УДК:616.22-006-079.4

МЕТОДЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ СОСТОЯНИЙ И ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОРТАНИ

А. Л. Найден, Т. Л. Остринская, В. А. Куква

METHODS OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PRECANCER DESEASES AND CANCER OF LARYNX

A. L. Naydyon, T. L. Ostrinskaya, V. A. Kukva

СПб ГУЗ Городской клинический онкологический диспансер
(Гл. врач – Г. М. Манихас)

В статье представлены современные подходы к возможностям дифференциальной диагностики предопухолевых состояний и опухолевых заболеваний гортани, которые являются основополагающими для формирования адекватных групп повышенного онкологического риска. Своевременная эндоскопическая диагностика начальных злокачественных изменений в слизистой оболочке гортани позволяет улучшить отдаленные результаты и качество жизни больных за счет расширения показаний для органосберегающих методов лечения.

Ключевые слова: предопухолевые состояния, рак гортани, эндоскопическая диагностика.
Библиография: 8 источников.

The modern approaches to differential diagnosis of precancerous changes and early cancer of the larynx for scanning groups at high risk of cancer have been presented. Accurate endoscopic diagnosis of initial neoplastic changes in laryngeal mucosa allows long-term treatment results and life quality of laryngeal cancer patients to be improved by extension of indications for organ-conserving treatment.

Key words: precancer, laryngeal cancer, endoscopic diagnosis.
Bibliography: 8 sources.

В общей структуре онкологической патологии рак гортани стоит на 9-м месте, что составляет до 7% всех злокачественных опухолей и до 70% всех опухолей дыхательных путей. В онкопатологии ЛОРорганов рак гортани встречается наиболее часто, особенно среди лиц мужского пола.

Несмотря на относительную простоту, доступность осмотра гортани в условиях современного развития эндоскопической техники, диагностические ошибки как на догоспитальном этапе, так и у госпитализированных пациентов составляют от 30 до 35%.

Таким образом, около $^{2}/_{3}$ больных поступает на лечение с III и IV стадиями заболевания, тогда как рак I стадии и рак in situ выявляются гораздо реже (24 и 6% соответственно). Это связано в первую очередь с недостаточной онкологической настороженностью, отсутствием четкого алгоритма ведения больных у врачей-терапевтов и -оториноларингологов общей лечебной сети. Ошибочная диагностическая тактика приводит к длительному (от 2 до 8 мес.) неадекватному ведению больных с предраком и раком гортани, применению необоснованных методов лечения (противовоспалительного, противоаллергического, физиотерапевтического) до развития в большинстве случаев классической клинической картины рака гортани.

Однако необходимо учитывать, что у 20–25% пациентов заболевание протекает бессимптомно и, следовательно, выявление у данной категории больных процессов, относящихся к облигатному предраку, позволит отнести их в группу повышенного онкологического риска и проводить за ними динамическое наблюдение.

На рис. 1 приведена диаграмма распределения заболеваний, маскирующих злокачественный процесс в гортани, по частоте встречаемости .

Как известно, злокачественный процесс не возникает в неизмененном эпителии, его развитию предшествует ряд последовательных трансформаций эпителиальных клеток слизистой оболочки, что также справедливо и для рака гортани. Под термином «предраковые заболевания» понимают такой патологический процесс, который обуславливает готовность тканей к злокачественной трансформации.

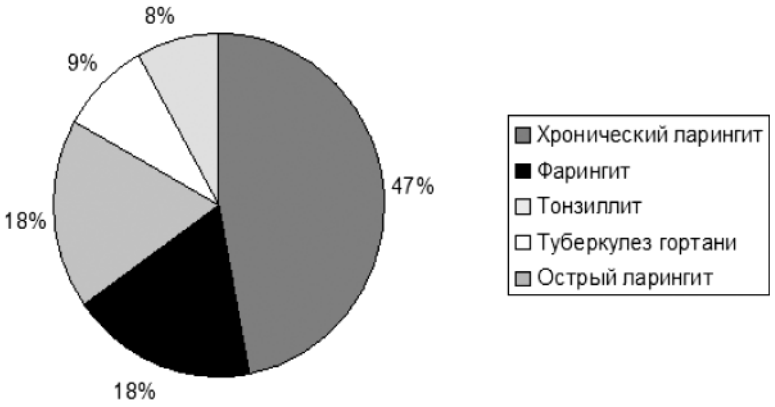

Рис. 1. *Диаграмма распределения заболеваний, маскирующих рак гортани, по частоте встречаемости.*

Согласно классификации ВОЗ (2003) выделяют облигатный (с высокой вероятностью озлокачествления) и факультативный (с малой вероятностью злокачественного перерождения) предраки. Нозологические формы облигатного и факультативного предраков представлены на рис. 2.

Длительное время к процессам с высокой вероятностью злокачественной трансформации также относили единичные и множественные папилломы, однако в настоящее время нет убедительных данных о степени риска развития злокачественного новообразования на фоне папилломатоза (рис. 2).

Таким образом, в основе возникновения предрака и рака гортани лежит длительное существование хронических воспалительных процессов, индуцированных и поддерживаемых комплексным воздействием ряда этиологических начал и, прежде всего, патогенной микрофлоры, а также повреждающих факторов внешней среды (рис. 2).

В успехе лечения, увеличении продолжительности и качества жизни больных раком гортани ведущая роль принадлежит возможности выявления опухолевого процесса на ранней стадии за счет визуализации минимально измененных участков слизистой оболочки органа с правильной интерпретацией полученных диагностических данных и достоверной морфологической верификацией процесса. Это позволит шире применять органосберегающие методы лечения, вплоть до предотвращения злокачественной трансформации [7].

Значимость каждого из перечисленных предраковых заболеваний легко можно оценить по частоте их встречаемости и малигнизации (рис. 3).

В современной онкоморфологии выделяют два пути реализации злокачественной трансформации предопухолевых изменений гортани. Первый вариант характеризуется последовательным переходом нормальной слизистой оболочки в гиперплазированную, затем в ороговевающий эпителий, иногда с атипией, дисплазию I и III степеней тяжести, потом во вну-

Рис. 2. *Формы предраковых заболеваний гортани и факторы риска их развития.*

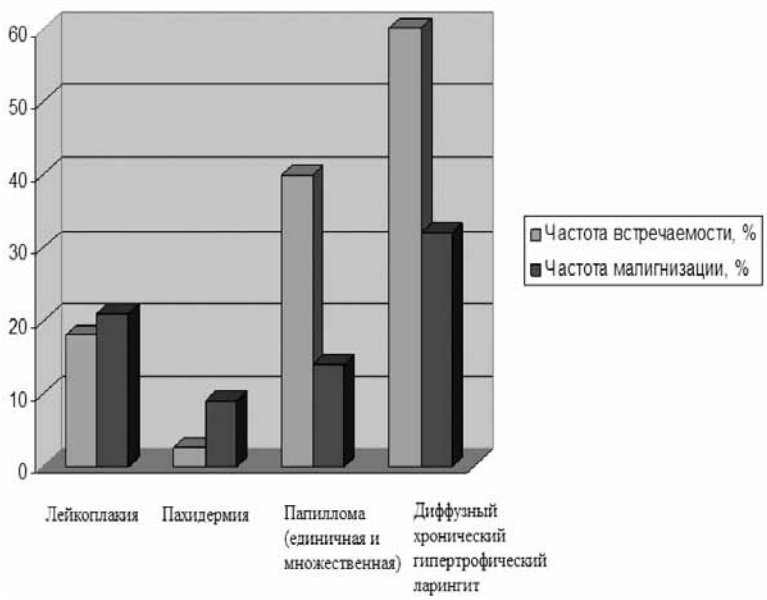

Рис. 3. *Диаграмма распределения предраковых состояний гортани по частоте их встречаемости и малигнизации.*

триэпителиальный рак и на конечной стадии – в инвазивный рак. Второе направление – когда нормальная слизистая оболочка, минуя ряд стадий патологической трансформации, сразу модифицируется в кератоз с атипией и затем в инвазивный рак гортани. По классификации ВОЗ, диспластические изменения гортани делят на несколько стадий в зависимости от тактики ведения пациентов. Так, I степень диспластического процесса считается процессом обратимым при устранении факторов, ее вызвавших, дисплазия II и III степеней требует динамического контроля и специального лечения.

В современной онкологии основными методами визуализации гортани являются фиброларингоскопия (ФЛС), ФЛС с увеличением, ларингостробоскопия и флюоресцентная диагностика (ФД) [2].

Фиброларингоскопия – основной метод исследования и доступна для любого учреждения, позволяющий не только детально визуализировать все структуры гортани, оценить функциональные возможности, но и произвести забор материала для комплексного морфологического исследования.

Использование жесткой оптической системы, увеличивающей изображение, позволяет проводить так называемую микроларингоскопию и эндоларингеальные хирургические вмешательства. Оптические системы с направленным в разные стороны полем зрения позволяют осмотреть недоступные при других методах исследования отделы гортани и получить пространственное представление о характере и распространенности патологического процесса [6].

Освещение слизистой оболочки гортани световым пучком с узким спектром и определенной длиной волны, так называемая ларингоскопия в режиме NBI, позволяет визуализировать капиллярный рисунок слизистой оболочки гортани и добиться детализации ее архитектоники. На основании полученных данных можно дифференцировать рак гортани от фоновых заболеваний, уточнять границы опухолевого поражения, осуществлять прицельную биопсию подозрительных участков [4].

Принцип ларингостробоскопии состоит в визуализации голосовых складок во время фонации, что позволяет оценить.

1. Наличие или отсутствие фонаторных колебаний;
2. Равномерность их по амплитуде и частоте;
3. Характер смыкания складок (полное, неполное);
4. Характер колебаний (энергичный, напряженный, ослабленный, вялый);
5. Форму голосовой щели при неполном смыкании;
6. Наличие или отсутствие смещения слизистой оболочки по краю голосовой складки.

Подозревать злокачественный процесс в гортани по данным ларингостробоскопии позволяет обнаружение следующих признаков:

– отсутствие смещения слизистой оболочки по краю голосовой складки или на ее ограниченном участке;

– наличие экзофитной опухоли с широким основанием (при анализе неподвижного изображения);

– ограничение подвижности голосовой связки;

– нарушение вибрации голосовых складок (что особенно важно для ранней диагностики) [3].

Качественные и количественные характеристики кровотока в сосудах гортани, полученные с помощью реовазографии, могут служить дополнительным критерием для уточнения и дифференциальной диагностики облигатного предрака и рака гортани.

Однако участки злокачественной трансформации в слизистой оболочке на фоне исходных изменений невозможно визуально дифференцировать при эндоскопическом исследовании, поэтому выполнение полноценной и адекватной биопсии для комплексного морфологического анализа материала является необходимым условием для своевременной диагностики предопухолевых процессов и раннего рака гортани (золотой стандарт диагностики).

Очевидно, что все перечисленные методы позволяют обнаруживать уже сформированный патологический очаг с клиническими проявлениями заболевания той или иной степени. Развитие молекулярной биологии и генетики привело к более ясному пониманию механизмов малигнизации клетки и возникновения неоплазий. Современные подходы в фундаментальной онкологии базируются на изучении маркеров опухолевого роста, рецидивирования, метастазирования злокачественного процесса, что позволяет заподозрить рак на доклиническом этапе развития заболевания. Неспецифические и специфические маркеры рака способны работать на ранней стадии онкогенеза, уже при формировании диспластических изменений слизистой оболочки [1].

Экспрессия белковых продуктов генов, контролирующих процессы пролиферации и апоптоза, может отражать индивидуальные особенности развития фонового процесса и служить своеобразным маркером морфологических особенностей и прогноза злокачественного процесса. Уже при формировании диспластических изменений определение маркеров позволяет формировать группы повышенного онкологического риска, опережая критерии морфологической диагностики.

Современное состояние проблемы таково, что удельный вес эндоскопических методов в диагностике предопухолевых состояний и рака гортани преобладает по сравнению с методами маркерной диагностики.

Цель исследования. Определение ценности эндоскопического метода в группе больных, представляющих трудности в отношении дифференциальной диагностики предраковых состояний и рака гортани. Для этого были сформулированы следующие задачи:

– определить возможности ФЛС «в белом свете», ее чувствительность и специфичность;

– выделить дифференциально-диагностические критерии малигнизации предраковых состояний при ФЛС;

– определить возможности ФД в сравнении с рутинным эндоскопическим методом.

Пациенты и методы. В ЛОР-отделении Санкт-Петербургского городского клинического онкологического диспансера (СПбГКОД) были отобраны 77 пациентов, представляющих сложность в дифференциально-диагностическом отношении. Иными словами, вопрос ставился так: «Ранняя стадия рака или предрак?» По данным морфологического исследования были верифицированы следующие формы заболеваний гортани: лейкоплакия и лейкокератоз составили 10%, пахидермия – 3%, ХГЛ – 23%, папилломатоз гортани и контактная фиброма – по 3%, интубационная гранулема – 1%. Рак на стадии Т1 и Т2 был верифицирован в 53% случаев, рак in situ – в 4%.

Используя собственные данные, а также материалы различных публикаций, мы суммировали критерии дифференциальной диагностики малигнизированных предраковых процессов гортани. К ним относятся:

– зернистость и шероховатость с/о, отсутствие ее блеска;

– чрезмерный кератоз, папиллярная гиперплазия;

– атипия формы сосудов, их деформация, хаотичное расположение, извитость;

– контактная кровоточивость;

– нарушение целостности эпителия

– инфильтрация и/или нарушение целостности слизистой оболочки, прилежащей к основанию папилломы.

Учитывая все перечисленные критерии, эндоскопически удается выявлять облигатные формы предрака гортани с различной степенью дисплазии эпителия. В частности, в СПб ГКОД в рамках данной работы выявлено несколько случаев дисплазии на фоне перечисленных выше предраковых состояний гортани (лейкокератоз, лейкоплакия и пр.), что принципиально важно для принятия решения о тактике ведения пациента. I (легкая) степень дисплазии подразумевает обратимость процесса и требует скорейшего устранения спровоцировавших факторов. Тогда как обнаружение II (средней) и III (тяжелой) степеней требует динамического морфологического контроля и специфического лечения.

В большинстве случаев дифференциальная диагностика доброкачественных опухолей и рака гортани с использованием уже перечисленных критериев не вызывает трудностей. Однако возможны и спорные ситуации, обусловливающие сравнительно небольшой процент ложноположительных и ложноотрицательных результатов ФЛС.

Особый интерес представляют случаи малигнизации фоновых процессов в гортани, в частности папилломатоза гортани. Основной эндоскопический критерий – инфильтрация тканей. При этом в литературе имеются данные о том, что эндоскопическая диагностика значительно снижает вероятность установления ошибочного диагноза.

Многочисленные работы по сравнительной оценке разных методов диагностики обычно основываются на двух основных характеристиках метода – чувствительности и специфичности. Чувствительность метода – это вероятность получения с его помощью истинно положительного результата, специфичность метода – вероятность получения истинно отрицательного результата. Кроме истинно положительных и истинно отрицательных, результаты исследования могут быть ложноположительными и ложноотрицательными. Чем больше истинных результатов дает метод, тем больше его «диагностическая эффективность», или точность.

По нашим данным, чувствительность эндоскопического метода в диагностике рака гортани составила 93,2%, а специфичность – 81,8%.

Принцип аутофлюоресцентной эндоскопии (АФЭ) состоит в облучении исследуемого участка светом в полосе поглощения эндогенных флюорохромов. С учетом того что интенсивность флюоресценции пропорциональна концентрации флюорохромов в данной точке и зависит от кровенаполнения, толщины эпителия и т. д., регистрация снижения флюоресценции означает наличие патологически измененной ткани. Поэтому регистрируемое синее свечение в области наибольших изменений, выявленных при ФЛС, позволяет с высокой вероятностью подозревать злокачественное поражение.

Использование АФЭ позволяет определить границы и распространенность процесса, выбрать оптимальный размер участка для биопсии и проводить дифференциальную диагностику фоновых заболеваний и рака гортани.

Итак, метод ФД отличается неинвазивностью, достаточной простотой, невысокой стоимостью, не требует больших временных затрат и может сочетаться с фотодинамической терапией [4]. А применение его в совокупности с традиционной ФЛС в белом свете достоверно повышает чувствительность и специфичность диагностики предраковых состояний и раковых заболеваний гортани (по данным разных авторов, на 40 и 20% соответственно) [8].

Аутофлюоресцентная эндоскопия с применением фотосенсибилизаторов, избирательно накапливающихся в опухолевых тканях, представляет собой перспективную методику для выявления патологического процесса уже на раннем, доклиническом этапе его развития. Наиболее прогрессивными для развития ФД представляются фотосенсибилизаторы, возбуждаемые и флюоресцирующие в красном или, что более предпочтительно, в ближнем инфракрасном диапазоне, что позволяет контролировать флюоресценцию из более глубоких слоев биологической ткани.

Выводы

Комплексная диагностика рака гортани на ранних стадиях, а также предраковых состояний чрезвычайно важна, так как открывает возможности для своевременного назначения органосберегающих методов лечения с наилучшими отдаленными результатами.

Современные технологии эндоскопического исследования в белом свете обладают высокими показателями чувствительности и специфичности.

Сочетанное применение аутофлюоресцентной методики позволяет увеличить диагностическую ценность эндоскопического метода.

Применение методов лабораторной диагностики, в том числе определения онкомаркеров, показателей иммунитета, на современном этапе остается полем для исследований.

С учетом представленных данных врачи первичного амбулаторного звена должны своевременно выявлять рассматриваемый контингент больных и направлять их в структуру онкологической службы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Осипов В. Д. Роль неспецифических опухолевых маркеров и клинико-морфологических показателей в диагностике и лечении предрака и раннего рака гортани: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Томск, 2006. – 40 с.
2. Рекомендации: современные методы диагностики и лечения рака гортани// Сибирский онколог. журн. – 2009. – № 5. – С. 83–86.
3. Унгиадзе Г. В., Поддубный Б. К., Концевая А. Ю. Эндоларингеальная диагностика и лечение предраковых заболеваний и рака гортани // Современная онкология. – 2005. – № 3. – С. 122–125.
4. Унгиадзе Г. В., Вакурова Е. С. Эндоскопическая диагностика раннего рака гортани // Сибирский онколог. журн. – 2010. – Прил. № 2. – С. 49–50.
5. Фиброэндоларингеальная флуоресцентная диагностика и хирургия рака гортани / В. В. Соколов [и др.] // Там же. – 2006. – Прил. № 1. – С. 121.
6. Черемисина О. В., Чойнзонов Е. Л. Возможности эндоскопической диагностики предопухолевых заболеваний и рака гортани в современной онкологии // Там же. – 2007. – № 3. – С. 5–9.
7. Эндоскопическая лазерная хирургия предопухолевых заболеваний гортани / Б. К. Поддубный [и др.] // Современная онкология. – 2005. – № 3. – С. 122–125.
8. R. Saetti [et al.] Efficacy of autofluoroscence videoendoscopy in the diagnosis of laryngeal lesions// Acta otorhinolaryngologica Italica. – 2007. – Vol. 27 (4). – P. 181–185.

Найден Алексей Леонидович – врач-онколог Санкт-Петербургского городского клинического онкологического диспансера. 197022, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, д. 3/5, тел.: 8-911-909-66-29, e-mail: kazimir_gizm@mail.ru; **Остринская** Татьяна Леонидовна – врач-онколог Санкт-Петербургского городского клинического онкологического диспансера. 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56, тел.: 8-906-251-46-60, e-mail: tatyanaostrinskaya@yandex.ru; **Куква** Валерия Александровна – врач-эндоскопист Санкт-Петербургского городского клинического онкологического диспансера. 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56, тел.: 8-921-397-25-59, e-mail: KuckVallery2008@yandex.ru