

Комплексное применение эндоскопических методов в диагностике ранних форм рака толстой кишки

И.А. Карасёв, И.Б. Перфильев, С.Т. Мазуров, Б.К. Поддубный
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Иван Александрович Карасёв ronc-karasev@yandex.ru

Цель исследования: изучить возможности современной визуальной дифференциальной диагностики ранних форм рака и доброкачественных образований толстой кишки.

Методы. В статье проанализированы результаты эндоскопического исследования 174 пациентов, у которых постановка диагноза вызвала затруднения. Этим больным было выполнено комплексное исследование, при котором выявлено 293 образования. Выделены следующие группы (по результатам морфологического исследования биоматериала и визуальной эндоскопической оценки): ранний рак толстой кишки — 28 образований, очаговая гиперплазия слизистой оболочки — 38, полипы (аденомы с дисплазией разной степени) — 184, ограниченный инфильтративный рак — 37, нейроэндокринные опухоли — 6.

Результаты. Визуальные и морфологические данные совпали в 89,3 % случаев, чувствительность — в 93,9 %, специфичность в 88,6 %, прогностическая ценность положительного результата в 90,4 %, прогностическая ценность отрицательного результата в 82,4 %, диагностическая точность метода в 89,6 %.

Выводы. Использование комплексной эндоскопической диагностики позволяет выявлять неопластические изменения слизистой оболочки на ранних стадиях развития, а также с высокой точностью производить забор биопсийного материала.

Ключевые слова: ранний рак толстой кишки, комплексное эндоскопическое исследование

Combined use of endoscopic techniques in the diagnosis of early colonic cancer

I.A. Karasyov, I.B. Perflyev, S.T. Mazurov, B.K. Poddubny

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The aim of the research: explore the possibilities of modern visual differential diagnostics of early colon cancer and benign colon tumors.

Methods. Results of endoscopic examination of 174 patients with unclear endoscopic data were analyzed. These patients underwent complex diagnostics, which revealed 293 tumors. Following groups were distinguished (according to the results of morphological study of biomaterial and visual endoscopic evaluation): early colon cancer — 28, lobular hyperplasia of the mucous shell — 38, polyps (adenomas with dysplasia varying degrees) — 184, limited infiltrative cancer — 37, neuroendocrine tumors — 6.

Results. Visual and morphological data coincided in 89.3 % patients, sensitivity 93.9 %, specificity of 88.6 %, positive predictive value 90.4 %, negative predictive value 82.4 %, accuracy of 89.6 %.

Conclusions. Use of the complex endoscopic diagnostics allows to identify the neoplastic changes of the mucous membrane in the early stages of development, and make a high-precision biopsy.

Key words: early colon cancer, complex endoscopic examination

Введение

Вопросы диагностики и лечения рака толстой кишки (РТК) в последние годы приобретают все большую актуальность, потому того что в настоящее время во всех развитых странах отмечается значительный рост заболеваемости РТК, вышедшего по темпам прироста во многих странах на 1-е место. В структуре смертности населения России от злокачественных новообразований колоректальный рак (КРР) занимает 2-е место после рака легкого. В 2010 г. в России от КРР умерли 37 901 человек, из них 21 219 от рака ободочной кишки и 16 692 от рака прямой кишки. В структуре смертности у мужчин рак ободочной кишки занимает 4-е место (5,6 %), рак прямой кишки — 5-е место (5,3 %); у женщин — 3-е место (9,5 %) и 5-е место (6,4 %) соответственно.

Смертность от рака ободочной кишки в России с 2005 по 2010 г. увеличилась на 5,2 % у мужчин и на 8,1 % у женщин [1]. К сожалению, у 62,4 % больных с впервые установленным диагнозом РТК определяется только в III–IV стадиях заболевания. Улучшение результатов диагностики и лечения на ранних стадиях опухолевого процесса возможно только при использовании комплекса современных методов эндоскопического исследования, выявления и мониторинга аденом толстой кишки. Современные эндоскопы с высокой разрешающей способностью (HD — high-definition), а также с функцией узкоспектрального режима с увеличением в 115 раз (ME-NBI), аутофлюоресценции (AFI), спектроскопии, хромоскопии с раствором индигокармина 0,2 %, а также эндосонографии позволяют существенно повысить результаты диагностики

раннего КРР [2–6]. Исследование, проведенное в Великобритании, показало, что плоские аденомы выявляются чаще и имеют значительную распространенность и большой потенциал злокачественности [7].

При увеличительной эндоскопии в режиме узкого спектра света можно четко визуализировать микросудистую структуру слизистой оболочки и подслизистого слоя толстой кишки, а также дифференцировать капилляры и иные структуры в высоком контрасте к окружающим тканям. Высокая разрешающая способность увеличительной эндоскопии в сочетании с узкоспектральным режимом позволяет детализировать сосудистый рисунок слизистой оболочки и подслизистого слоя и на ранних стадиях определять их неопластические изменения. При эндоскопии возможно проводить ультразвуковое сканирование в зоне патологически измененной слизистой оболочки толстой кишки и в случаях поражения злокачественной опухолью оценивать наличие инвазии в подлежащие слои кишечной стенки.

Современная комплексная эндоскопическая диагностика позволяет на ранних стадиях выявлять РТК, а также проводить дифференцировку облигатных состояний и факультативных изменений слизистой оболочки толстой кишки и, соответственно, позволяет определить лечебную тактику. Применение внутриполостных эндоскопических операций, таких как резекция слизистой оболочки, комбинированная резекция слизистой оболочки с диссекцией в подслизистом слое и диссекция по подслизистому слою позволяет радикально удалить образование единым блоком с высоким безрецидивным периодом, что доказано в работах S. Kudo [8] и других.

Целью нашего исследования было на основании ретроспективного материала улучшить результаты диагностики раннего РТК и сопоставить результаты визуального осмотра с данными морфологического исследования.

При анализе возможностей каждой из представленных технологий применительно к диагностике раннего РТК мы посчитали необходимым кратко изложить **физические основы предложенных уточняющих эндоскопических методик.**

1. Эндоскопический осмотр слизистой оболочки толстой кишки в режиме узкого спектра света с увеличением в 115 раз.

Воспринимаемый человеческим глазом видимый свет имеет волновой диапазон 380–760 нм (от фиолетового до красного). Одной из характеристик света является его цвет, который определяется длиной волны для монохроматического излучения или суммарным спектром сложного излучения. Еще в 1861 г. Д. Максвелл установил, что видимый глазом белый цвет ахроматичен и обеспечивается аддитивным смешением синей (коротковолновой), зеленой (средневолновой) и красной (длинноволновой) спектральных составляющих (рис. 1).

Сужение спектра излучаемого эндоскопом света заключается в элиминации из него красной составляющей. Нормальная слизистая оболочка выглядит при освещении белым светом розово-красной благодаря отражению красной составляющей спектра эритроцитами, причем преимущественно мышечного слоя стенки толстой кишки, в то время как синяя и зеленая составляющие спектра поглощаются. Исключение красного цвета, таким образом, позволяет «обесцветить» мышечный слой колоректальной стенки и в синем свете визуализировать структуру капиллярных петель слизистой оболочки. Нарушение данной структуры косвенно может говорить о наличии неопластических изменений слизистой оболочки кишки.

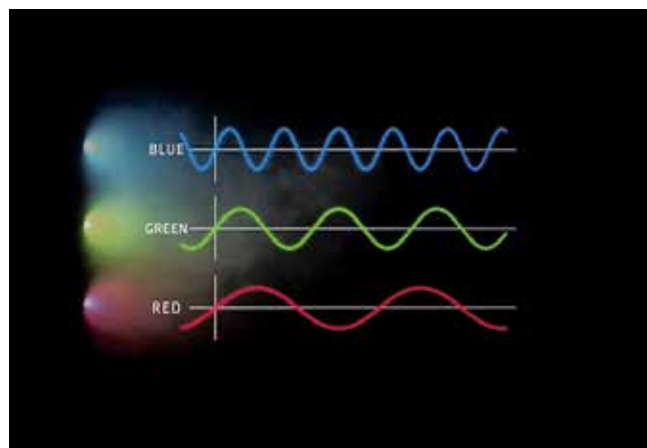


Рис. 1. Спектр, составляющий световой пучок белого цвета

2. Аутофлуоресцентная эндоскопия (AFI).

Термин «флюоресценция» происходит от названия минерала флюорит, у которого она впервые была обнаружена. Согласно представлениям квантовой химии, электроны в атомах расположены на стационарных энергетических уровнях. При облучении вещества светом с определенной длиной волны возможен переход электронов между различными энергетическими уровнями. После поглощения света часть полученной системой энергии расходуется в результате релаксации. Часть же может быть испущена в виде фотона определенной энергии. Для интерпретации полученных нами результатов важен тот факт, что спектр флюоресценции сдвинут относительно спектра поглощения в сторону длинных волн («Стоксов сдвиг») и может частично перекрываться с ним. Причиной сдвига являются безызлучательные релаксационные процессы, в результате которых часть энергии поглощенного фотона теряется, а испускаемый фотон имеет меньшую энергию, и, соответственно, большую длину волны.

В аспекте эндоскопической диагностики все флюорофоры можно разделить на экзогенные и эндогенные. Феномен флюоресценции экзогенных флюорофоров используется в онкологии уже достаточно давно.

Новым направлением представляется оценка аутофлюоресценции различных эндогенных флюорофоров. Ткани человека содержат большое число разнообразных эндогенных флюорофоров, которые имеют различные спектральные области флюоресценции (рис. 2). Некоторые флюорофоры имеют близкие или перекрывающиеся области флюоресценции, в результате чего полученное от тканей излучение флюоресценции имеет сложный спектральный состав.

Известно, что в ткани аденогенных опухолей желудочно-кишечного тракта увеличивается содержание никотинамидинуклеотидфосфата (НАДФ) и флави-адениндинуклеотид-рибофлавин-51-аденозиндифосфат (ФАД) и по увеличенной интенсивности флюоресцентного свечения в зоне длин волн 500 ± 20 нм (фиолетовый цвет) можно заподозрить неопластические изменения слизистой оболочки толстой кишки. Иллюстрация метода представлена на рис. 3.

Глубина проникновения возбуждающего излучения с длиной волны 285 нм составляет 500 мкм, при средней толщине нормальной слизистой оболочки — 460 мкм. В таком случае должна наблюдаться активная флюоресценция коллагена и эластина в зеленой части спектра (330–350 нм). При утолщении слизистой оболочки степень их флюоресценции снижается, так как проникающая способность световой волны зеленого цвета невелика. Для режима функционирования AFI интерференционный фильтр в видеоэндоскопической системе обрезает получаемый спектр отраженного света до диапазона длин волн 490–625 нм. В дальнейшем видеопроцессор эндоскопической системы преобразует зеленую часть спектра флюоресцентного света в красную, а красную в синюю. Нормальная слизистая оболочка активно отражает красный цвет за счет большого содержания гемоглобина, в то время как зеленый и синий части спектра поглощаются эритроцитами. После конверсии красного цвета в зеленый процессором видеоэндоскопа мы наблюдаем нормальную слизистую оболочку в зеленом цвете. Гемоглобин в эритроцитах поглощает зеленый (550 нм) цвет, что обуславливает тот факт, что области слизистой оболочки, избы-

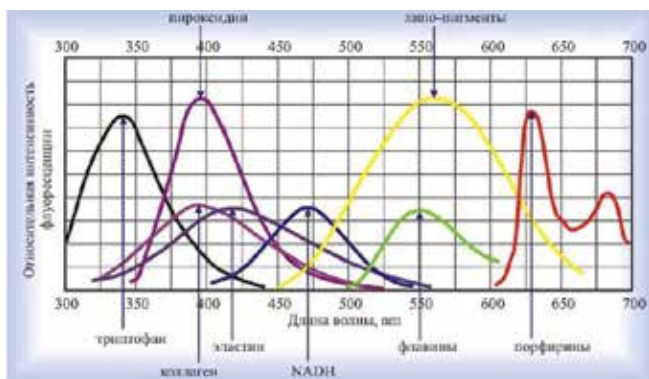


Рис. 2. Спектр флюоресценции различных эндогенных флюорофоров

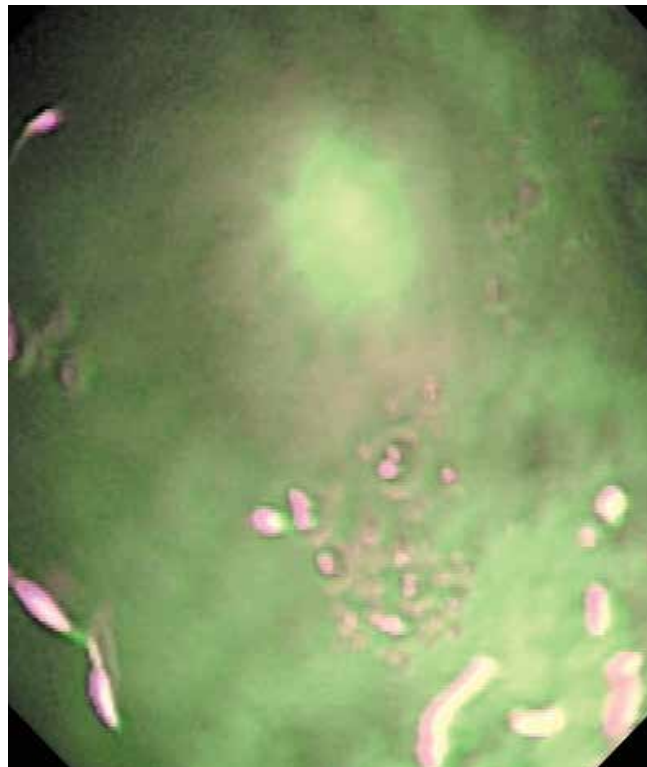


Рис. 3. Эндоскопическая картина нейроэндокринной опухоли среднего ампулярного отдела прямой кишки. Вид в режиме аутофлюоресценции

точно насыщенные гемоглобином, визуализируются как ярко-фиолетовые.

Материалы и методы

В статье проанализированы результаты эндоскопического исследования 174 пациентов, у которых постановка диагноза вызывала затруднения. Этим больным было выполнено комплексное исследование, при котором выявлено 293 образования.

Выделены следующие группы (по результатам морфологического исследования биоматериала и визуальной эндоскопической оценки):

- ранний РТК — 28 образований;
- очаговая гиперплазия слизистой оболочки — 38;
- полипы (аденомы с дисплазией разной степени) — 184;
- ограниченный инфильтративный рак — 37;
- нейроэндокринные опухоли — 6.

Все эндоскопические исследования проводились при помощи видео-электронных систем EVISXERA I CV-160 и Lucera 260 фирмы Olympus. Визуальный осмотр выполнялся видеокколоноскопом GIF-XTQ160, GIF-H 160Z, GIF-H 260. Для эндосонографического обследования были использованы ультразвуковые зонды UM-2R-3 и UM-3R-3 с частотой сканирования 15 МГц. Для выполнения петлевой биопсии или резекции слизистой оболочки использовался двухканальный видеокколоноскоп GIF-2T160, электрохирургический блок UES-40.

Таблица 1. Сопоставление визуальной картины с результатами морфологического исследования

Диагноз при комплексном эндоскопическом исследовании	Количество образований 293 / пациентов 174	Диагноз при морфологическом исследовании (в скольких случаях совпал)	Ложноположительный (количество образований)	Ложноотрицательный (количество образований)
Очаговая гиперплазия	38/38	36	0	2
Нейроэндокринные опухоли	6/6	6	0	0
Аденома с легкой/умеренной дисплазией	178/65	153	9	16
Аденома с тяжелой дисплазией / фокусами аденокарциномы	34/28	31	2	4
Высокодифференцированная аденокарцинома	23/23	20	2	1
Низко- и умереннодифференцированная аденокарцинома, плоскоклеточный рак, скirrрозный рак	14/14	14	0	0

Для визуальной оценки изменений сосудистого и ямочного рисунков использовались Классификация капиллярного рельефа (capillary pattern) по Y. Sano 2010 и Классификация рельефа поверхности (pit pattern) по Kudo—Fujii 2010 [8].

Морфологическая оценка биоптата, полученного при эндоскопическом исследовании, производилась в соответствии с классификацией опухолей пищеварительной системы Всемирной организации здравоохранения. Для определения гистологического типа опухоли изучали парафиновые срезы, окрашенные гематоксилин-эозином с последующим электронно-микроскопическим осмотром.

Пациенты готовились к исследованию препаратом полиэтиленгликоля (ПЭГ) «Фортранс» (фармацевтическая компания «Ипсен Фарма», Франция) по одно- и двухэтапной схеме подготовки, а также соблюдали разгрузочную диету, либо включали в подготовку слабительные препараты.

Результаты

В табл. 1 проведено сравнение визуальных и морфологических данных. Наиболее сложными в визуальной диагностике, по нашему мнению, являются нейроэндокринные опухоли толстой кишки, т. к. зачастую они имитируют гиперпластические или воспалительные изменения слизистой оболочки, характеризуются в большинстве случаев отсутствием специфических изменений сосудистого и ямочного рисунков. При данном типе опухолей ведущую роль играет использование эндосонографии.

В табл. 2 описаны размеры выявленных ранних форм рака. Все образования были удалены эндоскопически (резекция слизистой оболочки, диссекция по подслизистому слою) или хирургически. Истинные размеры были установлены при морфологическом исследовании операционного материала.

Наиболее удобными, с нашей точки зрения, в контексте эндоскопического лечения являются опухоли с локализацией в прямой и сигмовидной кишке. Также

Таблица 2. Размеры ранних форм РТК

Размеры ранних форм КРР	Число пациентов	%
1–1,5 см	15	54
1,5–2 см	10	36
> 2 см	1	3
до 1 см	2	6
Всего	28	100

Таблица 3. Локализация ранних форм РТК

Локализация ранних форм КРР	Число пациентов	%
Прямая кишка	19	68
Сигмовидная кишка	4	14
Ободочная кишка	3	10
Слепая кишка	2	6
Всего	28	100

опухоли данных локализаций являются более простыми в рутинной комплексной диагностике в связи с тем, что уровень подготовки данных отделов толстой кишки зачастую лучше, чем правых отделов. В данных отделах легче создать акустическую среду для проведения эндосонографии ультразвуковыми зондами. Частота выявления ранних форм РТК в различных отделах представлена в табл. 3, данные о глубине инвазии ранних форм рака в нашем исследовании — в табл. 4.

Иллюстрация эндосонографии ультразвуковым датчиком с частотой 12 МГц представлена на рис. 4.

Диагностическая значимость эндоскопического исследования при ранних формах рака и малигнизированных тубулярных аденом:

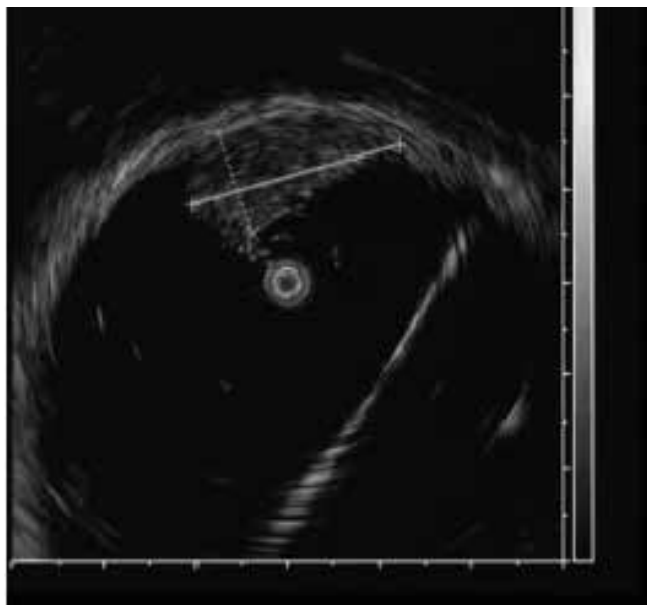


Рис. 4. Эндосонография ультразвуковым датчиком частотой 12 МГц. Ранний рак нижнеампулярного отдела прямой кишки тип IIa + b с инвазией в пределах собственной пластинки слизистой оболочки

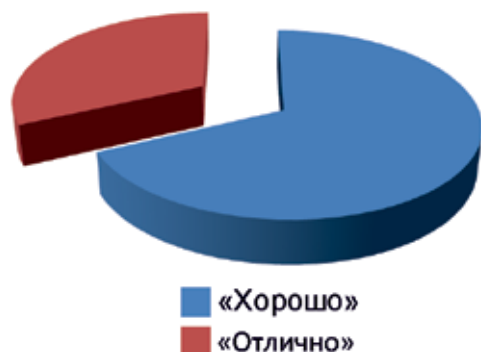


Рис. 5. Уровень очистки толстой кишки при использовании 2-этапной схемы подготовки у обследованных пациентов

Таблица 4. Глубина инвазии опухоли по данным эндосонографии

Глубина инвазии опухоли по данным эндосонографии.	Число пациентов	%
Инвазия эпителия слизистой оболочки, мышечная пластинка интактна	16	57
Инвазия мышечной пластинки слизистой оболочки, подслизистый слой интактен	5	18
Инвазия внутренней части подслизистого слоя	3	10
Инвазия наружной части подслизистого слоя	1	3
Инвазия мышечного слоя	3	10
Всего	28	100



Рис. 6. Эндоскопическая картина раннего рака верхнеампулярного отдела прямой кишки, тип III. Вид в режиме белого света



Рис. 7. Эндоскопическая картина раннего рака верхнеампулярного отдела прямой кишки. Сосудистый рисунок — тип 3I по Sano, ямочный рисунок тип V (+) по Kido. Вид в режиме узкого спектра света с увеличением в 115 раз

- визуальные и морфологические данные совпали у 89,3 %;
- чувствительность — у 93,9 %;
- специфичность — у 88,6 %;
- прогностическая ценность положительного результата — у 90,4 %;
- прогностическая ценность отрицательного результата — у 82,4 %;
- диагностическая точность метода — у 89,6 %.

Таким образом, сравнение результатов проведенного исследования свидетельствует о том, что недооценка диагностики ранних форм рака по данным стандартного эндоскопического исследования отмечается чаще, нежели гипердиагностика, что требует проведения дополни-

Таблица 5. Сопоставление изменений сосудистого и ямочного рисунков слизистой оболочки с результатами морфологического исследования

Классификация капиллярного рельефа (capillary pattern) по Y. Sano 2010	Классификация рельефа поверхности (pit pattern) по Kudo—Fujii 2010	Гистологическое исследование биопсийного материала	Визуальный эндоскопический диагноз (в скольких случаях совпал)	Количество образований (всего — 293)
II	III L III S	Аденома с легкой/умеренной дисплазией эпителия.	153	178
IIIa	IV	Аденома с тяжелой дисплазией эпителия / фокусами аденокарциномы.	31	34
IIIb	Vi (+)	Высокодифференцированная аденокарцинома	20	23
	Vi (+++)	Низко- и умереннодифференцированная аденокарцинома / плоскоклеточный рак	14	14
Отсутствуют специфические изменения капиллярного рельефа	Отсутствуют специфические изменения ямочного рисунка	Очаговая гиперплазия / активное воспаление	36	38
Отсутствуют специфические изменения капиллярного рельефа	Отсутствуют специфические изменения ямочного рисунка	Нейроэндокринные опухоли	6	6

тельных уточняющих методов диагностики, таких как осмотр в узком спектре света с увеличением в 115 раз, аутофлюоресценция и эндосонография. При эндоскопическом методе диагностики можно достоверно утверждать, что в 84,8 % случаев выявление аденомы с фокусами тяжелой дисплазии, аденокарциномы при его использовании будет правильным.

У 91,3 % пациентов подготовка осуществлялась препаратом ПЭГ «Фортранс» по двухэтапной схеме (рис. 5).

В табл. 5 мы сопоставили изменения сосудистого и ямочного рисунков при осмотре в узком спектре света с увеличением в 115 раз с результатами морфологического исследования материала, полученного при прицельной оптической биопсии (рис. 6, 7).

Обсуждение

Оценка сосудистого и ямочного рисунков в режиме узкого спектра света с увеличением в 115 раз является важным инструментом в диагностике аденоматозных полипов и ранних форм рака, но не позволяет диффе-

ренцировать нейроэндокринные опухоли и очаговую гиперплазию, т. к. при данной нозологии отсутствуют специфические изменения. В данной ситуации ведущую роль играет эндосонография, при которой можно детально изучить структуру слизистой оболочки и подслизистого слоя.

Наибольшее число диагностических ошибок выявлено при дифференциальной диагностике аденоматозных полипов с фокусами тяжелой дисплазии эпителия / фокусами высокодифференцированной аденокарциномы. Мы связываем это с недостаточным опытом при визуальном исследовании и рассчитываем улучшить данный показатель в следующих работах. При эндоскопическом методе диагностики в 89,6 % случаев мы можем достоверно утверждать, что выявление аденомы с фокусами тяжелой дисплазии эпителия / аденокарциномы будет правильным. При тщательной реализации скрининговых программ и дальнейшем совершенствовании комплексного метода диагностики мы ожидаем как минимум двукратного увеличения выявляемости опухолей толстой кишки на ранних стадиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. Вестн РОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН 2010;21(2)(прил.1):87.
2. Huang Y., Gong W., Su B. et al. Recurrence and surveillance of colorectal adenomas after polypectomy in a southern Chinese population. J Gastroenterol 2010;45:838–45.
3. Watanabe T., Itabashi M., Shimada Y. et al. Japanese Society for Cancer of the colon and rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer. Int J Clin Oncol 2012;17:1–29.
4. Van den Broek F.J., van Soest E.J., Naber A.H. et al. Combining autofluorescence imaging and narrow-band imaging for the differentiation of adenomas from non-neoplastic colonic polyps among experienced endoscopist. Am J Gastroenterol 2009;104:1498–507.
5. Hotta K., Saito Y., Fujishiro M. et al. The impact of endoscopic submucosal dissection for the therapeutic strategy of large colorectal tumors. J Gastroenterol Hepatol 2012;27:510–5.
6. Oba S., Tanaka S., Matsumoto A. et al. Clinical usefulness of NBI (Narrow Band Imaging). Magnification for diagnosis of colorectal tumors. Stomach Intestine 2010;45:829–40 (in Japanese with English abstract).
7. Snover D.C. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. Hum Pathol 2011;42:1–10.
8. Kudo S., Kashida H., Tamura T. et al. Colonoscopic diagnosis and management of non-polypoid early colorectal cancer. World J Surg 2000;24(9):1081–90.