

УДК 616.346-006.6-08:616-072.1

Результаты эндоскопического лечения раннего рака толстой кишки

М.Ю. Агапов¹, Н.А. Таран¹, О.Г. Полушин², К.В. Стегний²¹Отделенческая клиническая больница на станции Владивосток ОАО «РЖД»,²Владивостокский государственный медицинский университет)

Results of endoscopic treatment of early colorectal cancer

M.Yu. Agapov, N.A. Taran, O.G. Polushin, K.V. Stegny

Цель исследования. Оценить результаты обследования и эндоскопического лечения пациентов с подозрением на *ранний колоректальный рак* (РКР).

Материал и методы. В исследование включено 46 пациентов с подозрением на РКР за период 2006–2010 гг.

Результаты. Образования чаще всего локализовались в левой половине толстой кишки (45,6%), относились к типу Is (52,2%). Средний размер – 17,1±6 мм. Симптом «none-lifting sign» обладал большей чувствительностью и специфичностью (88 и 100%) для дифференцировки глубокой и поверхностной/отсутствующей инвазии, чем рисунок кишечных ямок (68 и 92%). При соблюдении установленных критериев (высокая или умеренная дифференцировка опухоли, отсутствие злокачественных клеток по линии струпа, отсутствие инвазии в сосуды, отсутствие «отсевов», подслизистая инвазия не более 1000 мкм или 2-й уровень по Haggit) не было отмечено ни одного случая местного рецидива или метастатического поражения после эндоскопического удаления опухоли.

Выводы. Эндоскопическое удаление ранних новообразований толстой кишки является эффективным методом лечения при условии строгого соблюдения критериев радикальности.

Ключевые слова: ранний рак, толстая кишка, эндоскопическое удаление, рисунок кишечных ямок.

Aim of investigation. To estimate results of diagnostics and endoscopic treatment of patients with suspicion for *early colorectal cancer* (ECRC).

Material and methods. Overall 46 patients were included in original study with suspicion for ECRC in the period from 2006 to 2010.

Results. Lesions were localized in the left side of the large intestine (45,6%) more frequently, referred into to the type Is (52,2%). The average size was 17,1±6 mm. The «none-lifting sign» had the greater sensitivity and specificity (88 and 100%) for differentiation of penetrating and superficial/no invasion, than intestinal fossas pattern (68 and 92%). At following accepted criteria (high or moderate grade of tumor differentiation, absence of malignant cells at the crust line, absence of vessel invasion, absence of secondary foci, submucosal invasion of no more than 1000 µm or 2-nd Haggit level) no local relapses or metastatic lesions after endoscopic tumor removal were detected.

Conclusions. Endoscopic erasion of early neoplasms of the large intestine is an effective method of treatment at strict following of radical surgery criteria.

Key words: early cancer, the large intestine, endoscopic erasion, intestinal fossas pattern.

Агапов Михаил Юрьевич – кандидат медицинских наук, врач отделения эндоскопии Отделенческой клинической больницы на ст. Владивосток ОАО «РЖД», ассистент кафедры факультетской хирургии, урологии ВГМУ. Контактная информация для переписки: misha_agapov@mail.ru; 690003, Владивосток, ул. Верхне-Портовая, 25, Отделенческая клиническая больница на ст. Владивосток ОАО «РЖД», отделение эндоскопии

Таран Нина Алексеевна – врач отделения эндоскопии Отделенческой клинической больницы на ст. Владивосток ОАО «РЖД»

Полушин Олег Геннадьевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии ВГМУ

Стегний Кирилл Владимирович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой факультетской хирургии, урологии ВГМУ

Возможность эндоскопического лечения *раннего колоректального рака* (РКР) обсуждается достаточно давно. Рак толстой кишки с инвазией в подслизистый слой дает регионарные метастазы, по крайней мере, в 9–16% случаев [2, 15]. Только хирургическое вмешательство, включающее удаление регионарных лимфатических узлов, позволяет добиться выздоровления у таких пациентов. С другой стороны, у больных без метастазов эндоскопическое удаление опухоли является радикальным и малоинвазивным способом терапии [7]. Таким образом, чрезвычайно важно правильно отобрать группу больных с РКР, которым показано эндоскопическое или хирургическое лечение.

Цель исследования состояла в ретроспективной оценке результатов обследования и эндоскопического лечения (согласно выбранным критериям радикальности) пациентов с подозрением на РКР.

Материал и методы исследования

Проанализированы результаты обследования и лечения 46 пациентов с диагнозом «подозрение на ранний рак толстой кишки» за 2006–2010 гг. Злокачественный характер опухоли предполагался при нерегулярном или неструктурном рисунке кишечных ямок (Vi и Vn) по Kudo, а также сочетании любых двух следующих признаков — опухоль в виде Будды, наличие области депрессии (Ic компонент), контактная кровоточивость, рисунок кишечных ямок IIIS или IV по Kudo, симптом «куриной кожи».

Больные с явной эндоскопической картиной рака с глубокой инвазией в стенку кишки (блюдцеобразное или с обширным изъязвлением образование) в исследование не включались.

Под ранним раком понималась опухоль, ограниченная слизистой или подслизистым слоем вне зависимости от наличия метастазов в лимфатических узлах [3]. Изучались локализация, морфологическая характеристика образований, техника и полнота их удаления, возникшие осложнения. Для описания глубины инвазии при образованиях на ножке использовалась классификация по Haggit [8] (рис. 1), а при непוליповидных опухолях или опухолях на широком основании оценивалась глубина инвазии в миллиметрах, которая определялась как расстояние от мышечной пластинки слизистой или, в случае когда она не могла быть идентифицирована, — от верхушки образования до наиболее глубоко лежащей границы опухоли [12].

Всем пациентам выполнялась тотальная колоноскопия с использованием видеоколоноскопов 450 и 490 серий «Fujinon» (Япония). Проводилась также прицельная хромокопия 0,5% раствором индигокармина с целью определения границ обра-

зования и оценки структуры кишечных ямок без осмотра с увеличением. В 22 случаях осуществлялось *эндоскопическое ультразвуковое исследование* (ЭУЗИ) аппаратом SP-702 («Fujinon», Япония), датчиками 15–20 MHz, показанием к которому являлась доступность метода на момент выполнения вмешательства.

Эндоскопическое удаление образований проводилось путем полипэктомии, резекции слизистой или диссекции в подслизистом слое с применением инжекторов и диатермических петель «Olympus» и «Fujinon» (Япония), электрохирургического блока ERBE (Германия), ножей для диссекции в подслизистом слое типа «Flush-knife» («Fujinon», Япония) и «Water jet knife» (ERBE, Германия).

Подготовка пациентов к исследованию осуществлялась 4 л препарата макрогол 4000 (Фортранс, ипсен, Франция) по схеме: 3 л вечером накануне исследования и 1 л утром в день его проведения при выполнении вмешательства в первую половину дня или 2 л вечером и 2 л в день исследования при выполнении манипуляции после 12 ч. Выбор препарата для подготовки был обусловлен тем, что макрогол является синтетическим линейным полимером, который не подвергается абсорбции или метаболизму в кишечнике и способен удерживать молекулы воды, увеличивая тем самым объем кишечного содержимого, благодаря чему достигается эффективный лаваж без развития электролитных нарушений.

Радикальным эндоскопическое удаление опухоли считалось в случае соблюдения следующих качественных критериев: 1) высокая или умеренная дифференцировка новообразования, 2) отсутствие злокачественных клеток по линии коагуляционного струпа, 3) отсутствие инвазии в венозные и/или лимфатические сосуды, 4) отсутствие «отсевов» опухоли. Максимальная глубина инвазии для непוליповидных и на широком основании образований не должна была превышать 1 мм (1000 микрон), а для опухолей на ножке —

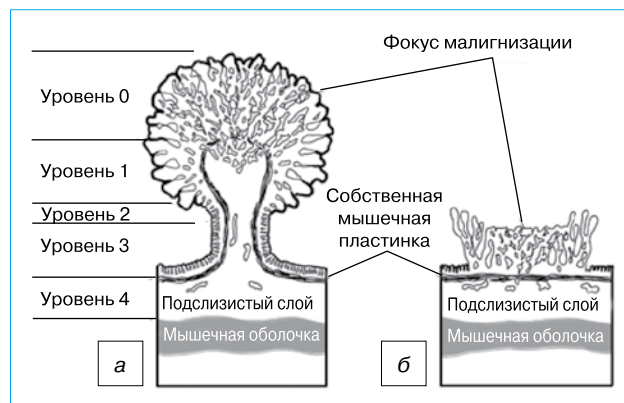


Рис. 1. Классификация глубины инвазии по R.S. Haggit и соавт.

а — образование на ножке, б — образование на широком основании

2-го уровня по Haggit [4]. Специальной маркировки места удаленного образования не проводилось, под отсутствием местного рецидива опухоли подразумевалось обнаружение рубца, окруженного неизменной слизистой (рисунок кишечных ямок I типа) в отделе кишки, где ранее осуществлено вмешательство. Контрольный осмотр рекомендовался через 3, 6 и 12 мес, затем ежегодно.

Результаты исследования

Из 46 случаев с подозрением на РКР в 10 (21,7%) диагноз подтвержден не был: в 6 наблюдениях диагностирована инвазия опухоли уровня T2 (рис. 2) и у 4 больных после морфологического исследования операционного материала опухоль была расценена как доброкачественная.

Образования чаще всего локализовались в левой половине толстой кишки (45,6%), относились к типу Is согласно Парижской классификации эпителиальных неоплазий (52,2%). Средний размер образований составил $17,1 \pm 6,0$ мм. Подробно характеристика опухолей представлена в таблице.

Аденокарцинома высокой степени дифференцировки выявлена в 40, низкая степень дифференцировки — в 2 случаях. У 4 пациентов диагностирована аденома с тяжелой (3) и легкой (1) степенью дисплазии. Степень инвазии соответствовала аденокарциноме слизистой в 24 и инвазивной аденокарциноме в 13 наблюдениях (рис. 3). Из 11 образований типа Ip и Isp степень инвазии соответствовала уровню 0 по Haggit в 5 случаях, уровню 1 — в 2, уровню 2 — в 3 и уровню 3 — в 1 случае соответственно. У 13 пациентов с инвазивными неполипозидными или на широком основании образованиями инвазия в подслизистый слой до 1 мм выявлена в 4, глубже — в 3 наблюдениях, кроме того, у 6 больных опухоль прорастала в мышечный слой стенки кишки.

Рисунок кишечных ямок V типа отмечен у всех 6 пациентов с инвазией опухоли в мышечный слой и в 7 из 13 случаев инвазии в подслизистый слой. Таким образом, чувствительность и специфичность этого признака в диагностике инвазивного рака составили 68 и 92%, а положительная и отрицательная прогностическая ценность — 86 и 80% соответственно.

Симптом «none-lifting sign» наблюдался в 6 случаях инвазии уровня T2 и в 2 случаях — инвазии T1 глубиной более 1 мм. Чувствительность и специфичность симптома в дифференцировке опухоли неинвазивной или с поверхностной инвазией от таковой с глубокой инвазией составили 88 и 100%, а положительная и отрицательная прогностическая ценность — 100 и 97% соответственно.

ЭУЗИ позволило дифференцировать опухоль с глубиной инвазии T0/T1 от T2 в 100%, однако наличие или отсутствие инвазии и ее глубина в

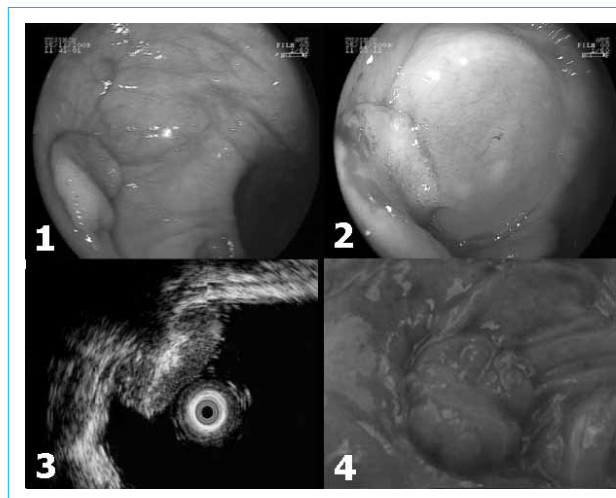


Рис. 2. Рак слепой кишки T2.

1 — эндоскопическая картина, 2 — «none-lifting sign», 3 — эндоскопическая ультрасонография, 4 — операционный препарат

пределах подслизистого слоя были корректно определены только в 61,1% наблюдений.

Эндоскопическое лечение проведено 40 пациентам с подозрением на РКР. Наиболее часто используемыми методами удаления образования были резекция слизистой и полипэктомия. Единым блоком удалось удалить образование в 35, фрагментами — в 5 наблюдениях. Осложнения развились в 2 случаях: отсроченная перфорация произошла после удаления инвазивной аденокарциномы сигмовидной кишки — пациенту выполнена операция Гартмана; кровотечение, возникшее после удаления аденокарциномы слизистой оболочки сигмовидной кишки, было остановлено при повторном эндоскопическом вмешательстве. Летальных исходов не отмечено.

В 6 случаях эндоскопическое удаление опухоли расценено как не радикальное из-за одного или комплекса перечисленных выше факторов — глубокой инвазии в подслизистый слой, низкой дифференцировки опухоли, сосудистой инвазии или наличия отсевов опухоли. Еще в 3 наблюдениях в связи с удалением образования несколькими фрагментами оценка отсутствия опухолевых клеток по линии резекции была невозможна. Всем 9 пациентам, у которых эндоскопическое лечение признано не радикальным или оценка радикальности была невозможна, рекомендовано оперативное лечение, но хирургическое вмешательство по различным причинам на данный момент выполнено только у 3 из них, метастазов в лимфатические узлы или резидуальной опухоли при морфологическом исследовании удаленного препарата не обнаружено. У 6 человек в связи с подозрением на глубокую инвазию опухоли эндоскопическое лечение не проводилось, в плановом порядке им выполнены стандартные хирургические вмешательства.

Характеристика опухолей, выявленных у пациентов с подозрением на ранний колоректальный рак

Локализация			Размер, мм				Тип согласно Парижской классификации					Способ эндоскопического удаления					Морфология			
Правая половина толстой кишки	Левая половина толстой кишки	Прямая кишка	<5	5–10	11–20	>20	Ip	Isp	Is	Ia	Ic+Ia	LST	п/эктомия			EMR		Д	в/д	н/д
													Е	Ф		Е	Ф			
Пациенты с подтвержденным диагнозом раннего КРР (n=36)																				
4	17	15	1	7	14	14	7	4	18	2	3	2	13	2	14	3	4	—	34	2
Пациенты, у которых установлена большая стадия КРР (n=6)																				
3	3	—	—	—	5	1	—	—	4	—	1	1	—	—	—	—	—	—	6	—
Пациенты, у которых диагноз рака подтвержден не был (n=4)																				
3	1	—	—	1	3	—	—	—	2	2	—	—	—	—	—	—	—	4	4	—

Примечания: п/эктомия — полиэктомия, EMR — эндоскопическая резекция слизистой, ESD — эндоскопическая диссекция в подслизистом слое, Е — удаление единым блоком, Ф — удаление фрагментами, Д — доброкачественное образование, в/д — высокодифференцированная аденокарцинома, н/д — низкодифференцированная аденокарцинома, КРР — колоректальный рак.

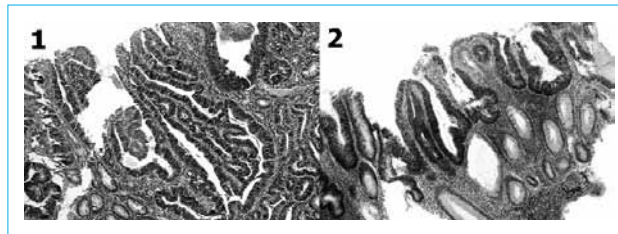


Рис. 3. Морфологическая картина при раннем раке толстой кишки.

1 — темноклеточная высокодифференцированная аденокарцинома в гиперпластическом полипе (плоское образование) с глубокой инвазией в подслизистый слой (более 1 мм), окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; 2 — слизистая оболочка толстой кишки (плоское образование) с малигнизацией эпителия желез без инвазии в подслизистый слой, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Местного рецидива или признаков метастазирования после эндоскопического удаления образований в сроки наблюдения от 3 до 36 мес не отмечено.

Обсуждение результатов исследования

Возможность эндоскопического лечения раннего рака толстой кишки дискутируется уже давно. Риск метастазирования в лимфатические узлы при инвазивном РКР составляет, по крайней мере, 9–16% [2, 15].

Важным этапом ведения пациентов с РКР является предоперационная оценка глубины инвазии. Инвазивный рисунок кишечных ямок (V тип) по нашим данным обладал недостаточной чувствительностью (хотя и высокой специфичностью) в дифференциальной диагностике между опухолями с поверхностной или отсутствующей и глубокой инвазией. Полученные показатели чувствительности и специфичности метода несколько ниже приводимых в литературе (85,6 и 99,4% соответственно) [10], что, по-видимому, объясняется определением нами рисунка кишечных ямок без использования магнификационной эндоскопии. Кроме того, считается, что диагностическая ценность этой методики ниже при образованиях на ножке [5], которые в проведенном исследовании составили 23,9% всех опухолей.

Отсутствие лифтинга опухоли в ответ на подслизистое введение жидкости позволило с высокой надежностью дифференцировать образования с глубокой и поверхностной/отсутствующей инвазией. В литературе приводятся различные данные о чувствительности и специфичности этого симптома — от 61,5 и 98,4% [8] до 100% [6]. При условии исключения ситуаций с предсказуемым фиброзом в подслизистом слое (воспалительные заболевания кишечника, рецидив после попытки удаления и предшествующая множественная биопсия) указан-

ный симптом может быть использован для дифференцировки глубины опухолевой инвазии.

Одним из способов установления глубины инвазии опухоли является ЭУЗИ. Поскольку в данной работе этот вид исследования выполнялся только у 22 пациентов, мы считаем преждевременным делать выводы о степени его эффективности при подозрении на ранний рак толстой кишки.

Непременным условием проведения диагностических и лечебных вмешательств при подозрении на РКР является «идеальная» подготовка кишечника, т. е. состояние, когда его содержимое либо полностью отсутствует, либо представлено небольшим количеством легко удаляемой жидкости. Кроме того, необходимость четкой визуализации границ образования и определения типа кишечных ямок делает крайне нежелательными реактивные воспалительные изменения слизистой оболочки толстой кишки, возникающие при некоторых видах подготовки к исследованию (клизмы, прием касторового масла и ряд других).

Применяя макрогол 4000 (фортранс), нам удалось достичь хорошей визуализации образования и избежать явлений реактивной колопатии, связанных с подготовительными мероприятиями. Качество подготовки кишечника позволило выполнить планируемые диагностические и лечебные процедуры всем 46 пациентам. Использование схемы применения препарата в два этапа (2 и 2 л или 3 и 1 л) делало его прием более комфортным и повышало процент лиц с «идеальным» качеством подготовки перед скрининговой колоноскопией.

С целью выбора критериев радикального эндоскопического удаления ранних новообразований толстой кишки был проведен анализ доступной литературы. За последние 10 лет опубликована серия работ, посвященные риску их метастазирования. Так, основным критерием полноты местного удаления новообразования считается расстояние от границы резекции до края опухоли. Существует мнение о необходимом минимальном расстоянии в 2 мм [17], 1 мм [1] или просто отсутствие опухолевых клеток по границе коагуляционного повреждения тканей [16]. Н. Ueno и

соавт. не наблюдали ни одного случая рецидива или неполного местного удаления у пациентов без опухолевых клеток по линии резекции [16]. Причем в 33 наблюдениях (19 — хирургическое и 14 — эндоскопическое лечение) расстояние между краем опухоли и коагуляционным струпом было менее 1 мм.

Низкая дифференцировка опухоли служит независимым фактором риска метастазирования в лимфатические узлы и гематогенной диссеминации [9, 13, 15, 16, 19]. Сосудистая инвазия (в венозные и лимфатические сосуды) также может привести к возникновению метастазов в лимфатических узлах [2, 15, 16, 18]. Отсевы опухоли — это независимый фактор опасности поражения лимфатических узлов не только при раннем, но и распространенном РКР [11, 12, 15, 19].

Н. Ueno и соавт. сообщают об отсутствии метастазов в лимфатические узлы при инвазии в подслизистый слой глубиной до 500 мкм и шириной до 2000 мкм [16]. Однако по другим данным даже у больных с такой минимальной степенью инвазии могут наблюдаться регионарные метастазы [14]. По результатам одной из наиболее крупных работ на эту тему при опухолях на широком основании с глубиной инвазии менее 1000 мкм, а на ножке — до 3000 мкм метастазов в лимфатические узлы не наблюдалось независимо от наличия или отсутствия других факторов риска [7].

При соблюдении приведенных выше критериев радикальности в настоящем исследовании не было отмечено ни одного случая местного рецидива или метастатического поражения после эндоскопического удаления раннего злокачественного образования.

Выводы

Эндоскопическое удаление ранних опухолей толстой кишки является эффективным и безопасным методом лечения данной патологии при условии строгого соблюдения критериев радикальности.

Список литературы

1. Cooper H.S., Deppisch L.M., Gourley W.K. et al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinicopathologic correlations // *Gastroenterology*. — 1995. — Vol. 108. — P. 1657–1665.
2. Egashira U., Yoshida T., Hirata I. et al. Analysis of pathological risk factors for lymph node metastasis of submucosal invasive colon cancer // *Mod. Pathol.* — 2004. — Vol. 17. — P. 503–511.
3. Endoscopic Classification Review Group. Update on the Paris Classification of Superficial Neoplastic Lesions in the Digestive // *Endoscopy*. — 2005. — Vol. 37, N 6. — P. 570–578.
4. Haggit R.C., Glotzbach R.E., Soffer E.E., Wruble L.D. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in

adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy // *Gastroenterology*. — 1995. — Vol. 89. — P. 328–336.

5. Ikehara H., Saito Y., Matsuda T. et al. Diagnosis of depth of invasion for early colorectal cancer using magnifying colonoscopy // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 25, N 5. — P. 905–912.
6. Kato H., Haga S., Endo S. et al. Lifting of lesions during endoscopic mucosal resection (EMR) of early colorectal cancer: implications for the assessment of respectability // *Endoscopy*. — 2001. — Vol. 33, N 7. — P. 568–573.
7. Kitajima K., Fujimori T., Fujii S. Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study // *J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 39. — P. 534–543.

8. *Kobayashi N., Saito Y., Sano Y. et al.* Determining the treatment strategy for colorectal neoplastic lesions: endoscopic assessment or the non-lifting sign for diagnosing invasion depth? // *Endoscopy*. — 2007. — Vol. 39, N 8. — P. 701–705.
9. *Masaki T., Muto T.* Predictive value of histology at the invasive margin in the prognosis of early invasive colorectal carcinoma // *J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 35, N 3. — P. 195–200.
10. *Matsuda T., Fujii T., Saito Y. et al.* Efficacy of the invasive/non-invasive pattern by magnifying chromoendoscopy to estimate the depth of invasion of early colorectal neoplasms // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103, N 11. — P. 2700–2706.
11. *Okuyama T., Oya M., Ishikawa H.* Budding as a risk factor for lymph node metastasis in pT1 or pT2 well-differentiated colorectal adenocarcinoma // *Dis. Colon Rectum*. — 2002. — Vol. 45. — P. 628–634.
12. *Shimomura T., Ishiguro S., Konishi H. et al.* New indication for endoscopic treatment of colorectal carcinoma with submucosal invasion // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2004. — Vol. 19, N 1. — P. 48–55.
13. *Tanaka S. et al.* Conditions of curability after endoscopic resection for colorectal carcinoma with submucosally massive invasion // *Oncol. Rep.* — 2000. — Vol. 7, N 4. — P. 783–788.
14. *Tanaka S., Haruma K., Oh-E H. et al.* Endoscopic treatment of submucosal invasive colorectal carcinoma with special reference to risk factors for lymph node metastasis // *J. Gastroenterol.* — 1995. — Vol. 30, N 6. — P. 710–717.
15. *Tateishi Y., Nakanishi Y., Taniguchi H. et al.* Pathological prognostic factors predicting lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal carcinoma // *Mod. Pathol.* — 2010. — Vol. 23, N 8. — P. 1068–1072.
16. *Ueno H., Mochezuki H., Hashiguchi U. et al.* Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma // *Gastroenterology*. — 2004. — Vol. 127. — P. 385–394.
17. *Williams B., Saunderson B.P.* The rationale for current practice in the management of malignant colonic polyps // *Endoscopy*. — 1993. — Vol. 25, N 7. — P. 469–474.
18. *Yamamoto S., Watanabe M., Hasegawa H. et al.* The risk of lymph node metastasis in T1 colorectal carcinoma // *Hepatogastroenterology*. — 2004. — Vol. 51. — P. 998–1000.
19. *Yamauchi H., Togashi K., Kawamura Y.J. et al.* Pathological predictors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer // *Surg. Today*. — 2008. — Vol. 38, N 10. — P. 905–910.