha razvijaju komplikacije povezane sa opstrukcijom glavnih disajnih puteva, u 40% slučajeva obolelih od karcinoma bronha uzrok smrti je upravo ova opstrukcija (2). Pored svega navedenog, beleži se i porast broja benignih, jatrogenih opstrukcija glavnih disajnih puteva, što je uglavnom posledica endotrahealne intubacije i traheostomije. Lečenje bolesnika sa opstrukcijom glavnih disajnih puteva zahteva ne samo poznavanje etiologije, fiziologije, dijagnostičkih i terapijskih procedura, već i prisustvo multidisciplinarnog tima lekara koji čine interventni pulmolog, grudni hirurg, pulmolog, onkolog, anesteziolog i radiolog. Dizajn randomiziranih, multi-centričnih studija koje bi adekvatno evaluirale različite strategije lečenja bolesnika sa opstrukcijom glavnih disajnih puteva, izuzetno je težak. S jedne strane je teško pronaći bolesnike sa komparabilnim oboljenjem i sličnim komorbiditetima, a sa druge strane, ovo su kritično oboleli bolesnici kod kojih je svaka randomizacija neetična. Stoga se većina literarnih podataka bazira na retrospektivnim analizama. Upotrebom novih tehnologija i novih interventnih pulmoloških metoda poboljšava se i kvalitet života i dužina preživljavanja bolesnika sa opstrukcijom glavnih disajnih puteva. Više se ne postavlja pitanje "Da li je terapija efikasna?", sada je pitanje "Koji terapijski modalitet primeniti kod određenog bolesnika?" Interventne pulmološke procedure su izuzetno skupe, zahtevaju prisustvo obučanih i adekvatno edukovanih medicinskih timova, stoga je opravdano koristiti ih samo u visoko specijalizovanim ustanovama. U tekstu koji sledi ukratko su opisane interventne pulmološke metode kao i indikacije i kontraindikacije za njihovu primenu. Cilj ovog preglednog članka je upoznavanje naše šire pulmološke javnosti o mogućnostima i ulozi interventne pulmologije u svakodnevnoj praksi.

Ključne reči: interventna pulmologija, opstrukcija glavnih disajnih puteva

SUMMARY

Interventional pulmonology is relatively new field within pulmonary medicine focused on use of advanced bronchoscopy methods and interventional techniques in diagnosis and therapy of respiratory diseases. American College of Chest Physicians published guidelines for interventional pulmonology in Chest 2003 (1). Interventional pulmonary procedures are: flexible and rigid bronchoscopy, autofluorescent bronchoscopy, endobronchial ultrasound, laser therapy, tracheobronchial stenting, brachytherapy, electrocautery, argon plasma coagulation, cryotherapy, photodynamic therapy, bronchoscopic balloon dilatation, transthoracic needle aspiration and biopsy, transtracheal oxygen therapy and percutaneous dilatation tracheotomy. Various respiratory disorders may result in central airway obstruction (CAO), and central airway obstruction can cause significant morbidity and mortality. Exact data on incidence and prevalence of central airway obstruction are not available, but epidemiological studies investigating lung cancer are suggesting that CAO is frequent and significant part of morbidity and mortality in lung cancer patients. These studies suggest that 20-30% of lung cancer patients are experiencing complications due to CAO, and that 40% of lethal outcomes are related to CAO. The increase in frequency of benign (non malignant) CAO is directly related to increase in frequency of endotracheal intubations and tracheotomy. The treatment of patients with CAO requires not only understanding of etiology, physiology, diagnostic and therapeutic procedures but also availability of multidisciplinary team composed of interventional pulmonologists, thoracic surgeons, pulmonologists, oncologists, anesthesiologists and radiologists. Evaluation of procedures and their efficacy is extremely difficult; randomization of studies in this field is extremely complicated. On one hand, it is difficult to find patients with comparable disorder and comorbidity, on the other hand all of the patients are critically ill and randomization in this case is unethical. That is the reason why the majority of studies are retrospective analyses. One thing is for certain - the use of novel technology and interventional procedures leads to improvement in survival and quality of life of patients with CAO. The primary question is no more "Is therapy helpful?" but "Which therapy is best for particular patient?"(2). Interventional pulmonary procedures are quite expensive, they require precisely trained and educated medical teams, facilities and equipment so their use is sustainable only in top medical institutions. Some of the interventional procedures, indications and contraindications for their use are described in the following text.

Key words: *interventional pulmonology, central airway obstruction*

Pneumon, 2005; Vol 42

Prim. dr sci. med. dr Vukašin □ anak, Klinika za pulmološku onkologiju, Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica, ipb@eunet.yu, drcanak@yahoo.com

Etiologija, klinička slika i dijagnostički pristup opstrukciji glavnih disajnih puteva

Različita maligna i nemaligna oboljenja mogu biti uzrok opstrukcije centralnih disajnih puteva. Sve više se u literaturi umesto benigni, koristi ter min nemaligni uzroci opstrukcije disajnih puteva. Razlog je veoma jednostavan, život bolesnika pri opstrukciji glavnih disajnih puteva je uvek ugrožen, tako da ni jedan uzrok opstrukcije traheje i glavnih bronha nije benigni. Maligna opstrukcija nastaje najčešće kao posledica direktnog širenja karcinoma bronha, slede karcinom jednjaka i štitaste žlezde. Primarni tumori traheje su retki, svega 1% maligniteta čine ovi tumori, najčešći su skvamocelularni i adenoidni cistični karcinom.

Stvaranje granulacionog tkiva, kao posledica endotrahealne intubacije, traheostomije, traheo

bronhomalacije ili stranih tela najučestaliji je nema ligni uzrok opstrukcije glavnih disajnih puteva.

Klinička slika zavisi od opšteg stanja bolesni ka, vrste opstrukcije, mesta na kome opstrukcija nastaje i pridruženih bolesti. Simptomi mogu nasta ti naglo ili postepeno - što je najčešće kada je uzrok opstrukcije malignitet. Infekcije traheobronhijalnog stabla često su okidač za pojavu simptoma opstruk cije jer hipersekrecija i edem sluznice kao posledica inflamacije mogu značajno opstruisati već sužen disajni put. Kliničke manifestacije opstrukcije tra heje i glavnih bronha su stridor, kašalj, *dispnea* i *wheezing*. Bolesnici su često uznemireni i cijanotični sa izraženim radom pomoćne respira torne muskulature tako da je klinička slika vrlo dra matična. 54% bolesnika sa stenozom traheje dolazi sa kliničkom slikom respiratornog distresa (2,3). Simptomi i znaci javljaju se kada je opstrukcija

dovoljno jaka da dovede do povećanja disajnog rada. Dispneja u naporu prisutna je kada je lumen traheje sužen na 8-10 mm, dispneja u miru javlja se kada se lumen traheje smanji na ispod 5 mm. Još je 1935. godine Alvin Barach dokazao da dispneja i osećaj gladi za vazduhom nisu povezane sa hipoksemijom i hiperkapnijom već sa povećanjem disajnog rada. Na opstrukciju glavnih disajnih puteva treba pomisliti uvek kada nema odgovora na uobičajenu bronhodilatatornu i suportativnu terapiju kod bolesnika koji ima izraženu dispneju (2,4).

Postoji više dijagnostičkih procedura koje mogu biti od pomoći kada je opstrukcija traheje i glavnih bronha u pitanju. Karakteristično zaravnjenje krivulje protok-volumen u njenom *od napora zavisnom* delu, sugerise na opstrukciju glavnih disajnih puteva i pre nego što dođu loši spirometrijski rezultati (FVC, FEV₁ i FEV₁/FVC odnos). Spirometriju ne treba raditi ukoliko bolesnik dolazi sa izraženim znacima respiratorne insuficijencije. Savremene *imaging* metode, kao što je virtualna bronhoskopija i CT sa multiplanarnom rekonstrukcijom mogu dati dragocene podatke o vrsti opstrukcije (intraluminalna, ekstrinzična kompresija), kao i tačnu lokalizaciju procesa, te odnos sa okolnim strukturama. Ovo je veoma značajno za odabir interventne pulmološke metode sa kojom će se pokušati rešavanje opstrukcije. Zlatni standard za dijagnostiku je i dalje bronhoskopija, kako rigidna, tako i fleksibilna (1,2). □ injenica je da fleksibilna bronhoskopija može biti potencijalno opasna kada je opstrukcija izražena, može dovesti do jačeg suženja disajnih puteva, otoka sluznice, a analgesici mogu imati depresivni efekat na respiratorni centar. Zato je uvek neophodno imati spreman interventni tim koji može reagovati u slučaju komplikacija. Ostaje dilema: da li bronhoskopiju raditi kao inicijalnu evaluaciju ili kao uvod u interventnu proceduru koja sledi neposredno nakon evaluacije stanja. Odluka svakako zavisi od težine kliničke slike i stanja bolesnika. Bronhoskopski se dobija uvid u lokalni nalaz, može se odrediti histološka priroda oboljenja i isplanirati interventna procedura koja će biti korišćena. U novije vreme objavljeni su brojni radovi koji ukazuju na veliki dijagnostički značaj endobronhijalnog ultrazvuka (EBUS). EBUS omogućuje razlikovanje ektramuralnih od intramuralnih lezija, daje uvid u distalni deo opstrukcije koji se ne može proceniti bronhoskopski i adekvatno evaluira stanje zida disajnog puta (traheobronhomalacija). Najveću studiju o ulozi EBUS-a u interventnoj pulmologiji objavili su Herth i saradnici. Studija je izvedena na uzorku od 1174 slučajeva, a kod 43% slučajeva upotreba

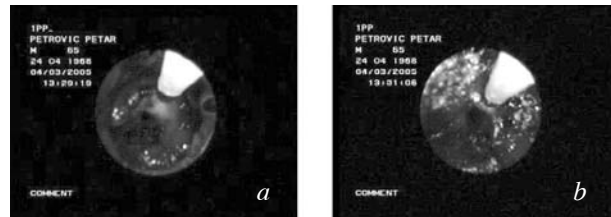
EBUS-a dovela je do promene u odabiru interventne procedure kojom se rešava opstrukcija (5).

INTERVENTNE PULMOLOŠKE METODE

LASER RESEKCIJA

Reč *laser* je akronim za amplifikaciju svetlosti stimulisanu emisijom zračenja. Svaki tip lasera determinišu određene talasne dužine svetlosti koju emituje. Tkivo apsorbuje intenzivnu svetlost (energiju) laserskog zraka uglavnom u formi toplote. Ova interakcija između tkiva i svetlosti rezultira u koagulaciji i destrukciji tkiva (2,6,7).

Laserska terapija izvodi se pomoću fleksibilnog i/ili rigidnog bronhoskopa i medicinskog laser aparata. Postoji više tipova lasera koji se koriste za lasersku resekciju od kojih je u najširoj upotrebi Nd-YAG laser (talasne dužine 1064 nm), pored njega mogu se koristiti CO₂ laser, diodni laser i drugi laseri. Laserska terapija izvodi se najčešće u opštoj anesteziji, rigidnom bronhoskopijom koja obezbeđuje lakši pristup za sukciju, tamponadu u slučaju krvarenja i dilataciju eventualnih suženja. Uglavnom se počinje sa snagom od oko 40 W i pulsnim intervalom 0.1-1.2 s. Ova terapija rezultuje fotokoagulacijom superficijelnih i dubljih krvnih sudova, termalnom nekrozom tumorskog (ili ožiljnog) i okolnog tkiva. Ekscesivna aplikacija laserske energije može dovesti do oštećenja okolnog zdravog tkiva, nekroze i penetracije zida disajnog puta. Slike a. i b. prikazuju laser resekciju malignog tumora traheje.



Slika a. i b.

Laser resekcija malignog tumora u traheji, IC marker koji pokazuje mesto aplikacije laserskog zraka, vidljiv nekrotični detritus na zidovima traheje

Primarna indikacija za laser terapiju je uklanjanje opstrukcije glavnih disajnih puteva uzrokovane malignim ili nemalignim tkivom. Obzirom da ova metoda nosi velike potencijalne rizike i opasnosti, indikacije moraju biti oprezno postavljene, a sama metoda izvedena od strane iskusnog personala. Ostale indikacije su uklanjanje ožiljaka/suženja (od tuberkuloze, traume, radijacione terapije, endotrahealne intubacije), opstrukcija od strane uraslog

stranog tela koje daje kašalj, hemoptizije, dispneju i lečenje karcinoma *in situ*. Sve češća indikacija je nemaligna (benigna) stenoza traheje gde se laser terapija najčešće koristi kao uvod u aplikaciju stenta. Kontraindikacije za laser resekciju kao i za ostale interventne bronhopulmološke zahvate uglavnom su relativne, dok su kontraindikacije retke. Za fleksibilnu i rigidnu bronhoskopiju, transbronhijalnu iglenu aspiraciju, torakalnu perkutanu iglenu aspiraciju, autofluorescentnu bronhoskopiju i endo bronhijalni ultrazvuk to su uglavnom povećani ventilacioni i oksigenacioni zahtevi, neregulisana hemostaza i hemodinamska nestabilnost (2,8).

Ove relativne kontraindikacije vrede i za sve ostale interventne bronhopulmološke zahvate.

Kod laser terapije potencijalne relativne kontraindikacije uključuju traheozofagealnu fistulu, neregulisan koagulacioni status, potpunu opstrukciju sa malo ili nimalo funkcionalnog distalnog disajnog puta i diskretnu egzofitnu leziju. Komplikacije laser resekcije su hipoksemija koja se može javiti intraoperativno i postoperativno krvarenje, formiranje fistule, opekotine disajnog puta i pneumotoraks.

Prvu veliku studiju o efektima laser resekcije objavili su Dumon i saradnici 1982. godine. Korišćen je Nd-YAG laser u terapiji maligne i nemaligne (benigne) opstrukcije glavnih disajnih puteva, kod 111 bolesnika. Najbolji su rezultati bili u grupi bolesnika sa malignim uzrokom opstrukcije. Najveću seriju do sada su objavili Cavaliere i saradnici, evaluirali su ukupno 1000 bolesnika, a od toga 649 sa malignom opstrukcijom. Uspeh terapije zavisio je najviše od lokalizacije tumora, histološki tip nije imao značajniju ulogu. Tumori u traheji, desnom glavnom bronhu i intermedijalnom bronhu resecirani su sa uspehom od 97%, 94% i 90%, respektivno, a uspešnost resekcije tumora levog glavnog bronha je bila 86%. Do radiološkog poboljšanja, došlo je u 93% slučajeva, a ukupna učestalost komplikacija iznosila je svega 2,3% (2). Više studija govori u prilog boljem preživljavanju kod bolesnika sa karcinomom bronha, kod kojih je urađena hitna laser resekcija radi rekanalizacije glavnih disajnih puteva. U studiji koju su objavili Desai i Mehta 1998. godine, komparirano je preživljavanje bolesnika koji su podvrgnuti urgentnoj laser resekciji i onih koji su (ranijih godina) primili samo perkutanu zračnu terapiju, rezultat je bio 267 vs. 150 dana, $p=0.04$. Pošto randomizacija nije moguća, ne može se reći da je laser resekcija tumora sama odgovorna za bolje preživljavanje. Uspostavljanje prohodnosti disajnog puta najverovatnije je uzrok boljem preživljavanju bolesnika. Većina autora se slaže da lezija koja je najprikladni-

ja za laser resekciju treba da je postavljena u glavnom disajnom putu, intraluminalno, dužine do 4 cm sa vidljivim lumenom disajnog puta distalno. Kada lezija odgovara ovim kriterijumima, prohodnost disajnog puta se uspostavlja u 90% slučajeva. Uzevši u obzir sve neophodne mere opreza, laser resekcija je izuzetno sigurna metoda dezopstrukcije glavnih disajnih puteva. Retrospektivnom analizom 7000 laser resekcija Ernst i saradnici došli su do podataka da se značajne komplikacije javljaju u manje od 5% slučajeva, dok je ukupna učestalost komplikacija bila 0,99% (2). U Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici, tokom 2004. godine urađene su 93 laser resekcije, najčešće se radilo o resekciji malignih tumora ekstenziranih u glavne disajne puteve. U odnosu na 2000.- tu godinu, kada je urađeno 60 laser resekcija, broj ovih intervencija 2004.- te godine povećao se za 55%.

TRAHEOBRONHIJALNI STENTOVI

Indikacije za primenu stentova u terapiji oboljenja centralnih disajnih puteva neprestano se proširuju. Stanja kod kojih aplikacija stenta ima pozitivan efekat su: unutrašnja opstrukcija disajnog puta benignim ili malignim tumorom, spoljašnja kompresija od strane tumora ili drugih torakalnih struktura, zatvaranje fistula i u određenim slučajevima traheomalacija (9,10). Tokom 2004. godine u Klinici za pulmološku onkologiju, Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici aplikovano je 13 stentova, nešto oko polovine za terapiju benignih stenoza traheje. Aplikovani su silikonski stentovi razvijeni u Klinici za pulmološku onkologiju po uzoru na Dumonov stent (Slika 1.).



Slika 1. Set za aplikaciju stenta i silikonski stentove različitih dimenzija

Indikacije za aplikaciju stentova su:

1. Maligna opstrukcija traheobronhijalnog stabla zbog spoljašnje kompresije na velike disajne puteve kod bolesnika kod kojih su iscrpljene ostale terapijske opcije - što je indikacija za aplikaciju metalnih stentova;

2. Maligna opstrukcija traheobronhijalnog stabla nakon laser resekcije i dilatacije;
3. Benigne stenozе traheje: postintubacione stenozе nakon laser resekcije i balon dilatacije ukoliko ne dolazi do značajnog poboljšanja, postoji indikacija za aplikaciju silikonskih stentova (naročito kada je stenozа neresektabilna ili bolesnik inoperabilan zbog komorbiditeta), posttraheostomne stenozе nakon laser resekcije, stenozе kao posledice zapaljenskih procesa (nespecifičnih ili tuberkuloze), dok se čеka na efekat sistemske terapije ili na hirurušku resekciju;
4. Lokalizovana traheobronhomalacija bez obzira na uzrok;
5. Anastomozne stenozе nakon transplantacije pluća ili pluća i srca;
6. Traheobronhoezofagealna fistula.

Traheobronhijalni stentovi dele se u dve velike grupe: silikonski i metalni stentovi. Trahealna sluznica u boljoj meri toleriše silikonske stentove, oni mogu izdržati nekoliko godina i lako se uklanjaju. Međutim, tu leže i njihovi nedostaci jer ovi stentovi lako skliznu preko sluznice i tako postaju dispozionirani i neefikasni. Najčešće se aplikuju rigidnim bronhoskopom u opštoj anesteziji (9,11-15). Silikonski stentovi prema nekim autorima otežavaju mukocilijarni klirens, a pošto su deblji dovode do restrikcije u protoku vazduha (u toku je nekoliko studija koje treba da dokažu ili opovrgnu ove tvrdnje). Komplikacije silikonskih stentova ne treba zanemariti ali upoređujući ih sa komplikacijama u slučaju metalnih stentova, one nisu toliko ozbiljne (16-19). Dumon i saradnici objavili su rezultate sedmogodišnjeg iskustva sa 1574 silikonskih stentova kod 1058 bolesnika (360 kod nemalighnih i 698 kod malignih stenozа). Migracija stenta desila se u 9,5% slučajeva, stvaranje granulacionog tkiva kod 8%, a opstrukcija uzrokovana sekrecijom mukusa kod 4% bolesnika. U grupi bolesnika sa benignom stenozom, migracija se dešavala u 15% slučajeva, stvaranje granulacija u 18%, a opstrukcija sekretom u 8% (2). Rezultati drugih objavljenih studija su slični, migracija se dešava kod 5-28% slučajeva, granulacije su prisutne kod 1-20% bolesnika, a opstrukcija sekretom kod 6-17% (2).

Metalne stentove mukoza prorasta tako da su čvrsto fiksirani u mestu i teško se naknadno uklanjaju, omogućavaju normalan mukocilijarni klirens, a zahvaljujući mrežastoj strukturi mogu se širiti i skupljati. Obično se aplikuju fleksibilnim bronhoskopom.

Ovi stentovi jače iritiraju sluznicu i dovode do proliferacije granulacionog tkiva što može uzroko-

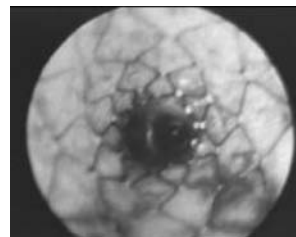
vati novu opstrukciju, pored toga povećavaju učestalost trahealnih infekcija. Generalno je stav, da metalne stentove treba izbegavati u terapiji benignih stenozа traheje i bronha, oni su adekvatni za palijaciju malignih opstrukcija disajnih puteva. Najozbiljnija komplikacija ovih stentova je pucanje metalne mrežaste strukture, što će dovesti do nove traume disajnog puta, koje su često opasne po život jer može doći do oštećenja krvnih sudova i iskrvarenja (12-15).

Metalni stentovi (slika 2-4) se dele na *balloon-expandable* (Palmaz stent, Strecker stent) i *self-expanding* (Gianturco-Z stent, Wallstent, Nitinol stent i dr.). Dinamic stent koji je dizajnirao Lutz Freitag je najbolje rešenje, to je metalni stent presvučen silikonom. Dobre rezultate daje i nova generacija metalnih stentova kao što je Ultraflex (nitinol) stent (Slika 8. i 9.), ovo su takođe metalni stentovi presvučeni silikonom.

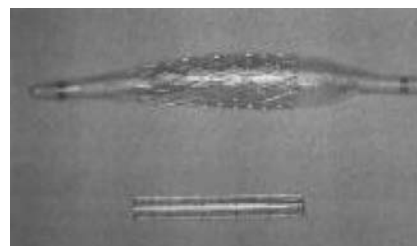
Najčešće upotrebljavani silikonski stentovi (slika 5-7) su Montgomery T-tube, Dumon, Polyflex i dr.

Prednosti i nedostaci ove dve vrste stentova prikazani su na Tabelama 2. i 3.

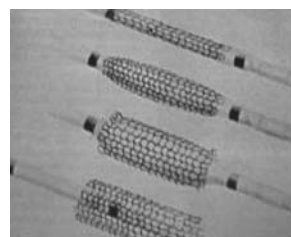
Metalni stentovi



Slika 2. Palmazov stent endoskopski



Slika 3. Palmazov stent

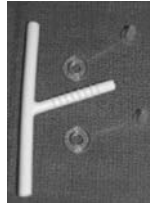


Slika 4. Strecknerov stent

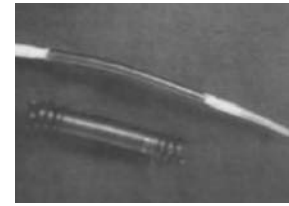
Silikonski stentovi



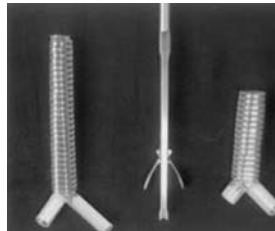
Slika 5. Dumon stent



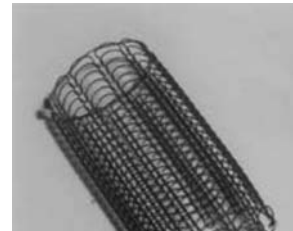
Slika 6. Montgomery T tube



Slika 7. Nitinol stent



Slika 8. Dinamic stent (Lutz Freitag)



Slika 9. Ultraflex (Nitinol stent)

SILIKONSKI STENTOVI

Prednosti	Nedostaci
Prilagodljivog su oblika	Aplikacija rigidnim bronhoskopom
Lako se uklanjaju	Otežano plasiranje
Sluznica ih ne prorasta	Dislokacija
Ne izazivaju reakciju sluznice	Smanjen unutrašnji dijametar
Kontrolisana ekspanzija	
Jeftiniji	

Tabela 2. Prednosti i nedostaci silikonskih stentova

METALNI STENTOVI

Prednosti	Nedostaci
Plasiraju se fleksibilnim bronhoskopom	Stalni/ definitivni stentovi
Lako se aplikuju	Teško se podešavaju
Stabilni su u poziciji	Potreba za fluoroskopijom
Dobra vizualizacija aplikacije	Stvaranje granulacija
Epitelizacija	Prorastanje tumora
Laka ventilacija	Erozije sluznice
	Skupi su

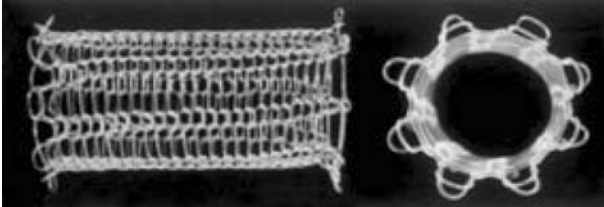
Tabela 3. Prednosti i nedostaci metalnih stentova

Terapija benigne (ožiljne) stenoze traheje laser resekcijom i sledstvenom aplikacijom traheobronhijalnih stentova, još uvek je predmet brojnih diskusija. U zaključku najvećeg broja studija navodi se da je multidisciplinarni pristup ovom problemu neophodan i da se do adekvatne terapije može doći samo zajedničkim radom, pre svega interventnog pulmologa i grudnog hirurga. □injenica je da kod bolesnika kod kojih postoji dobro definisana lezija i dobar *performans status* terapija izbora mora biti hirurška resekcija. Balon dilatacija ili dilatacija rigidnim bronhoskopom ima svoje mesto u osiguravanju dobre intraoperativne kontrole disajnog puta. Ponavljane dilatacije nisu indikovane. Laser resekcija stenoze u ovom slučaju (dobro definisana lezija i dobar *performans status*) je rez

ervisana za izolovane inflamatorne granulomske lezije i mrežaste stenozе i ne sme se zloupotrebiti jer može ugroziti elektivnu hirurgiju. U ovim slučajevima aplikacija stenta nije indikovana. Kada postoji lokalno floridna inflamacija traheje, dosta ožiljnog tkiva oko stenoze ili bolesnik zahteva reha bilitaciju, aplikacija stenta može biti privremena ili definitivna terapija. U ovim slučajevima nakon laser resekcije i *stentinga* može doći do poboljšanja lokalnog nalaza i opšteg stanja bolesnika i tada treba razmisliti o hirurškoj resekciji. Kod zahvaćenosti traheje od 50% i više, lezije u sub glotičnom predelu u bolesnika koji imaju ireverzibilne post-traumatske posledice ili teško osnovno oboljenje, laser resekcija i aplikacije stenta su prva i jedina terapija benigne stenoze traheje. Silikonski stentovi su jedini adekvatni za lečenje ove vrste opstrukcije traheje, trajanje aplikacije stenta je različito, veliki broj autora se slaže da stent treba da bude u svojoj poziciji 6, 12 ili 18 meseci uz redovne endoskopske kontrole. Potencijalne restenoze ili nove granulacije ožiljnog tkiva rešavaju se laser resekcijom, argon plazma koagulacijom ili elektrokoagulacijom. Pažljivom endoskopskom evaluacijom lokalnog nalaza i komparacijom sa prethodnim nalazima, uz uzimanje u obzir *performans statusa* bolesnika, dolazi se do zaključka: kada je najbolji trenutak za uklanjanje stenta iz glavnih disajnih puteva (2,16,17).

Idealan stent budućnosti trebalo bi da se jedinstveno plasira, lako uklanja, da je dovoljno rigidan da bi izdržao kompresiju spolja i dovoljno stabilan da ne migrira. Stvaranje granulacionog tkiva ili mogućnost prorastanja od strane tumora trebale bi biti minimalne. Takav stent još uvek ne postoji, ali se ubrzano sprovode eksperimentalne studije na

životinjama sa bioapsorbirajućim stentovima izrade nim od poly-l-laktične kiseline (PLLA stentovi) i stentovima izrađenim od drugih materijala. Ove studije pokazuju da su ovakvi stentovi dovoljno jaki da zadrže svoj oblik i pored ekstrinzične kompresije, ne ometaju mukocilijarni klirens i resorbiraju se (Slika 10.) (10,20-22).



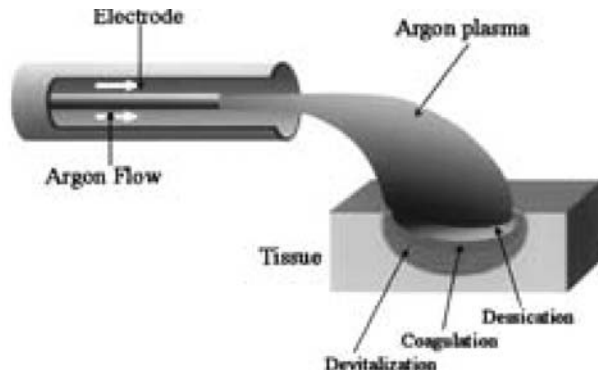
Slika 10. Bioapsorbirajući (PLLA) stent

ARGON PLAZMA KOAGULACIJA (APC)

Argon plazma koagulacija (APC) je relativno nova metoda u interventnoj pulmologiji, međutim već dve decenije je u upotrebi u hirurgiji i gastroenterologiji. Upotreba APC opisana je u uklanjanju opstrukcije glavnih disajnih puteva uzrokovane malignim tumorima, kontroli hemoptizija - hemostazi, uklanjanju granulacija koje prorastaju traheobronhijalne stentove ili anostomoze disajnih puteva (23) (Slika 11).

APC je bezkontaktna forma elektrohirurgije koja kao električni provodnik koristi jonizovani argon (plazmu). Argon se pri visokom naponu jonizuje u plazmu koja nosi tok električne struje prema ciljnom tkivu. Toplotna energija koja se tom prilikom oslobađa dovodi do koagulacije tkiva i hemostaze. Da bi došlo do ovog termičkog efekta, neophodno je zatvoreno strujno kolo; jedna od prednosti APC je upravo u tome što se strujno kolo može zatvoriti kada je vrh sonde udaljen oko 1 cm od ciljne lezije (udaljenost za više od 1 cm dovodi do prekida strujnog kola i izostanka efekta). Kada se sonda postavi u adekvatnu poziciju, stvoreni strujni tok usmerava se prema provodnoj površini (površini sa najmanjim otporom) i prostire se na širokom području. Dubina i zapremina tkiva na koje će toplotna energija uticati zavise od voltaže aplikovane na gas (upotrebljene snage) i vremena aplikacije. Snaga od 40-120 W i vreme aplikacije = 2 s dovode do penetracije < 5 mm u dubinu tkiva.

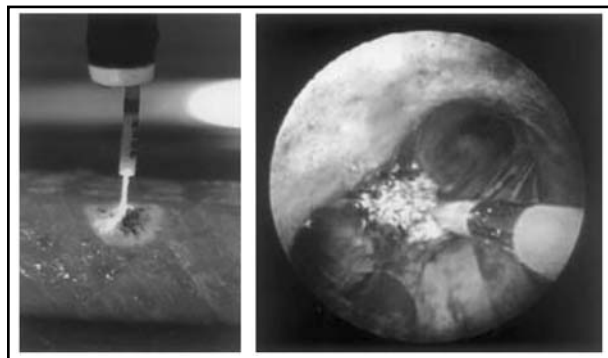
APC je kompatibilna sa fleksibilnom bronhoskopijom, sonda za intervenciju se postavlja kroz radni kanal bronhoskopa tako da joj vrh viri za nekoliko centimetara distalno od vrha bronhoskopa (da bi se izbeglo oštećenje instrumenta). Standardno, sonde su dijametara 1,5 do 2,3 mm i dužine 220 cm. Pre same APC sprovode se sve procedure



Slika 11. Shematski prikaz APC

kao i za izvođenje bronhoskopije. Počinje se sa snagom od 30-80 W i vremenom aplikacije < 2-3 s, protok argona treba da je 0,3-2 L/min. Kada je sonda postavljena nekoliko centimetara distalno od vrha bronhoskopa, na udaljenosti od oko 1cm od ciljne lezije (nikako u kontaktu sa lezijom) može se započeti sa aplikacijom argon plazme u intervalima od 1-3 s. Efekat zavisi od snage i dužine aplikacije, snaga od 15 W (koja se preporučuje kao početna, ali je treba prilagoditi prema karakteristikama ciljnog tkiva), sporiji pulsevi, protok 0,3-0,8 L/min rezultira dubljom koagulacijom, početna snaga 15 W uz isti protok ali kraće pulseve dovodi do površinske koagulacije, a kontinuirana aplikacija rezultuje jačim termalnim efektom. Stvoreni debrisi treba uklanjati forcepsom ili sukcijom i APC uvek aplikovati na očišćenu površinu (slika 12) (23,24).

Indikacije za primenu APC su: endobronhijalne lezije koje dovode do opstrukcije disajnih puteva i uzrokuju dispneju, kašalj i postopstrukcione pneumonije, hemostaza kod hemoptizija i resekcija granulacionog tkiva koje okružuje ili prorasta kroz traheobronhijalne stentove (23,25).



Slika 12.

A - demonstracija APC na modelu, vidljiv je beli trag jonizovanog argona u kontaktu sa površinom, B - endoskopski APC, beličasti koagulum tkiva ispod vrha sonde

Uloga APC u lečenju karcinoma bronha je palijativna, ovom metodom se poboljšava kvalitet života kod ovih bolesnika. Kao terapijski modalitet za lečenje ranog stadijuma karcinoma bronha, APC ima zadovoljavajući efekat, no ipak treba sačekati definitivne rezultate studija koje su u toku. Pošto nema kontrolisanih i randomiziranih studija, rezultati koji govore o efektima APC bazirani su na poje dinačnim serijama. Reichle i sar. objavili su rezultate o efikasnosti APC na seriji od 364 bolesnika, od toga 332 (91%) je imalo malignu bolest u osnovi. Ukupno je urađeno 482 intervencije, kod 186 (51%) bolesnika radilo se o opstrukciji glavnog disajnog puta, a kod 119 (33%) APC je upotrebljena za zaustavljanje hemoptizija. Ukupna uspešnost procedure, koja se ogleda u rekanalizaciji ili hemostazi, bila je 67%. Crosta i sar. pratili su 47 bolesnika sa malignitetom, uspešnost u dezopstrukciji bila je 92%, prosečno trajanje intervencije 15-40 min, a izvedeno je ukupno 166 intervencija (prosečno 3,5 po bolesniku). Moguće komplikacije koje prate APC su: pneumomediastinum, subkutani emfizem, pneu motoraks, masivno krvarenje (pri pokušaju uklanjanja tumora), opekotine disajnih puteva i oštećenje bronhoskopa. Generalno gledano njihova učestalost je manja od 1%. Komplikacije su izuzetno retke ako se interventni pulmolog pridržava sledećih pravila: FiO₂ treba da je = 40%, snagu ograničiti na ispod 80 W, a vreme aplikacije <5 s. Argon plazma koagulacija je relativno nova procedura pridodata arsenalu interventne pulmologije i ona predstavlja terapiju izbora za hemostazu (23—25).

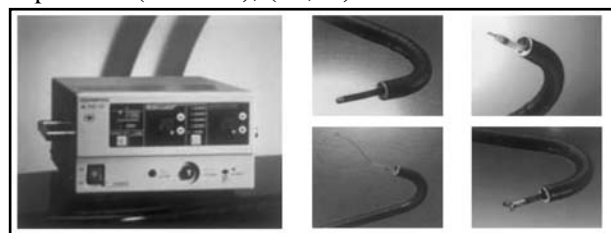
ELEKTROKAUTERIZACIJA (EC)

Upotrebu elektrokauterizacije u lečenju oboljenja traheobronhijalnog stabla opisao je još 1932. godine Gilfoy. Ova metoda i njena upotreba u interventnoj pulmologiji bile su napuštene zbog čestih komplikacija u vidu opekotina i strujnih udara (kako bolesnika tako i bronhologa). Tek osamdesetih godina prošlog veka za EC se ponovo budi interes, nakon što su Hooper i Jackson popularizovali njenu upotrebu u kombinaciji sa fleksibilnim bronhoskopom. EC je forma kontaktne elektrohirurgije, gde se električna struja provodi od sonde do ciljnog tkiva kroz mali vazdušni procep (koji neminovno postoji između ove dve površine), a napušta telo preko uzemljenja koje se po pravilu aplikuje na ruku bolesnika (23,26).

Prolazak električne struje stvara toplotnu energiju koja dovodi do koagulacije, hemostaze ili ugljenisanja u zavisnosti od snage, karakteristika tkiva, vremena aplikacije i kontaktne površine.

Koagulacija i hemostaza postižu se primenom manje voltaže (napona), veće jačine struje i manje snage. Ugljenisanje i vaporizacija postižu se primenom visokog napona, male jačine struje i velike snage. Postoji više modaliteta EC, *cut* modalitet (za resekciju) koji ne omogućava i koagulaciju je na raspolaganju, ali se u interventnoj pulmologiji ne preporučuje. Najbolji je *blended* mod ili mešoviti mod EC, koji omogućuje i resekciju i koagulaciju simultano. Mnogi autori dele EC koagulaciju u tri tipa: 1. *soft* koagulacija kada je voltaža ispod 200 V i kada nema voltinog luka između sonde i tkiva, dok su u kontaktu, tako da nema ni ugljenifikacije, 2. *hard* koagulacija kada se koristi jačina od barem 500 V i kada dolazi do stvaranja voltinog luka između površina u kontaktu, što omogućava i dublju penetraciju, 3. *spray* oblik, kada se koriste pikovi struje od nekoliko kilovolti, voltin luk se stvara u vazdušnom prostoru između dve površine što dovodi do površinske hemostaze (23,28).

Elektrokoagulacija može da se izvodi u rigidnoj ili fleksibilnoj bronhoskopiji (slika 14). Bolesnik mora biti obezbeđen adekvatnim uzemljenjem, a u izvodenju ove procedure preporučuje se upotreba bronhoskopa sa keramičkim vrhom, radi zaštite bronhologa. Neophodno je preduzeti sve mere opreza kako ne bi došlo do komplikacija EC - varničenja, opekotina disajnih puteva bolesnika, perforacije disajnih puteva ili posledične malacije. Ove mere podrazumevaju nižu FiO₂ pri ventilaciji bolesnika i izbegavanje kontakta sa svim zapaljivim materijalima (endotrahealnim tubusom, stentovima i sl.) ograničenje snage na oko 40 W i vremena aplikacije na oko 2 s. Postoji više vrsta sondi za EC, klasične sonde, zatupljenje sonde koje su najbolje za hemostazu, omčaste sonde - dizajniranje za uklanjanje polipoidnih lezija, EC nož za resekciju mekotkivnih formacija (tumora), sonde u formi forcepsa i dr. (Slika 13), (27,28).

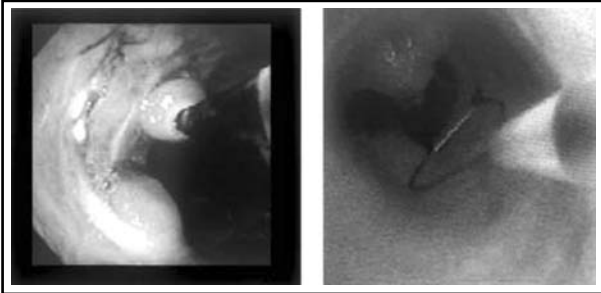


Slika 13. A - generator za EC,

B - dodaci za sonde i vrste sondi, klasična sonda (gore levo), nož (gore desno), omča (dole levo), forceps (dole desno)

Indikacije i kontraindikacije za EC su slične kao i kod APC, endobronhijalne intraluminalne le-

zije nemalignog i malignog karaktera, hemostaza kod hemoptizija i resekcija granulacionog i fibroznog tkiva. Efektivnost se i u ovom slučaju, kao i u slučaju ostalih interventnih pulmoloških procedura ne može potvrditi rezultatima randomiziranih studija, iz razloga već navedenih u ovom tekstu. Postoje pojedinačni objavljeni podaci koji ipak u sebi nose značajnu validnost.



Slika 14. - EC,
A - zatupljena sonda kauterizacija granulacionog tkiva,
B - omča - kauterizacija polipoidne lezije

Van Boxem i sar. koristili su EC u lečenju ranog stadijuma karcinoma bronha, kompletan odgovor postignut je kod 10 od 13 bolesnika sa srednjim *follow-up* vremenom od 21 mesec (2). Vonk-Noordegraaf sa saradnicima objavio je studiju o lečenju ranog stadijuma karcinoma bronha kod inoperabilnih bolesnika, u vreme objavljivanja studije 50% bolesnika imalo je vreme preživljavanja 5,3 godina. Uspešnost EC u studijama koje su objavili Studeja i sar. je 70% za resekciju tumora, Homason 67% za resekciju tumora i 75% za kontrolu hemostaze (2). Iz navedenih podataka može se doći do zaključka da EC ima uspeha i prednosti nad ostalim interventnim metodama, ali da ima i svojih nedostataka, naročito kada se efikasnost EC komparira sa Nd-YAG laser resekcijom (2). Jednu od prednosti EC nad Nd-YAG laser resekcijom uočili su Van Boxem i sar. Postoji značajna korelacija između oštećenja sluznice disajnih puteva (nastalog zbog EC) koje se endoskopski vizuelno verifikuje i histološkog stepena oštećenja. Kod laser resekcije, vizuelno verifikovano oštećenje sluznice ne korelira sa histološkim nalazom, to oštećenje je često mnogo ozbiljnije, pa je samim tim i mogućnost komplikacija veća (28). Međutim, iskusan interventni pulmolog, bez obzira koju metodu upotrebljava, zna kada je vreme da prekine intervenciju (2,23,27).

BRONHOSKOPSKA BALON DILATACIJA

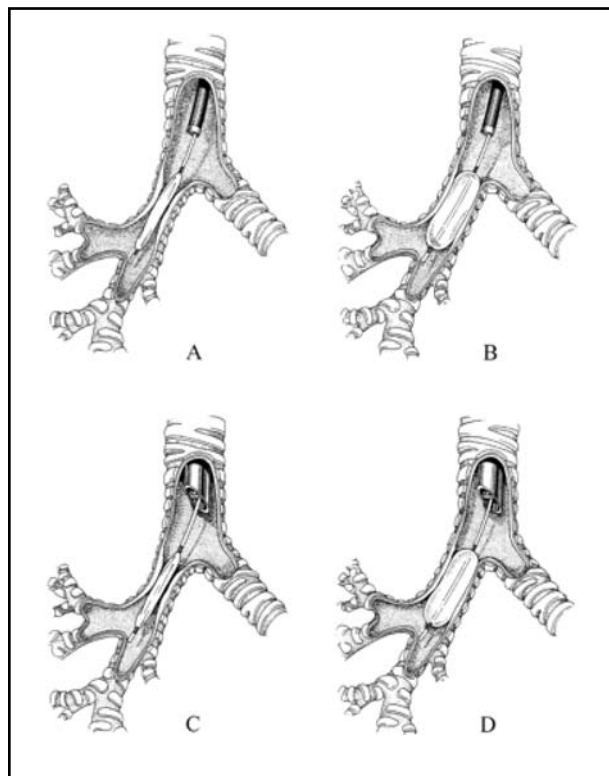
Balon dilatacija je interventna pulmološka procedura koja se koristi za lečenje (dezopstrukciju) kako maligne tako i nemaligne traheobronhijalne

opstrukcije (slika 15). U hitnim slučajevima dilatacija se može izvršiti i mehaničkim putem - rigidnim bronhoskopom. Kada stepen hitnosti nije toliko visok, dilatacija disajnih puteva se postiže upotrebom balona (sekvencionalna balon dilatacija) ili semirigidnih (Jacksonovih) dilatatora (29).

Osnovna prednost sekvencionalne balon dilatacije leži u manjem oštećenju sluznice i posledičnom stvaranju granulacionog tkiva (koje može dovesti do restenoze).

Ova tehnika se sa uspehom koristi kod bolesnika sa stenozom traheje nakon transplantacije pluća, kod postresekcione stenozе traheje, postintubacione stenozе, a indikovana je i u nekim slučajevima maligne opstrukcije. Do početka devedesetih godina prošlog veka uglavnom se izvodila u rigidnoj bronhoskopiji, od 1991. godine izvodi se i u fleksiibilnoj bronhoskopiji (analgosedacija) (2).

Standardna procedura balon dilatacije podrazumeva da se bronhoskopski proceni lezija, njen distalni i proksimalni kraj. Žičani vodič se plasira kroz radni kanal bronhoskopa i centriru u područje opstrukcije. Vodič treba čvrsto zadržati u mestu dok se bronhoskop izvuče i replasira tako da se ponovo vizualizuje vodič u adekvatnoj poziciji. Pod fluoroskopskom kontrolom preko vodiča se plasira



Slika 15. - shematski prikaz balon dilatacije
A - plasiranje pomoću fiber bronhoskopa,
B - naduvavanje balona u fiber bronhoskopiji,
C - plasiranje balon katetera u rigidnoj bronhoskopiji,
D - baloniranje u rigidnoj bronhoskopiji

balon kateter i postavlja u poziciju lezije koju treba dilatirati. Balon kateter se tada naduva, a rezultat dilatacije se prati fluoroskopski i bronhoskopski. Ukoliko je neophodno balon se može repositionirati i na taj način dilatirati duža ili šira stenoza, moguće je preko vodiča zameniti balon kateter i plasirati novi odgovarajućih dimenzija (30).

Mayse i saradnici objavili su rezultate studije u kojoj su sprovedi 59 balon dilatacija, 55 (93%) radi lečenja simptomatske opstrukcije disajnih puteva, a 4 (7%) za lečenje asimptomatskih bolesnika. U rigidnoj bronhoskopiji je urađeno 61% a u fleksibilnoj 39% procedura. U njihovoj studiji u 92% slučajeva lezija je bila u traheji. Rezultat studije pokazuje da je poboljšanje u stenozama, neposredno nakon intervencije postignuto u svih 59 (100%) procedura. Hautmann i sar. objavili su studiju u kojoj je indikacija za balon dilataciju bila maligna opstrukcija, rezultati su pokazali da je u 79% slučajeva nakon balon dilatacije došlo do poboljšanja dijametra disajnih puteva.

Bronhoskopska balon dilatacija je naročito efektivna za pripremanje stenotičnog segmenta za aplikaciju stenta i širenje traheobronhijalnog stenta nakon aplikacije. Ova metoda ima svoju ulogu i pri likom postavljanja sonde za brahiterapiju, kada se pre same aplikacije sonde može dilatirati stenotični deo bronha i tako omogućiti kvalitetniju poziciju brahiterapijske sonde i bolji efekat terapije (2,29,30).

Moguće komplikacije ove procedure su oštećenje mukoze i proliferacija granulacionog tkiva sa posledičnom restenozom. Ruptura disajnog puta, pneumotoraks, pneumomediastinum, mediastinitis i krvarenje su moguće neposredne komplikacije balon dilatacije. Komplikacije su izuzetno retke, pažljivim rukovanjem opremom i dobrom pripremom bolesnika, one su praktično svedene na minimum.

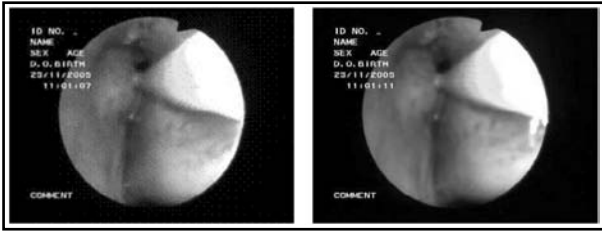
ENDOBRONHIJALNA RADIOTERAPIJA - BRAHITERAPIJA

Brahiterapija je interventna pulmološka metoda usmerena ka lečenju opstrukcije disajnog puta uzrokovane malignim tumorom, primenom zračenja preko implantiranih sonde ili drugih izvora. Ovom metodom omogućena je aplikacija maksimalne doze zračenja direktno u tumor, uz minimalno oštećenje okolnog zdravog tkiva. Naziv brahiterapija potiče od grčke reči *brachy* što znači kratak, a odnosi se na udaljenost izvora zračenja od tumora i trajanje aplikacije. Brahiterapija dakle omogućuje endobronhijalnu aplikaciju zračne terapije. Sonde (kateteri) za aplikaciju zračne terapije postavljaju se fleksibilnim

bronhoskopom pod kontrolom fluoroskopije. Postoji više mogućnosti za aplikaciju sonde, preko traheostome, endotrahealnog tubusa, direktno preko krikotiroidne membrane, ali je preporučeni put aplikacije - transnazalni. Koristi se dakle *afterloading* tehnika, prvo se uvodi sonda (kateter), koja se zatim priključuje na izvor zračenja najčešće je to iridijum-192 (¹⁹²Ir). Prednost ove tehnike je u tome što osoblje endoskopske sale nije izloženo zračenju, a moguće je koristiti izotope visokog intenziteta. Različiti aplikacioni sistemi i izvori zračenja mogu da se koriste u brahiterapiji. Standardni sistemi su polietilenski afterloading kateteri, a standardni izvor je ¹⁹²Ir. Brahiterapija može da se izvede u tri različita dozna režima, to su LDR (*low dose rate*), IDR (*intermediate-dose rate*) i HDR (*high-dose rate*). LDR arbitralno podrazumeva aplikaciju 75 - 200 cGy/h i podrazumeva vreme aplikacije 20 - 60 h. Najčešće se primenjuje kumulativna doza od 3000 cGy na dijametru od 10 mm za traheju i 5 mm za bronhe. LDR stoga podrazumeva hospitalizaciju, aplikuje se u jednom tretmanu. IDR podrazumeva frakcije od 200 - 1200 cGy/h, svaki tretman traje 1-4 h, a kumulativna doza je slična kao kod LDR. HDR režim podrazumeva frakcije više od 1000 - 1200 cGy/h. Uobičajeno se daje frakcija od 500 cGy/h, na udaljenosti od 10 mm, tri puta nedeljno, ukupno 1500 cGy/h, svaka frakcija traje 3-30 minuta te se stoga HDR režim može aplikovati u uslovi ma dnevne bolnice. Nema komparativnih studija za ove režime aplikacije, većina autora se slaže da sva tri režima daju dobre rezultate u palijaciji određenih simptoma karcinoma bronha (2,31-35).

Primarni cilj i indikacija za aplikaciju endobronhijalne radioterapije je dezopstrukcija glavnih disajnih puteva, dakle njena osnovna uloga je palijacija. U novije vreme se sve više pominje i terapijska vrednost brahiterapije. Potencijalna upotreba u budućnosti leži u terapiji *carcinoma in situ*, terapiji nemalignih opstrukcija disajnih puteva naročito preteranog stvaranja granulacionog tkiva (nakon transplantacije pluća, resekcije ili intubacije) ali i u lečenju traheobronhijalne amiloidoze. Ubrzano se ispituju i različiti lekovi koji bi se mogli iskoristiti kao radiosenzitizatori npr. Paclitaxel (2,32,33,35) (Slika 16. i 17).

Veliki broj studija ukazuje na veliku efikasnost brahiterapije, uopšteno rekanalizacija se postiže u 60-90% slučajeva sa značajnim smanjenjem dispneje, hemoptizija i kašlja. Kelly i sar. 2000. godine objavili su studiju na 175 bolesnika, doza od 1500 cGy (HDR) na 6 mm za bronhe i 7,5 mm za traheju, dve frakcije sa sledećim rezultatima: u 78% slučajeva vidljivo bronhoskopsko poboljšanje, u



Slika 16. i 17. - Aplikacija sonde za brahiterapiju

66% poboljšanje simptoma, u 88% slučajeva poboljšanje verifikovano radiološki, kod bolesnika sa poboljšanjem simptoma dolazi do produženja vremena preživljavanja (7 vs. 4 meseca, $p=0.0032$). Komplikacije su se javile kod 11% slučajeva, a fatalne hemoptizije u 5% (2).

Petra i sar. 2001. godine objavljuju studiju na 67 bolesnika, aplikovano je 500 - 700 cGy (HDR) na 10 mm x 1-2 frakcije. U 85% slučajeva je došlo do bronhoskopskog poboljšanja, a kod 90% od tih bolesnika i do redukcije simptoma. U 60% slučajeva vidljiv je i radiološki odgovor (36).

Jedna od prednosti brahiterapije je aplikacija sonde u lobarne i segmentalne bronhe, gde je pristup za endobronhijalnu laser resekciju otežan ili onemogućen. Sa uspehom se može koristiti i za peribronhijalnu lokalizaciju tumora. Nedostaci brahiterapije leže u potrebi za ponavljanjem intervencije zbog rekurencije bolesti i brojnim mogućim komplikacijama. Komplikacije koje se najčešće javljaju su: intolerancija sonde, postiradijacioni bronhitis, kašalj, stvaranje fistule između bronha, pleure, jednjaka i velikih krvni sudova, perforacije bronha, hemoptizije i infekcije. Zbog ovih često fatalnih komplikacija za izvođenje brahiterapije neophodna je pažljiva procena stanja bolesnika, praćena odgovarajućim planiranjem intervencije, bronhoskopskom procenom i CT pregledom grudnog koša. U kombinaciji sa ostalim interventnim pulmolozkim metodama (laser resekcija, plasiranje stenta), brahiterapija daje odlične rezultate u palijaciji i lečenju karcinoma bronha (31-36).

ENDOBRONHIJALNA KRIOTERAPIJA

Krioterapija se zasniva na aplikaciji ekstremno niskih temperatura (ispod -40°C) u cilju destrukcije malignog i benignog tkiva (Slika 18). Konačni efekat krioterapije zavisi od brzine smrzavanja i odmrzavanja tkiva, najniže temperature, broja ciklusa i sadržaja vode u tkivima. Maksimalno oštećenje ćelija rezultat je naglog hlađenja i sporog otapanja. Smrzavanje na ispod -40°C , brzinom od $100^{\circ}\text{C}/\text{min}$, eksperimentalno uništava više od 90% ćelija. Dva osnovna patofiziološka mehanizma u

slučaju krioterapije uzrokuju smrt ćelija, to su fizički i vaskularni mehanizam. U suštini fizičkog mehanizma je kristalizacija ćelijske vode kao posledica smrzavanja i celularna dehidracija. Vazokonstrikcija, agregacija trombocita i povećanje viskoznosti krvi u osnovi su vaskularnog mehanizma destrukcije ćelija u krioterapiji (2,37).

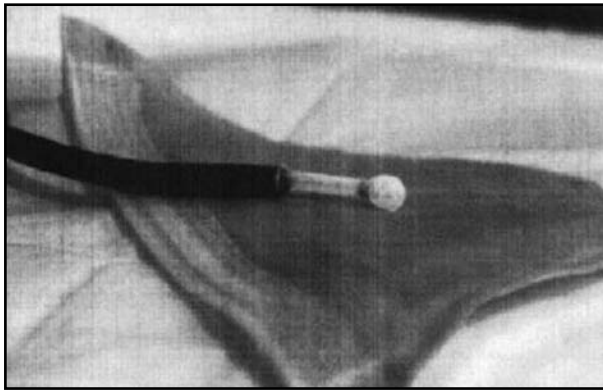
Postoje eksperimentalni dokazi da krioterapija ima povoljan uticaj na imuni sistem, iako sam mehanizam ovog efekta i dalje nije jasan. Maiwand i Mathur došli su do zaključka da krioterapija povećava proliferaciju NK limfocita, a Tanaka i sar. su našli redukciju u udaljenim recidivima maligne bolesti i povezali je sa povećanom aktivacijom limfocita u perifernoj krvi (2).

Primena ekstremno niskih temperatura u krioterapiji bazira se na Joule-Thomson-ovom efektu (do pada temperature dolazi prilikom prelaska gasa iz sredine sa visokim u sredinu sa niskim pritiskom). Kao gas za krioterapiju upotrebljava se najčešće azot-oksidi (N_2O), kada se ispusti sa vrha krio sonde u intervalu od nekoliko sekundi razvija se temperatura od -89°C . CO_2 nije podesan zbog efekta *sneženja* zbog čega krio sonda može postati nefunkcionalna, a tečni azot potrebnu negativnu temperaturu dostiže za nekoliko minuta.

Krioterapija se sa uspehom koristi za lečenje i maligne i nemaligne opstrukcije disajnih puteva. Efektivna je u smanjenju i eliminisanju hemoptizija uzrokovanih malignitetom u 93% slučajeva. Još su Mainwand i Homasson 1995. godine preporučili krioterapiju kao prvu liniju u lečenju opstrukcije kod post-transplantacione stenozne disajnih puteva. Mathur je 1996. godine objavio studiju na 20 bolesnika sa malignom opstrukcijom i 2 slučaja post-transplantacionih anastomoznih stenozna. Kompletno uklanjanje tumora postignuto je u 82% slučajeva, 100% poboljšanje hemoptizija i 71% poboljšanje dispneje. 100% uspeh postignut je kod post-transplantacione stenozne. Maiwand je 1997. godine objavio rezultate za benigne post-transplantacione stenozne lečene krioterapijom. U 71% slučajeva postignuto je kompletno uklanjanje opstrukcije, u 29% parcijalno.

Krioterapija u kombinaciji sa hemioterapijom ima sinergistički efekat. Jedna od čestih indikacija za primenu krioterapije je uklanjanje stranih tela iz traheobronhijalnog stabla. Smrzavanje stranog tela, naročito ako ima visok sadržaj vode, smanjuje njeve dimenzije i omogućava lakše uklanjanje (37).

Krioterapija može da se izvodi u rigidnoj ili fleksibilnoj bronhoskopiji, uz korišćenje rigidnih, semirigidnih i fleksibilnih sonda. Uobičajeno se preporučuju 3 aplikacije u trajanju od 60 sec.



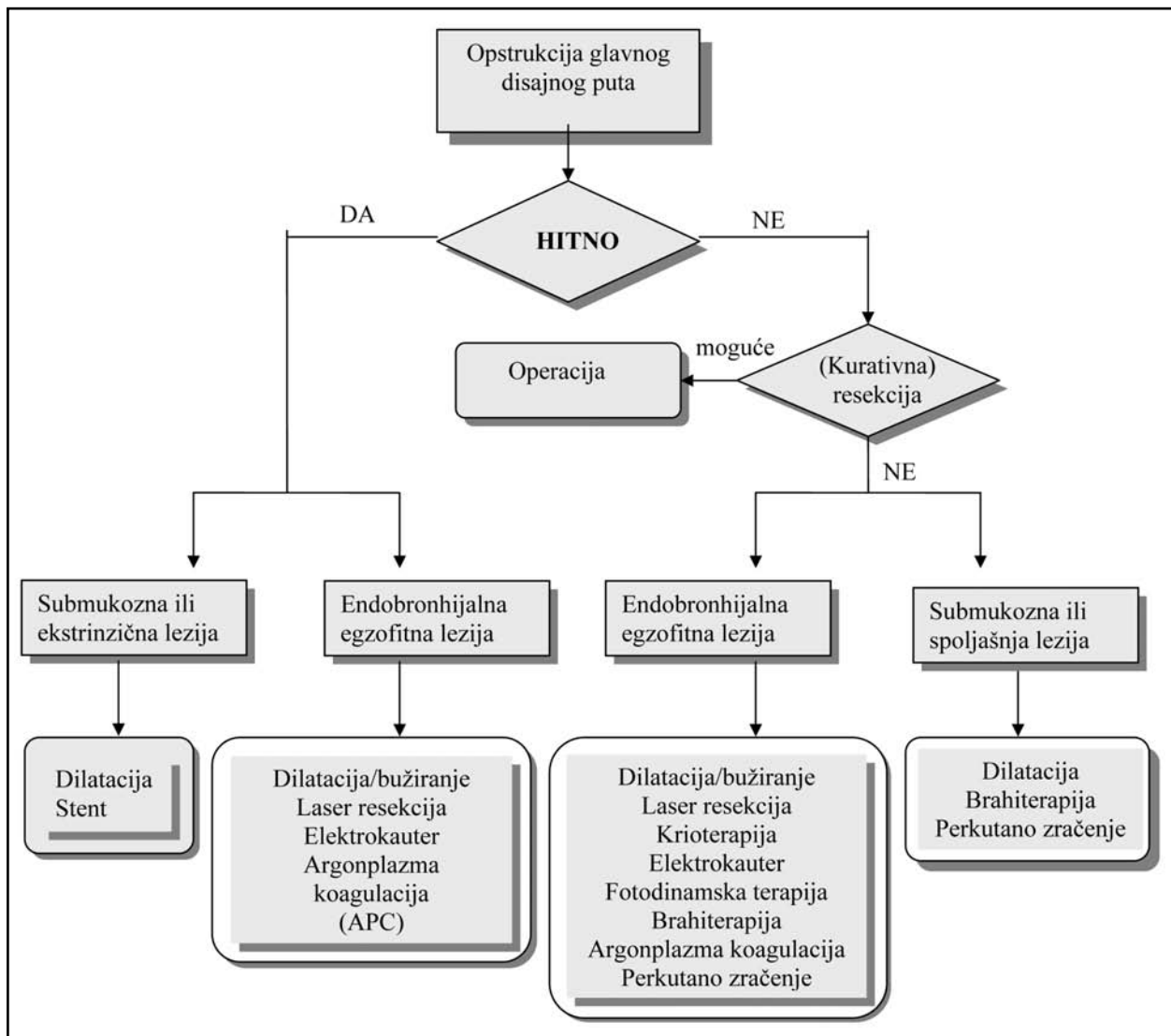
Slika 18. Kriosonda - ledena kapa na vrhu sonde

Prednost krioterapije je njena bezbednost. Obzirom da smrzavanje i rekristalizacija zavise od sadržaja vode u ćeliji, može se reći da su hrskavica i fibrozno tkivo disajnih puteva kriorezistentni. Ovo je razlog zbog koga je učestalost perforacije disajnih puteva u ovom slučaju jako mala, krvarenje je takode retko. Osnovni nedostatak krioterapije je

odložen maksimalni efekat, tako da se ova metoda ne može upotrebljavati za rešavanje akutnih izraženih opstrukcija. Potpuni benefit od intervencije često se ispoljava nakon 2 ili 3 aplikacije. Drugog do četvrtog dana nakon aplikacije krioterapije, neophodan je bronhoskopski pregled kako bi se uklonio nekrotični detritus.

ZAKLJUČAK

Opstrukcija glavnih diasjnih puteva može biti spoljašnja, unutrašnja ili kombinovana; fiksirana ili dinamska; benigna ili maligna. Karakteriše se brojnim kliničkim manifestacijama, od blage dispneje do respiratorne insuficijencije. U urgentnim stanjima, od vitalnog je značaja uspostaviti ventilaciju i oksigenaciju. Dalji postupak i izbor metode za uklanjanje opstrukcije zavise od prirode oboljenja, dostupne tehnologije i opreme, iskustva interventnog pulmologa, prisustva multidisciplinarnog tima i benefita za bolesnika. Mnoge interventne



Slika 19. Algoritam pristupa opstrukciji glavnog disajnog puta
American Journal od Respiratory and Critical Care Medicine 2004.

procedure će postići željeni efekat, palijacija se postiže u preko 90% slučajeva. Budućnost interventne pulmologije su kombinovani modaliteti i primena više metoda istovremeno. Algoritam pristupa opstrukciji glavnog disajnog puta dali su Brichet i saradnici 1999 (Slika 19), (2).

Mnoge metode će proći kroz promene i modifikacije radi postizanja boljeg kvaliteta. Cena interventne pulmologije je relativno velika, ali su benefiti takode veliki. Kada se uzme u obzir da se rešavanjem opstrukcije glavnih disajnih puteva endoskopski, smanjuje potreba za mehaničkom ventilacijom i hospitalizacija bolesnika u jedinice intenzivne nege, uz skraćenje trajanja hospitalizacije, investiranje u interventnu pulmologiju vrlo je isplativo za svaki relevantniji centar respiratorne medicine. Dobra dijagnostična procena, multidisciplinarni tim i kombinovani modaliteti uz tehničku podršku, predstavljaju budućnost lečenja opstrukcije glavnih disajnih puteva.

LITERATURA

- Ernst A, Silvestri G, Johnstone D for the ACCP Interventional Chest/Diagnostic Procedures. Interventional Pulmonary Procedures. Guidelines from the American College of Chest Physicians. *Chest* 2003; 123: 1693-17.
- Ernst A, Feller-Kopman D, Becker HD, Mehta A. Central Airway Obstruction. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2004; 169:1278-97.
- Conforti J, Killeen D. Intervent Pulmonology: Therapeutic Relief of Airway Obstruction. *Clinical Pulmonary Medicine* 2003; 10(5): 249-54.
- Seijo L, Stermann D. Interventional Pulmonology. *The New England Journal of Medicine* 2001; 344: 740-49.
- Herth F, Becker HD, LoCicero III, Ernst A. Endobronchial ultrasound in therapeutic bronchoscopy. *European Respiratory Journal* 2002; 20:118-21.
- Khan SU, Mehta AC. Endobronchial Laser Therapy. *Seminars in Respiratory Critical Care Medicine* 1997;18:525-34.
- Desai SJ, Mehta AC, VanderBurg MS, Golish JA, Ahmad M. Survival experience following Nd:YAG laser photoresection for primary bronchogenic carcinoma. *Chest* 1998;94:939-44.
- Venuta F, Rendina E, De Giacomo T, Mercante E, Francioni F, Pugliese F, Moretti M, Coloni G. Nd:YAG Laser Resection of Lung Cancer Invading the Airway as a Bridge to Surgery and Palliative Treatment. *Annals of Thoracic Surgery* 2002;74:995-8.
- Dineen K, Jantz M, Silvestri G. Traceo-bronchial Stents. *Journal of Bronchology* 2002;9:127-37.
- Saito Y. Endobronchial stents: past, present, and future. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2004; 25 (4): 375-79.
- Tomaselli F, Maier A, Sankin O et al. Successful endoscopic sealing of malignant esophago-tracheal fistulae by using a covered self-expandable stenting system. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2001; 20:734-38.
- Madden B, Datta S, Charokopos N. Experience with ultraflex expandable metallic stents in the management of endobronchial pathology. *Annals of Thoracic Surgery* 2002;73:938-44.
- Sudarshan C, Dark J. A Technique for Insertion of Self-Expanding Tracheal and Bronchial Stents. *Annals of Thoracic Surgery* 1999; 67: 271-2.
- De Mello-Filho F, Antonio SM, Carrau RL. Endoscopically Placed Expandable Metal Tracheal Stents for the Management of Complicated Tracheal Stenosis. *American Journal of Otolaryngology* 2003;24(1):34-40.
- Herth F, Eberhardt R, Becker H. Effects of Self-Expanding Metal Stents on Work of Breathing in Patients With Tracheobronchial Stenosis. *Journal of Bronchology* 2004 ; 11(4): 233-36.
- Puma F, Ragusa M, Avenia N. et al. The role of silicone stents in the treatment of cicatricial tracheal stenoses. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2000;120 (6): 1064-69.
- Dutau H, Toutblanc B, Lamb C, Seijo L. Use of the Dumon Y-stent in the management of malignant disease involving carina. *Chest* 2004; 126(3): 951-58.
- Madden B, Stamenkovic S, Mitchell P. Covered Expandable Tracheal Stents in the Management of Benign Tracheal Granulation Tissue Formation. *Annals of Thoracic Surgery* 2000; 70:1191-3.
- Liu HC, Lee KS, Huang CJ. et al. Silicone T-tube for complex laryngotracheal problems. *European Journal of Cardio-thoracic surgery* 2002;31:326-30.
- Saito Y, Minami K, Kaneda H. et al. New tubular bioabsorbable knitted airway stent: feasibility assesment for delivery and deployment in a dog model. *Annals of Thoracic Surgery* 2004;78:1438-40.
- Tsukada H, Osada H. Experimental study of a new tracheal prosthesis: Pored Dacron tube. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2004; 127(3): 877-84.

22. Korpela A, Aarnio P, Sariola H. et al. Comparison of Tissue Reactions in the Tracheal Mucosa Surrounding a Bioabsorbable and silicone Airway Stents. *Annals of Thoracic Surgery* 1998; 66: 1772-6.
23. Sheski F, Mathur P. Endobronchial Electro-surgery: Argon Plasma Coagulation and Electrocautery. *Seminars in respiratory and Critical Care Medicine* 2004; 25(4):367-74.
24. Reichle G, Freitag L, Kullman HJ. et al. Argon plasma coagulation in bronchology: a new method-alternative or complementary. *Journal of Bronchology* 2000;7:109-17.
25. Crosta C, Spaggiari L, De Stefano A. et al. Endoscopic argon plasma coagulation for palliative treatment of malignant airway obstruction: early results in 47 cases. *Lung Cancer* 2001; 33:75-80.
26. Vonk-Noordegraaf A, Postmus PE, Studeja TG. Bronchoscopic treatment of patients with intraluminal microinvasive radiographically occult lung cancer not eligible for surgical resection: a follow up study. *Lung Cancer* 2003; 39:49-53.
27. Van Boxem TJ, Muller M, Venmans B, Postmus PE, Studeja TG. Nd:YAG laser vs. bronchoscopic electrocautery for palliation of symptomatic airway obstruction. *Chest* 1999; 116:1108-12.
28. Van Boxem TJ, Westrega J, Venmans BJ, Postmus PE, Studeja TG. Tissue effects of bronchoscopic electrocautery. *Chest* 2000; 117:887-91.
29. Schmidt B, Olze H, Borges A, John M, Liebers U, Kaschke O, Haake K, Witt C. Endotracheal Balloon Dilatation and Stent Implantation in Benign Stenoses. *Annals of Thoracic Surgery* 2001;71:1630-4.
30. Mayse M, Greenheck J, Friedman M, Kovitz K. Successful Bronchoscopic Balloon Dilatation of Nonmalignant Tracheobronchial Obstruction Without Fluoroscopy. *Chest* 2004; 126:634-37.
31. Yu ML, Edell ES. Endobronchial brachytherapy. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 1997; 18:555-61.
32. Gaspar LE. Brachytherapy in lung cancer. *Journal of Surgical Oncology* 1998;67:60-70.
33. Kramer MR, Katz A, Yarmolovsky A, Schifter D, Fenig E. Successful use of high dose rate brachytherapy for non-malignant bronchial obstruction. *Thorax* 2001;56:415-16.
34. Brenner B, Kramer MR, Katz A. et al. High dose rate brachytherapy for nonmalignant airway obstruction: new treatment option. *Chest* 2003; 124:1605-10.
35. Halkos ME, Godette KD, Lawrence EC, Miller JJ Jr. High dose rate brachytherapy in the management of lung transplant airway stenosis. *Annals of Thoracic Surgery* 2003; 76:381-84.
36. Petera J, Spasova I, Neumanova R. et al. High dose rate intraluminal brachytherapy in the treatment of malignant airway obstructions. *Neoplasma* 2001;48:148-53.
37. Maiwand MO, Mathur PN. Endobronchial cryotherapy. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 1997;18:545-54.