

© Коллектив авторов, 2007
УДК 616.329-006.6-072.1-089

Е.В.Загайнова, В.Е.Загайнов, Н.Д.Гладкова, А.Н.Денисенко, В.В.Слугарев,
Г.В.Геликонов, В.А.Каменский

ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПИЩЕВОДА

ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» (ректор — чл.-кор. РАМН проф. В.В.Шкарин),
Нижегородский областной онкологический диспансер (главврач — засл. врач РФ В.В.Базанов), Институт прикладной
физики РАН (дир. — чл.-кор. РАН А.Г.Литвак), г. Нижний Новгород

Ключевые слова: карцинома, эндоскопия, управляемая хирургия, оптическая когерентная томография.

Введение. В последнее время качество хирургического лечения рака дистального отдела пищевода значительно улучшилось. Повысился процент резекции органа с сохранением его функций [1]. Традиционно при локализации опухоли пищевода в абдоминальном отделе (не выше 5 см по зарубежным данным) выполняется резекция пищевода и проксимального отдела желудка с пластикой [1]. Однако при органосохраняющих операциях остается актуальной проблема местных рецидивов. Так, например, при выполнении резекции пищевода по поводу аденокарциномы частота рецидивирования опухоли в месте резекции составляет 18% [2]. Сложность выбора хирургического доступа и объема вмешательства зачастую связаны с недостаточной объективной диагностикой истинной границы опухоли. В последние годы как отечественными, так и зарубежными исследователями активно развивается и используется метод оптической когерентной томографии (ОКТ), с помощью которого возможно неинвазивное получение изображений стенки органов желудочно-кишечного тракта в ближнем инфракрасном диапазоне с пространственным разрешением по глубине 10–20 мкм [3, 5]. Предварительные исследования показали, что ОКТ в 100% случаев отличает инвазивную аденокарциному от плоского эпителия и пищевода Барретта. Доброкачественные изменения имеют слоистую структуру, малигнизация ведет к бесструктурному ОКТ изображению [6].

Материал и методы. Стандартная оптическая когерентная томография была использована для обследования 24 пациентов с карциномой абдоминального и нижнегрудного отдела пищевода (14 — с плоскоклеточным раком, 10 — с аденокарциномой) (таблица). Оптический когерент-

ный томограф имеет источник низкокогерентного излучения с длиной волны 1280 нм, мощностью 3 мВ. Разрешение по глубине — 15 мкм в тканях, латеральное разрешение — 20 мкм. Эндоскопический ОКТ-зонд имеет диаметр 2,7 мм. Получение изображения размером 200×200 пикселей занимает 1,5 с [2].

Выборка включала пациентов с раком пищевода, локализованным не выше (не проксимальнее) 5 см от Z-линии. Этим пациентам, по данным предварительного обследования, было показано органосохраняющее лечение: резекция пищевода и проксимального отдела желудка.

Распределение больных по стадиям и характеру опухолей

Стадия TNM	Плоскоклеточный рак пищевода	Аденокарцинома пищевода	
		из кардиального эпителия	из метапластического эпителия (пищевода Барретта)
T2N0M0	4	1	–
T3N0M0	2	2	2
T3N1M0	5	2	–
T3N2M0	3	–	–
T4N1M0	–	1	–
T4N2M0	–	1	–
T4N3M0	–	1	–

При оценке латеральной границы опухоли мы использовали следующие понятия: визуальная граница опухоли — граница между опухолью и неизменной слизистой оболочкой; истинная граница опухоли — граница распространения опухоли вдоль слизистой, подслизистой и мышечного слоев, установленная гистологически; ОКТ-граница — первое слоистое изображение нормальной стенки пищевода при продвижении зонда от опухоли к нормальным тканям. На изображении определяются 3 или 5 слоев (зависит от выраженности мышечной пластинки слизистой оболочки), 2 контрастных границы: эпителий и собственная пластинка слизистой оболочки, подслизистый слой и мышечный слой.

Исследования проводились в два этапа. 1-й этап — предоперационное эндоскопическое исследование. ОКТ-скани-

рование выполняли во время фиброгастроэзофагоскопии. ОКТ-зонд вводили через рабочий канал эндоскопа и прижимали к слизистой оболочке. ОКТ-граница определялась и маркировалась для последующего хирургического вмешательства. Сканирование выполняли по 4 направлениям условного циферблата (12, 3, 6, 9 ч). 1-я точка — фокус опухоли, 2-я точка — визуальная граница опухоли, далее сканировалась слизистая оболочка в проксимальном направлении с шагом 0,5 см до получения структурного слоистого ОКТ-изображения, соответствующего нормальной слизистой оболочки. Эта точка считалась ОКТ-границей и маркировалась электрометками и метиленовым синим. Выполняли эндоскопическую биопсию из визуальной границы опухоли и ОКТ-границ. Термометки использовали для последующего прицельного исследования на препарате. Метки метиленовым синим «переносили» уровень границы со слизистой оболочки на мышечный слой пищевода и способствовали объективной оценке распространения опухоли на операционном столе. Учитывая, что эндоскопическая биопсия захватывает только поверхностные слои стенки пищевода (слизистый и подслизистый), было выполнено контрольное исследование удаленных препаратов для выявления глубокого подрастания рака по мышечному слою.

2-й этап — исследование послеоперационного материала. ОКТ-границу определяли повторно *ex vivo*, с дальнейшей контрольной вырезкой препарата для проведения ОКТ и гистологических сопоставлений. Сканирование начинали с фокуса опухоли, далее исследовали визуальную границу опухоли. Далее с шагом 0,5 см по 4 направлениям условного циферблата выполняли ОКТ-сканирование до получения структурных изображений, соответствующих нормальной слизистой оболочки пищевода. Выполнялась вырезка одним куском с включением визуальной и ОКТ-границы опухоли. Также отдельная контрольная вырезка проводилась из края препарата (линии резекции).

Из 24 пациентов 16 обследованы только эндоскопически (из них 20 — с контрольной биопсией), а 7 — комбинированно (эндоскопически и на препарате). У 1 пациента определение границ опухоли выполнено только на препарате.

У 8 пациентов выполнено 24 определения ОКТ и гистологических границ на препарате — у каждого пациента граница роста определялась по нескольким направлениям.

Результаты и обсуждение. При эндоскопическом исследовании у 23 пациентов из 78 определений ОКТ-границ в 50 ОКТ и визуальные границы опухоли совпали, в 28 — ОКТ-граница определялась проксимальнее. При выполнении 20 контрольных биопсий во всех ОКТ границы совпали с гистологическими (рис. 1).

При контрольном исследовании препаратов у 8 пациентов (7+1) у 7 пациентов ОКТ-границы, определенные эндоскопически, совпали с ОКТ-границами на препарате. В 20 из 24 исследованиях при выполнении ОКТ контрольной вырезки правильно детектирован уровень роста опухоли, из них в 16 — при ОКТ правильно определен подслизистый рост опухоли при плоскоклеточном раке и аденокарциноме (рис. 2), а в 4 — при ОКТ правильно детектирован рост опухоли в пределах слизистой оболочки (рис. 3). В 4 из 24 исследований при ОКТ не детектировано глубокое подрастание опухоли по мышечному слою (в 1 — у пациента с плоскоклеточным раком и 3 — у 1 пациента с аденокарциномой) (рис. 4). Рост по мышечному слою был выявлен интраоперационно (пациенту с аденокарциномой выполнена субтотальная резекция пищевода).

Морфологическое исследование краев резекции не выявило опухолевых клеток в границе препарата ни у одного пациента. Из прооперированных под ОКТ-контролем больных в течение 3 лет местный рецидив наблюдался у 1. Из 24 пациентов умер 1 от дессиминации ракового процесса.

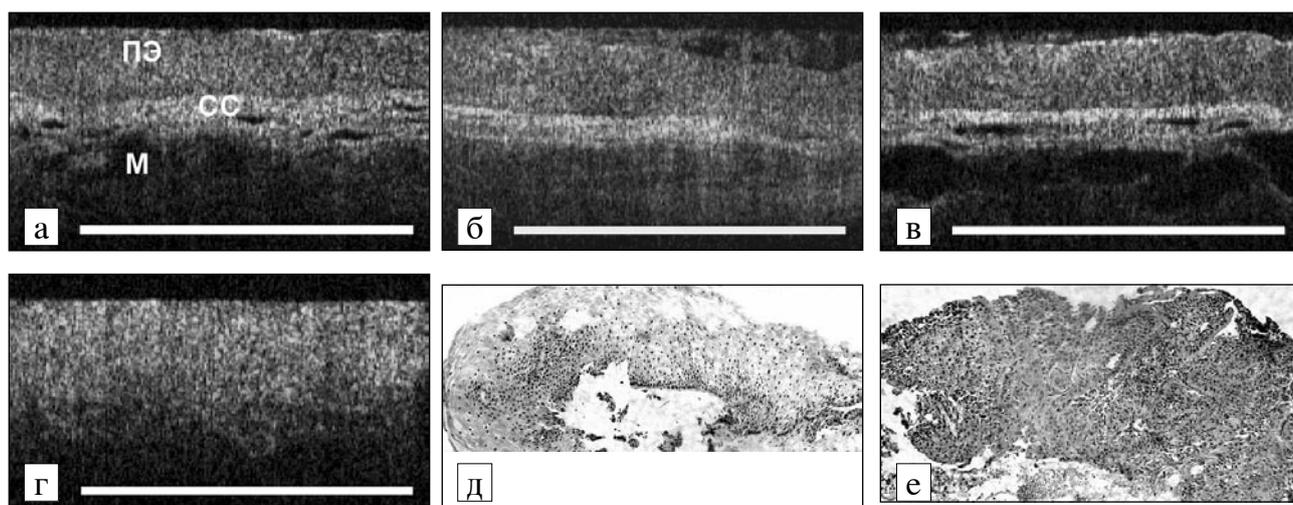


Рис. 1. Эндоскопическое определение ОКТ-границы опухоли пищевода (визуальная граница на 38 см).

а — слоистые ОКТ-изображения на 12 часах; б — то же на 6 часах; в — то же на 3 часах; г — неслоистое ОКТ-изображение на 9 часах; д — гистологический препарат нормальной слизистой оболочки пищевода (соответствует а, б и в); е — гистологический препарат плоскоклеточного неороговевающего рака (соответствует г). ПЭ — плоский эпителий; СС — соединительнотканнные слои (соответственная пластинка слизистой и подслизистый слой); М — мышечный слой. д и е — окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

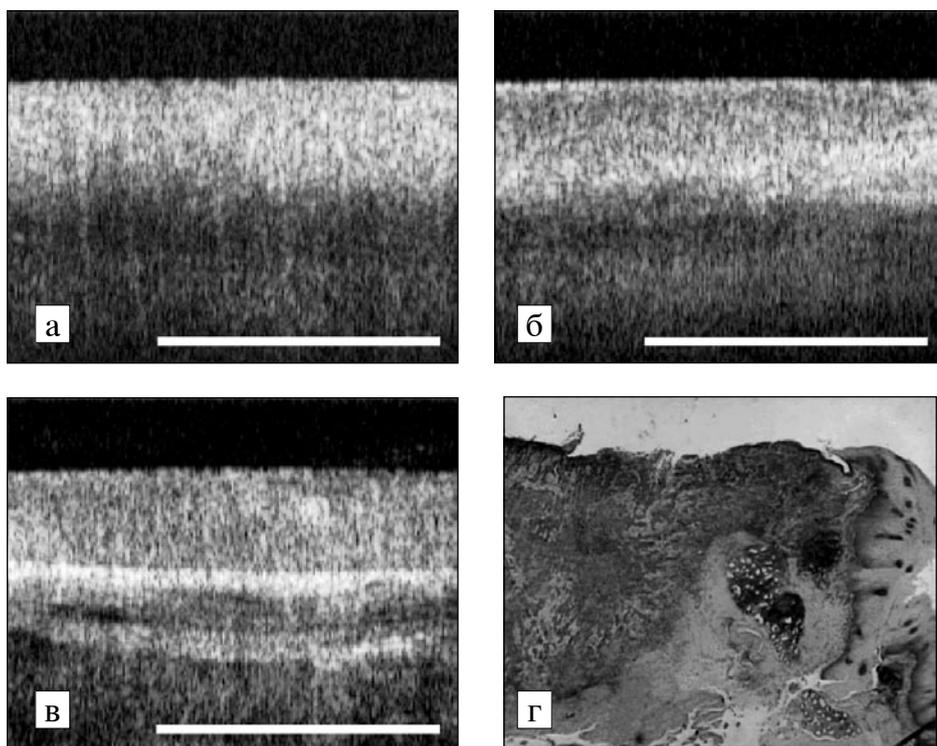


Рис. 2. ОКТ-картина роста опухоли в пределах слизистой оболочки на препарате пищевода. а — центр опухоли; б — визуальная граница опухоли совпадает с ОКТ-границей; в — в 1 см от визуальной границы опухоли; г — гистологический препарат из визуальной границы опухоли. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

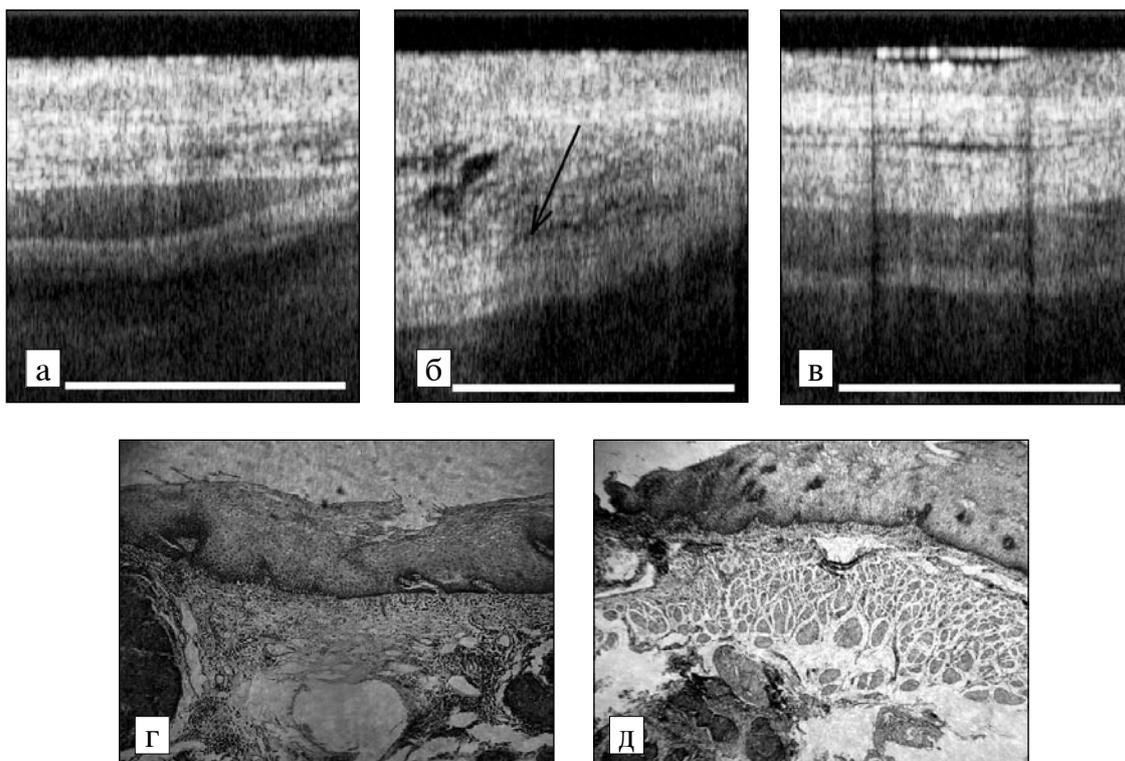


Рис. 3. ОКТ-картина подслизистого роста опухоли.

а — слоистое ОКТ-изображение на визуальной границе опухоли; б — ОКТ-изображение в 0,5 см от визуальной границы опухоли (нарушение контрастности горизонтальной границы между подслизистым и мышечным слоями — указано стрелкой); в — истинная граница опухоли (слоистое ОКТ-изображение), подтвержденное гистологически, в 1 см от визуальной границы опухоли; г, д — гистологические препараты на уровне б, соответствующие прорастанию аденокарциномы в подслизистый слой. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

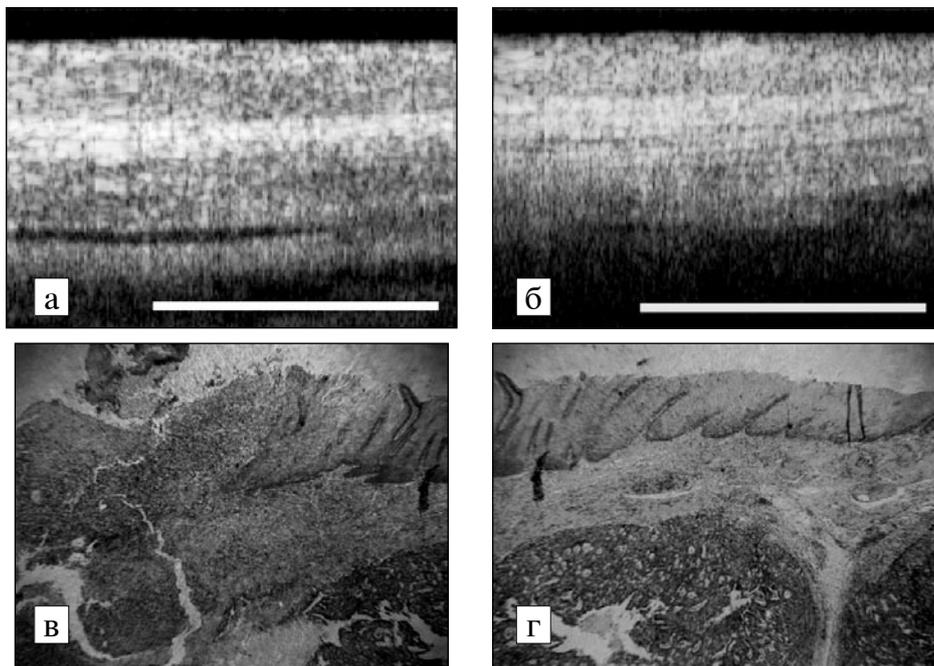


Рис. 4. ОКТ-картина аденокарциномы, растущей вдоль мышечного слоя стенки пищевода (на уровне 39 см). а — картина эндоскопической ОКТ (на уровне 12 часов); б — ОКТ-изображение препарата пищевода на этом же уровне; в — гистологический препарат пищевода — неизмененный плоский эпителий и подслизистый слой, расположенные выше опухоли, создают впечатление слоистого ОКТ-изображения (см. а и б); г — гистологический препарат пищевода — прорастание низкодифференцированной аденокарциномы, не детектируемое при ОКТ. в и г — окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

Стадирование опухоли в пищеводе осуществляется различными методами. Причем, каждый метод диагностики чувствителен при определенном показателе.

Компьютерная томография (КТ) способна определить наличие опухоли с чувствительностью 84% и специфичностью 87% [4]. При этом применение КТ в определении глубины инвазии (Т-стадия) весьма ограничено.

Высокочастотное эндоскопическое ультразвуковое исследование (УЗИ) в детекции Т-стадии (при раке, растущем за пределы слизистой оболочки) имеет чувствительность 100% и специфичность — 94%, в верификации стадии N — чувствительность 100% и специфичность — 81% [5]. Однако, несмотря на безусловные и хорошо известные достоинства УЗИ, которыми являются неинвазивность и безвредность для пациента, оно не свободно от ряда недостатков. В частности, УЗИ не позволяет выявить патологическую зону в поверхностных слоях пищевода, что обусловлено физическими свойствами ультразвука. Кроме того, метод не позволяет определить границы опухоли в проксимальном направлении и используется в основном для определения глубины инвазии опухоли.

У общепринятых методов диагностики возможности детектировать распространение опу-

холи по протяженности весьма ограничены. Эндоскопия в белом свете и ее флюоресцентный вариант позволяют сделать визуальную оценку распространения опухоли по слизистой оболочке и не дают точного представления о степени распространенности карциномы по подслизистому слою пищевода. В то же время, видимая граница опухоли, как правило, не совпадает с истинной, вследствие опухолевой инвазии вдоль стенки трубчатого органа. Золотым стандартом остается множественная биопсия, выполненная при эндоскопическом исследовании. Однако глубина ее ограничена подслизистым слоем.

Выполненное ОКТ-определение опухолевых границ на препарате показало, что в 83,3% случаев при дистальном раке пищевода ОКТ корректно определило распространение опухоли по протяженности. Пошаговое сканирование позволило с высокой точностью определить проксимальную границу опухоли, а маркировка метиленовым синим — перенести результаты осмотра на мышечный слой пищевода, который доступен во время операции. Это, в свою очередь, позволяет осуществить оптимальный выбор хирургического доступа и объема вмешательства, а также снизить процент рецидивов.

Однако, в связи с недостаточной глубиной проникновения сигнала, оказалось проблемным

идентифицировать глубокое прорастание (по мышечному слою) рака. Это ограничение ОКТ, по нашему мнению, может быть преодолено путем комбинированного использования ОКТ и высокочастотного УЗИ при эндоскопическом исследовании.

Внедрение нового метода дооперационной диагностики позволит спланировать предстоящую линию резекции пищевода, а следовательно, и характер предстоящей операции.

Выводы. 1. ОКТ корректно определила границу опухоли в 83,3% случаев в пищеводе.

2. ОКТ хорошо детектирует рост опухоли по слизистой оболочки и подслизистому слою.

3. В силу физических характеристик ОКТ не может детектировать рост опухоли по мышечному слою.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Черноусов А.Ф., Ручкин Д.В. Радикальное хирургическое лечение рака грудного отдела пищевода — 50 лекций по хирургии / Под ред. В.С.Савельева.—М., 2003.—С. 157–165.
2. Feldchtein F.I., Gelikonov G.V., Gelikonov V.M. et al. Endoscopic applications of optical coherence tomography // Opt. Express.—1998.—Vol. 3, № 6.—P. 257–269.
3. Jackle S., Gladkova N.D., Feldchtein F.I. et al. In vivo endoscopic optical coherence tomography of the human gastrointestinal tract-toward optical biopsy // Endoscopy.—2000.—Vol. 32, № 10.—P. 743–749.
4. Mazzeo S., Caramella D., Gennai A. et al. Multidetector CT and virtual endoscopy in the evaluation of the esophagus // Abdom. Imaging.—2004.—Vol. 29, № 1.—P. 2–8.
5. Moreto M. Diagnosis of esophagogastric tumors // Endoscopy.—2003.—Vol. 35, № 1.—P. 36–42.
6. Zuccaro G., Gladkova N.D., Vargo J. et al. Optical coherence tomography of the esophagus and proximal stomach in health and disease // Am. J Gastroenterol.—2001.—Vol. 96.—P. 2633–2639.

Поступила в редакцию 23.06.2006 г.

E.V.Zagajnova, V.E.Zagajnov, N.D.Gladkova,
A.N.Denisenko, V.V.Slugarev, G.V.Gelikonov,
V.A.Kamensky

OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY IN SURGICAL TREATMENT OF ESOPHAGEAL CANCER

The authors present an analysis of possibilities of optical coherence tomography in preoperative determination of the proximal interface of the tumor. Under investigation there were 24 patients (14 of them with squamous cell carcinoma and 10 with adenocarcinoma), with localization of the process not more than 5 cm the from z-line.