

УДК 616.329–006.6–072.1

Б. К. Поддубный, Ю. П. Кувшинов, А. Н. Губин, Г. В. Унгиадзе,
О. А. Малихова, И. П. Фролова, С. С. Пирогов

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА РАКА ПИЩЕВОДА

РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Рак пищевода (РП) относится к распространенному виду злокачественных опухолей и имеет неблагоприятный прогноз, что в первую очередь обусловлено его поздней диагностикой. Несмотря на успехи хирургического, лучевого и лекарственного лечения, 5-летняя выживаемость при РП остается низкой. Подавляющее большинство пациентов обращаются за медицинской помощью по поводу дисфагии разной степени выраженности, что свидетельствует о значительной распространенности опухолевого процесса.

В настоящее время ведущим методом диагностики РП является эндоскопический, позволяющий визуально оценить характер процесса и его распространенность. Следует выделять два принципиально отличающиеся друг от друга раздела эндоскопической диагностики РП: первый — диагностика распространенного, имеющего клинические проявления РП, второй — выявление раннего бессимптомного РП.

Эндоскопическая диагностика распространенного РП в большинстве случаев не представляет трудностей, так как его семиотика хорошо известна. По современной классификации, предложенной Японским обществом по заболеваниям пищевода в 1992 г., выделяют 5 макроскопических типов РП: экзофитный, язвенный, язвенно-инфильтративный, диффузно-инфильтративный и смешанный (неклассифицируемый тип).

При эндоскопическом исследовании РП определяется в виде экзофитных разрастаний, блюдцеобразного очага или изъязвления с опухолевой инфильтрацией, стенозирующих просвет пищевода. Прицельная биопсия, по нашим данным, дает морфологическое подтверждение диагноза более чем в 90% наблюдений. Трудности дифференциальной диагностики могут возникать при диффузно-инфильтративном типе РП, когда опухоль распространяется в проксимальном направлении по подслизистому слою, приводя к стенозу просвета пищевода в отсутствие визуально определяемой опухоли. В таких случаях биопсия проксимальной границы стенозированного участка пищевода выявляет нормальный плоский эпителий. В этой ситуации необходимо выполнять биопсию более дистальных отделов пищевода, проводя щипцы в стенозированный участок вслепую. Это надо делать с осторожностью, поскольку информативный материал удастся получить не всегда, а при наличии глубокого язвенного дефекта возможна перфорация пищевода. Если подтвердить диагноз методом «слепой» биопсии невозможно, просвет стенозированного участка пищевода расширяют с помощью лазерной, электро- или комбинированной деструкции, а затем проводят прицельную биопсию.

Диагностика ранних форм РП представляет значительные трудности в связи с бессимптомным течением и минимальными изменениями слизистой оболочки пищевода. Последние не определяются при стандартном исследовании с помощью оптического эндоскопа или трактуются как воспалительные. По нашим данным, за последние 10 лет эндоскопический диагноз «ранний РП» на основании визуальных данных поставлен только 7 больным. При морфологическом исследовании он был подтвержден у 2 пациентов.

К раннему, или поверхностному, РП относят опухоли с инвазией не глубже подслизистого слоя. В соответствии с классификацией Японского общества по заболеваниям пищевода выделяют 6 степеней инвазии поверхностного РП (рис. 1).

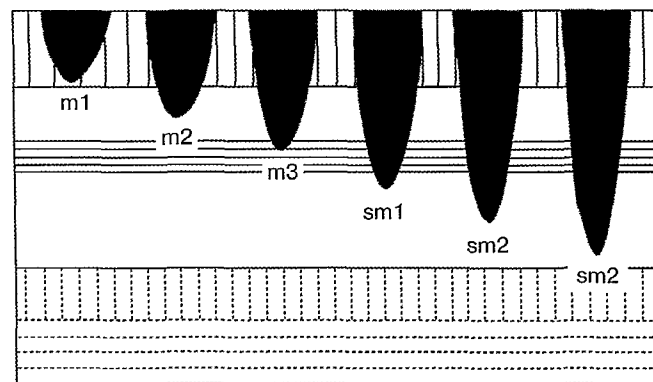


Рис. 1. Глубина инвазии при поверхностном РП [9].

m1 — опухоль в пределах эпителия; m2 — инвазия в пределах собственной пластинки слизистой оболочки; m3 — опухоль достигает мышечной пластинки слизистой оболочки; sm1 — инвазия в пределах верхней трети подслизистого слоя; sm2 — инвазия в пределах средней трети подслизистого слоя; sm3 — опухоль занимает большую часть подслизистого слоя, но не достигает мышечного слоя.

По мнению большинства специалистов, значительного улучшения результатов эндоскопической диагностики раннего РП можно добиться только при соблюдении следующих условий:

- 1) тщательная визуальная оценка минимальных изменений слизистой оболочки пищевода с обязательной биопсией;
- 2) применение в процессе эндоскопического исследования витальных красителей (хромоэндоскопия) для уточнения характера и размеров поражения;
- 3) использование для оценки глубины инвазии опухоли и выявления метастазов в регионарных лимфатических узлах ультразвуковых эндоскопов;
- 4) применение методик «эндоскопической микроскопии» с помощью современных электронных эндоскопов, обеспечивающих многократное увеличение изображения;
- 5) разработка новых перспективных методик (оптическая когерентная томография, флуоресцентная эндоскопия и др.).

В соответствии с классификацией поверхностного РП, предложенной в 1992 г. Японским обществом по заболеваниям пищевода, выделяют 3 его макроскопических типа: возвышающийся, плоский и углубленный [9] (рис. 2). Второй тип поверхностного РП делят на 3 подтипа:

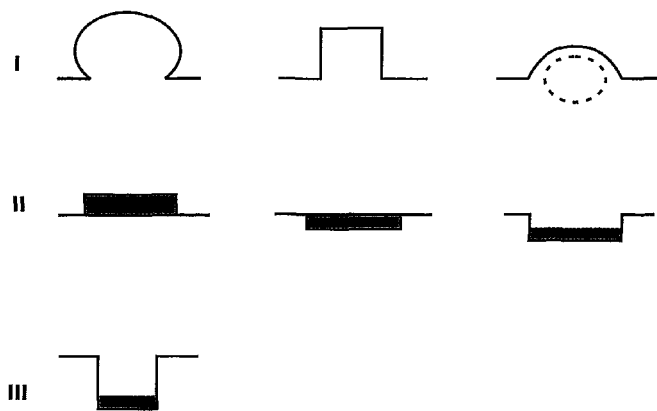


Рис. 2. Макроскопические типы поверхностного РП.
I — возвышающийся; II — плоский; III — углубленный [9].

- 1) поверхностно-возвышающийся, когда имеется незначительное утолщение слизистой оболочки;
- 2) плоский, когда определяется лишь изменение структуры и цвета слизистой оболочки;
- 3) поверхностно-углубленный, когда выявляются изменения в виде плоской эрозии.

Обнаружение изменений, соответствующих I и III типам, позволяет с достаточной долей уверенности говорить о наличии поверхностного РП. Между тем при II, плоском, типе поверхностного РП обычно отмечаются значительные диагностические трудности. Зачастую врач-эндоскопист трактует выявленные изменения как воспалительные и не проводит прицельной биопсии.

В последние годы стали применяться различные методики, повышающие эффективность эндоскопической диагностики поверхностного РП. К наиболее распространенным и дешевым относится витальная окраска слизистой оболочки пищевода раствором Люголя. Метод основан на окрашивании клеток плоского эпителия, содержащих гликоген, в коричневый цвет. Участки, лишенные нормального эпителия вследствие рубцово-воспалительных изменений или опухолевого роста, не окрашиваются. Раствор Люголя впервые применил в 1933 г. Shiller для диагностики рака шейки матки. Эта методика была использована в 1966 г. Voegeli, а в 1971 г. об ее успешном применении для диагностики патологии пищевода сообщил G. Brodmerkel [2]. Раствор Люголя содержит глицерин. Вязкость последнего затрудняет использование раствора для окрашивания слизистой оболочки пищевода. Раствор, аналогичный раствору Люголя, но не содержащий глицерина, был предложен для эндоскопии Yoshida в Японии, Lambert во Франции и Lightdale в США [3].

Методика исследования состоит в следующем. После очистки слизистой оболочки изотоническим раствором натрия хлорида или раствором соды ее окрашивают 1,5—3,0% водным раствором Люголя с помощью специального катетера с распылителем на дистальном конце. Сразу после обработки неизменная слизистая пищевода окрашивается в темно-коричневый цвет, а измененные участки остаются неокрашенными. Таким образом, несмотря на неспецифичность, этот метод позволяет выявлять минимальные патологические изменения в пищеводе для последующего углубленного их исследования. Это значительно повышает возможности раннего выявления РП.

Оценка минимальных изменений слизистой оболочки пищевода методом хромоэзофагоскопии позволяет, по данным S. Yoshida [15], радикально изменить сложившуюся ситуацию. При анализе результатов лечения РП с 1965 по 1994 г. отмечено, что параллельно с улучшением диагностики поверхностного РП увеличивается и 5-летняя выживаемость больных. За последние 5 анализируемых автором лет частота выявления поверхностного РП достигла 42%, а 5-летняя выживаемость при РП — 44%. Из 241 больного, у которого за последние 10 лет был диагностирован поверхностный РП, у 102 опухоль располагалась интраэпителиально или в пределах слизистой оболочки. Эти результаты стали возможными благодаря широкому применению окраски слизистой оболочки пищевода раствором Люголя при обнаружении неспецифичных на первый взгляд поверхностных изменений.

Использование специальных ультразвуковых эндоскопов или ультразвуковых зондов, проводимых через биопсийный канал эндоскопа, позволяет в зависимости от частоты ультразвука изучать тонкую структуру стенки пищевода, а также периезофагеальной области на глубину до 6—10 см. Сравнение высокочастотных (15—20 МГц) ультразвуковых зондов, проводимых через биопсийный канал, с обычными эхоэндоскопами (7,5—12 МГц) показало, что первые предоставляют более ценную информацию о состоянии стенки пищевода, уступая вторым в оценке состояния лимфоузлов. С помощью ультразвукового зонда можно выделить 11 слоев стенки пищевода [8]. Точность диагностики составляет в целом 75%, а дифференциальной диагностики поражения слизистого и подслизистого слоев — 94%.

N. Hasegawa и соавт. [4], сравнивая результаты диагностики поверхностного РП с помощью ультразвуковых зондов и эндоскопов, показали, что достоверность определения с их помощью глубины инвазии составляет 92 и 76%: 86 и 71% при инвазии в пределах слизистой оболочки, 94 и 78% при инвазии в пределах подслизистого слоя соответственно. При оценке состояния лимфоузлов точность диагностики равнялась 56 и 67% соответственно.

H. Yoshikane и соавт. [16], применяя ультразвуковую эндоскопию при раннем РП, показали, что при инвазии в пределах слизистой оболочки пищевода ни в одном случае не наблюдалось поражения лимфоузлов или инвазии сосудов, в то время как при инвазии в пределах подслизистого слоя метастазы в лимфоузлах выявляли у 71% больных, инвазию лимфатических и кровеносных сосудов — у 58 и 21% соответственно.

Перспективным направлением в диагностике раннего РП является применение эндоскопов с увеличением. Это приближает эндоскопическое исследование к прижизненной микроскопии и дает возможность определить характерные для раннего рака изменения, недоступные для изучения при использовании стандартных эндоскопов. H. Inoue и соавт. [5], комбинируя хромоэзофагоскопию с применением эндоскопов фирмы Olympus (Япония), обеспечивающих 80—150-кратное увеличение, выявили характерные изменения капиллярного рисунка при эзофагите, дисплазии и раннем РП. При дисплазии и РП сосудистые изменения сочетались с отсутствием прокрашивания измененных

участков раствором Люголя, что, по данным авторов, является чувствительным и специфичным методом диагностики дисплазии и раннего РП (рис. 3).

Новым перспективным направлением является эндоскопическая оптическая когерентная томография, основанная на выявлении оптической неоднородности тканей при измерении обратного рассеивания низкоинтенсивного инфракрасного излучения в 2 плоскостях с последующей компьютерной обработкой и получением поперечных сечений слизистой оболочки с глубиной проникновения до 1 мм и разрешением до 10 мкм. Облучение поверхности и улавливание отраженного сигнала осуществляется с помощью датчика, вводимого в пищевод через биопсийный канал эндоскопа. S. Jakl и соавт. [6; 7], изучив с помощью эндоскопической оптической когерентной томографии нормальную структуру стенки пищевода, сообщили, что смогли идентифицировать все слои стенки пищевода вплоть до мышечного, а именно: эпителий, собственную и мышечную пластинки слизистой оболочки, подслизистый и мышечный слои. Картина, получаемая при этом исследовании, аналогична ультразвуковому изображению, но



Рис. 3. Изменения внутрисосочковых капиллярных петель при эзофагите, дисплазии и раннем РП [5].

дает более детальную информацию вследствие большей разрешающей способности. Позже были получены изображения, характерные для эзофагита, дисплазии пищевода и РП. По мнению авторов [7; 11], возможность анализа тонкой структуры стенки пищевода и выявления специфичных для предопухолевых состояний и опухолей изменений значительно повышает эффективность эндоскопического исследования и с высокой достоверностью определяет участки для прицельной биопсии. Данный метод, несомненно, является перспективным, однако требует дальнейшей отработки и накопления материала.

Многообещающий метод ранней диагностики РП — флюоресцентная эндоскопия. Это исследование основано на регистрации флюоресценции эндогенных флюорофоров или экзогенных фотосенсибилизаторов, вводимых в организм и накапливающихся преимущественно в опухолевой ткани. Флюоресценцию вызывает свет различной длины волны. Среди эндогенных флюорофоров следует отметить коллаген, НАД/НАДФ, флавины, триптофан, эластин, порфирины, липофусцин и др. Наибольшее клиническое значение имеет определение интенсивности свечения эндогенных порфиринов, концентрация которых в опухоли в 2—4 раза выше, чем в нормальных тканях. В зависимости от типа флюорофора длина волны возбуждающего света колеблется от 300 до 450 нм, при этом длина волны испускаемого излучения составляет 359—600 нм. При изучении флюоресценции эндогенных порфиринов возбуждающий свет находится в синем, а флюоресценция — в красном диапазоне. В качестве источника возбуждающего света используют в основном лазеры, позволяющие получить достаточно интенсивное излучение узкого спектра. Применение экзогенных фотосенсибилизаторов повышает чувствительность флюоресцентной диагностики. В качестве фотосенсибилизаторов чаще всего применяют производные гематопорфиринов и 5-аминолевулиновую кислоту [10; 12]. Спектральный анализ флюоресцентного излучения с помощью специальных зондов, проводимых через биопсийный канал эндоскопа, позволяет получить точные качественные и количественные характеристики этого излучения.

Данные литературы по флюоресцентной эндоскопической диагностике РП, дисплазии и аденокарциномы ранних стадий на фоне пищевода Барретта свидетельствуют о высокой чувствительности и специфичности этого метода. Отмечена высокая корреляция данных флюоресцентной диагностики РП и результатов морфологического исследования биопсийного материала [1; 13; 14].

Таким образом, современные методы эндоскопической диагностики открывают возможности значительного улучшения диагностики и предраковых изменений слизистой оболочки пищевода и РП, что является основным условием его радикального лечения. Ранняя диагностика РП создает предпосылки для проведения (при соблюдении определенных условий) органосохраняющих эндоскопических вмешательств, например эндоскопической резекции слизистой оболочки пищевода и фотодинамической терапии, которые завоевывают все более прочные позиции в клинической онкологии.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. *Bourg-Heckly G., Blais J., Padilla J.* et al. Endoscopic ultraviolet-induced autofluorescence spectroscopy of the esophagus: tissue characterization and potential for early cancer diagnosis // *Endoscopy*. — 2000. — Vol. 32, № 10. — P. 756—765.
2. *Brodmerkel G. J.* Schiller's test, an aid in esophagoscopy diagnosis // *Gastroenterology*. — 1971. — Vol. 60. — P. 813—821.
3. *Endo M., Takeshita K., Yoshida M.* How can we diagnose the early stage of esophageal cancer? // *Endoscopy*. — 1986. — Vol. 18. — P. 11—18.
4. *Hasegawa N., Niwa Y., Arisawa T.* et al. Preoperative staging of superficial esophageal carcinoma: comparison of an ultrasound probe and standard endoscopic ultrasonography // *Gastroint. Endosc.* — 1996. — Vol. 44. — P. 388—393.
5. *Inoue H., Kumagai Y., Yoshida T.* et al. High-magnification endoscopic diagnosis of the superficial esophageal cancer // *Digest. Endosc.* — 2000. — Vol. 12 (suppl.) — P. 32—35.
6. *Jakle S., Gladkova N., Feldstein F.* et al. In vivo endoscopic optical coherence tomography of the human gastrointestinal tract — toward optical biopsy // *Endoscopy*. — 2000. — Vol. 32, №10. — P. 743—749.
7. *Jakle S., Gladkova N., Feldstein F.* et al. In vivo endoscopic optical coherence tomography of esophagitis, Barrett's esophagus and adenocarcinoma of the esophagus // *Endoscopy*. — 2000. — Vol. 32, №10. — P. 750—755.
8. *Murata Y., Suzuk S., Ohta M.* et al. Small ultrasonic probes for determination of the depth of superficial esophageal cancer // *Gastroint. Endosc.* — 1996. — Vol. 44. — P. 23—28.
9. *Nagasako K., Fujimori T., Hoshihara Y.* et al. Atlas of gastroenterological endoscopy / Tokyo— New York, 1998.
10. *Panjehpour M., Overholt B. F., Schmidhammer J. L.* et al. Spectroscopic diagnosis of esophageal cancer: new classification model, improved measurement system // *Gastroint. Endosc.* — 1995. — Vol. 41. — P. 577—581.
11. *Poneros J. M., Terney G. J.* Diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus using optical coherence tomography // *Gastroint. Endosc.* — 2001. — Vol. 53, №5. — P. 3420.
12. *Stepp H., Sroka R., Baumgartner R.* Fluorescence endoscopy of gastrointestinal diseases: basic principles, techniques, and clinical experience // *Endoscopy*. — 1998. — Vol. 30. — P. 379—386.
13. *Vo-Dinh T., Panjehpour M., Overholt B. F.* et al. In vivo cancer diagnosis of the esophagus using differential normalized fluorescence (DNF) indices // *Laser Surg. Med.* — 1995. — Vol. 16. — P. 41—47.
14. *Vo-Dinh T., Panjehpour M., Overholt B. F.* Laser-induced fluorescence for esophageal cancer and dysplasia diagnosis // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 1998. — Vol. 838. — P. 116—122.
15. *Yoshida S.* Endoscopic diagnosis and treatment of early cancer in the alimentary tract // *World Congress of Gastroenterology, Vienna*, 6—11 Sept, 1998. — P. 502—508.
16. *Yoshikane H., Tsukamoto Y., Niwa Y.* et al. Superficial esophageal carcinoma: evaluation by endoscopic ultrasonography // *Am. J. Gastroenterol.* — 1994. — Vol. 89. — P. 702—707.