
ЛЕКЦИИ

УДК 616.22–006.6–034.6–072.1

ВОЗМОЖНОСТИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И РАКА ГОРТАНИ В СОВРЕМЕННОЙ ОНКОЛОГИИ

О.В. Черемисина, Е.Л. Чойнзонов

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»

В статье представлены современные подходы к возможностям эндоскопической диагностики предопухолевых изменений и раннего рака гортани, которые являются основополагающими для формирования адекватных групп повышенного онкологического риска. Своевременная 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 заболевания, ранний рак гортани, эндоскопическая диагностика.

POTENTIALS OF ENDOSCOPIC DIAGNOSIS OF PRECANCER DISEASES AND CANCER OF THE LARYNX

O.V. Cheremisina, E.L. Choinzonov

Cancer Research Institute, Tomsk Scientific Center, SB RAMS

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

Key words: precancer, early laryngeal cancer, endoscopic diagnosis.

В успехе лечения, увеличения 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. В общей структуре онкологической патологии рак гортани составляет 2–4 % и занимает 9-е место, а в структуре заболеваемости мужского населения – 4-е место (Пачес А.И., 2000; Аксель Е.М., 2004; Martinez B.R. et al., 2000).

Несмотря на относительную доступность, простоту осмотра гортани в условиях совре-

менного развития эндоскопической техники, диагностические ошибки на догоспитальном этапе продолжают составлять 30–35 %, а у госпитализированных пациентов 22,4–35 %. Таким образом, рак *in situ* выявляется только в 2,3–6 % случаев, I стадия процесса – в 23,9 %, а III–IV стадии заболевания составляют 55–60 % от первично выявленных опухолей гортани. Это связано, в первую очередь, с отсутствием онкологической настороженности, должных диагностических навыков и четкого алгоритма ведения больных в общей лечебной сети у врачей-терапевтов и оториноларингологов. Ошибочная диагностическая тактика приводит к длительному (от 2 до 8 мес) неадекватному ведению больных с предраком и ранним раком гортани, проведению у них не-

адекватного лечения (противовоспалительного, антиаллергического, физиотерапевтического), до развития в большинстве случаев классической клинической картины рака гортани. Однако необходимо учитывать, что у 30–35 % больных 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 динамический контроль (Кицманюк З.Д. с соавт., 1998; Пачес А.И., 2000;).

Известно, что злокачественный процесс не возникает в неизмененном эпителии, его развитию предшествует ряд последовательных трансформаций эпителиальных клеток слизистой оболочки, что наглядно показано и для рака гортани. В настоящее время в онкологии окончательно сформировалось понятие – предраковые заболевания, под этим термином понимают такой патологический процесс, который обуславливает готовность ткани к злокачественной трансформации. Согласно классификации ВОЗ (2003) выделяют облигатный (с высокой вероятностью озлокачествления) и факультативный (с малой вероятностью злокачественного перерождения) предраки. По представленной классификации к облигатному предраку гортани относят хронический гиперпластический ларингит, лейкоплакию, лейкокератоз и пахидермию. К факультативному – контактную фиброму, рубцовый процесс после ожогов и хронических специфических инфекций, таких как туберкулез, сифилис, склерома. 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 (Василенко Ю.С. с соавт., 1999; Демченко Е.В., 2003; Ушаков В.С. с соавт., 2003).

Возникновение предраковых заболеваний и раннего рака гортани тесно связано с длительным существованием хронических воспалительных процессов, индуцированных и поддерживаемых комплексным воздействием ряда этиологических начал и, прежде всего патогенной микрофлоры, а также повреждаю-

щих факторов внешней среды. Первое место среди фоновых предраковых состояний однозначно принадлежит хроническому гиперпластическому процессу (Шенталь В.В., 1997; Чумаков Ф.И. с соавт., 2002; Шварцбурд П.М., 2006). Отличительной чертой хронического гиперпластического ларингита (ХГЛ) является многообразие клинических и эндоскопических форм его проявлений. Классическая картина ХГЛ характеризуется отеком и утолщением слизистой оболочки гортани, которая приобретает интенсивно-розовую или синюшную окраску, покровный эпителий имеет тусклый, непрозрачный вид. Кроме того, выделяют следующие клинко-эндоскопические варианты ХГЛ: диффузный и ограниченный ларингит, пролапс слизистой оболочки гортанных желудочков, хронический воспалительный отек голосовых складок. В популяции частота встречаемости ХГЛ варьирует в широких пределах, составляя 30–65 %, большинство исследователей приводят показатель, равный 60 %. Данные по малигнизации также имеют широкий диапазон – от 2,9 % до 35%, достигая даже 60 % (Чумаков Ф.И. с соавт., 2002; Осипова В.Д., 2006). М.Г. Барадулина (1980) сообщает о 16,2 % случаев предшества ХГЛ раку гортани. Сроки развития злокачественного процесса в гортани на фоне гиперпластического ларингита составляют от 6 мес до 7 лет.

Следующими по частоте встречаемости среди предраковых заболеваний гортани являются лейкоплакия и пахидермия. Последняя, как правило, представлена наростами с неровными, зазубренными краями, серого цвета и четко ограничена от окружающей слизистой оболочки. Лейкоплакия представляет собой ограниченное, продолговатое белое пятно, с неровной поверхностью, без сосудистого рисунка, не возвышающееся над слизистой оболочкой («толстое пятно белой краски»), плотно спаянное с подлежащей тканью. Ряд авторов (Краевский И.А. с соавт., 1979; Барсук В.П., Ольшанский В.О. с соавт., 2002) объединяют понятия лейкоплакия и пахидермия как общий патологический процесс – дискератозы, так как с морфологической точки зрения это единый процесс, основу которого составляет усиленная пролиферация многослойного плоского эпителия. Другие (Чума-

ков Ф.И., Барадулина М.Г., 1980, 1982) считают эти процессы самостоятельными. В связи с этим представляет большие трудности выявление частоты встречаемости и малигнизации пахидермии и лейкоплакии в самостоятельном варианте. Так, по данным М.Г. Барадулиной (1980), пахидермия наблюдается в 2,8 % случаев, а озлокачивается – в 1,4 %, А.И. Пачес (2002) описывал возникновение рака на фоне пахидермии в 16,6 % случаев, в сроки от 1 года до 4 лет. Лейкоплакия, по данным различных авторов, встречается в 15,7–20,5 % случаев, ее малигнизация наблюдается в 8–35 % случаев, в сроки от 9 мес до 9 лет. Лейкоплакию с дисплазией эпителия I–II степени следует рассматривать как факультативный, а с дисплазией III степени – как облигатный предрак.

Причиной образования эпителиальной папилломы является инфицирование папилломовирусом человека, в большинстве случаев 6 или 11 типов. Папилломатоз гортани или единичные папилломы – фиброэпителиальные опухоли – встречаются в 40 % случаев. Различают твердые и мягкие папилломы, первые развиваются на слизистой оболочке покрытой многослойным плоским эпителием и представлены одиночными мелkobугристыми образованиями, бледно-серого цвета с белесоватым налетом, напоминающими цветную капусту, при этом окружающая слизистая оболочка не изменена. Мягкие папилломы обычно возникают на слизистой оболочке, выстланной мерцательным эпителием, и имеют вид гроздевидных образований темно-красного цвета. Папилломатоз гортани, как правило, представлен множественными, мелkobугристыми разрастаниями, которые сливаются между собой и покрыты плотным белым налетом. Малигнизируются папилломы в 8–15 % случаев, по некоторым данным, – до 20%, в сроки от 1 года до 10 лет (Триантафилиди И.Г., 1992; Василенко Ю.С. с соавт., 1999; Пачес А.И. с соавт., 2000).

Системный подход при диагностической эндоскопии гортани и гортаноглотки требует многоэтапного ступенчатого осмотра этих областей верхних дыхательных путей. На первом этапе возможно проведение фиброларингоскопии и использование жесткой оптической системы, увеличивающей изображение, что позволяет

следующим этапом проводить микроларингоскопию и эндоларингеальную микрохирургию (Davis R.K., 1997; Werner J.A. 2006). Эти методы сегодня широко применяются во всем мире как методы рутинной диагностической и оперативной ларингологии. Микроларингоскопия создает предпосылки для точного распознавания и дифференциальной диагностики различных заболеваний гортани и гортаноглотки, метод хорошо зарекомендовал себя при выявлении предопухолевых состояний и злокачественных опухолей гортани на ранней стадии. 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. Все хронические процессы гортани имеют классическую эндоскопическую картину, которая не вызывает серьезных диагностических трудностей при фиброларингоскопии. Однако участки злокачественной трансформации в слизистой оболочке на фоне исходной папилломы, дискератоза или хронического ларингита практически 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.

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–III степени тяжести, потом во внутриэпителиальный 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 (2005) выделяют предопухолевые (диспластические) изменения гортани трех степеней:

- I (легкая) степень диспластического процесса считается процессом обратимым, при устранении агрессивных факторов, ее вызвавших;

- II (средняя) и III (тяжелая) степени дисплазии эпителия верхних дыхательных путей требуют динамического морфологического контроля и специального лечения.

Несмотря на большой мировой и отечественный опыт в оптико-инструментальном обследовании гортани до сих пор не существует единой эндоскопической классификации раннего ларингеального рака. Коллектив отечественных авторов выделяет ряд основных возможных его проявлений. Так, начальные стадии рака гортани могут иметь вид узелка, пятна на ограниченном участке слизистой, зернистости и шероховатости слизистой оболочки, лишенной блеска, атипичии формы сосудов в виде их деформации, беспорядочного расположения, извилистости, изъязвления эпителия, которые могут встречаться как в самостоятельном варианте, так и в комбинации. Возможны и другие неспецифические изменения на слизистой оболочке гортани, которые трудно при осмотре трактовать как ранний рак, что ведет к большому числу диагностических ошибок и развитию распространенных форм злокачественного процесса и несвоевременному его выявлению (Унгиадзе Г.В. с соавт., 2005; Werner J.A., 2006).

В современной онкологии основными методами диагностики рака гортани являются фиброларингоскопия (ФЛС), фиброларингоскопия с увеличением, флюоресцентная и маркерная диагностика. Фиброларингоскопия является основным методом исследования и доступна практически для любого лечебного учреждения, ФЛС позволяет не только детально визуализировать все структуры гортани, оценить функциональные возможности, но и провести забор материала для комплексного морфологического исследования.

Наиболее перспективным и показательным для изучения скрытых форм предрака и раннего рака гортани, безусловно, является метод эндоскопической флюоресцентной диагностики (ФД), чувствительность которого, по данным большинства ученых, существенно превышает возможности других методов (Чиссов В.И. с соавт., 2003; Соколов В.В. с соавт., 2003, 2005; Stockert J.C. et

al., 1996). В последние десятилетия ФД активно развивается как в нашей стране, так и за рубежом, благодаря активному внедрению в клиническую практику различных фотосенсибилизаторов, совершенствованию волоконной оптики и оптоэлектронной техники. Флюоресцентная диагностика с применением фотосенсибилизаторов, избирательно накапливающихся в опухолевых тканях, отличается простотой, непродолжительностью, невысокой стоимостью и неинвазивностью диагностической процедуры и может быть совмещена с терапевтическим лазерным воздействием (фотодинамическая терапия). Суть метода заключается в облучении исследуемого участка светом в полосе поглощения введенного в организм фотосенсибилизатора и контроле интенсивности флюоресценции, вызванной этим облучением. Как правило, интенсивность флюоресценции фотосенсибилизатора пропорциональна его концентрации в исследуемой точке. Поэтому, обнаружив участок с повышенной интенсивностью флюоресценции, можно предположить наличие патологического процесса уже на раннем, доклиническом этапе его развития.

Наиболее перспективными для флюоресцентной диагностики представляются фотосенсибилизаторы, возбуждаемые и флюоресцирующие в красном или, что более предпочтительно, ближнем инфракрасном диапазоне, что позволяет контролировать флюоресценцию из более глубоких слоев биологической ткани. Согласно результатам клинических исследований, начатых в США в 1990 г., для широкого применения метода ФД весьма перспективными являются препараты, селективно индуцирующие в анаплазированных и раковых клетках синтез эндогенных флуорохромов. По результатам испытаний LIFE System показано, что обычная ларингоскопия в белом свете детектирует в среднем около 40 % преинвазивного рака, то комбинация обычной и аутофлюоресцентной ларингоскопии чувствительность метода повышается до 90 %. Однако все вышеизложенные методы позволяют выявлять уже сформированный патологический очаг с клиническими проявлениями заболевания в той или иной степени (Lam S. et al., 2000; Kennedy T.C. et al., 2001).

Развитие молекулярной биологии и генетики привело к более ясному пониманию механиз-

мов малигнизации клетки и возникновения неоплазий. Экспрессия белковых продуктов генов, контролирующих процессы пролиферации и апоптоза, вовлеченных в патогенез злокачественного роста, может отражать индивидуальные особенности опухоли на разных этапах опухолевой прогрессии и служить своеобразным маркером клинических особенностей и прогноза злокачественного процесса. 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, значительно опережая критерии морфологической диагностики, они могут служить основанием для формирования групп повышенного онкологического риска. К числу таких неспецифических маркеров можно отнести макроглобулины: ассоциированный с беременностью альфа-2-гликопротеин и альфа-2-макроглобулин (Зорин Н.А. с соавт., 2004; Миль Е.М. с соавт., 2006; Осипов В.Д., 2006; Teknos T.N. et al., 2002; Petersen C.M. et al., 1993; Condon L.T. et al., 2002). Эти белки по своей природе и функциям являются ингибиторами протеиназ в организме человека и вовлекаются в патогенез злокачественных новообразований на всех его стадиях, начиная с ранних и заканчивая процессом диссеминации. Среди специфических маркеров опухолевого роста и опухолевой прогрессии в настоящее время рассматриваются отдельные типы вирусов папилломы человека (HPV). Установлено, что HPV является этиологическим фактором развития папилломы гортани. При изучении методом полимеразной цепной реакции плоскоклеточного рака гортани и папиллом гортани было выявлено наибольшая частота встречаемости HPV 6 и 11 типов по сравнению с 16/18 типами (Завалишина Л.Э. с соавт., 1999; Каримова Ф.С. с соавт., 2003; Ping Feng et al., 2000; Heissig B. et al., 2003).

Помимо этого, происходит активный поиск прогностических биохимических маркеров, которые могли бы позволить идентифицировать

пациентов с высоким риском возникновения метастазов и прогнозировать вероятность возникновения рецидивов. На роль таких факторов прогноза претендуют многие опухолеассоциированные протеазы. Представляется важным изучение и эндогенных ингибиторов протеаз, так как именно нарушение тонкого баланса протеаза/ингибитор приводит к активации протеолиза. Поэтому определение продукции протеаз и их ингибиторов позволяет получить представление о реальном состоянии опухолевой прогрессии. Деградация базальной мембраны и стромы – ключевой шаг, необходимый для начала процессов инвазивного роста и метастазирования. Многие опухоли имеют локально увеличенные уровни матриксных металлопротеаз (ММП), ферментов, способных разлагать любой белок матрикса, что позволяет многим исследователям связать их с инвазивным фенотипом опухоли (Charoenrat P.-O., 2001; Gu Z.D. et al., 2005).

Большинство ММП выделяется не раковыми клетками непосредственно, а клетками стромы вокруг опухоли. Поскольку в формировании опухоли важную роль играет стромальная окружающая среда, то ММП, изменяя ее, могут вносить вклад в развитие рака на начальных стадиях. Применительно к раку гортани большинство исследователей, изучающих роль ММП в развитии плоскоклеточных карцином головы и шеи, отдают предпочтение в качестве наиболее полезного маркера – ферменту ММП-9. Первые результаты исследований показывают, что ММП могут являться дополнительными критериями отбора пациентов с высоким прогностическим риском раннего прогрессирования заболевания (Culhacil N. et al., 2004; Gu Z.D. et al., 2005; Ruokolainen H. et al., 2004).

Таким образом, комплексная диагностика предраковых процессов и раннего рака гортани, включающая многокомпонентные и многоэтапные исследования, позволяет визуализировать, верифицировать диагноз и предположить пути дальнейшего развития имеющегося патологического процесса, а также провести выбор адекватной тактики ведения и лечения предопухолевых заболеваний и злокачественного процесса гортани.

Поступила 25.09.06