

СПЕКТРОСКОПИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ И УВЕЛИЧИТЕЛЬНАЯ ЭНДОСКОПИЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПАТОЛОГИИ ТОЛСТОЙ КИШКИ

А.А. Разживина, А.М. Нечипай, А.В. Волова, С.М. Горяев, А.А. Соколов

Кафедра эндоскопии Российской Медицинской Академии Последипломного Образования, г. Москва

Резюме

Представлен обзор последних достижений в области диагностики предракового состояния и раннего рака толстой кишки. Приведены результаты применения ряда диагностических методик, дополняющих стандартную колоноскопию.

Так, применение систем NBI (узкоспектральная эндоскопия) и FICE позволяет при совместном использовании с системой увеличительной эндоскопии добиться существенного роста чувствительности методов и специфичности диагностики. Однако серьезным недостатком их является окрашивание кишечного содержимого в различные оттенки красного цвета, что затрудняет визуализацию структур и новообразований небольшого размера.

При выявлении участков дисплазии различной степени у пациентов с полипами толстой кишки высокую чувствительность и специфичность показали методы увеличительной или зоом-эндоскопии (93,8% и 64,6% соответственно), конфокальной лазерной эндомикроскопии (81% и 82% соответственно), а также оптической когерентной томографии (92% и 84% соответственно).

Один из наиболее новых методов – иммунофотодиагностика, показавшая высокую эффективность при выявлении дисплазии и раннего рака у пациентов с полиповидными новообразованиями толстой кишки: чувствительность достигала 78,6%, специфичность – 100%.

Несомненный интерес представляют аутофлуоресцентная и флуоресцентная диагностика с использованием экзогенных фотосенсибилизаторов. Исследования показали, что аутофлуоресцентная диагностика является ценным инструментом в дифференциальной диагностике опухолей толстой кишки (чувствительность метода составила 85%, специфичность – 81%).

Ключевые слова: рак толстой кишки, полип толстой кишки, эндоскопическая диагностика.

Проблема диагностики малигнизированных новообразований толстой кишки на сегодняшний день остается весьма актуальной. По данным ВОЗ, в 2007 г. было зарегистрировано 7,9 млн. случаев смерти от раковых заболеваний (это 13% всех случаев смерти в мире), среди которых рак толстой кишки занял четвертое место (677 тыс. случаев смерти). Среди причин смертности мужчин от злокачественных новообразований рак толстой кишки занимает третье место (после рака легких и желудка), женщин – четвертое, уступив лишь раку молочной железы, легких и желудка. Ранняя диагностика рака толстой кишки позволяет существенно улучшить прогноз заболевания.

К настоящему времени усилиями многих специалистов разработана «концепция предраковых состояний и предраковых изменений». Ее идея в том, что новообразование почти никогда не появляется в здоровом организме; каждому типу рака предшествует «свое» предраковое заболевание, а процесс перехода от нормальных клеток к сформированной опухоли имеет промежуточные этапы, которые можно диагностировать с помощью современных методов исследований. Учение о предраковых заболеваниях позволяет выделить группы повышенного риска возникновения злокачественного заболевания той или иной локализации и проводить углубленные систематические наблюдения за лицами этой группы.

Так, при раке толстой кишки предвестником ракового заболевания является аденома. Эффективность морфологической верификации малигнизации аденом по результатам щипцовой биопсии составляет 45–60% [1]. Злокачественная опухоль ободочной кишки в большинстве случаев развивается из аденом [2]. Следовательно, своевременная эндоскопическая диагностика таких образований является эффективным методом профилактики колоректального рака.

Наиболее информативным методом ранней диагностики доброкачественных и злокачественных образований толстой кишки является колоноскопия, в большинстве случаев (80–90%) позволяющая проводить осмотр толстой кишки по всей ее длине. Однако точность эндоскопического диагноза по результатам щипцовой биопсии составляет от 30% до 50% [3, 4]. Дать полное представление о характере обнаруженного новообразования может только гистологическое исследование, выполненное после полного удаления пораженного участка [1, 5]. При выявлении заболевания на ранней стадии важным критерием является точная эндоскопическая оценка деталей слизистой оболочки толстой кишки.

Развитие науки привело к появлению методик, существенно дополняющих данные стандартной колоноскопии. Так, используется система NBI

(«narrow-band imaging») – система «воспроизведения изображения в узком диапазоне спектра» или узкоспектральная эндоскопия. В основе – разница в цвете объекта, которая зависит от диффузии света и его поглощения. Глубина проникновения света в слизистую оболочку органов желудочно-кишечного тракта зависит от длины световой волны: поверхностные слои проникаемы для волн синего диапазона, средние – для волн зеленого диапазона и глубокие – для волн красного диапазона. Основным веществом, поглощающим свет с пиковым значением в синей части спектра (415 нм), является гемоглобин, что дает возможность четко визуализировать кровеносные сосуды при свете с данной длиной волны. Эти свойства тканей и света послужили основой для создания системы NBI, которая с помощью оптических фильтров, встроенных внутрь источника света, сужает ширину спектра света, освещающего объект, и тем самым усиливает контрастность рисунка капилляров, что существенно дополняет возможности обычной эндоскопии и хромоэндоскопии.

По данным сравнительных клинических исследований, узкоспектральная эндоскопия не уступает хромоэндоскопии при выявлении очагов предрака и раннего рака. Анализ результатов исследования 100 поверхностных новообразований показал, что чувствительность выявления рака желудка на ранних стадиях при совместном использовании систем увеличения и NBI составила 70%, специфичность – 85% [6, 7]. При обнаружении кишечной метаплазии у больных с пищеводом Баррета чувствительность и специфичность применения метода NBI составила 92% и 77% соответственно [8]. В 2005 г. фирма «Фуджинон» представила новый эндоскоп с системой Fuji Intelligent Chromo Endoscopy (FICE™). В основе FICE лежит технология спектральной оценки отраженного от объекта света, формирующего видеоизображение, основанная на математической обработке обычного изображения, полученного видеоэндоскопом при освещении объекта белым светом. В 2007 г. было проведено обследование 223 пациентов для сравнения возможностей увеличительной эндоскопии с системой FICE и хромоэндоскопии при выявлении различных новообразований толстой кишки. Значения чувствительности и специфичности применения системы FICE составили 91,5% и 91,7% соответственно [9]. Таким образом, NBI и FICE хорошо зарекомендовали себя в диагностической эндоскопии. Серьезный недостаток «виртуальной хромоэндоскопии» – окрашивание кишечного содержимого в различные оттенки красного цвета, что затрудняет визуализацию структур и новообразований небольшого размера [10, 11, 12]. Наилучшие результаты применения NBI и FICE для диагностики раннего рака были получены при использовании этих методов в комплексе с методикой увеличения [13].

Одно из ведущих мест в уточняющей диагностике патологии толстой кишки занимает увеличительная или зом-эндоскопия. Метод основан на изменении фокусного расстояния между линзами на дистальном конце аппарата. Благодаря цифровым технологиям получения изображения на экране монитора появляется картина увеличенного объекта без искажений и артефактов. Эндоскопы серии CF-Q160ZI/L (Olympus, Япония) позволяют получить изображение слизистой оболочки толстой кишки, увеличенное в 150 раз. Зом-эндоскопия позволяет детально оценить строение эпителия, архитектуру слизистой, ее неоднородность и нерегулярность, появляющиеся при патологических процессах. Увеличительная эндоскопия позволяет различать минимальные изменения в типичном строении тканей и четко выявлять участки дисплазии или неопластические изменения. Высокие чувствительность и специфичность данного метода в выявлении участков дисплазии различной степени при полипах толстой кишки (93,8% и 64,6% соответственно) подтверждены в работе [14].

Дальнейшие исследования в области детальной оценки состояния слизистой оболочки привели к разработке конфокальной лазерной эндомикроскопии, которая позволяет получать изображение с 1000-кратным увеличением и по сути является прижизненной микроскопией. Метод основан на использовании света голубого лазера, луч которого с дистального конца эндоскопа фокусируется на поверхности ткани. Предварительно нанесенные флуоресцентные вещества возбуждаются светом лазера и дают свечение, которое избирательно улавливается специальным конфокальным оптическим блоком в точно заданной горизонтальной плоскости. За счет этого формируется микроскопическое изображение высокого разрешения, позволяющее оценить микроструктуру ткани вплоть до клеточного ядра. Разрешающая способность аппарата достигает до 0,7 мкм, а глубина изучения ткани достигает 250 мкм, что позволяет не только визуализировать клетки поверхностного эндотелия, но и оценивать структуру собственной пластинки слизистой. Американские ученые Hsiung P.L., Hardy J., Friedland S. и др. в 2008 году опубликовали статью, в которой продемонстрировали высокую чувствительность (81%) и специфичность (82%) метода конфокальной лазерной эндомикроскопии при обнаружении толстокишечной дисплазии *in vivo*. В качестве флуоресцентного вещества был использован синтезированный гептапептид VRPMLQ, связанный с флуоресцеином [15].

Спектроскопия рассеянного света (Light Scattering Spectroscopy, LSS) является новым методом, способным идентифицировать и характеризовать патологические изменения в тканях человека на клеточном и субклеточном уровнях. LSS может быть использована для диагностики и обнаружения заболевания, включая неинвазивный мониторинг

ранних изменений в эпителии, вызванных началом малигнизации [16, 17]. На сегодняшний день данных по применению LSS in vivo при диагностике новообразований толстой кишки не опубликовано. Стоит отметить, что данный метод показал хорошие результаты в эндоскопической диагностике дисплазий у пациентов с пищеводом Барретта. При исследовании 76 «подозрительных» участков у 13 пациентов чувствительность и специфичность обнаружения легкой и тяжелой степени дисплазии соответственно составила 90% [18].

Оптическая когерентная томография (Optical coherence tomography – OCT) – это оптический метод исследования, заключающийся в получении изображения тканей организма в поперечном разрезе с высоким уровнем разрешения, обеспечивающий возможность получения морфологической информации на микроскопическом уровне. Принцип действия OCT аналогичен ультразвуковому. Отличие метода OCT от действия ультразвука заключается в использовании инфракрасных, а не акустических волн. Оптический луч фокусируется на ткани, а эхо-задержка света, отраженного от внутренней микроструктуры на различных глубинах, измеряется интерферометрией. Разрешающая способность OCT составляет 10–20 мкм, что в 10 раз превышает разрешение других используемых в практике диагностических методов, и предполагает изучение объекта на уровне оптической архитектуры ткани. Информация о ткани, получаемая с помощью OCT, является прижизненной, то есть отражает не только структуру, но и особенности функционального состояния тканей. Главные достоинства метода OCT:

- определение участков малигнизации при таких заболеваниях, как неспецифический язвенный колит, болезнь Крона;
- экспресс-диагностика небольших новообразований (гиперпластические и аденоматозные полипы);
- возможность контроля участков слизистой оболочки толстой кишки после проведенной полипэктомии.

В исследовании 554 пациентов с патологией мочевого пузыря и желудочно-кишечного тракта чувствительность определения злокачественной патологии методом OCT на фоне пищевода Барретта составила от 71% до 85% при разных стадиях неоплазии со специфичностью 68% на всех этапах. При раке мочевого пузыря чувствительность и специфичность этого метода – 85% и 68% соответственно. Диагностика при дисплазии толстой кишки с помощью OCT продемонстрировала самую высокую эффективность: чувствительность 92%, специфичность 84% [19].

Не менее интересным методом оптической диагностики новообразований толстой кишки является иммунофотодиагностика. Метод основан на принципе флуоресцентной диагностики. При использо-

вании иммунофотодиагностики в организм вводятся опухолевоспецифичные моноклональные антитела с флуоресцирующим компонентом. Как правило, эти флуоресцирующие компоненты возбуждаются в красном диапазоне (600–700 нм) при использовании ближнего инфракрасного излучения. Последнее исследование на животных показало, что флуоресцентная маркировка моноклональных антител обладает адекватной чувствительностью и хорошей контрастностью изображения. На сегодняшний день есть два опубликованных доклада об использовании иммунофотодиагностики у человека. В одной из работ, основанной на обследовании 27 пациентов с полиповидными новообразованиями толстой кишки, показана высокая чувствительность и специфичность данного метода в выявлении дисплазии и карциномы толстой кишки: 78,6% и 100% соответственно [20].

Интерес представляют дополнительные методы диагностики, которые могут помочь исследователю непосредственно во время эндоскопического осмотра локализовать наличие небольшого «подозрительного» участка на слизистой оболочке исследуемого органа. Такими методами являются аутофлуоресцентная и флуоресцентная диагностики с использованием фотосенсибилизаторов. Аутофлуоресценция базируется на флуоресцентной эмиссии внутриклеточных хромофоров после облучения клетки монохроматическим светом. Естественное сочетание и коллективный «ответ» эндогенных флуорофоров обеспечивают флуоресцентные свойства биологических тканей. Очевидно, что нативная флуоресценция или аутофлуоресценция изменяются при развитии дисплазии или карциномы in situ. Это проявляется, например, в понижении флуоресценции в зеленой части спектра и соответственно в повышении – в красной. В этом заключается основной принцип аутофлуоресцентной диагностики.

В 2008 г. ученые из Шотландии использовали метод аутофлуоресценции при обследовании 107 пациентов для исследования 54 аденоматозных и 21 гиперпластического полипа толстой кишки. Был сделан вывод, что аутофлуоресцентная диагностика является ценным инструментом в дифференциальной диагностике аденоматозных и гиперпластических полипов толстой кишки. По данным исследования, чувствительность метода составила 85%, а специфичность – 81% [21].

Метод флуоресцентной диагностики с применением экзогенных фотосенсибилизаторов основан на избирательности их накопления в опухоли и возможности обнаружения по флуоресценции при освещении светом определенной длины волны, совпадающей с пиком поглощения препарата. В 90-х годах XX столетия появились опухолеспецифичные фотосенсибилизаторы, способные избира-

тельно поглощать свет определенной длины волны и флюоресцировать в возбужденном состоянии. Накапливаясь в патологической ткани, фотосенсибилизатор обеспечивает яркую флюоресценцию очага неоплазии при освещении его возбуждающим светом. Главными преимуществами этого метода являются: точность определения границ опухоли, выявление невидимых невооруженному глазу очагов поражения, и, как следствие, высокая информативность последующей биопсии [22]. В настоящее время метод флюоресцентной диагностики с применением экзогенных фотосенсибилизаторов показал высокие результаты в разных направлениях эндоскопии. Чувствительность и специфичность фотодетектирования поверхностного рака мочевого пузыря (во время ТУР) составила 82% и 81,3%; раннего рака трахеобронхиального тракта – 87,5% и 93,7% соответственно [6, 15, 23–26]. В 2001 г. опубликованы результаты флюоресцентного исследования 47 пациентов с пищеводом Баррета. Целью исследования было выявление диспластических изменений в пищеводе после предварительного введения пациентам препарата 5-аминолевулиновая кислота (5-АЛК) в различной дозировке. Чувствительность выявления дисплазии колебалась от 60 до 80% после местного применения в дозе 500 мг, и составила 100% после систем-

ного введения 5-АЛК в дозах 10, 20 и 30 мг/кг. При местном введении значение специфичности 70%, а при системном введении – от 27% до 56% [27].

Закключение

Известно, что ранняя диагностика предракового состояния толстой кишки является эффективным методом профилактики колоректального рака. Необходима разработка комплексного метода диагностики, который может указать на неопределяемый при рутинном эндоскопическом исследовании участок поражения слизистой оболочки толстой кишки, а также дать быстрый и точный ответ по морфологической структуре «подозрительного» участка до выполнения планового морфологического исследования.

Рекомендуется использовать дополнительные диагностические методики, существенно дополняющие данные стандартной колоноскопии и позволяющие существенно повысить ее эффективность при проведении диагностики у пациентов с патологией толстой кишки (визуальная флюоресцентная диагностика, методы NBI, FICE), а спектроскопия рассеянного света, конфокальная лазерная эндомикроскопия, оптическая когерентная спектроскопия помогут в исследовании морфологической структуры новообразования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Веселов В.В., Власов С.Б., Кузнецов А.Н. и др. Результаты эндоскопического лечения ранних форм рака толстой кишки // Клиническая эндоскопия. – 2005. – №2. – С. 6–10.
2. Мартынюк В.В. Рак толстой кишки (заболеваемость, смертность, факторы риска, скрининг). / Практическая онкология: избранные лекции. – СПб.: 2004. – С.151–161.
3. Raju G.S., Pasricha P.J. Flat and depressed colorectal neoplasia in the Western Hemisphere. / In: Colonoscopy principles and practice. J.D.Way, D.K. Rex, C.B. Williams eds. – USA: Blackwell Publishing, 2003. – P. 487–500.
4. Winawer S.J. The achievements, impact, and future of the National Polyp Study // Gastrointest Endosc. – 2006. – Vol.64, №6. – P. 975–978.
5. Нешитов С.П. Лечение ворсинчатых аденом дистальных отделов толстой кишки // Хирургия. – 2001. – № 7. – С. 30–33.
6. Jichlinski P., Mizeret J., Forrer M. et al. Superficial bladder tumors. Pathological and clinical review and presentation of a new diagnostic method: fluorescence photodetection of transitional epithelial carcinomas based on protoporphyrin IX induction with delta-aminolevulinic acid (5-ALA) // Rev Med Suisse Romande. – 1995. – Vol. 115, №3. – P. 233–237.
7. 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.
8. Norimura D., Isomoto H., Nakayama T. et al. Magnifying endoscopic observation with narrow band imaging for specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus with special reference to light blue crests // Dig Endoscopy. – 2010. – Vol. 22, №2. – P. 101–106.
9. Lam S., Kennedy T., Unger M. et al. Localization of bronchial intraepithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy // Chest. – 1998. – Vol. 113, №3. – P. 696–702.
10. Pohl J., May A., Rabenstein T., Pech O. et al. Computed virtual chromoendoscopy: a new tool for enhancing tissue surface structures // Endoscopy. – 2007. – Vol.39. – P. 80–83.
11. Sano Y., Muto M., Tajiri H. et al. Optical/digital chromoendoscopy during colonoscopy using narrow-band imaging system // Dig. Endoscopy. – 2005. – Vol.17. – P. 60–65.
12. Sano Y., Horimatsu T., Fu K.I. et al. Magnifying observation of micro-vascular architecture of colorectal lesions using narrow band imaging system // Dig Endoscopy. – 2006. – Vol.18. – P. 44–51.
13. Tischendorf J.J., Wasmuth H.E., Koch A., Hecker H., Trautwein C., Winograd R. Value of magnifying chromoendoscopy and narrow band imaging (NBI) in classifying colorectal polyps: a prospective controlled study // Endoscopy. – 2007. – 39. – P. 1092–1096.
14. Tung S.Y., Wu C.S., Su M.Y. Magnifying colonoscopy in differentiating neoplastic from nonneoplastic colorectal lesions // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96, №9. – P. 2628–2632.
15. Freitag L., Korupp A., Itzigeil I. et al. Experiences with fluorescence diagnosis and photodynamic therapy in a multimodality therapy concept of operated, recurrent bronchial carcinoma // Pneumologie. – 1996. – Vol. 50, № 10. – P. 693–699.
16. Perelman L.T., Backman V., Wallace M. et al. Observation of periodic fine structure in reflectance from biological tissue: a new technique for measuring nuclear size distribution // Phys. Rev. Lett. – 1998. – Vol. 80. – P. 627–630.
17. Rodriguez J., Yaroslavsky I., Yaroslavsky A. et al. Timeresolved imaging in diffusive media // Handbook of Opt. Biomed. Diagnostics / Ed. V.V. Tuchin. Bellingham: SPIE Press, 2002. – P. 107. – Chap. 6.
18. Wallace M.B., Perelman L.T., Backman V. et al. Endoscopic detection of dysplasia in patients with Barrett's esophagus using light-scattering spectroscopy // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 119, № 3. – P. 677–682.
19. Zagaynova E., Gladkova N., Shakhova N. Endoscopic OCT with forward-looking probe: clinical studies in urology and gastroenterology // J. Biophotonics. – 2008. – Vol. 1, № 2. – P. 114–128.

20. Keller R., Winde G., Terpe HJ, Foerster EC, Domschke W. Fluorescence endoscopy using a fluorescein-labeled monoclonal antibody against carcinoembryonic antigen in patients with colorectal carcinoma and adenoma // *Endoscopy*. – 2002. – 34. – P. 801–807.
21. McCallum A.L., Jenkins J.T., Gillen D. et al. Evaluation of autofluorescence colonoscopy for the detection and diagnosis of colonic polyps // *Gastrointest Endosc.* – 2008. – Vol. 68, № 2. – P. 283–290.
22. DuVall G.A., Kost J., Scheider D. et al. Laser induced fluorescence endoscopy: A pilot study of a real-time autofluorescence imaging system for early detection of dysplasia and carcinoma in the gastrointestinal tract // *Endoscopy*. – 1996. – № 8. – P. 45.
23. Kriegmair M., Baumgartner R. et al. Early clinical experience with 5-aminolevulinic acid for the photodynamic therapy of superficial bladder cancer // *Br. J. Urol.* – 1996. – Vol. 77, № 5. – P. 667–671.
24. Kriegmair M., Baumgartner R. Intravesiculaere Instillation von Delta-Aminolaevulinsaeure (ALA) Eine neue methode zur photodynamischen Diagnostik und Therapie // *Laser-Medizin*. – 1994. – № 8. – P. 83.
25. Lam S., Kennedy T., Unger M. et al. Localization of bronchial intraepithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy // *Chest*. – 1998. – Vol. 113, № 3. – P. 696–702.
26. Rokahr I., Andersson-Engels S. et al. Optical detection of urinary bladder carcinoma utilising tissue autofluorescence and protoporphyrin IX-induced fluorescence following low-dose ALA instillation // *SPIE*. – 1995. – Vol. 2627-2632. – P. 172–176.
27. Endlicher E., Knuechel R. et al. Endoscopic fluorescence detection of low and high grade dysplasia in Barrett's oesophagus using systemic or local 5-aminolaevulinic acid sensitisation // *Gut*. – 2001. – Vol. 48, № 3. – P. 314–319.

SPECTROPHOTOMETRIC METHODS AND MAGNIFYING ENDOSCOPY FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF COLON LESIONS

A.A. Razgivina, A.M. Nechipai, A.V. Volova, S.M. Goryaev, A.A. Sokolov

The Department of Endoscopy of Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow

The review of recent development in diagnosis of premalignancy and early cancer in colon is represented. The results of several diagnostic methods which are supplemental for convenient colonoscopy, are described.

Thus, NBI system (narrow spectrum endoscopy) and FICE combined with system for magnifying endoscopy significantly improve sensitivity and specificity of diagnostic method. However, the serious disadvantage is coloration of intestinal contents into different shades of red, impeding visualization of small structures and lesions.

For detection of dysplasia of different degree in patients with colon polyps high levels of sensitivity and specificity were shown in the methods of magnifying and zoom-endoscopy (93.8% and 64.6%, respectively), confocal laser endomicroscopy (81% and 82%, respectively), and optic coherent tomography (92% and 84%, respectively).

The one of the most recent method – immunophotodiagnosis, showed high efficiency for detection of dysplasia and early cancer in patients with colon polyps: the sensitivity was 78.6%, specificity – 100%.

Autofluorescence and fluorescence diagnostics with exogenous photosensitizers. The studies showed that autofluorescence diagnosis was valuable method for differential diagnosis of colon tumors (sensitivity was 85%, specificity – 81%).

Keywords: colon cancer, colon polyp, endoscopic diagnosis.

Контакты: А.В. Волова. E-mail: anastssiya-volova@yandex.ru