

СОВРЕМЕННЫЕ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ МАЛИГНИЗАЦИИ ЯЗВ И РАКА ЖЕЛУДКА НА РАННИХ СТАДИЯХ

Логунов К.В., Пахомов Е.А.

ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия
последипломного образования Федерального агентства по
здравоохранению и социальному развитию», Санкт-Петербург

УДК:616.33-002.44-006.6-072:576.385.5

Статистически значимыми прогностическими факторами течения ранних форм рака желудка считают глубину прорастания стенки желудка и вовлечение в процесс лимфоузлов [37]. При распространении опухоли в пределах слизистой оболочки частота метастазов в регионарные лимфоузлы не превышает 2–3%, подслизистого слоя – 15–18% [1]. В большинстве стран рак желудка распознается в основном уже после внедрения опухоли в мышечную оболочку. Уровень 5-летней выживаемости в этом случае составляет менее 20%, в то время как при ранних формах рака – 90% и более [7]. Совместное существование язвы и рака желудка наблюдается в 2–3% случаев [32, 36]. Причинно-следственные связи желудочных язв и рака обсуждаются уже 180 лет, с тех пор, как обнаружилось, что при язве желудка риск развития рака повышается в 2 раза [23]. Это может быть объяснено как наличием общих этиологических факторов, так и тем, что язва желудка является фактором риска развития рака [27]. Патогенетические механизмы возможного озлокачивания остаются дискуссионными [11].

На ранних стадиях развития рака и малигнизации язв желудка клиническая картина ничем не отличается от проявлений заболеваний, протекающих с синдромом желудочной диспепсии (гастрит, доброкачественная язва желудка и т.п.). Общая слабость, повышенная утомляемость, отвращение к мясной пище, анемия, похудание и т.д. говорят о наличии уже поздней, зачастую неоперабельной стадии [25]. Проблема своевременной диагностики малигнизации язв и рака желудка на ранних стадиях чрезвычайно актуальна.

Ранний рак желудка (РРЖ, EGC – early gastric cancer) подразумевает под собой опухоль из эпителиальной ткани, ограниченную слизистой или подслизистой оболочкой желудка, не зависимо от наличия или отсутствия метастазов [14].

Наиболее признанным методом выявления ранних

форм рака желудка является фиброгастродуоденоскопия (ФГС, EGD – esophagogastroduodenoscopy), основанная на визуальной оценке патологических изменений слизистой. Специфичность отдельно взятых макроскопических признаков малигнизации повреждений (неровность краев, размеры более 2 см, изменение перистальтики, складчатости, локализация язвенного дефекта на большой кривизне желудка и т.д.) не превышает 70% [1]. Чувствительность одной только ФГС в определении наличия озлокачивания составляет 70–80%, а специфичность 65–85%. Эти показатели во многом зависят от опыта эндоскописта и правильности выполнения методики [10, 15, 16, 26]. Чувствительность ФГС в выявлении малигнизации язвы желудка, дополненной биопсией, повышается до 95%, а специфичность достигает 99,5% [40]. Число диагностических ошибок разделения злокачественных и доброкачественных язв желудка при эндоскопическом исследовании с биопсией может достигать 15–25% [39].

Во время ФГС рекомендуется брать материал и для цитологического исследования. Хотя выявление признаков злокачественности в этом случае не является надежным критерием для окончательной постановки диагноза, докладывается о 100% чувствительности метода при совместном применении цитологического и гистологического исследования. Если заключения проведенных исследований неоднозначны, рекомендуют выполнение многократных повторных биопсий. При язве желудка биопсию следует брать во время каждого контрольного осмотра, вплоть до ее полного рубцевания [2, 8].

Существующие в настоящее время ультратонкие эндоскопы (u-EGD – ultrathin EGD), диаметром 5,5 мм, позволяют выполнять эндоскопию трансназально. В отличие от обычной ФГС (conventional EGD), данная методика не требует седации и значительно легче переносится больными. Качество изображения у ультратонких эндоскопов, из-за малых размеров оптики и пониженной

освещенности, пока еще хуже, чем у обычных эндоскопов. Данный метод рекомендуется как скрининговый для выявления РРЖ, однако его диагностическая точность пока не изучена достаточно хорошо [12, 48].

Для лучшей визуализации измененных участков слизистой желудка применяется хромокопия (chromoscopy), которая основана на разнице в окраске нормальных и пораженных тканей под действием специфических красителей. Эта процедура является простым, быстрым и недорогим методом, практически не имеющим побочных эффектов, позволяет брать биопсию прицельно, из участков, окраска которых отличается от здоровой ткани. Точность выявления злокачественного роста во время ФГС с использованием хромокопии достигает 91% [17].

Использование увеличительной техники во время эндоскопии (zoom, ME – magnifying endoscopy) позволяет более точно определять минимальные нарушения архитектоники слизистой оболочки, различать участки неопластических изменений и определять их границы, благодаря 100-кратному увеличению изображения. Обычно zoom-эндоскопия выполняется совместно с хромокопией [45, 46].

При использовании систем воспроизведения изображения в узком диапазоне спектра (NBI – narrow band imaging) во время ФГС, для освещения применяется белый свет, пропущенный через специальные фильтры. Благодаря тому, что световые лучи различных диапазонов спектра отражаются от структурных элементов слизистой по-разному, получаемая картина становится более контрастной, что позволяет анализировать изменения архитектоники сосудистого рисунка. Чувствительность выявления дисплазии при ФГС с использованием системы NBI составляет 89%, специфичность – 93% [19].

Несколько иначе работает система MBI (multi band imaging), имеющая также названия FICE (от торгового названия Fuji Intelligent Color Enhancement) и OBI (optimal band imaging). Световые фильтры при этом не используются. Получаемое изображение при освещении обычным светом программно анализируется аппаратом и отображается на мониторе с усилением различных спектров [49]. Системы воспроизведения изображений в различных спектрах зачастую конструктивно совмещены с возможностью увеличения [44]. Системы NBI и MBI являются своего рода методами виртуальной хромокопии [28]. Чувствительность выявления РРЖ при совместном использовании систем увеличения и NBI составляет около 70%, специфичность – 85%, точность – 80% [15, 30].

Одной из новых возможностей эндоскопии является так называемая конфокальная лазерная эндомикроскопия (confocal laser endomicroscopy), которая позволяет, во время выполнения эндоскопии, проводить анализ изменений слизистой на клеточном уровне, благодаря 1000-кратному увеличению изображения [31]. Микроскопическому анализу подвергают наиболее подозрительные участки слизистой. Для получения изображения используется лазер и флюоресцирующие вещества. До-

кладывается о чувствительности выявления неоплазии в 84%, специфичности – в 95%. Данная методика пока не получила широкого применения. Необходима разработка протоколов интерпретации результатов и дальнейшее изучение диагностических возможностей [9].

Оценить глубину инвазии опухоли, ее размеры, состояние регионарных лимфоузлов, характер изменений прилежащих органов позволяет эндосонография (ЭСГ, ESG – endosonography). Благодаря наличию УЗ-датчика на конце эндоскопа, одновременно с ФГС выполняется ультразвуковое исследование со стороны слизистой желудка. Однако визуализируемое расстояние не превышает 5 см от датчика. Точность эндосонографии в выявлении РРЖ составляет лишь 80%, в определении глубины инвазии опухоли – 88–92%, в наличии метастатического поражения лимфоузлов – 60–85%. Информативность эндосонографии выше при диагностике рака желудка на поздних стадиях, при ранних формах она менее эффективна [20, 34, 43]. Чувствительность и специфичность ЭСГ в определении прорастания опухоли в пределах подслизистого слоя составляет 88% и 100%, в обнаружении регионарных метастазов уровня N1 (по международной классификации опухолей TNM) – 58% и 87%, соответственно. Чувствительность выявления отдаленных метастазов составляет около 73%, специфичность – 88% [33].

При 3D-эндосонографии (3D-EUS) получаемое изображение является трехмерным. Точность определения глубины инвазии опухоли при этом может достигать 100% [41].

Тонкоигольная пункционная аспирационная биопсия под контролем эндосонографии (ЭСГ-ТИА, EUS-FNA – endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration) выполняется специальным эндоскопом со встроенным УЗ-датчиком и биопсийной иглой. ЭСГ-ТИА является относительно безопасной диагностической процедурой, однако техника её выполнения не является простой. Перистальтика желудка и экскурсии грудной клетки при дыхании вносят определенные трудности. Точность ЭСГ-ТИА в определении неизвестной лимфаденопатии узлов, расположенных вблизи верхних отделов желудочно-кишечного тракта достигает 90–98% [47]. Чувствительность и специфичность выявления метастазов в лимфоузлы составляет 85–93% и 93–100%, соответственно. При одной эндосонографии эти показатели ниже (49–99% и 33–99%, соответственно) [34].

Рутинное абдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ, AUS – abdominal ultrasonography) используется в основном для выявления отдаленных метастазов. Точность определения глубины инвазии при РРЖ не превышает 66% [13]. Чувствительность и специфичность обнаружения метастатического поражения лимфоузлов составляет 12–80% и 56–100%, соответственно [21].

Относительно простым и недорогим методом исследования желудка является рентгенокопия. Чувствительность определения РРЖ составляет 60–75%,

специфичность достигает 95%. При рентгеноскопии желудка с двойным контрастированием чувствительность выявления малигнизации повышается до 90–95% [38]. Одним из вариантов рентгенологического исследования является крупнокадровая гастроплюорография (photo-fluorography), используемая в Японии как скрининговый метод, имеющая чувствительность в выявлении рака желудка 60–80%, специфичность – 80–90% [10].

Компьютерная томография (КТ, СТ – computer tomography) в основном используется для определения распространения опухоли за пределы стенки желудка и выявления отдаленных метастазов. Метод нельзя назвать точным и чувствительным для обнаружения РРЖ и дифференциальной диагностики характера язв желудка на ранних стадиях. Чувствительность и специфичность КТ в выявлении РРЖ составляет 36–69% и 83–92%, соответственно, точность – 20–56%. Поражение лимфоузлов верно диагностируется в 48–70%, глубина инвазии – в 43–66% [5, 18, 35, 42].

Современные спиральные многосрезовые компьютерные томографы (MDCT – multi-detector computer tomography) позволяют выполнять трехмерную пространственную реконструкцию изображения и осуществлять виртуальную гастроскопию (virtual gastroscopy), чувствительность которой при выявлении РРЖ достигает 78–84% [18]. Точность определения глубины инвазии опухоли в стенку желудка составляет 89%, наличия метастатического поражения лимфоузлов – 78% [5, 35]. Дифференциальная диагностика характера язвы желудка складывается из оценки различных параметров (форма, край, толщина стенки, складчатость слизистой и др.). Чувствительность и специфичность выявления малигнизации достигает 90 и 100%, соответственно [4].

Позитрон-эмиссионная томография (ПЭТ, PET – positron emission tomography) основана на регистрации распределения в организме радиофармпрепаратов (РФП), меченных позитрон-излучающими радионуклидами. Наиболее распространенным РФП является 18F-2-дезоксиглюкоза (ФДГ) [3]. Для повышения чувствительности метода ведутся разработки по созданию РФП с высокой тканеспецифичностью и туморотропностью. В настоящее время с помощью ПЭТ может быть выявлено лишь около 26% больных с РРЖ [29]. В большей степени ПЭТ помогает определить агрессивность течения рака желудка, наличие отдаленных метастазов и ответ на проводимую противоопухолевую терапию. Для улучшения топической диагностики применяют аппарат, конструктивно совмещающий в себе возможности ПЭТ и КТ. Однако такое сочетание значимо не повышает выявляемость ранних форм рака желудка [6, 24].

Магнитно-резонансная томография (МРТ, MRI – magnetic resonance imaging), также как и КТ, в основном используется для определения отдаленных метастазов и стадирования рака желудка на поздних стадиях. Чувствительность и специфичность выявления метастазов в лимфоузлы составляет 54–85% и 50–100%, соответ-

ственно [21]. Точность в определении глубины инвазии опухоли не превышает 82%. Данные о диагностической значимости метода в выявлении РРЖ в литературе не встречаются [22].

Таким образом, в настоящее время пока нет инструментальных методов диагностики, однозначно дающих ответ на вопрос о характере язвы и, выявляющих ранний рак желудка в 100% случаев. Только сочетанное использование методов позволяет своевременно выявлять малигнизацию поражений слизистой желудка и точно стадировать течение процесса до операции, тем самым, определяя её объем, вид и прогноз течения заболевания.

Литература

1. Adachi Y., Shiraishi N., Kitano S. Modern treatment of early gastric cancer: review of the Japanese experience // *Dig. Surg.* – 2002. – Vol. 19. – P. 333–339.
2. Batra M., Handa U., Mohan H., Sachdev A. Comparison of cytohistologic techniques in diagnosis of gastroesophageal malignancy // *Acta Cytol.* – 2008. – Vol. 52, №1. – P. 77–82.
3. Blake M.A., Slattey J., Sahani D.V., Kalra M.K. Practical Issues in Abdominal PET/CT // *Appl. Radiol.* – 2005. – Vol. 34, №11. – P. 8–18.
4. Chen C.Y., Wu D.C., Kuo Y.T. et al. MDCT for differentiation of category T1 and T2 malignant lesions from benign gastric ulcers // *AJR Am J Roentgenol.* – 2008. – Vol. 190, №6. – P. 1505–1511.
5. Chen C.Y., Hsu J.S., Wu D.C. et al. Gastric cancer: preoperative local staging with 3D multi-detector row CT – correlation with surgical and histopathologic results // *Radiology.* – 2007. – Vol. 242, №2. – P. 472–482.
6. Chen J., Cheong J.H., Yun M.J. et al. Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography // *Cancer.* – 2005. – Vol. 103, №11. – P. 2383–2390.
7. Crew K.D., Neugut A.I. Epidemiology of gastric cancer // *World J Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12, №3. – P. 354–362.
8. Geramizadeh B., Shafiee A., Saberfiruzi M. et al. Brush cytology of gastric malignancies // *Acta Cytol.* – 2002. – Vol. 46, №4. – P. 693–696.
9. Goetz M., Kiesslich R. Confocal endomicroscopy: in vivo diagnosis of neoplastic lesions of the gastrointestinal tract // *Anticancer Res.* – 2008. – Vol. 28, №1B. – P. 353–360.
10. Hamashima C., Shibuya D., Yamazaki H. et al. The Japanese guidelines for gastric cancer screening // *Jpn J Clin Oncol.* – 2008. – Vol. 38, №4. – P. 259–267.
11. Hansson L.E. Risk of stomach cancer in patients with peptic ulcer disease // *World J. Surg.* – 2000. – Vol. 24. – P. 315–320.
12. Hayashi Y., Yamamoto Y., Suganuma T. et al. Comparison of the diagnostic utility of the ultrathin endoscope and the conventional endoscope in early gastric cancer screening // *Digestive Endoscopy.* – 2009. – Vol. 21, №2. – P. 116–121.
13. Ishigami S., Yoshinaka H., Sakamoto F. et al. Preoperative assessment of the depth of early gastric cancer invasion by transabdominal ultrasound sonography (TUS): a comparison with endoscopic ultrasound sonography (EUS) // *Hepatogastroenterology.* – 2004. – Vol. 51, №58. – P. 1202–1205.
14. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma – 2nd English edition – response assessment of chemotherapy and radiotherapy for gastric carcinoma: clinical criteria // *Gastric Cancer.* – 2001. – Vol. 4, №1. – P. 1–8.
15. Kaise M., Kato M., Urashima M. et al. Magnifying endoscopy combined with narrow-band imaging for differential diagnosis of superficial depressed gastric lesions // *Endoscopy.* – 2009. – Vol. 41, №4. – P. 310–315.
16. Kato M., Kaise M., Yonezawa J. et al. Autofluorescence endoscopy versus conventional white light endoscopy for the detection of superficial gastric neoplasia: a prospective comparative study // *Endoscopy.* – 2007. – Vol. 39, №11. – P. 937–941.
17. Kawahara Y., Takenaka R., Okada H. et al. Novel chromoendoscopic method using an acetic acid–indigocarmine mixture for diagnostic accuracy in delineating the margin of early gastric cancers // *Digestive Endoscopy.* – 2009. – №21. – P. 14–19.
18. Kim J.H., Eun H.W., Choi J.H. et al. Diagnostic performance of virtual gastroscopy using MDCT in early gastric cancer compared with 2D axial CT: focusing on inter-observer variation // *AJR Am J Roentgenol.* – 2007. – Vol. 189, №2. – P. 299–305.
19. Kuznetsov K., Lambert R., Rey J.F. Narrow-band imaging: potential and limitations // *Endoscopy.* – 2006. – Vol. 38, №1. – P. 76–81.
20. Kwee R.M., Kwee T.C. The accuracy of endoscopic ultrasonography in differenti-

- ating mucosal from deeper gastric cancer // *Am J Gastroenterol.* – 2008. – Vol.103, №7. – P. 1801–1809.
21. Kwee R.M., Kwee T.C. Imaging in assessing lymph node status in gastric cancer // *Gastric Cancer.* – 2009. – Vol.12, №1. – P. 6–22.
 22. Kwee R.M., Kwee T.C. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review // *J Clin Oncol.* – 2007. – Vol.25, №15. – P. 2107–2116.
 23. La Vecchia C., Braga C., Negri E., Franceschi S. Risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer // *Eur. J. Cancer Prev.* – 1997. – Vol.6, №1. – P. 20–23.
 24. Lim J.S., Yun M.J., Kim M.J. et al. CT and PET in stomach cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy // *Radiographics.* – 2006. – Vol.26, №1. – P. 143–156.
 25. Maconi G., Manes G., Porro G.B. Role of symptoms in diagnosis and outcome of gastric cancer // *World J Gastroenterol.* – 2008. – Vol.14, №8. – P. 1149–1155.
 26. Maniatis A.G., Eisen G.M., Brazer S.R. Endoscopic discrimination of gastric ulcers // *J Clin Gastroenterol.* – 1997. – Vol.24, №4. – P. 203–206.
 27. Molloy R.M., Sonnenberg A. Relation between gastric cancer and previous peptic ulcer disease // *Gut.* – 1997. – Vol. 40. – P. 247–252.
 28. Mouri R., Yoshida S., Tanaka S. et al. Evaluation and validation of computed virtual chromoendoscopy in early gastric cancer // *Gastrointest Endosc.* – 2009. – Vol.69, №6. – P. 1052–1058.
 29. Mukai K., Ishida Y., Okajima K. et al. Usefulness of preoperative FDG-PET for detection of gastric cancer // *Gastric Cancer.* – 2006. – Vol.9, №3. – P. 192–196.
 30. Nakayoshi T., Tajiri H., Matsuda K. et al. Magnifying endoscopy combined with narrow band imaging system for early gastric cancer: correlation of vascular pattern with histopathology // *Endoscopy.* – 2004. – Vol.36, №12. – P. 1080–1084.
 31. Nguyen N.Q., Leong R.W. Current application of confocal endomicroscopy in gastrointestinal disorders // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2008. – Vol.23, №10. – P. 1483–1491.
 32. Ogura M., Yamaji Y., Hikiba Y. et al. Gastric cancer among peptic ulcer patients: retrospective, long-term follow-up // *Dig. Liver Dis.* – 2006. – Vol.38, №11. – P. 811–814.
 33. Puli S.R., Batapati Krishna Reddy J., Bechtold M.L. et al. How good is endoscopic ultrasound for TNM staging of gastric cancers? A meta-analysis and systematic review // *World J Gastroenterol.* – 2008. – Vol.14, №25. – P. 4011–4019.
 34. Raj M., Chen R.Y. Interventional applications of endoscopic ultrasound // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2006. – Vol.21, №2. – P. 348–357.
 35. Shimizu K., Ito K., Matsunaga N. et al. Diagnosis of gastric cancer with MDCT using the water-filling method and multiplanar reconstruction: CT-histologic correlation // *AJR Am J Roentgenol.* – 2005. – Vol. 185, №5. – P. 1152–1158.
 36. Shimoyama S., Joujima Y., Oohara T., Kaminishi M. Dual roles of peptic ulcer in the carcinogenesis or extension of early gastric cancer // *Annals of Surgical Oncology.* – 1999. – Vol.6, №5. – P. 495–499.
 37. Tan Y.K., Fielding J.W. Early diagnosis of early gastric cancer // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. – Vol.18, №8. – P. 821–829.
 38. Tashiro A., Sano M., Kinameri K. et al. Comparing mass screening techniques for gastric cancer in Japan // *World. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol.12, №30. – P. 4873–4874.
 39. Thomopoulos K.C., Melachrinou M.P., Mimidis K.P. et al. Gastric ulcers and risk for cancer. Is follow-up necessary for all gastric ulcers? // *Int. J. Clin. Pract.* – 2004. – Vol.58, №7. – P. 675–677.
 40. Todd J.A., Richards C.J., Dixon A., Robinson R.J. Gastric ulcer and malignancy – is there a need for follow-up endoscopy? // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2004. – Vol.19, №9. – P. 989–991.
 41. Tsutsui A., Okamura S., Muguruma N. et al. Three-dimensional reconstruction of endosonographic images of gastric lesions: preliminary experience // *J Clin Ultrasound.* – 2005. – Vol.33, №3. – P. 112–118.
 42. Woo S.K., Kim S., Kim T.U. et al. Investigation of the association between CT detection of early gastric cancer and ultimate histology // *Clin Radiol.* – 2008. – Vol.63, №11. – P. 1236–1244.
 43. Xi W.D., Zhao C., Ren G.S. Endoscopic ultrasonography in preoperative staging of gastric cancer: determination of tumor invasion depth, nodal involvement and surgical resectability // *World J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol.9, №2. – P. 254–257.
 44. Yagi K., Nakamura A., Sekine A., Umezu H. Magnifying endoscopy with narrow band imaging for early differentiated gastric adenocarcinoma // *Digestive Endoscopy.* – 2008. – Vol.20, №3. – P. 115–122.
 45. Yao K., Anagnostopoulos G.K., Ragunath K. Magnifying endoscopy for diagnosing and delineating early gastric cancer // *Endoscopy.* – 2009. – Vol.41, №5. – P. 462–467.
 46. Yao K., Iwashita A., Kikuchi Y. et al. Novel zoom endoscopy technique for visualizing the microvascular architecture in gastric mucosa // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2005. – Vol.3, №7 Suppl 1. – P. S23–S26.
 47. Yasuda I., Tsurumi H., Omar S. et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for lymphadenopathy of unknown origin // *Endoscopy.* – 2006. – Vol.38, №9. – P. 919–924.
 48. Yoshida Y., Hayami Y., Matuoka M., Nakayama S. Comparison of endoscopic detection rate of early gastric cancer and gastric adenoma using transnasal EGD with that of transoral EGD // *Digestive Endoscopy.* – 2008. – Vol. 20, №4, P. 184–189.
 49. Yoshizawa M., Osawa H., Yamamoto H. et al. Newly developed optimal band

Контактная информация

Логунов Константин Валерьевич
Санкт-Петербург, ул. Разводная, д. 37, кв. 74, с.т. +7 921-942-09-88, р.т. (812) 251-20-13, 251-23-75, 251-61-52.

Пахомов Евгений Алексеевич
Санкт-Петербург, ул. 7-Красноармейская, д. 22-24, кв. 74, 190005, д.т. (812) 317-95-27, с.т. +7 921-312-28-99, р.т. (812) 251-04-05, e-mail: досракhomov@mail.ru

д.м.н., проф. К.В.Логунов (K.V.Logunov), Е.А.Пахомов (Е.А. Pakhomov)
Кафедра морской и подводной медицины (зав. – проф. К.В. Логунов)
ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Санкт-Петербург