

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
"РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РЕНТГЕНОРАДИОЛОГИИ"
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

ГОЛОВЯХИНА Алла Владиславовна

**ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРФУЗИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ
ТОМОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЯЗЫКА,
РОТОГЛОТКИ, ГОРТАНОГЛОТКИ, ГОРТАНИ**

3.1.25. Лучевая диагностика

**ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Нуднов Николай Васильевич**

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ. Обзор литературы	14
1.1 Современное состояние эпидемиологии злокачественных новообразований головы и шеи	14
1.2 Этиопатогенез развития злокачественных новообразований органов голова и шеи.....	16
1.3 Химиолучевая терапия плоскоклеточного рака головы и шеи.....	18
1.4 Современные методы диагностики злокачественных новообразований головы и шеи	22
1.5 Физические принципы КТ-перфузии.....	28
1.6 Роль КТ-перфузии в диагностике злокачественных новообразований голова и шеи.....	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2.1 Дизайн научного исследования	40
2.2 Терапевтический режим лечения пациентов на этапе химиолучевого лечения	51
2.3 Методика проведения КТ-перфузии.....	51
2.4 Математическая модель для расчета количественных показателей КТ-перфузии	56
2.5 Методика постпроцессинговой обработки медицинских изображений.....	60

2.6	Методика статистического анализа результатов.....	64
ГЛАВА 3. ПРОВЕДЕНИЕ КТ-ПЕРФУЗИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ТКАНЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОМ ОПУХОЛЕВОМ ПОРАЖЕНИИ. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ		
3.1	Сравнительный анализ результатов КТ-перфузии пациентов на этапе первичного стадирования онкологического процесса	66
3.2	Сравнительный анализ результатов КТ-перфузии пациентов после химиолучевого лечения	74
3.3	Сравнительная характеристика цифровых показателей КТ-перфузии исследуемых групп пациентов.....	80
3.4	Корреляционный анализ показателей КТ-перфузии для идентификации плоскоклеточного рака головы и шеи.....	84
3.5	Оценка лучевой нагрузки при КТ-перфузии головы и шеи	87
3.6	Особенности применения КТ-перфузии для органов головы и шеи в клинической практике	88
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	90
	ВЫВОДЫ.....	100
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	101
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	102

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

18ФДГ-ПЭТ-КТ - позитронно-эмиссионная томография с использованием фтордезоксиглюкозы

ВПЧ – вирус папилломы человека

ДВИ (DWI) - диффузионно-взвешенное изображение

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЕМИАС – единая медицинская информационно-аналитическая система

ИКД – измеряемый коэффициент диффузии

КП – контрастный препарат

ИПК – интегральный показатель курения

КТ – компьютерная томография

КТ-перфузия – компьютерно-томографическая перфузия

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОЦК – объем циркулирующей крови

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РОД – разовая очаговая доза

СВП – среднее время прохождения

СОД – суммарная очаговая доза

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФЛС – фиброларингоскопия

ХЛТ – химиолучевое лечение

AF – скорость артериального кровотока

AUC – площадь под кривой

BV – общий объем крови

CD34 – маркера эндотелиальных клеток

DLP – dose length product

FE – проницаемость сосудистой стенки

HPV (ВПЧ) – human papillomavirus

HU – Hounsfield units

IVIM – внутривоксельное некогерентное движение

P – значение P (p-value)

ROI – зона интереса

RUSSCO – Российское общество клинической онкологии

SD – стандартное отклонение

SPSS – statistical package for the social sciences

TNM – (аббревиатура от tumor, nodus и metastasis) – международная классификация стадий злокачественных новообразований.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Лучевая диагностика злокачественных новообразований органов головы и шеи имеет определенные сложности из-за анатомо-топографических особенностей данной области.

В радиологии к «органам головы и шеи» относятся все анатомические структуры этой области за исключением центральной нервной системы, то есть головного и спинного мозга и связанных с ними сосудистых структур, и мозговых оболочек. Область головы и шеи включает в себя такие органы, как полость рта, носоглотка, ротоглотка, гортаноглотка, гортань, щитовидная железа, паращитовидные железы, придаточные пазухи носа и мягкие ткани шеи до уровня верхнего средостения.

Заболеваемость раком органов головы и шеи в мире продолжает неуклонно расти, занимая шестое место среди злокачественных новообразований в мире [Siegel R.L., Miller K.D., et al., 2022], и наблюдается в основном в возрасте 50-60 лет.

Плоскоклеточный рак представляет собой наиболее распространенную злокачественную опухоль органов головы и шеи [Yang D, Chen H, et al., 2024]. Являясь шестым по частоте злокачественным новообразованием в развитых странах и представляя около 2,4% всех злокачественных новообразований [Szafran D.A., Shams N.A., et al., 2024]. Заболеваемость раком головы и шеи в Российской Федерации занимает 10 место [Каприн А. Д., Старинский В. В. и др., 2023]. Несмотря на проводимые профилактические мероприятия, в России отмечается рост заболеваемости злокачественными новообразованиями органов головы и шеи среди всего населения при отсутствии динамики к снижению смертности [Белякова Е. Н., Брико Н. И. и др., 2021].

Отношение смертность/заболеваемость при раке слизистой оболочки рта и языка составляет 0,5–0,6 [Кропотов М. А., Яковлева Л. П. и др., 2022].

В течение многих лет причина возникновения злокачественных новообразований головы и шеи является темой обсуждений и многочисленных эпидемиологических исследований. Кроме возраста и пола существуют многочисленные факторы, ассоциированные с онкогенезом опухолей вышеуказанной локализации. Сегодня употребление алкоголя и курение табака остаются ведущими факторами риска для развития плоскоклеточной карциномы органов головы и шеи. Риск возникновения рака головы и шеи возрастает более чем в 20 раз у курильщиков, употребляющих ежедневно 20 сигарет. Причем ведущее значение имеет как непрерывность курения, так и количество выкуренных сигарет в день [Bayer O. et al., 2016]. По результатам опроса, 90% всех больных раком органов головы и шеи употребляли табачные изделия и алкоголь [T. Kroll et al., 2017].

В первую очередь, плоскоклеточная карцинома органов головы и шеи лечится хирургическим путем и/или лучевой терапией с химиотерапией или без нее в соответствии со стадией заболевания, т. е. согласно TNM - Международной классификацией злокачественных новообразований. При этом стратегия по сохранению органов с использованием одновременной химиолучевой терапии стала важным способом лечения местно-распространенного рака головы и шеи [Болотина Л. В., Владимирова Л. Ю., 2023].

По клиническим рекомендациям Минздрава России на сегодняшний день в набор инструментальных методов обследования пациентов с подозрением на рак головы и шеи включаются: эндоскопическое ЛОР-обследование (при необходимости), МРТ/КТ головы и шеи с контрастным усилением, УЗИ лимфатических узлов шеи, биопсия подозрительного лимфатического узла, КТ органов грудной клетки [Спирин Д. Н., Кобяков Г. Л., Черкарев В. А. и др., 2016].

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) является золотым стандартом в визуализации органов головы и шеи. Растущее технологическое развитие томографии с момента ее появления в 1998 году в виде мультисрезов позволило выполнять сканирование с более тонкими срезами и более высоким

разрешением, что дало возможность получать неограниченное количество форматов изображений, которые представляют собой увеличение видимости зоны поражения.

Помимо уже имеющихся методов в современной диагностике особый интерес представляет КТ-перфузия, позволяющая значительно повысить качество исследований в онкологических медицинских учреждениях.

КТ-перфузия может служить эффективным методом оценки васкуляризации опухоли. Все это представляет интерес, в том числе в оценке опухолей органов головы и шеи эффективным методом первичной оценки распространённости опухолевого поражения [H. W. Tan et al., 2019].

Клиническая интерпретация КТ-перфузии основана на качественном и количественном анализе перфузионных карт, которые позволяют провести оценку функциональных параметров опухолевой ткани, таких как тканевая перфузия, и могут дополнить анатомо-топографическую картину, полученную с использованием стандартной методики КТ.

В настоящее время КТ-перфузия злокачественных новообразований органов головы и шеи представлена в литературных источниках нешироко. Исследования выполнены на небольшом клиническом материале, поэтому результаты, представленные в них, могут служить лишь индикатором ценности этого метода визуализации [Lorenzo F., et al., 2010, Troeltzsch D. et al., 2020].

После проведенной лучевой терапии по данным КТ и МРТ бывает затруднительно отличить резидуальную опухолевую ткань от реактивных изменений. Поэтому актуален поиск диагностических критериев, позволяющих достоверно определять закономерные постлучевые повреждения органов головы и шеи [Долгушин М. В., Пронин И. Н. и др., 2008, Preda L. et al., 2014].

Анализ литературы и результаты собственных исследований подтверждают возможные преимущества КТ-перфузии в диагностике опухолей органов головы и шеи, особенно в контексте первичной оценки опухолевого процесса. Это послужило основанием для выбора темы настоящей исследовательской работы.

Цель исследования

Изучить возможности КТ-перфузии в диагностике плоскоклеточного рака органов головы и шеи (языка, ротоглотки, гортаноглотки, гортани) и оценить параметры КТ-перфузии при первичных опухолях органов головы и шеи и на фоне проведенного химиолучевого лечения.

Задачи исследования

1. Разработать протокол проведения КТ-перфузии для оценки изменений органов головы и шеи.
2. Установить и оценить цифровые показатели КТ-перфузии при плоскоклеточном раке органов головы и шеи.
3. Проанализировать цифровые показатели КТ-перфузии органов головы и шеи на фоне проведенного химиолучевого лечения по поводу плоскоклеточного рака.
4. Определить чувствительность и специфичность каждого параметра, получаемого при проведении КТ-перфузии органов головы и шеи, для выявления плоскоклеточного рака.

Научная новизна

Разработана методика проведения КТ-перфузии органов головы и шеи пациентам с верифицированным плоскоклеточным раком.

Определены количественные показатели КТ-перфузии в неизмененных органах головы и шеи, в очаге злокачественного новообразования и на фоне проведенного химиолучевого лечения больным плоскоклеточным раком.

Оценена диагностическая эффективность параметров, получаемых при проведении КТ-перфузии органов головы и шеи при плоскоклеточном раке.

Практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования позволили обосновать необходимость выполнения КТ-перфузионного исследования пациентам с подозрением на наличие плоскоклеточного рака органов головы и шеи. Полученные результаты не противоречат ранее опубликованным литературным данным, но дополняют их.

Применение разработанного протокола КТ-перфузии способствует улучшению качества первичной диагностики плоскоклеточного рака органов головы и шеи у пациентов онкологических учреждений, а в дальнейшем так же в оценке динамики их состояния.

Результаты исследования могут использоваться в специализированных диагностических учреждениях с целью выявления опухолевого поражения органов головы и шеи.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработанная методика проведения КТ-перфузии органов головы и шеи позволяет с высокой достоверностью определить наличие в них признаков плоскоклеточного рака ротоглотки, языка, гортаноглотки и гортани.
2. Построение КТ-перфузионных изображений повышают эффективность диагностики плоскоклеточного рака органов головы и шеи за счет уточнения цифровых показателей.
3. КТ-перфузия с внутривенным введением контрастного препарата является безопасным и эффективным методом диагностики, позволяющим расширить диагностические возможности ведения пациентов, определить тактику лечения и интерпретировать закономерные изменения, возникающие в органах головы и шеи на фоне проведенного химиолучевого лечения.

Методология исследования

В диссертационной работе, представленной на защиту, был проведён анализ истории болезни и результатов инструментальных обследований 232 пациентов. Исследование охватывало проектирование его дизайна, а также выбор математических и статистических программных средств для обработки собранных данных. Для достижения результатов диссертации были применены современные методы лучевой диагностики.

Внедрение результатов работы

Результаты научно-исследовательской работы используются в отделении лучевой диагностики Федерального Государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Результаты диссертационной работы внедрены автором в практическую деятельность отделения лучевой диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы».

Личный вклад автора

Автор самостоятельно провела все этапы исследования, включая формулирование целей и задач, разработку методологического подхода и исследовательского дизайна, а также статистическую обработку собранных данных. Все исследования пациентов, включенных в общий список, были также выполнены автором. Диссертантом были обобщены полученные результаты, которые оформлены в виде научных публикаций.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы представлены на крупных профильных конференциях в России:

- VII Всероссийский научно-образовательный конгресс с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия», 15-16 февраля 2024 г.;
- Конкурс молодых ученых XII Междисциплинарного конгресса по заболеваниям органов головы и шеи 6-8 июня 2024 г.;
- VIII Съезд врачей-специалистов лучевой диагностики Сибирского федерального округа, 10-11 июня 2024 г.;
- Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов, 6-8 ноября 2024 г.

Апробация диссертации состоялась на заседании научно-практической конференции Федерального Государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации 30.09.2024 г..

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 3 научных работы, в том числе 2 статьи в изданиях, рецензируемых Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Также была зарегистрирована база данных перфузионных карт по результатам обследования пациентов (свидетельство № 2024625216 от 15.11.2024).

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 19 отечественных и 79 иностранных источников. Представленный материал проиллюстрирован 26 рисунками и 24 таблицами.

ГЛАВА 1. СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ.

Обзор литературы

1.1 Современное состояние эпидемиологии злокачественных новообразований головы и шеи

Злокачественные новообразования органов головы и шеи имеют высокую заболеваемость и смертность во всем мире. В 10-м пересмотре МКБ-10 термин «рак головы и шеи» охватывает злокачественные новообразования губы, языка, десен, дна полости рта, ротоглотки, гортаноглотки, гортани и других участков головы и шеи.

Выявление опухолевого поражения органов головы и шеи занимает шестое место по распространенности в мире, составляя около 6% всех случаев рака, что соответствует примерно 1–2% всех смертей, связанных с онкологическими заболеваниями [1]. Большая часть этих опухолей составляет плоскоклеточный рак (до 95%) [2, 3, 4]. Аденокарциномы, саркомы и опухоли мягких тканей занимают второе место, на третьем месте – редкие опухоли данной локализации [5, 6].

Ежегодно во всем мире диагностируется около 900 тысяч новых случаев злокачественных новообразований органов головы и шеи [7]. Распространенность рака гортани среди населения планеты составляет 3,6 случая на 100 тысяч человек в год. Важно отметить, что уровень заболеваемости этим видом рака варьируется в зависимости от географического региона [8].

В странах Центральной Европы и некоторых государствах Центральной и Южной Америки зафиксированы наивысшие показатели заболеваемости раком гортани — до 9 случаев на 100 тысяч жителей.

Согласно данным за 2016 год, стандартизированный показатель заболеваемости этим видом рака в России составил 4 случая на 100 тысяч

человек обоего пола ежегодно, а смертность — 1,6 случая на 100 тысяч населения [9]. За последние 10 лет наблюдается стабильная динамика заболеваемости.

Заболеваемость раком гортани у мужчин значительно превышает показатели у женщин (более чем в 10 раз). Пик заболеваемости приходится на возрастную группу 55-70 лет [10]. Доля рака гортани среди всех онкологических заболеваний составляет 2,6%.

Рак ротоглотки составляет пятую часть от общего числа злокачественных опухолей, локализованных в органах головы и шеи. По данным на 2019 г., в России заболеваемость злокачественными новообразованиями ротоглотки составила 12,7 случая на 100 тыс. населения [11].

Статистика заболеваемости раком полости рта свидетельствует о значительной распространенности данного заболевания [11]. Распространённость рака полости рта наиболее высока в государствах Центральной Азии. Данный факт обусловлен, главным образом, этническими особенностями населения региона, а именно традициями и обычаями коренного населения [12].

Статистика заболеваемости раком слизистой оболочки полости рта и языка свидетельствует о её распространенности в глобальном масштабе. В среднем на каждые 100 тысяч человек приходится 2,7 случая заболевания ежегодно, при этом показатели для мужчин (3,7) существенно превышают аналогичные показатели для женщин (1,8). Географическое распределение заболеваемости неравномерно, с наибольшей частотой случаев в Центральной и Южной Азии, Центральной Европе и некоторых странах субэкваториальной Африки.

Заметна корреляция между уровнем экономического развития страны и частотой заболевания: в странах с низким уровнем дохода заболеваемость выше. В течение последних трех десятилетий наблюдается умеренный рост заболеваемости. Пик заболеваемости приходится на возрастную группу 50-60 лет, при этом более половины пациентов находятся в трудоспособном возрасте. Коэффициент смертности к заболеваемости составляет от 0,5 до 0,6 [13].

Заболеваемость раком головы и шеи высока среди пациентов в трудоспособном возрасте, также в последние годы отмечается рост заболеваемости в молодом возрасте (до 45-50 лет).

Несмотря на проводимые профилактические мероприятия, в России отмечается рост заболеваемости злокачественными новообразованиями головы и шеи среди всего населения при отсутствии динамики к снижению смертности от этих заболеваний [14].

1.2 Этиопатогенез развития злокачественных новообразований органов голова и шеи

Причина возникновения злокачественных новообразований органов головы и шеи является темой обсуждений и многочисленных эпидемиологических исследований в течение многих лет.

Факторами риска, которые могут быть связаны с развитием плоскоклеточного рака головы и шеи, являются: чрезмерное курение табачных изделий и их производных [15], регулярное и чрезмерное употребление алкоголя, инфекция вируса папилломы человека (ВПЧ), обычно передающаяся через оральный контакт [16], и длительное пребывание на солнце. Другие факторы риска включают гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь и ларингофарингеальную рефлюксную болезнь, поскольку обратный поток желудочной кислоты в верхние дыхательные пути может способствовать развитию опухолевого процесса.

Сегодня употребление алкоголя и курение табака остаются ведущими факторами риска для развития плоскоклеточной карциномы органов головы и шеи. Комбинированное употребление табака и алкоголя многократно увеличивает риск возникновения рака [17]. Поэтому очень важно рассмотреть особенности возникновения и развития злокачественных новообразований органов головы и шеи.

По этиологии все факторы риска можно разделить на экзогенные и эндогенные. К экзогенным факторам относятся: курение табака, употребление алкоголя, влияние других вредных веществ в виде паров или пыли [18, 19].

Речь об алкоголе и табаке как факторе риска может идти при употреблении более 75 г алкоголя в день и более 10 сигарет в день.

Для определения степени воздействия курения на здоровье человека был предложен комплексный показатель, называемый интегральным показателем курения (ИПК). Этот показатель отражает зависимость между продолжительностью курения и количеством выкуриваемых сигарет в день.

Расчет ИПК осуществляется по следующей формуле:

$$\text{ИПК (условные единицы)} = (\text{количество выкуриваемых сигарет в сутки}) \times (\text{стаж курения в сутках}) / 1000 [20].$$

Люди, употребляющие алкоголь и курящие сигареты, имеют в 90 раз большую вероятность заболеть раком по сравнению с людьми, не имеющими этих привычек [21].

За последнее время в развивающихся странах происходит значительный рост количества потребителей жевательного и нюхательного табака среди молодежи, что привело к значительному увеличению количества случаев диагностики рака орофарингеальной зоны в год, и составило 25% от всех впервые зарегистрированных онкологических больных [22].

Риск возникновения рака органов головы и шеи возрастает у курильщиков, выкуривающих ежедневно 20 сигарет и более, в 20 раз [23]. Так, 90% всех больных раком головы и шеи, по результатам опроса, употребляли табачные изделия и алкоголь [24].

Кроме экзогенных факторов в возникновении опухолей органов головы и шеи огромное значение играют эндогенные факторы. К числу таких факторов относятся: генные мутации, хромосомные изменения, микросателлитная нестабильность.

К внутренним факторам относятся также «чувствительность к раку», индивидуальные особенности генетического строения и ферментативные

(энзимные) особенности организма, способность организма к восстановлению ДНК [25].

В последнее время был открыт новый фактор развития рака, занявший одно из ведущих мест в процессе возникновения опухолей, – папилломавирус человека (Human papillomavirus, HPV) [26, 27]. По данным литературных источников, HPV 16 положительные карциномы ротоглотки составляют от 20 до 90% [28]. В исследовании была выявлена статистически значимая корреляция между наличием стоматологического протеза, пассивным курением, курением кальяна и развитием ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи [29].

Клиническая картина злокачественных новообразований головы и шеи характеризуется значительным разнообразием. Различают три типа роста опухоли: экзофитный, эндофитный и смешанный [30]. К первому типу относятся папиллярная и бородавчатая формы, ко второму – язвенная и язвенно-инфильтративная. Эндофитные формы рака обладают более агрессивным течением.

В начальной стадии язва обычно безболезненна, но при присоединении воспалительного процесса боль может возникнуть.

Клинические проявления на ранних стадиях заболевания часто незначительны, что приводит к тому, что пациенты не придают им должного значения и не обращаются за специализированной медицинской помощью. В результате большинство пациентов поступают в онкологические учреждения с запущенными стадиями заболевания [31].

1.3 Химиолучевая терапия плоскоклеточного рака головы и шеи

Плоскоклеточная карцинома головы и шеи лечится в первую очередь хирургическим путем и/или лучевой терапией с химиотерапией или без нее в соответствии с определением клинической стадии заболевания, т. е. согласно TNM – Международной классификации злокачественных новообразований.

Стратегия органосохраняющего лечения с использованием одновременной химиолучевой терапии стала важным способом лечения местно-распространенного рака головы и шеи [32].

Современные методы лечения рака головы и шеи требуют комплексного подхода. Химиолучевая терапия — это комбинированный метод лечения, который сочетает в себе лучевую терапию и химиотерапию. Одновременная химиолучевая терапия позволяет не только увеличить эффективность воздействия на опухоль, но и улучшить выживаемость пациентов. Она часто используется для лечения плоскоклеточного рака головы и шеи, особенно в случаях, когда рак имеет локализованный или региональный характер, и когда операция может быть сложной, рискованной, или имеются противопоказания к проведению хирургического лечения.

Лечение локорегионального или распространенного рака головы и шеи является сложным, и для достижения излечения необходим агрессивный подход к терапии [33]. Одновременная химиолучевая терапия направлена на улучшение результатов для этой группы пациентов. Кроме того, применение химиолучевой терапии может существенно сократить сроки лечения, снижая количество необходимых визитов к врачу и общее время, затрачиваемое на терапию.

Исходя из данных литературы, при раке головы и шеи чаще всего используется схема с введением цисплатина 100 мг/м^2 каждые 3 недели при конкурентной химиотерапии в рамках химиолучевого лечения [30]. Метаанализ, изучающий различные схемы химиолучевой терапии, показал, что цисплатин является мощным радиосенсибилизатором и схемы, содержащие платину, могут обеспечивать преимущество в общей выживаемости пациентов по сравнению с цисплатин не содержащими схемами химиотерапии [34].

Таблица 1 включает рекомендованные режимы одновременной химиолучевой терапии плоскоклеточного рака головы и шеи, которые доказали свою эффективность в клинической практике при лечении рака головы и шеи.

Таблица 1. Рекомендуемый режим одновременной химиолучевой терапии плоскоклеточного рака головы и шеи.

Вид воздействия	Режим
Химиотерапия	Цисплатин 100 мг/м ² в/в в 1-й, 22-й и 43-й дни лучевой терапии
	Карбоплатин AUC _{1,5–2} внутривенно еженедельно, до 7 введений после индукционной ХТ
	Карбоплатин 70 мг/м ² /день внутривенно 1–4 день и 5-фторурацил 600 мг/м ² /сутки внутривенно (96-ти часовая непрерывная инфузия) 1–4 день каждые три недели при проведении лучевой терапии
	Цетуксимаб 400 мг/м ² внутривенно (инфузия в течение 2 часов) за неделю до начала лучевой терапии, далее Цетуксимаб 250 мг/м ² внутривенно (инфузия в течение 1 часа) еженедельно при проведении лучевой терапии (только для пациентов, которым невозможно проводить лечение с цисплатином)
	Цетуксимаб 400 мг/м ² внутривенно (инфузия в течение 2 часов) за неделю до начала лучевой терапии, далее Цетуксимаб 250 мг/м ² внутривенно (инфузия в течение 1 часа) еженедельно и Доцетаксел 15 мг/м ² внутривенно еженедельно при проведении лучевой терапии (при проведении адъювантного химиолучевого лечения только для пациентов, которым невозможно проводить лечение с цисплатином)
	Доцетаксел 15 мг/м ² внутривенно еженедельно при проведении лучевой терапии (только для пациентов, которым невозможно проводить лечение с цисплатином)
Лучевая терапия	РОД 2,0 Гр, СОД 68–70 Гр — на видимый (определяемый клиническими исследованиями) объем опухоли, 50–54 Гр — на зоны лимфооттока

Лучевая терапия проводится в режиме классического фракционирования с разовой очаговой дозой (РОД) 2,0 Гр 1 фракция в день, 5 фракций в неделю. Суммарная очаговая доза (СОД) облучения первичной опухоли составляет в среднем 70 Гр, а СОД облучения зоны лимфооттока в качестве профилактического облучения составляет 50-54 Гр.

В соответствии с практическими рекомендациями Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), режимы химиолучевой терапии подбираются индивидуально, в зависимости от типа и стадии онкологического заболевания. Одновременная химиолучевая терапия играет центральную роль в лечении локально-регионально распространенного рака головы и шеи, и преимущество выживаемости при этом подходе по сравнению с одним только облучением в настоящее время широко признано [35, 36, 37].

В подавляющем большинстве результаты испытаний указывают на то, что одновременное добавление химиотерапии сенсibiliзирует опухоли к облучению и увеличивает локорегиональный контроль и, таким образом, выживаемость.

При планировании химиолучевой терапии (ХЛТ) важно учитывать возможные побочные эффекты, такие как острые и хронические лучевые повреждения (например, лучевой мукозит, лучевой дерматит), токсичность для органов, участвующих в акте дыхания и глотании, и изменения в качестве жизни.

После окончания лучевой терапии обычно рекомендуется выждать определенное время, прежде чем проводить компьютерную томографию или другие виды визуализации. Это связано с тканевой реакцией на лучевую терапию. Обычно врачи рекомендуют проводить КТ как минимум через 3 месяца после завершения лечения, но точные сроки могут варьироваться в зависимости от конкретной ситуации и вида заболевания.

1.4 Современные методы диагностики злокачественных новообразований головы и шеи

Определение степени распространенности злокачественного процесса требует широкого спектра диагностических методов исследования для выявления локализации первичной опухоли и ее метастазов.

Радиология играет важную роль в диагностике, стадировании и лечении во всех областях, связанных с онкологией. В современной медицине широко применяются такие методы визуализации, как ультразвуковая диагностика (УЗД), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ).

Позитронно-эмиссионная томография позволяет оценить функциональное состояние тканей, анализируя метаболическую активность. Это дает возможность определить природу патологического процесса – воспалительный, злокачественный или доброкачественный. Важно отметить, что магнитно-резонансная томография с использованием перфузионных последовательностей и специализированного программного обеспечения также может быть использована для диагностики первичных опухолей и исследования особенностей их метаболизма.

Ультразвуковое исследование является легко доступным методом, который обеспечивает высококачественную оценку мягких тканей при диагностике поверхностных опухолей и регионарных лимфатических узлов.

В опубликованном метаанализе Huang et al. [31] было отмечено, что чувствительность, специфичность ультразвука для диагностики лимфаденопатии составляли 0,88 (0,86–0,90), 0,90 (0,88–0,92) соответственно. Некоторые авторы сообщают, что чувствительность УЗИ для выявления метастазов в шейных лимфатических узлах может быть даже выше, чем у КТ (69 против 45%) [38]. При использовании УЗ для оценки глубины инвазии опухоли

языка при трансоральном доступе чувствительность и специфичность соответствуют 85% и 86,2% [39, 40].

При поражениях щитовидной и слюнных желез, лимфатических узлов ультразвуковое исследование обеспечивает превосходное разрешение изображения и является предпочтительным методом выбора для направленных диагностических интервенционных процедур, таких как толстоигольная биопсия.

Ультразвуковое исследование, несмотря на свои преимущества, имеет определенные ограничения, связанные с глубиной проникновения ультразвуковых волн в мягкие ткани, что затрудняет оценку глубоко расположенных структур.

В настоящее время компьютерная томография является основным методом визуализации органов головы и шеи. Широкое применение КТ в онкологической практике обусловлено возможностью точно определять первичную локализацию опухолей головы и шеи, визуально оценить плотность тканей в области сканирования посредством шкалы ослабления рентгеновского излучения (шкала Хаунсфилда), а также стадировать их по системе TNM [41].

Использование тонких срезов позволяет получать многоплоскостные реконструированные изображения хорошего качества с высоким разрешением для демонстрации анатомии и планирования лечения. Толщина среза современной спиральной мультidetекторной КТ зависит от типа сканера. Изображения, полученные спиральным методом после внутривенного введения контрастного препарата, характеризуются высокой временной разрешающей способностью благодаря динамическому сканированию, позволяющему регистрировать до восьми изображений в секунду.

В качестве контрастирующего агента может использоваться йодсодержащий препарат, например, Omnipaque 300®, в режиме длительного болюса (100 мл со скоростью инфузии 3,5-4,0 мл/с). Начало визуализации рекомендуется проводить через 90-100 секунд после начала инъекции.

КТ-ангиограммы шеи в артериальную фазу могут быть выполнены с использованием болюсной методики. Это может быть полезно при оценке калибра и проходимости каротидных сосудов, а также при оценке характера высокоvascularных опухолей.

По сравнению с МРТ КТ может обеспечить превосходную оценку подъязычной области шеи, костной ткани, вовлечения хрящей и кальцификации в структуре опухолей, сводя к минимуму любое артефактное движение из-за быстрого времени сбора данных [42]. В то же время КТ может одновременно определить состояние мягких тканей грудной клетки на наличие паратрахеальных и верхних медиастинальных лимфатических узлов, метастазов в легких или синхронного первичного поражения легких.

В качестве недостатков КТ по сравнению с другими методами визуализации можно отметить дозовую нагрузку, риск контраст-индуцированной нефропатии и артефакты, возникающие от несъёмных зубных протезов. В условиях недостаточной контрастности визуализация аномалий мягких тканей и выявление патологических лимфатических узлов, особенно в области шеи и вблизи кровеносных сосудов, может представлять значительные трудности.

По сравнению с другими лучевыми методами КТ имеет преимущества в доступности, достаточной информативности изображения при обследовании пациентов с затрудненным глотанием, одышкой и плохой способностью лежать.

Магнитно-резонансная томография признана оптимальным методом для детального исследования носоглотки, придаточных пазух носа, полости рта и ротоглотки. Она обеспечивает непревзойденную визуализацию мягких тканей по сравнению с другими методиками при оценке глубины инфильтрации первичной опухоли, а также анализе периневрального роста.

Кроме того, МРТ дает возможность как оценки вовлечения костного мозга, так и регионарного метастазирования опухоли в шейные лимфатические узлы. В целом, чувствительность метода сопоставима с компьютерной томографией или

незначительно выше (80%). При этом специфичность в большинстве исследований превосходит данные КТ (<90%) [43].

T1-взвешенные последовательности МРТ позволяют получить высококачественные анатомические изображения, T2-взвешенные последовательности особенно важны для характеристики мягких тканей и дальнейшей дифференциации фиброза после лечения от остаточной опухоли. Последовательности с гадолинием имеют значение для выявления скрытых изменений на ранних стадиях, которые могут быть не видны при других видах исследований.

Значения ИКД обладают более высокой диагностической значимостью по сравнению с анатомическими данными МРТ при первичном определении локализации опухоли и играют важную роль в оценке ответа на лечение у пациентов с опухолями головы и шеи [44]. Диффузно-взвешенные изображения (ДВИ) позволяют моделировать внутривоксельное некогерентное движение (IVIM), которое служит биомаркером микроциркуляции тканей. Параметры IVIM могут использоваться для характеристики опухолей, в частности, опухолей слюнных желез, и предварительные данные свидетельствуют о том, что ранние изменения этих параметров обладают прогностической ценностью [45].

МРТ с динамическим контрастным усилением перфузии может быть полезна для обнаружения и количественной оценки микроваскуляризации тканей, что позволяет характеризовать злокачественные новообразования головы и шеи. Этот метод может способствовать улучшению выявлению первичных опухолей в дополнение к ДВИ и позитронно-эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой (18-ФДГ-ПЭТ/КТ) у пациентов с метастазами в шейные лимфатические узлы [46].

МРТ-спектроскопия, позволяющая молекулярно дифференцировать биохимический состав тканей и оценивать наличие специфических метаболитов, также может быть использована для диагностики опухолей.

Несмотря на ряд преимуществ, МРТ имеет и ограничения. Движения пациента, вызванные дыханием или глотанием, могут привести к артефактам,

что особенно важно при оценке тканей глотки. Наличие несъемных металлических протезов, имплантатов, кардиостимуляторов, а также клаустрофобия являются абсолютными противопоказаниями к проведению МРТ [47].

Позитронно-эмиссионная томография-компьютерная томография (ПЭТ-КТ) – рентгенологический метод, используемый для диагностики, определения стадии и исследования гиперметаболических тканей, в первую очередь рака [48]. В современной онкологической практике ^{18}F ФДГ ПЭТ-КТ используется для определения стадии плоскоклеточного рака, когда имеются признаки распространения опухоли за пределы первоначального очага, преимущественно на III и IV стадиях заболевания [49].

Неспособность четко определить распространенность онкологического процесса является важным недостатком метода ПЭТ-КТ. Чтобы преодолеть эту проблему, анатомически превосходные методы визуализации, такие как КТ и МРТ, комбинируются с ПЭТ. В настоящее время ПЭТ-КТ стала почти стандартной комбинацией [50]. ПЭТ-КТ очень ценна для обнаружения метастазов в лимфатических узлах шеи [51, 52]. Объем и интенсивность области поглощения ^{18}F -ФДГ, в дополнение к физиологическим параметрам, являются возможными маркерами для прогнозирования прогрессирования плоскоклеточного рака головы и шеи в повседневной практике [53].

В современной клинической практике выбор метода лучевой диагностики для выявления патологии органов головы и шеи зависит от множества факторов, включая тип заболевания, анатомические особенности области исследования и доступные ресурсы.

Каждый метод лучевой диагностики имеет свои достоинства и недостатки при выявлении конкретной патологии. Таким образом, выбор метода лучевой диагностики должен основываться на комплексном анализе клинической ситуации с оптимизацией баланса между точностью диагностики и безопасностью пациента [47].

В таблице 2 представлены различные методы лучевой диагностики головы и шеи, среди которых КТ, МРТ, ПЭТ-КТ, УЗИ. Каждый из этих методов имеет свои уникальные особенности, что делает их подходящими для решения специфических клинических задач.

Таблица 2. Преимущества и недостатки методов лучевой диагностики в оценке тканей головы и шеи.

Метод	Преимущества	Недостатки
УЗИ	Доступность, относительно невысокая стоимость, режим реального времени, отсутствие лучевой нагрузки, неинвазивность метода, возможность проведения биопсии «на месте».	Низкое разрешение, операторозависимость, плохая визуализация глубоких мягких тканей головы и шеи, невозможность оценки состояния костной ткани.
КТ	Высокое разрешение, короткое время выполнения, неинвазивность, возможность оценки состояния костных структур.	Лучевая нагрузка, применение контрастных средств, возможно наличие артефактов.
МРТ	Отсутствие лучевой нагрузки, большая контрастность изображений, высокое разрешение, трёхмерный характер получаемых изображений.	Продолжительность исследования, высокая стоимость, применение контрастных средств, возможно наличие артефактов от металлоконструкций в полости рта, ограниченная доступность, существует ряд противопоказаний для проведения обследования.
ПЭТ-КТ	Высокая диагностическая точность, неинвазивность метода, ранняя диагностика, получение функциональных изображений.	Очень высокая стоимость, низкая доступность, лучевая нагрузка.

Диагностика на фоне постлучевых изменений — серьезная проблема в лечении пациентов, имеющих высокозлокачественные опухоли головы и шеи и прошедших химиолучевую терапию. При КТ, МРТ и ПЭТ-КТ определяются схожие проявления этих изменений в виде накопления контрастного препарата, деформации нормальных анатомических структур. Современная диагностика постлучевых изменений требует комплексного подхода, включающего не только стандартизированные радиологические исследования, но и использование новых технологий. Это поможет значительно повысить точность интерпретации изображений, позволяя выявлять малозаметные изменения в структуре тканей, которые могут указывать на рецидив опухоли или другие патологии.

В настоящее время проблема визуальной оценки органов головы и шеи у пациентов, прошедших химиолучевую терапию, остаётся важной для онкологических учреждений. Это требует поиска и внедрения инновационных методов диагностики, для улучшения результатов лечения пациентов с опухолями органов головы и шеи, прошедшими лучевую терапию.

1.5 Физические принципы КТ-перфузии

Мультиспиральная компьютерная томография широко применяется в диагностике патологий органов головы и шеи при возникновении первых клинических проявлений заболеваний.

Растущее технологическое развитие компьютерной томографии с момента ее появления в 1998 году в виде мультисрезов позволило выполнять сканирование с более тонкими срезами и более высоким разрешением. С использованием внутривенного йодсодержащего контраста, вводимого через мощные инжекторы, КТ дает возможность получить неограниченное количество форматов изображений, которые позволяют улучшить визуализация области поражения.

Основополагающим принципом КТ-перфузии является оценка изменения интенсивности плотности в мягких тканях после внутривенного введения йодсодержащего контрастного вещества. Протоколы КТ-перфузии зависят от различных особенностей, таких как используемая кинетическая модель, исследуемая область или конфигурация КТ. Традиционный протокол КТ-перфузии состоит из двух этапов: базового этапа без контрастного усиления (для выбора оптимальной области, подлежащей исследованию) и динамического сканирования выбранной области с течением времени [54].

Динамическое измерение оценивает временные изменения плотности ткани после внутривенного введения контрастного препарата (КП). Оно должно начинаться до поступления контрастного вещества, чтобы определить исходные значения плотности. Вычитание исходных значений из результатов каждого из последовательных динамических КТ-исследований дает кривую зависимости времени от плотности.

Технические требования к проведению КТ-перфузии варьируют в зависимости от применяемой кинетической модели (компарментальная или деконволюционная) и среди производителей, каждый из которых демонстрирует свои преимущества и недостатки [55]. Различные кинетические модели могут быть использованы для расчета параметров перфузии, а также для попиксельного расчета целого ряда физиологических параметров и отображения их в виде параметрических карт [56]. Наиболее часто используются компарментальный анализ (одиночный или двойной) и деконволюционный анализ [57, 58].

Однокомпонентный метод, опирающийся на принцип Фика, исходит из предположения о единстве внутрисосудистого и внесосудистого пространств. Он оценивает перфузию, используя максимальный наклон или высоту пика кривой тканевой концентрации, нормализованной к функции артериального притока.

Основным недостатком этого метода является то, что предположение об отсутствии венозного оттока в момент максимального начального наклона

кривой временной плотности ткани не всегда верно. Значительный венозный отток может привести к недооценке объема кровенаполнения.

В рамках двухкомпонентной модели, также известной как двухблочная модель, для описания распределения контрастного вещества используется математическая модель Патлака. Эта модель исходит из предположения о разделении контрастного вещества на два основных компонента: сосудистый и внесосудистый. Контрастное вещество проникает во внесосудистое пространство большинства тканей со скоростью, которая характеризуется константой скорости K . Также происходит обмен контрастного вещества из экстраваскулярного в интраваскулярное пространство с постоянной скоростью K/Vb (где Vb - объем распределения контрастного вещества по экстраваскулярному пространству).

Методы компарментального анализа более чувствительны к шуму, поскольку для измерения перфузии в основном используются три изображения: базовое изображение и изображения непосредственно до и после момента максимального повышения контрастности тканей. Наличие помех на изображении может привести к неправильному расчету показателей перфузии [59].

Наконец, анализ деконволюции основан на использовании кривых зависимости времени и концентрации в артериях и тканях для расчета плотности КП. Они представляют долю контраста, которая остается в ткани с течением времени после болюсной инъекции в артериальное русло.

Однако основным недостатком деконволюции является предположение о том, что контрастный материал не обладает способностью к диффузии. Как правило, это предположение приводит к небольшим ошибкам, поскольку утечка контрастного материала в промежуточное пространство происходит медленно по сравнению со временем прохождения контрастного материала в области интереса. Для оценки проницаемости капилляров используется модель с распределенными параметрами (модель Джонсона Уилсона).

Независимо от метода анализа, компьютерная томография может обеспечить как качественную, так и количественную информацию, касающуюся динамических изменений опухоли. Кривая зависимости затухания от времени при КТ-перфузии может быть визуально оценена для определения характеристик микроциркуляции опухоли.

С другой стороны, количественные параметры могут быть получены путем подгонки кривой временной плотности к математической модели [60].

Количественные параметры могут отображаться в виде параметрических карт попиксельно. Основные количественные параметры включают:

- скорость артериального кровотока AF (которая выражает скорость доставки кислорода и питательных веществ),
- объем крови в опухоли BV (представляющий объем сосудистой сети, который является функциональным),
- проницаемость стенки FE (отражает общую диффузию контрастного вещества через капилляры).

1.6 Роль КТ-перфузии в диагностике злокачественных новообразований головы и шеи

КТ-перфузия позволяет провести оценку функциональных параметров опухолевой ткани, которая может дополнять анатомо-топографическую картину, полученную с помощью обычной КТ.

Перфузионная компьютерная томография с контрастированием (КТ перфузия) является методом динамического сканирования, позволяющим количественно оценить микроциркуляцию в тканях [61]. Разработанный около 30 лет назад, этот метод изначально применялся для оценки перфузии мозговой ткани у пациентов с острым инсультом. В последнее время КТ-визуализация перфузии вновь привлекает внимание как многообещающий неинвазивный инструмент для оценки микроциркуляторных нарушений, связанных с

различными новообразованиями, в том числе гепатоцеллюлярной карциномой, раком поджелудочной железы, легкого, прямой кишки и головного мозга [62, 63, 64, 65].

Возобновление интереса к онкологическим применениям КТ-перфузионной визуализации еще больше подпитывается недавним появлением сканеров МСКТ с большим количеством рядов детекторов (64 и более), которые обеспечивают более широкий анатомический охват без движения стола и более высокое временное разрешение по сравнению с предыдущими моделями [66].

Другие потенциальные преимущества более широкого продольного охвата, обеспечиваемого сканерами МСКТ с более чем 16 рядами детекторов по сравнению с оборудованием МСКТ предыдущего поколения, включают более обширную выборку данных о крупных поражениях (что позволяет оценивать области с различными паттернами перфузии, такими как жизнеспособная и некротизированная ткань) и большой запас прочности при движении пациента по продольной оси [67].

Charan I., Kapoor A., Kumar N. обследовали 100 пациентов с помощью мультиспиральной компьютерной томографии и пришли к выводу, что чувствительность данного метода исследования составляет 95%, специфичность 77%, а диагностическая точность 90% [68]. В другом исследовании, проведенном Shrestha M.K., Ghartimagar D., было изучено 100 случаев, демонстрирующих, что мультиспиральная компьютерная томография способна оценивать доброкачественные и злокачественные опухоли шеи с диагностической точностью 97%, таким образом играя важную роль в диагностике, планировании и лечении [69]. Расположение очага в конкретном пространстве, возраст больного и знание основных характеристик очага, определяющих различия между доброкачественными, воспалительными и злокачественными образованиями, облегчает дифференциальную диагностику.

В другом исследовании, проведенном Gupta P., Bhargava S.K., у 45 пациентов точность прогнозирования доброкачественных и злокачественных поражений составила 97% и 100% соответственно [70].

Мультиспиральная компьютерная томография представляет собой информативный метод визуализации при оценке опухолей головы и шеи. Она позволяет точно определить локально-регионарное распространение опухоли, детально визуализировать сложную анатомию области шеи и состояния регионарных лимфоузлов, что способствует установлению дифференциального диагноза на основании анатомических особенностей расположения опухоли.

Исследования показали существенные различия в параметрах перфузии между участками злокачественного поражения мягких тканей шеи и нормальными структурами [71]. Злокачественные образования характеризовались повышенным объемом крови, скоростью кровотока и проницаемостью сосудов, что связано с неоваскуляризацией опухоли. Данные наблюдения подтверждаются результатами предыдущих исследований перфузии опухолей головы и шеи [49, 71].

Гетерогенность опухолевой ткани по степени пролиферации, клеточной плотности и наличию кровеносных сосудов обуславливает необходимость применения усовершенствованных методов анализа изображений и/или комбинированной оценки различных методов функциональной визуализации для более точной характеристики опухоли и ее микроокружения [72, 73].

КТ-перфузия, позволяющая исследовать микрососудистую среду новообразования и выявлять физиологические параметры сосудов опухоли, может быть использована для прогнозирования ответа на химиолучевое лечение у пациентов с плоскоклеточной карциномой головы и шеи [74, 75].

Было высказано предположение, что среднее время прохождения контрастного препарата (СВП) определенного участка тканей коррелирует со злокачественной природой опухолей головы и шеи, при этом злокачественные поражения имеют СВП быстрее, чем 3,5 секунды, а незлокачественные имеют СВП медленнее, чем 5,5 секунд. Снижение СВП при злокачественных новообразованиях, которое было обнаружено в гипervasкулярных опухолях, отличных от опухолей головы и шеи связывают с развитием опухолевого неоангиогенеза с повышенным перфузионным давлением и капиллярной

проницаемостью. Более того, в недавней статье Ash et al. [76] была обнаружена статистически значимая корреляция между кровотоком и плотностью микрососудов опухоли.

В соответствии с приведенными выше результатами Gandhi et al. [77] обнаружили значительное снижение СВП в злокачественных опухолях головы и шеи по сравнению с соседними нормальными тканями вместе со значительным увеличением кровотока, объема крови и произведения проницаемости на площадь поверхности. Однако Gandhi D. et al. [78] не обнаружили какой-либо корреляции между плотностью микрососудов опухоли, определенной с помощью иммуноокрашивания, и произведением проницаемости на площадь поверхности, тогда как такая корреляция была обнаружена в колоректальной аденокарциноме между плотностью микрососудов, определенной с помощью иммуноокрашивания антителами к CD34, и произведением проницаемости на площадь поверхности и объемом крови [79]. Хотя эти результаты нельзя напрямую сравнивать друг с другом и из-за малой доступной информации малой выборки, нельзя не заметить, что эти результаты в настоящее время требуют дальнейшего изучения.

В исследовании Лагкуевой И.Д. была показана высокая информативность метода в определении очаговой патологии легких, на основе качественных и количественных показателей кровотока [80]. В работах Котлярова П.И. была продемонстрирована высокая значимость методики в диагностике и оценке эффективности лечения злокачественных опухолей головного мозга [81].

Работа Visdas et al. подтвердила данные о повышении кровотока и объема крови в опухолях околоушной железы по сравнению с нормальной тканью. Кроме того, было обнаружено, что соотношение объема крови между неопластической и здоровой тканью околоушной железы статистически ниже при злокачественных новообразованиях, чем при доброкачественных, что позволяет предположить, что наличие некроза в злокачественных новообразованиях может быть причиной снижения общей перфузии поражения, хотя последнее является выше, чем в нормальной ткани околоушной железы. С

другой стороны, доброкачественные опухоли околоушной железы показали повышенные значения кровотока и объема крови. В любом случае СВП при новообразованиях околоушной железы ниже, чем в нормальной ткани из-за более быстрого внутрисосудистого транзита йодсодержащего КП в неопластической новообразованной сосудистой сети и ее деформированной сосудистой эпителиальной стенке [79].

Имеются данные, что плоскоклеточный рак верхних дыхательных путей с повышенным кровотоком или объемом крови более чувствителен к химиотерапии, чем другие поражения с относительно сниженными параметрами перфузии, вероятно, из-за их повышенной оксигенации и метаболизма. В частности, Zima et al. [82] обнаружили, что повышенные значения кровотока и объема крови в значительной степени коррелируют с эндоскопически определяемым (>50%) уменьшением объема опухоли после химиотерапии. Gandhi et al. [83] также показали, что объем крови до терапии и снижение объема крови на 20% после индукционной химиотерапии значительно коррелируют с эндоскопическим ответом при распространенном плоскоклеточном раке верхних отделов дыхательных путей. Кроме того, Hermans et al. [84] сообщили, что скорость перфузии опухоли, определяемая с помощью КТ, может быть независимым предиктором локальной недостаточности облученных опухолей головы и шеи, подтверждая гипотезу о том, что опухоли с меньшей перфузией, как правило, плохо реагируют на лучевую терапию из-за более низкого напряжения кислорода.

КТ-перфузия способна исследовать микрососудистую среду новообразования, выявляя физиологию сосудов опухоли и параметры гемодинамики. В некоторых предыдущих исследованиях сообщалось о значимости КТ-перфузии для прогнозирования ответа на лечение химиолучевой терапией у пациентов с раком органов головы и шеи [74].

Наконец, Bisdas et al. [85] сравнили данные КТ-параметров перфузии всей опухоли с показателями ПЭТ-КТ, исследование показало, что связь тканевой перфузии и метаболизма очевидна в плоскоклеточных опухолях головы и шеи и

может дать дополнительную диагностическую информацию. Однако эти результаты противоречат результатам Hirasawa et al. [86], которые обнаружили обратную зависимость между артериальной перфузией и поглощением глюкозы злокачественными опухолями головы и шеи, предполагая, что злокачественные опухоли могут зависеть от анаэробного гликолиза. Такие результаты указывают на то, что вопрос о взаимосвязи между параметрами перфузии КТ и метаболической информацией ПЭТ-КТ требует дальнейшего изучения.

Повышение параметров КТ-перфузии может быть связано с тем, что в отличие от нормальных кровеносных сосудов, кровеносные сосуды опухоли расширены и имеют неправильную форму [87]. По этой причине для злокачественных опухолей более характерна высокая скорость кровотока.

По данным литературы, опухолевый ангиогенез, измеряемый по плотности внутриопухолевых микрососудов, связан с повышенным риском локорегионарных рецидивов, отдаленных метастазов и снижением выживаемости пациентов [88, 89].

Dunst J., et al. [90] утверждают, что опухоли легко становятся гипоксичными и некротическими из-за изменения сосудистой архитектуры, быстрой пролиферации и недостаточного кровоснабжения по мере быстрого роста опухоли. Опухоли адаптируются к гипоксии путем ангиогенеза, это приводит к более высоким показателям перфузии в этой области, чем в других тканях.

КТ-перфузия обеспечивает значительно разнящиеся значения перфузии для злокачественных и доброкачественных, а также посттерапевтически измененных тканей в органах головы и шеи. Результаты исследования показали, что КТ-перфузия в сочетании со стандартным алгоритмом обследования может являться потенциально мощным диагностическим инструментом в онкологической службе, но в настоящее время недостаточно используется [91].

Обнаружение локального рецидива опухоли после химиолучевого лечения рака головы и шеи все еще остается актуальной проблемой. Была подтверждена гипотеза, согласно которой измененная ткань на фоне химиолучевого лечения

имеет более низкие значения перфузии, в то время как более высокие значения перфузии свойственны рецидивной ткани [92].

По данным проведенного клинического исследования [93], известно, что перфузия тканей может играть важную роль в вопросах дифференцировки местного рецидива от неспецифических послеоперационных изменений после резекции.

Исследование Daniel Troeltzsch et al. продемонстрировало возможность проведения дифференциальной диагностики рецидивирующей опухолевой ткани от постлучевых изменений с помощью КТ-перфузии ($p < 0.05$). Полученные результаты обладают высокой прогностической ценностью и представляют собой перспективный инструмент для оценки состояния пациентов в рамках диспансерного наблюдения [94].

В исследовании Preda L., Calloni S.F. et al. [95] было доказано, что такие показатели как скорость кровотока и общий объем крови являются наиболее значимыми параметрами КТ-перфузии, поскольку они могут предсказать реакцию на лучевую терапию и химиотерапию и могут помочь контролировать оба вида лечения. Однако такие параметры как проницаемость и среднее время прохождения носят меньший прогностический характер.

При всех своих достоинствах КТ-перфузия имеет и ряд недостатков, самый важный из которых – это площадь сканирования. В имеющихся в широком доступе сканерах, методика не позволяет проводить исследование на длине поля сканирования более 16 см, что может неблагоприятно сказаться на периневральной/периваскулярной оценке опухолевого распространения при большой распространённости опухолевого поражения [96]. Так же метод имеет ограничения в диагностике гиповаскулярных опухолей, это создает ограничения в вопросе области его применения. При оценке инвазии надежность КТ-перфузии для обнаружения злокачественной инфильтрации была очень низкой. Это связано с тем, что параметры перфузии в костной структуре очень низкие (из-за гистологического типа ткани), и даже грубые нарушения костной ткани в

условиях остеосклероза и остеолиза не производят заметного изменения каких-либо параметров перфузии.

Еще одной проблемой, связанной с внедрением КТ-перфузии, является использование рентгеновского излучения. Доза облучения, полученная в исследовании *Bisdas et al.* [97] составила 1,905 мГр×см, что соответствует эквивалентной дозе 10,3 мЗв. Такая доза относительно высока, хотя она может быть приемлемой для пациентов с опухолями головы и шеи, которые получили или являются кандидатами на лучевую терапию опухолей головы и шеи. Однако, используя методы низкой ламповой модуляции и лампового тока, можно существенно снизить дозу излучения. Например, в исследовании *Faggioni L. et al.* [47] были получены значения DLP от 205 до 554 мГр×см для КТ-перфузионной визуализации опухолей головы и шеи.

В медицинских учреждениях нашей страны КТ-перфузионная визуализация опухолей головы и шеи выполняется только в исследовательских целях. В настоящее время существует ограниченный набор исследований, посвященных оценке КТ-перфузии злокачественных опухолей головы и шеи, причём все они проводились на небольших выборках пациентов. Следовательно, полученные в этих исследованиях результаты могут рассматриваться лишь как предварительные данные, указывающие на потенциальную ценность данного метода визуализации.

Несмотря на имеющиеся литературные источники, нет четко разработанного и стандартизированного протокола проведения КТ-перфузии для органов головы и шеи.

Анализ данных мировой литературы подтверждает потенциальные преимущества применения КТ-перфузии в диагностике опухолей головы и шеи, особенно для первичной оценки опухолевого поражения и оценке изменений мягких тканей головы и шеи на фоне проводимого химиолучевого лечения.

Все вышеперечисленное определяет актуальность исследования метода перфузионной компьютерной томографии как высокоэффективного

инструмента в выявлении злокачественных опухолевых образований в органах
ГОЛОВЫ И ШЕИ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн научного исследования

Тип клинического исследования: наблюдательное проспективное.

В основу работы положен анализ историй болезни и данные КТ перфузионных исследований 232 пациентов, проходивших обследование в онкологическом центре № 1 Городской клинической больницы имени С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» (быв. ГБУЗ "ГКОБ № 1 ДЗМ") в период 2022-2024 гг.

Исследование было проведено в условии подписания двустороннего договора о сотрудничестве медицинских учреждений в сфере написания научной работы.

Все участники исследования дали письменное информированное согласие после детального ознакомления с протоколом исследования, его целями и возможными рисками.

Пациенты были разделены на три группы сравнения:

1 группа (контрольная) включала пациентов (N=79), обратившихся в отделение лучевой диагностики с подозрением на наличие злокачественного новообразования в органах ротоглотки, гортаноглотки, гортани или языка. После проведения обследования, включающего осмотр онколога, фиброларингоскопию и при необходимости морфологическую верификацию, у пациентов этой группы не было выявлено опухолевого поражения в исследуемых областях. Пациенты этой группы находились под наблюдением по месту жительства.

2 группа (первичная) состояла из пациентов (N=78), обратившихся с подозрением на злокачественное новообразование в органах ротоглотки, гортаноглотки, гортани или языка. Результаты обследования, включающего осмотр онколога, фиброларингоскопию и морфологическую верификацию, подтвердили наличие плоскоклеточного рака в одной из указанных областей.

3 группа (ХЛТ) включала пациентов (N=75), прошедших химиолучевое лечение по поводу основного заболевания – плоскоклеточного рака языка, ротоглотки, гортаноглотки или гортани и находящихся под диспансерным наблюдением у врача-онколога. В анамнезе у этих пациентов не было выполнено хирургического лечения.

Критерии включения пациентов в первую группу:

1. Возраст более 18 лет;
2. Наличие хорошего венозного доступа;
3. Наличие результатов анализа на креатинин крови в пределах референсных значений;
4. Согласие пациента на проведение исследования.

Критерии исключения пациентов из первой группы:

1. Беременность и кормление грудью;
2. Отсутствие результатов анализа на креатинин крови, выход результатов за пределы референсных значений;
3. Некачественно выполненное исследование КТ-перфузии;
4. Наличие аллергических реакций на йодсодержащий контрастный препарат.

Критерии включения пациентов во вторую группу:

1. Наличие морфологически подтвержденных данных за злокачественную опухоль органов языка, ротоглотки, гортаноглотки, гортани по данным системы ЕМИАС;

2. Возраст более 18 лет;
3. Наличие хорошего венозного доступа;
4. Наличие результатов анализа на креатинин крови в пределах референсных значений;
5. Согласие пациента на проведение исследования;
6. Отсутствие ранее проведенного лечения по поводу злокачественного новообразования.

Критерии исключения пациентов из второй группы:

1. Пациенты, проходившие хирургическое и терапевтическое лечение;
2. Беременность и кормление грудью;
3. Отсутствие результатов анализа на креатинин крови, выход результатов за пределы референсных значений;
4. Некачественно выполненное исследование КТ-перфузии;
5. Наличие аллергических реакций на йодсодержащий контрастный препарат.

Критерий включения в третью группу:

1. Наличие морфологически подтвержденных данных за злокачественную опухоль органов языка, ротоглотки, гортаноглотки, гортани по данным системы ЕМИАС;
2. Проведенное химиолучевое лечение по поводу злокачественного новообразования зоны интереса, по данным системы ЕМИАС;
3. Возраст более 18 лет;
4. Наличие хорошего венозного доступа;
5. Наличие результатов анализа на креатинин крови в пределах референсных значений;
6. Согласие пациента на проведение исследования.

Критерии исключения пациентов из третьей группы:

1. Пациенты, проходившие хирургическое лечение;

2. Беременность и кормление грудью;
3. Отсутствие результатов анализа на креатинин крови, выход результатов за пределы референсных значений;
4. Некачественно выполненное исследование КТ-перфузии;
5. Наличие аллергических реакций на йодсодержащий контрастный препарат.

На рисунке 1 представлена последовательность формирования групп пациентов в соответствии с его дизайном.

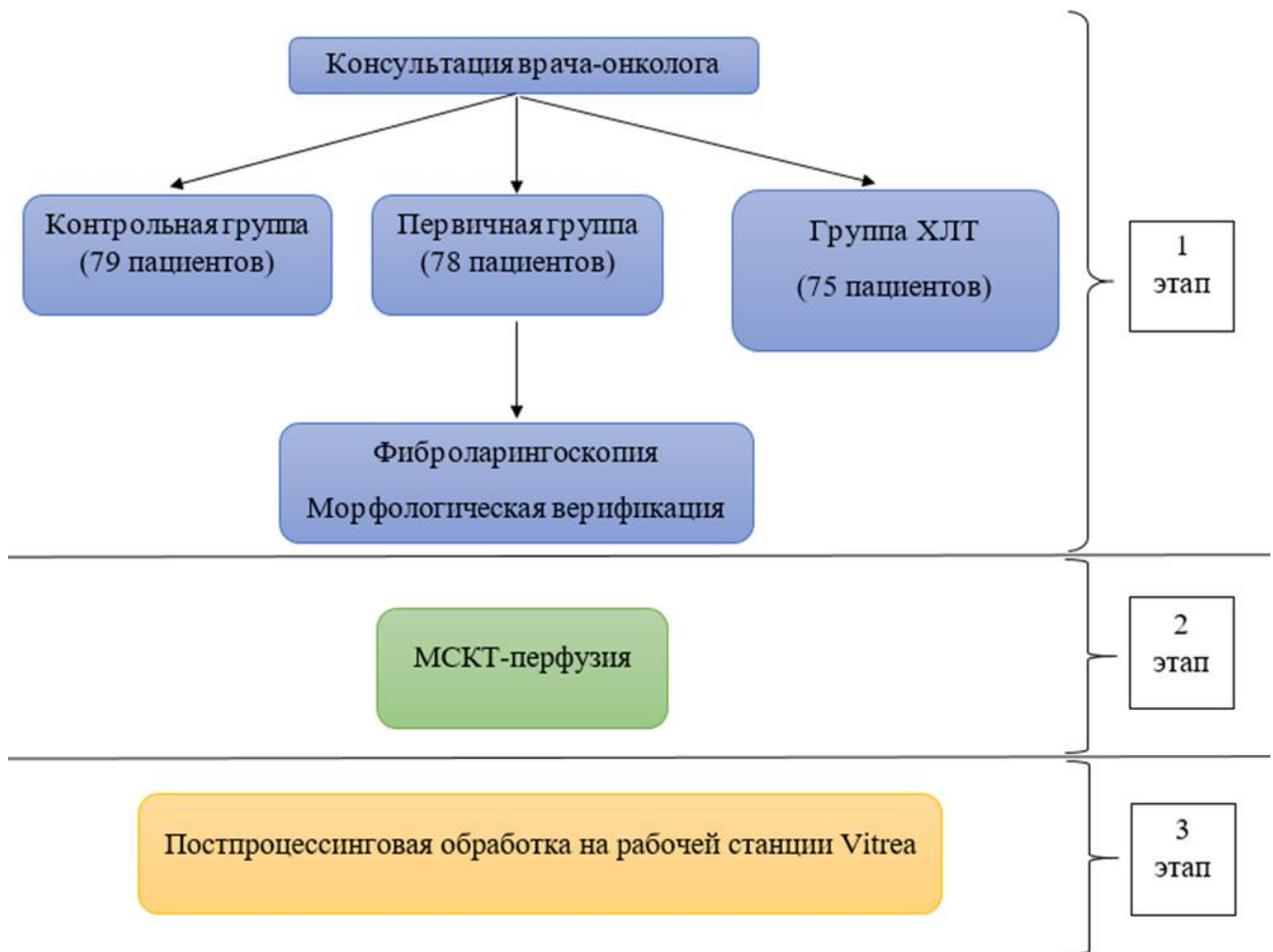


Рисунок 1. Дизайн исследования.

В исследовании приняли участие 232 пациента. Из них 61 (26,3%) женщина и 171 (73,7%) мужчина.

Средний возраст обследованных пациентов составляет $62,12 \pm 9,85$ года.

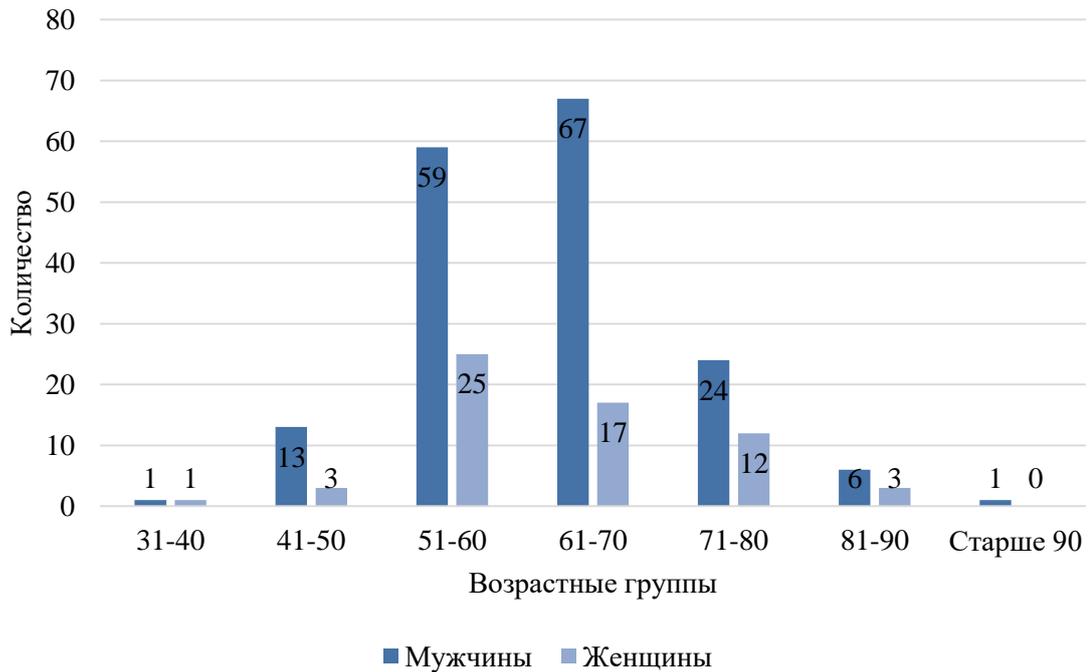


Рисунок 2. Распределение пациентов по полу и возрасту.

Как видно из рисунка 2, распределение пациентов по возрастным группам демонстрирует наибольшую концентрацию в группах 51-60 лет и 61-70 лет, каждая из которых насчитывает по 84 пациента (36,2%).

Наименьшее количество пациентов (0,43%) приходится на группу лиц старше 90 лет, представленную одним пациентом.

В группе 31-40 лет зарегистрировано 2 пациента (0,9%), в группе 41-50 лет – 16 пациентов (6,9%).

Группы 71-80 лет и 81-90 лет включают соответственно 36 (15,5%) и 9 (3,87%) пациентов.

На рисунке 3 продемонстрировано распределение пациентов по возрасту и группам сравнения.

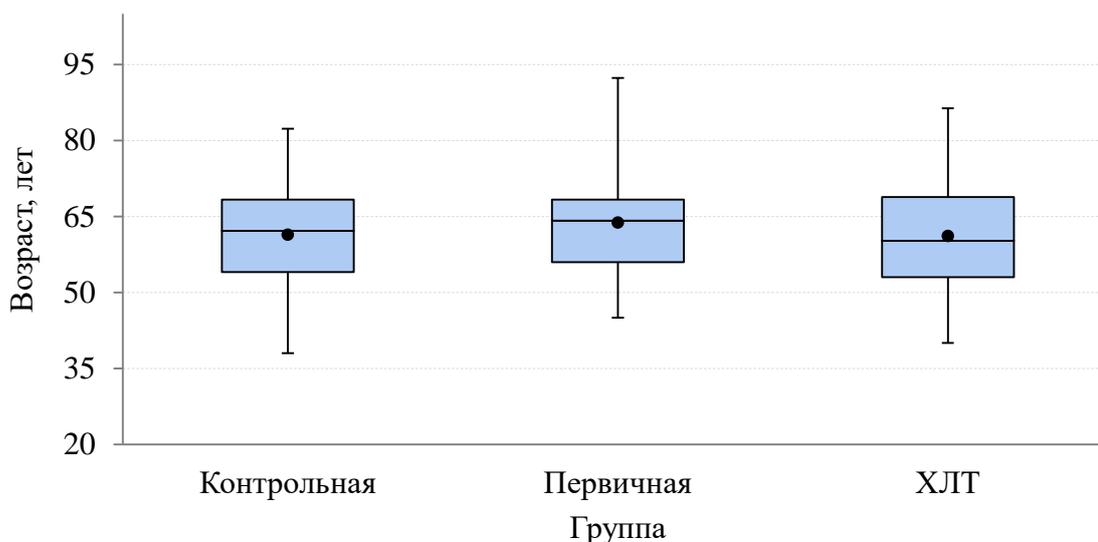


Рисунок 3. Распределение пациентов по возрасту и группам сравнения.

Каждая исследуемая группа пациентов была распределена на подгруппы, с учетом локализации зоны интереса, представленные в таблице 3.

Таблица 3. Распределение пациентов по исследуемой группе и локализации зоны исследования (число человек и проценты).

Область	Группы			Уровень P, (df=6)
	Контрольная, (N=79)	Первичная, (N=78)	ХЛТ, (N=75)	
Ротоглотка	20 (25,32%)	20 (25,64%)	19 (25,33%)	1,000
Гортань	20 (25,32%)	20 (25,64%)	19 (25,33%)	
Горноглотка	19 (24,04%)	19 (24,36%)	19 (25,33%)	
Язык	20 (25,32%)	19 (24,36%)	18 (24,01%)	

В исследовании приняли участие 79 пациентов контрольной группы. Среди них преобладали мужчины – 59 человек (74,68%), женщин было 20 (25,32%). Возраст участников варьировался от 38 до 82 лет со средним показателем $61,4 \pm 9,28$ года. Группу пациентов можно характеризовать как однородную по возрастному признаку. Все пациенты контрольной группы были

разделены на следующие подгруппы в зависимости от области интереса, представленные на рисунке 4.

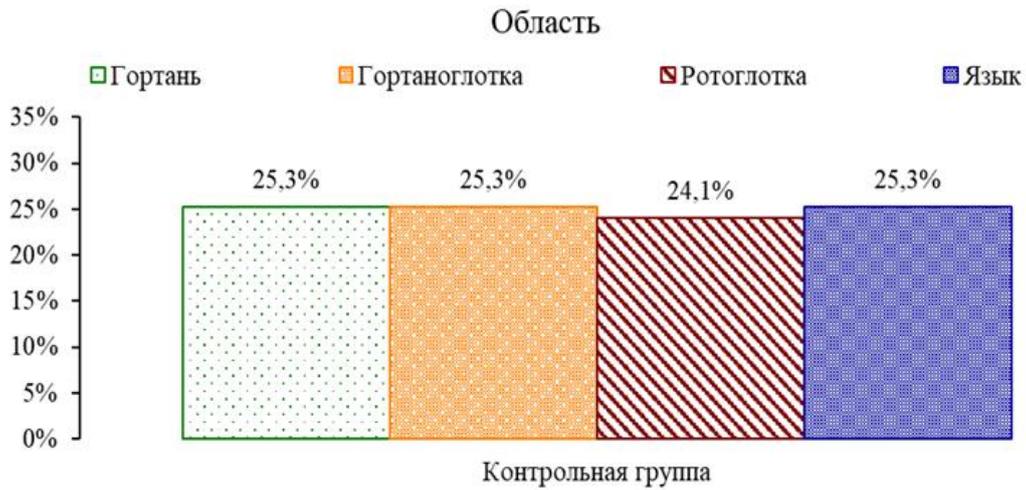


Рисунок 4. Распределение пациентов контрольной группы по областям интереса в процентном соотношении.

Направляющий диагноз пациентов контрольной группы (рисунок 5) разнообразен и зависит от клинической ситуации, возраста пациента, анамнеза, симптомов и результатов предварительных исследований.

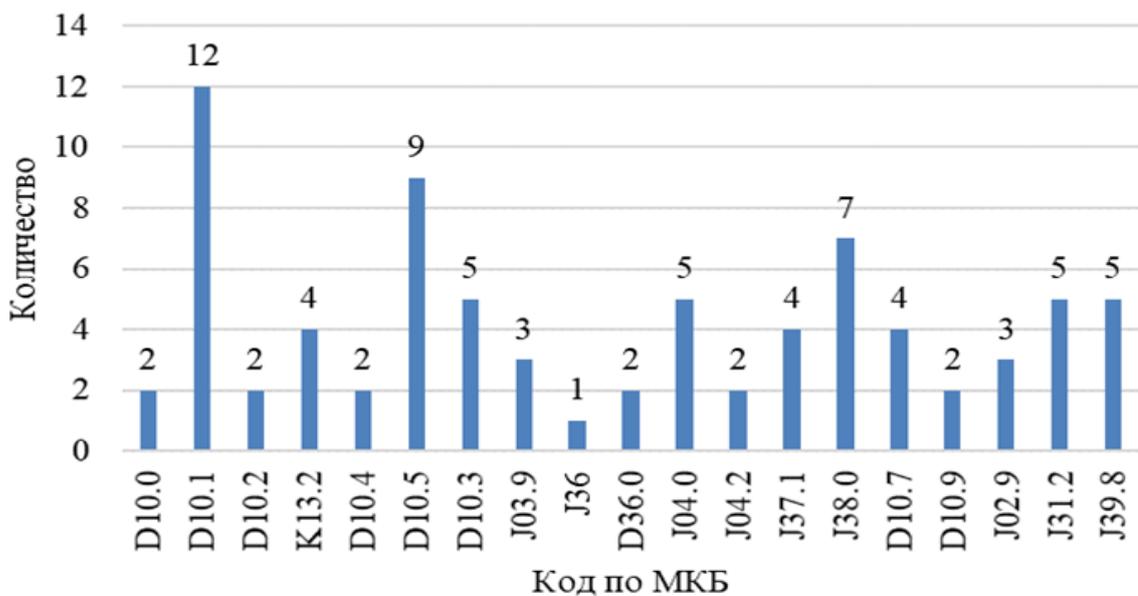


Рисунок 5. Распределение пациентов контрольной группы по направляющему диагнозу (МКБ) в количественном соотношении.

Предварительный диагноз основывается на сборе анамнеза, физикальном обследовании, имеющихся лабораторных и инструментальных исследований. Зона интереса определялась на основании представленной медицинской документации, данных ФЛС, данных физикального осмотра.

Были обследованы 78 пациентов первичной группы, поступившие на прием к онкологу с наличием морфологически верифицированного плоскоклеточного рака органов головы и шеи, из которых 56 человек (71,79%) – мужского пола, 22 человека (28,2%) – женского. Возраст пациентов составил от 45 до 92 лет, средний возраст в $63,8 \pm 10$ лет. По возрасту выборка пациентов однородная. Все пациенты первичной группы были разделены на следующие подгруппы, представленные в таблице 4.

Таблица 4. Распределение первичной группы пациентов по подгруппам в количественном и процентном соотношении.

Область	Первичная, (N=78)
Гортань	20 (25,64%)
Гортаноглотка	20 (25,64%)
Ротоглотка	19 (24,36%)
Язык	19 (24,36%)

В таблицах 5 и 6 представлены частотные анализы для номинального показателя по системе МКБ и TNM. Система МКБ делает акцент на морфологические особенности и локализацию опухоли. Система TNM акцентирует внимание на стадии развития опухоли.

Таблица 5. Распределение по МКБ
первичной группы пациентов.

КОД МКБ	Всего	Доля, %
C01	9	11,50
C02.0	4	5,12
C02.1	1	1,28
C02.2	2	2,56
C02.3	3	3,84
C09	9	11,50
C10.1	1	1,28
C10.2	5	6,41
C10.3	2	2,56
C10.4	1	1,28
C10.8	1	1,28
C13.0	5	6,41
C13.1	12	15,38
C13.2	2	2,56
C13.9	1	1,28
C32.0	11	14,10
C32.1	8	10,25
C32.3	1	1,28

Морфологическое подтверждение диагноза:

Получение гистологических/цитологических образцов осуществлялось посредством следующих методов: мазка/отпечатка, тонкоигольчатой биопсии, щипковой и инцизионной биопсии.

Таблица 6. Распределение
пациентов первичной группы по
показателям категории TNM.

TNM	Всего	Доля, %
T1N0M0	34	43,58
T1N1M0	13	16,67
T1N2M0	5	6,4
T2N0M0	14	17,96
T2N1M0	4	5,13
T2N2M0	1	1,28
T3N0M0	2	2,56
T3N1M0	1	1,28
T3N2M0	1	1,28
T4N2M0	3	3,84

У 29,1% обследованных пациентов из контрольной группы (23 из 79) была выполнена морфологическая верификация зоны интереса с использованием малоинвазивных методов. Гистологическое исследование биопсийного материала у пациентов контрольной группы не выявило признаков рака ни в одном из случаев.

Морфологическое подтверждение диагноза плоскоклеточного рака было получено у всех (100%) пациентов первичной и ХЛТ групп.

Были обследованы 75 пациентов: 56 мужчин (74,66%) и 19 женщин (25,33%), прошедших химиолучевое лечение и находящихся на динамическом наблюдении у онколога с наличием морфологически верифицированного плоскоклеточного рака в органах головы и шеи. Возраст пациентов составил от 40 до 86 лет, средний возраст в $61,12 \pm 10,18$ лет. По возрасту пациенты выборки однородные.

Все пациенты из группы химиолучевого лечения были разделены на следующие подгруппы, представленные в таблице 7.

Таблица 7. Распределение пациентов из группы ХЛТ по подгруппам в количественном и процентном соотношении.

Область	ХЛТ, (N=75)
Гортань	19 (25,33%)
Гортаноглотка	19 (25,33%)
Ротоглотка	19 (25,33%)
Язык	18 (24,01%)

Частотный анализ, представленный в таблицах 8 и 9, наглядно демонстрирует распределение номинальных показателей по системам МКБ и TNM среди пациентов, прошедших химиолучевое лечение.

Лучевая терапия пациентов, прошедших химиолучевое лечение, проводилась в режиме классического фракционирования с РОД 2,0 Гр 1 фракция в день в течение 5 дней.

Таблица 8. Распределение по критерию МКБ у группы пациентов группы ХЛТ.

КОД МКБ	Всего	Доля, %
C01	11	14,66
C02.0	3	4
C02.2	2	2,66
C02.3	2	2,66
C09	10	13,33
C10.0	1	1,33
C10.2	5	6,66
C10.3	2	2,66
C10.4	1	1,33
C13.0	3	4
C13.1	11	14,66
C13.2	5	6,66
C32.0	7	9,33
C32.1	9	12
C32.2	1	1,33
C32.3	2	2,66

Таблица 9. Распределение пациентов группы ХЛТ по показателям категории TNM.

TNM	Всего	Доля, %
T1N0M0	17	22,6
T1N1M0	2	2,7
T1N2M0	1	1,3
T2N0M0	17	22,6
T2N1M0	10	13,34
T2N2M0	10	13,34
T3N0M0	6	8
T3N1M0	4	5,3
T3N2M0	5	6,7
T4N0M0	2	2,7
T4N1M0	1	1,3

2.2 Терапевтический режим лечения пациентов на этапе химиолучевого лечения

Все пациенты из группы после химиолучевого лечения получали лучевую терапию с модуляцией интенсивности мощностью 4 МэВ, генерируемыми линейным ускорителем (Varian Medical Systems, Inc., США). Аппарат оборудован интеллектуальным столом, что позволяет соблюсти точность укладки пациента и обеспечить попадание луча в опухоль с точностью до десятой доли миллиметра.

Лучевая терапия проводилась 5 дней в неделю с 1 фракцией в день по 2,0 Гр. Дозы облучения первичной опухоли составили 70 Гр, а доза облучения зон регионарного лимфоттока в качестве профилактического облучения составила 50-54 Гр.

Сопутствующая химиотерапия состояла из еженедельного введения химиотерапевтических препаратов внутривенно. Всем пациентам из третьей группы была проведена химиотерапия с использованием препарата Цисплатин 40мг/м² внутривенно.

2.3 Методика проведения КТ-перфузии

Диссертационное исследование проводилось на аппарате «Toshiba Medical Systems», Япония – спиральный КТ с 640 срезами и детектором шириной 160мм и толщиной среза 0,5 мм.

Всем пациентам была проведена КТ-перфузия на область интереса.

Получение динамического изображения включает в себя исследование внутрисосудистой фазы. Усиление ткани, наблюдаемое после введения контрастного вещества внутривенно, можно разделить на две фазы в

зависимости от его распределения во внутрисосудистом или внесосудистом отделе.

Плотность, определяемая с помощью компьютерной томографии в единице объёма, называемой вокселем, и выражаемая в единицах Хаунсфилда (HU), демонстрирует степень накопления контрастного вещества как внутри кровеносных сосудов, так и в интерстициальном пространстве, куда оно проникло путём диффузии.

Исследование первой фазы состоит из изображений, полученных во время начальной фазы введения контрастного вещества в течение сканирования в диапазоне 40–60 секунд. В этой фазе усиление ткани происходит в основном за счет КП внутри сосудистого русла и в значительной степени определяется кровотоком.

Позже, во второй фазе, когда контрастное вещество переходит из внутрисосудистого во внесосудистый компонент через базальную мембрану капилляра, усиление возникает в результате распределения контрастного вещества как во внутрисосудистом, так и во внесосудистом компонентах. Таким образом, усиление ткани в этой фазе во многом зависит от объема крови и проницаемости капилляров.

Предконтрастная КТ служит в качестве локатора для выбора анатомического диапазона сканирования для последующего динамического сканирования. В случае визуализации области лица и шеи диапазон сканирования должен включать общую сонную артерию, чтобы можно было рассчитать кривые время-интенсивность.

Исследование проводится в положении пациента на спине с руками, расположенными вдоль тела. Для минимизации искажений на исследуемой области рекомендуется удалить съёмные металлические предметы. При необходимости для оптимизации визуализации зоны исследования пациенту давались инструкции: открыть рот и не глотать для визуализации языка и ротоглотки, произносить звук «и-и-и» для пациентов с образованиями в гортаноглотке и гортани.

КТ-перфузия проходит на площадке размером по продольной оси 160 мм, заранее, при нативном исследовании, с оценкой положения точки начала сканирования врачом-рентгенологом. Размер зоны исследования составил не менее 16 см, что дало возможность полностью охватить область интереса (Рисунок 6).

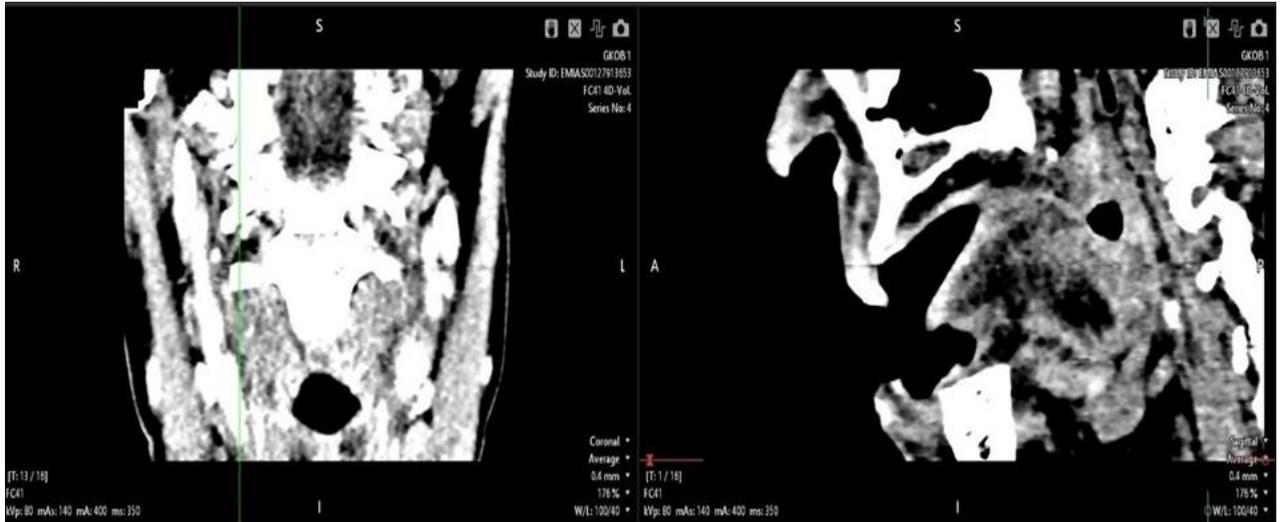


Рисунок 6. Поле сканирования при проведении КТ-перфузии.

При проведении исследования был применен протокол компьютерной томографии с получением изображений в прямой проекции для локализации области интереса. Исследование состояло из двух этапов. Первый этап – нативное исследование, позволившее определить уровень сканирования. Второй этап – перфузионное исследование.

Параметры сканирования представлены в таблице 10. Динамическое сканирование длилось приблизительно полторы минуты. Сканирование проводилось в объемном режиме через 7 секунд после начала и продолжалось с интервалами в 2 секунды с 12-й по 30-ю секунду. После 3-секундной паузы использовались стандартные 3-секундные интервалы с 33-й по 48-ю секунду. После 7-секундной паузы применялись 10-секундные интервалы с 55-й по 110-ю секунду.

Таблица 10. Технические характеристики КТ-перфузии при исследовании головы и шеи.

Технические характеристики	
Томограф	Aquilion Toshiba
Режим	динамический объемный
Поле сканирования	40-160 мм
Напряжение (кВ)	80
Сила тока (мА)	120-140
Время оборота трубки	0,37 с
Тип реконструкции	Мягкотканый
Расстояние между пикселями	0,5 мм

Сканирование проходит с введением в периферическую вену неионного низкоосмолярного рентгеноконтрастного препарата «Йогексол» 350 мг/мл. Рег. № П N015799/01, Ирландия.

Для инъекции контрастного препарата используется автоматический двухшприцовый инжектор для введения контрастного вещества OptiVantage DH. Сканирование проходило в краниокаудальном направлении с введением в периферическую вену через периферический кубитальный инъекционный катетер 18 G (внутренний просвет 1,2 мм) рентгеноконтрастного препарата. Технические характеристики инжектора представлены в таблице 11.

Таблица 11. Технические характеристики автоматического инжектора OptiVantage DH.

Технические характеристики	
Скорость вливания	от 0,1 до 10 мл/с с шагом 0,1 мл/сек. Отклонения от заданной скорости вливания составляют 0,2 мл/сек. или +/-20%, в зависимости от того, какое из указанных значений меньше.
Предельное пиковое давление	от 50 до 325 PSI с шагом 5 PSI
Задержка фазы	от 0 до 600 сек с шагом 1 с.
Задержка инъекции	от 0 до 600 сек с шагом 1 с.
Задержка сканирования	от 0 до 600 сек. - с шагом 1 с.
Параметры капельного вливания	Скорость вливания: от 0,1 до 1,0 мл/сек
(сторона физиологического раствора)	Объем: от 0,1 до 3,0 мл
	Интервал: от 0 до 60 сек
Параметры контроля проходимости сосудов (сторона физиологического раствора)	Скорость вливания от 0,1 до 10 мл/сек
	Объем: от 0,1 до 200 мл
	Объем по умолчанию: от 1 до 200 мл

Протокол сканирования КТ-перфузии включал в себя нативную фазу сканирования для оценки ориентировочной точки начала опухолевого

образования и серию последовательных сканирований одновременно с введением контрастного препарата со скоростью 5,0 мл/с объемом 40 мл с последующим введением физиологического раствора со скоростью 5,0 мл/с объемом 20 мл (рисунок 7). Продолжительность введения КП не должна превышать 8 секунд.

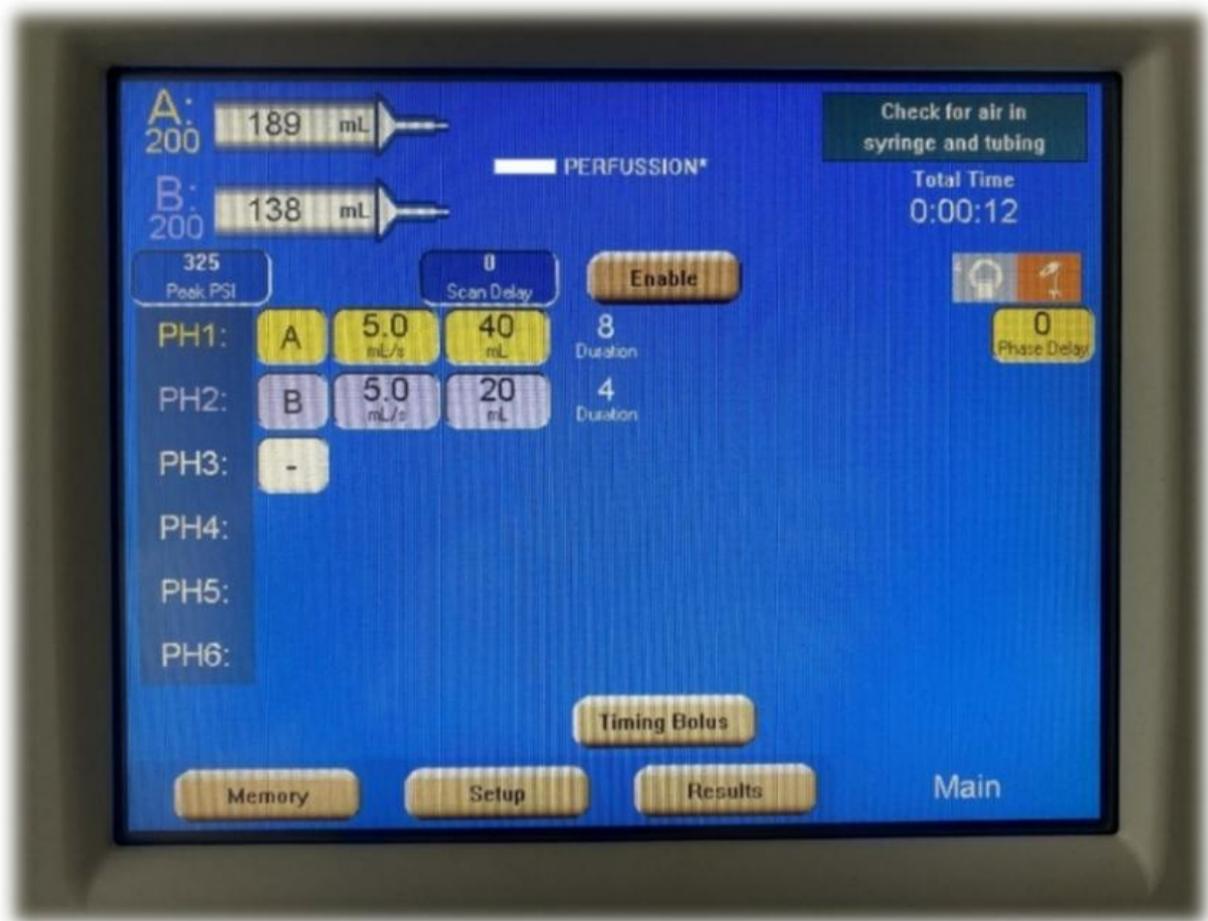


Рисунок 7. Протокол введения КП автоматического инжектора OptiVantage DH.

2.4 Математическая модель для расчета количественных показателей КТ-перфузии

Данные КТ-перфузии экспортируются в формате DICOM на рабочую станцию, оснащенную специальным программным обеспечением для анализа

перфузии. Наиболее распространенные реализации программного обеспечения для КТ-перфузионного анализа основаны на алгоритме деконволюции.

После получения данных КТ можно рассчитать различные параметры КТ-перфузии, используя различные варианты модели расчёта. Независимо от используемого алгоритма, для расчета параметров КТ-перфузии необходимо выполнить несколько этапов обработки изображений. Обработка изображения включает коррекцию движения или выравнивание изображения, выбор артериальных входных функций, определение ROI и воксельное вычисление параметров перфузии.

В аппарате фирмы «Toshiba Medical Systems» для расчёта параметров перфузии головы и шеи используется метод Патлака.

В ходе исследования применялся метод расчета по Патлаку, также известный как двухблочная модель. Данная модель основана на динамическом анализе различий в контрастности между двумя областями: внутрисосудистой и внесосудистой. Метод Патлака учитывает только входящий ток крови и подразумевается, что отсутствует ретроградный ток крови по сосудистому руслу.

Линейная модальность КТ-перфузии представлена на рисунке 8.

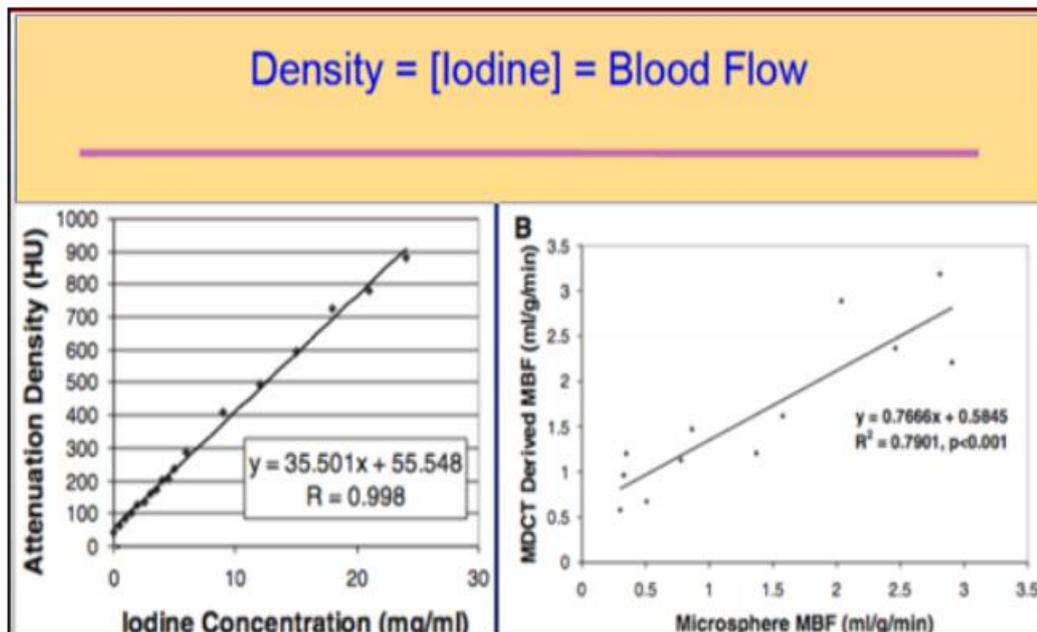


Рисунок 8. Линейная модальность КТ-перфузии.

Графический метод Патлака позволяет эффективно анализировать кинетику контрастных препаратов в сосудистом русле, обеспечивая точное оценивание параметров перфузии. При этом, суммарная скорость поступления контрастного препарата (КП) определяется по наклону графика Патлака.

Для извлечения параметров перфузии используется дифференциальное уравнение, связывающее концентрацию контрастного препарата с временем.

Подход для получения параметров перфузии по Патлаку из исходных данных заключается в выводе параметров следующего дифференциального уравнения:

$$\frac{C_{Tissue}(t)}{C_{plasma}(t)} = K \frac{\int_0^t C_{plasma}(u) du}{C_{plasma}(t)} + V$$

где K – постоянная наклона, представляющая чистую скорость поступления КП, а V – коэффициент перехвата, который эквивалентно показывает объем крови в ткани и нормализованную концентрацию КП в обратимых отделах, t – время введения.

Это уравнение показывает, что измеренная активность КП делится на активность в плазме и выводится на график в «нормализованное время» (интеграл входной кривой от введения, деленный на активность плазмы). Для систем с необратимым током крови этот график будет представлять собой прямую линию после достаточного времени уравнивания концентрации [98].

Как описано в приведенной выше формуле, графическая модель Патлака рассчитывает и отображает преобразованные результаты измерений. Она позволяет поместить линию регрессии в диапазон, определяемый параметрами Start Lin. и End Lin. Результатами являются наклон регрессии и точка пересечения.

Таким образом, одно из основных уравнений Патлака описывает зависимость между объектом исследования и его средой, что позволяет исследовать динамику проникновения препарата в ткани.

Это особое уравнение является основой для построения графиков, на которых отображают процесс накопления КП.

Были применены стандартные алгоритмические параметры производителя. Трехмерные цветные карты для BV, AF и FE были созданы с помощью последовательной двухкамерной модели. AF определяется как количество крови, протекающей через 100 ml ткани в течение одной минуты. BV определяется как количество крови в 100 ml ткани. BV выражен как доля от общего объема выделенного воксела. FE отражает общую диффузию контрастного вещества через капилляры.

Кроме того, применение стандартных алгоритмических параметров производителя обеспечивает воспроизводимость результатов и позволяет сравнивать данные между различными исследованиями. Это является важным аспектом для последующей оценки эффективности терапии и мониторинга состояния пациентов.

Независимо от типа используемого алгоритма получают следующие количественные параметры перфузии, описывающие состояние микроциркуляции при заданном пользователем ROI:

- Объем кровенаполнения (BV) измеряется в ml/100ml,
- Скорость артериального кровотока (AF) измеряется в ml/min/100ml.

AF учитывает поток из крупных артерий, артериол и капилляров, а также артериовенозных шунтов, которые чаще наблюдаются в опухолевой ткани, чем в здоровой.

- Проницаемость (FE) служит маркером незрелых сосудов, более характерных для опухолевой ткани. Единица измерения - ml/min/100ml.

2.5 Методика постпроцессинговой обработки медицинских изображений

Интерпретация данных компьютерной томографии с перфузионным исследованием основывается на качественном и количественном анализе.

Качественный анализ подразумевает оценку цветовых карт, генерируемых программным обеспечением для каждого параметра перфузии. Каждый пиксель изображения КТ окрашивается в цвет, соответствующий численному значению данного параметра перфузии для этого пикселя. Выбор цветовой шкалы осуществляется оператором с целью максимального выделения участков с различной перфузией.

Количественный анализ включает интерпретацию цифровых значений перфузии, рассчитываемых программным обеспечением для заданной области интереса, локализованной над опухолью. Данные значения представляют собой среднее арифметическое числовых значений всех вокселей, включенных в область интереса [58]. Комбинирование качественного и количественного подходов усиливает клиническую значимость КТ - перфузии.

Все наборы данных были перенесены на рабочее место с коммерчески доступным программным обеспечением КТ-перфузии. Для количественной оценки полученных данных использовались стандартные методы анализа, включая измерение средней плотности ткани в заданных областях интереса. Определенные параметры, такие как пре- и постконтрастная плотность, позволили провести сравнительный анализ между афферентной артерией и тканью, окружающей исследуемое образование.

Для повышения достоверности результатов была реализована оценка данных с использованием различных алгоритмов обработки изображений, что помогло минимизировать погрешности, связанные с шумом и артефактами. Обработка полученных изображений осуществлялась на рабочей станции Vitrea с применением протокола 4D Body Perfusion. В ходе обработки определялась плотность ткани в двух различных областях интереса (ROI):

- ROI, расположенной в афферентной артерии (общая сонная артерия на стороне, противоположной локализации образования) (рисунок 9),
- ROI, охватывающей исследуемую ткань (рисунок 10).

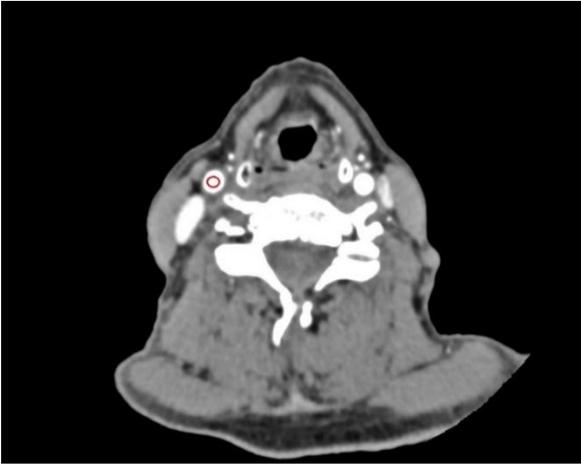


Рисунок 9. Установка ROI в афферентную артерию (общую сонную артерию справа) (красный круг).

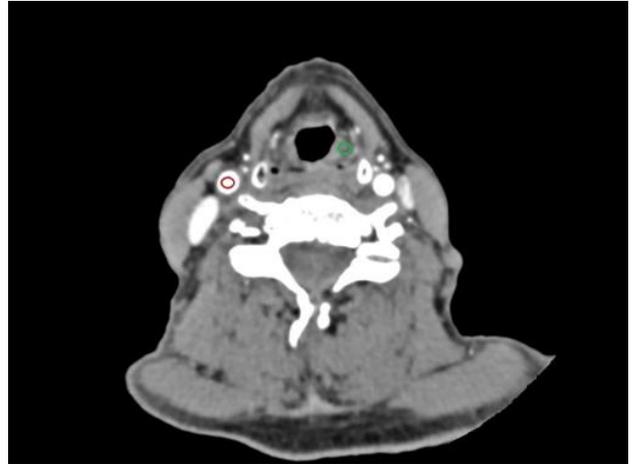


Рисунок 10. Установка ROI в афферентную артерию (общую сонную артерию справа) (красный круг), в области интереса – левая вестибулярная складка (зеленый круг).

Данные измерения позволили построить кривую «время/плотность» (рисунок 11) и создать перфузионные карты, которые существенно расширяют наше понимание процессов кровоснабжения в тканях.

Кривая «время/плотность» служит важным инструментом для визуализации изменений в объеме крови в зависимости от времени, что позволяет отслеживать динамику перфузии и выявлять аномалии. Выделение артериального входа посредством размещения ROI на артерии даёт возможность получить кривую «время/плотность» для артерии, выраженную в единицах Хаунсфилда (HU).

Сравнение этой кривой с кривой «время/плотность» исследуемой ткани позволяет дифференцировать количество контрастного вещества в кровеносных

сосудах (сосудистый компартмент) и количество, присутствующее в интерстиции (внесосудистый/внеклеточный компартмент).

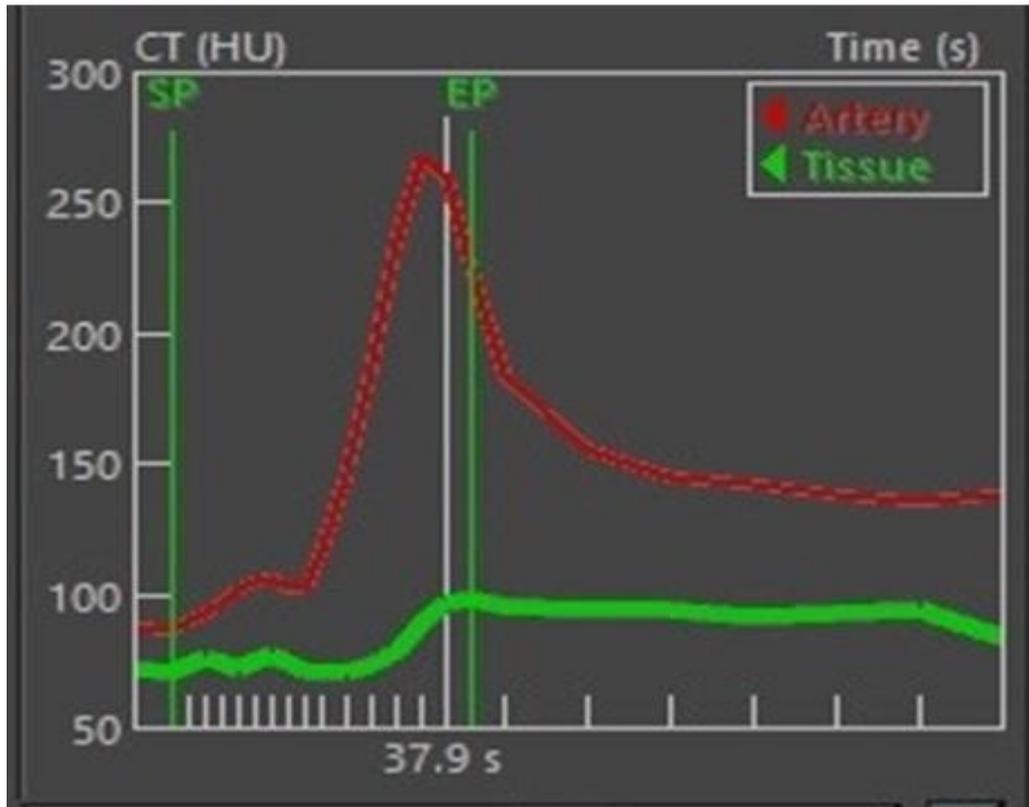


Рисунок 11. Кривая время/плотность.

В настоящем исследовании рекомендуется использовать общую сонную артерию, поскольку её траектория, практически перпендикулярная аксиальной плоскости, минимизирует риск возникновения частичных объемных эффектов.

Во время размещения области интересов на очагах поражения проводилась попытка исключить внутриопухолевый некроз, окружающий кровеносные сосуды и костную ткань. Области интересов, размещенные на проекции максимальной интенсивности, автоматически копировались на функциональные карты с цветовой кодировкой, что давало возможность оценить соответствующие количественные значения перфузии.

Цветовые карты для Equiv BV, AF и FE автоматически сгенерированы программным обеспечением, в которых каждому пикселю присвоен

определенный цвет, представляющий числовое значение параметра перфузии, рассчитанного для этого воксела.

Высокие числовые значения представлены оттенками желтого и красного цвета зачастую указывают на области с активным кровообращением, а низкие числовые значения представлены оттенками зеленого и синего цвета, сигнализируют о снижении параметров перфузии, что может указывать на наличие патологии, такой как ишемия.

В ходе обработки исходных данных формируются перфузионные карты (рисунок 12).

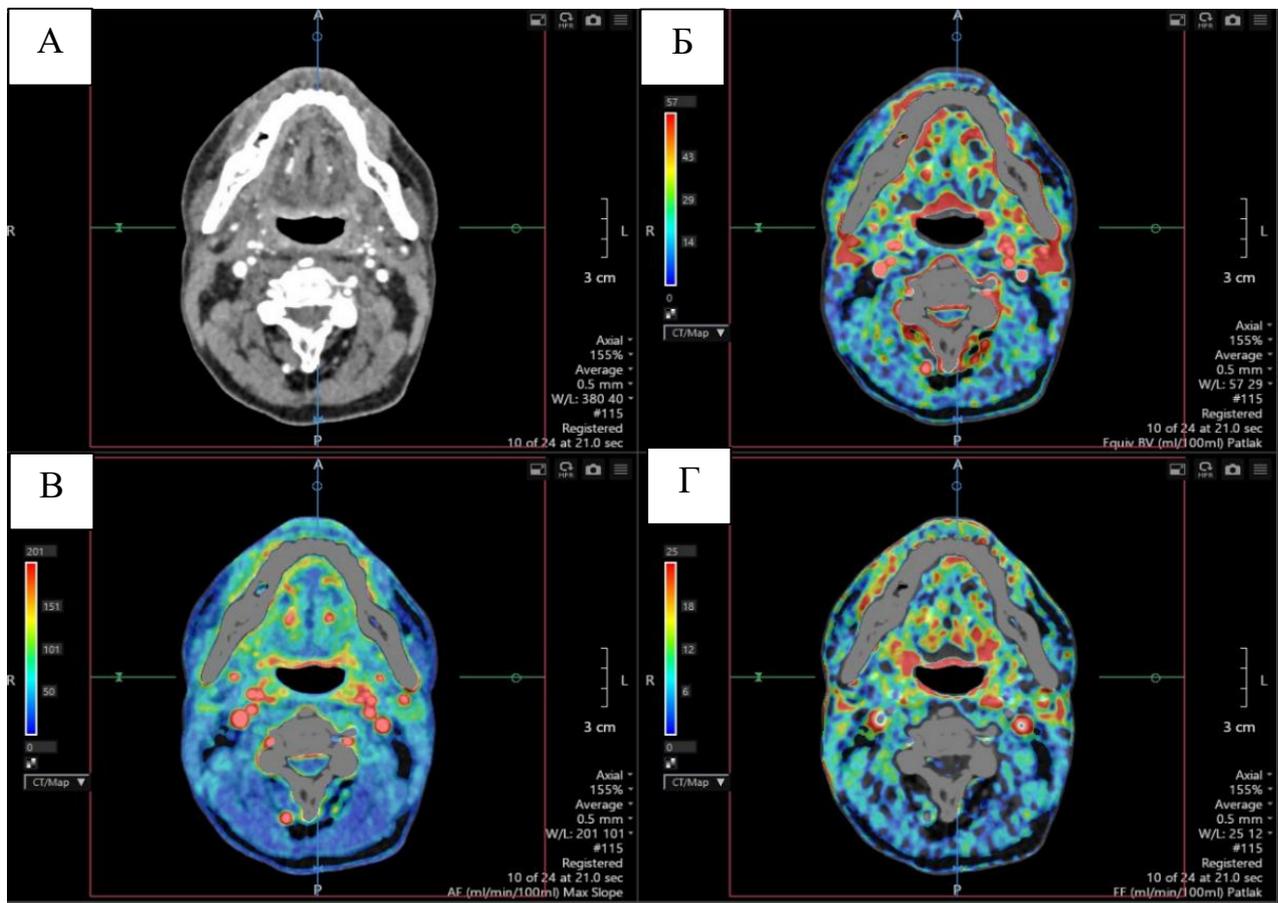


Рисунок 12. Перфузионная карта, получаемая после постпроцессинговой обработки. Компьютерная томограмма в аксиальной плоскости (А). На перфузионной карте отображены показатели Equiv BV (Б), выражаемый в ml/100ml, AF (В), измеряемый ml/min/100ml и FE (Г) в ml/min/100ml.

Они представляют собой изображение поперечного среза мягких тканей шеи, на котором цветовые вариации отображают характеристики кровоснабжения. Интенсивность цвета в каждом пикселе изображения напрямую зависит от величины числовых показателей параметров перфузии.

2.6 Методика статистического анализа результатов

В ходе исследования были использованы следующие исходные характеристики: параметры визуализации, полученные с помощью КТ-перфузии (объем кровотока, скорость артериального кровотока, проницаемость сосудистой стенки), а также клинические данные пациентов (возраст, пол, локализация опухоли по МКБ).

Количественные показатели представлены в виде средней величины и стандартного отклонения ($M \pm S$). На графиках среднее значение обозначено точкой, медиана — горизонтальным отрезком, межквартильный размах — прямоугольником, минимальные и максимальные значения — вертикальными отрезками.

Для сравнения двух групп по числовым показателям применялся непараметрический тест Манна-Уитни. Сравнение трех и более групп осуществлялось с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллеса. Статистическая значимость различий в дихотомических и номинальных данных определялась с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона для независимых выборок и метода МакНеймера для зависимых групп. Корреляционный анализ проводился с помощью непараметрической ранговой корреляции Спирмена.

Основной целью анализа являлось тестирование нулевой гипотезы о равенстве распределений в указанных группах. Было проведено выявление показателей, для которых нулевая гипотеза отвергается в пользу альтернативной.

Для сравнения бинарных и номинальных переменных был использован критерий Хи-квадрат Пирсона, позволяющий определить наличие статистически значимых различий между группами. Сравнение количественных показателей осуществлялось с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллиса.

Кроме того, был проведен ROC-анализ для оценки точности значимых параметров для прогнозирования наличия плоскоклеточного рака в зоне интереса.

Уровень статистической значимости (p) был зафиксирован на уровне 0,01.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакетов прикладных программ Microsoft Office Excel 2016, Statistica 10 и SAS JMP 11.

ГЛАВА 3. ПРОВЕДЕНИЕ КТ-ПЕРФУЗИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ТКАНЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОМ ОПУХОЛЕВОМ ПОРАЖЕНИИ. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полученные выводы основаны на исследовании данных компьютерной томографии с перфузионным контрастированием, проведенном у всех участников исследования (n=232) в трех группах сравнения.

Исследование в полном объеме проведено всем 232 пациентам без каких-либо нежелательных эффектов от применения рентгеноконтрастных препаратов и в строгом соответствии с утвержденной методикой.

3.1 Сравнительный анализ результатов КТ-перфузии пациентов на этапе первичного стадирования онкологического процесса

Полученные нами показатели указывают, что показатель скорости кровотока необходимый для адекватной функциональной активности тканей в изучаемой области находится в пределах $26,83 \pm 9,82$ ml/min/100ml и указывает на среднее значение скорости кровотока.

Объем кровенаполнения (BV) с показателем $14,25 \pm 5,17$ ml/100ml у пациентов контрольной группы указывает на нормальное кровенаполнение сосудистой сети в выбранном ROI (Таблицы 12-13).

Проницаемость сосудистой стенки (FE), со значением $9,12 \pm 4,18$ ml/min/100ml говорит о барьерной функции сосудов необходимой для нормальной регуляции обменных процессов. Анализ полученных перфузионных карт указывает на наличие однородности и симметричности в распределении параметров перфузии среди пациентов контрольной группы.

Таблица 12. Показатели перфузии пациентов из контрольной группы сравнения.

Показатель	Equiv BV, ml/100ml	AF, ml/min/100ml	FE, ml/min/100ml
Среднее	14,25	26,83	9,12
Станд откл	5,17	9,82	4,18
Максимум	30,30	64,40	18,60
Верхний квартиль	16,75	30,05	12,60
Медиана	13,80	24,40	7,60
Нижний квартиль	10,55	20,00	6,05
Минимум	1,20	12,00	2,50

Таблица 13. Средние значения \pm стандартное отклонение цифровых показателей КТ-перфузии для пациентов контрольной группы по локализации зоны интереса.

Область	Equiv BV, ml/100ml	AF, ml/min/100ml	FE, ml/min/100ml
Гортань	14,3 \pm 4,97	24,0 \pm 5,60	10,68 \pm 4,62
Гортаноглотка	14,77 \pm 4,70	28,86 \pm 12,04	8,11 \pm 3,81
Ротоглотка	13,9 \pm 6,74	33,4 \pm 10,25	10,59 \pm 4,13
Язык	12,68 \pm 3,83	21,38 \pm 5,69	7,17 \pm 3,15

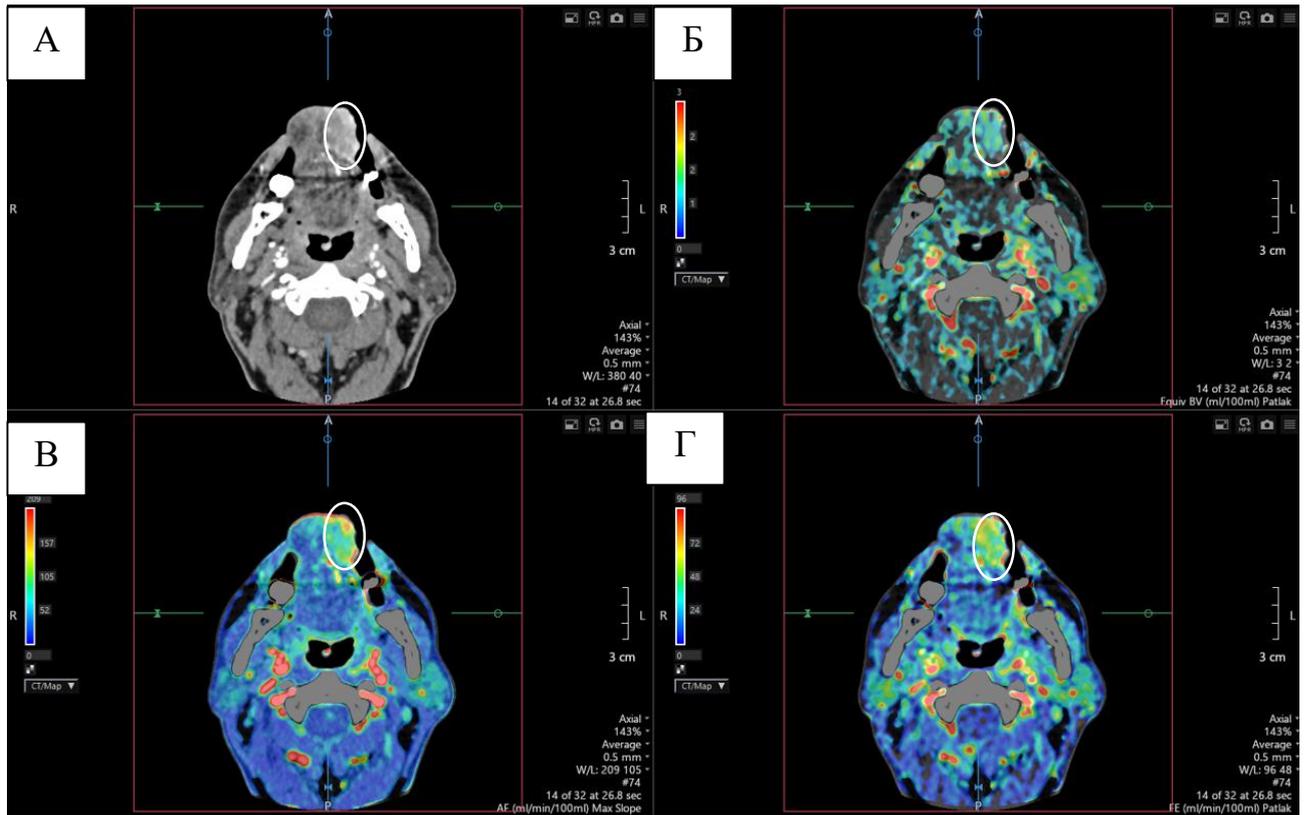


Рисунок 13. Перфузионная компьютерная томография. Плоскоклеточный рак боковой поверхности языка слева (белый круг). Компьютерная томограмма в аксиальной плоскости (А) с отображением выделенного участка пораженной части языка слева. На перфузионной карте отображены повышенные показатели Equiv BV (Б) – 52,2 ml/100ml, AF (В) – 95,1 ml/min/100ml, FE (Г) – 15,6 ml/min/100ml.

На рисунке 13 представлена перфузионная карта пациента М, 68 лет. Обращает на себя внимание асимметричное повышение параметров КТ-перфузии в левой части языка. Кроме того, важно отметить, что перфузионная карта может помочь в оценке степени инвазии, так как опухоли часто проявляют изменения в кровоснабжении по сравнению с окружающими тканями.

По данным КТ-перфузии у пациентов с морфологически верифицированным плоскоклеточным раком, значения КТ-перфузии статистически значимо выше по всем трем показателям при сопоставлении с контрольной группой пациентов.

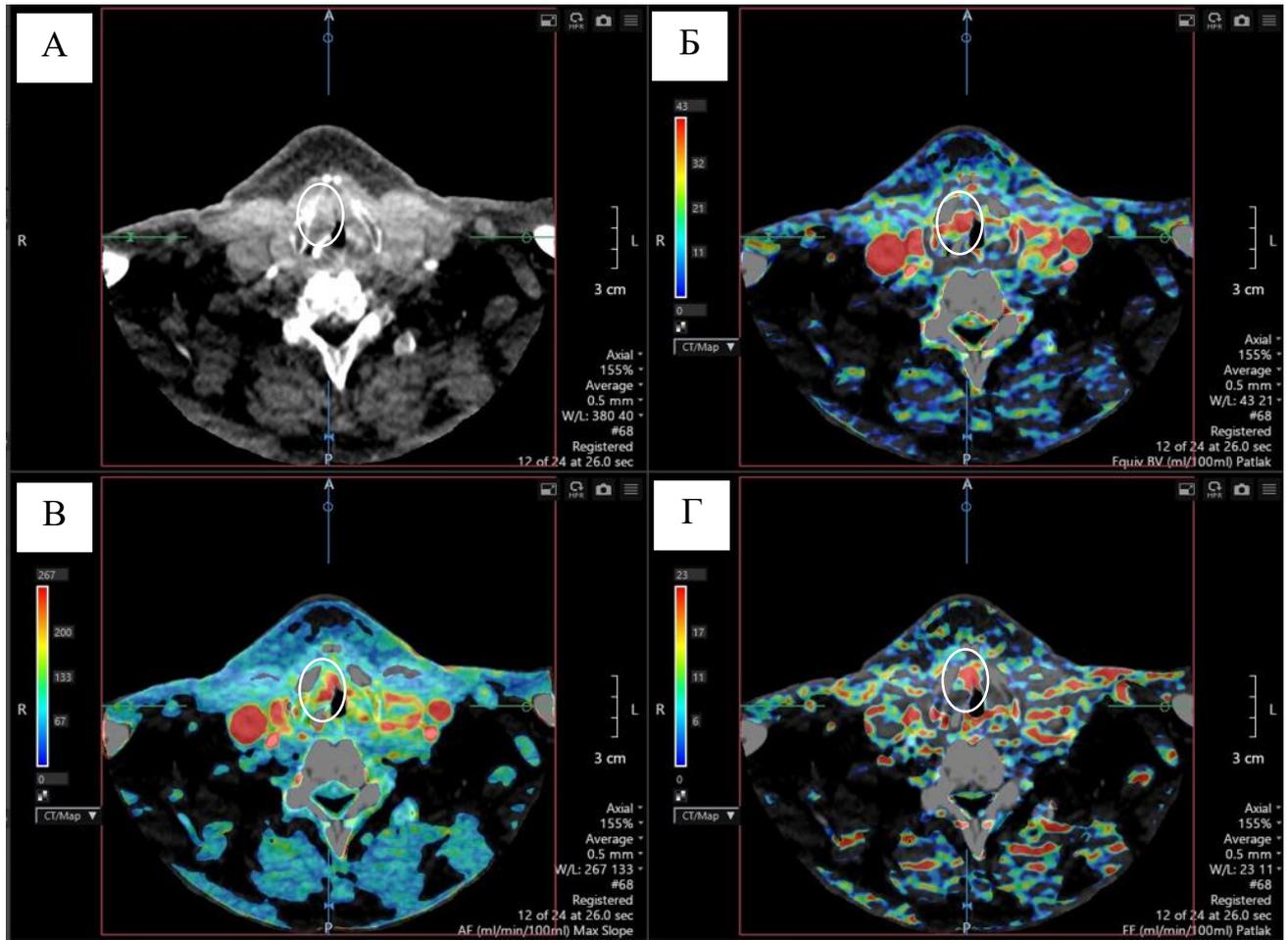


Рисунок 14. Перфузионная компьютерная томография. Плоскоклеточный рак гортани справа (белый круг). Компьютерная томограмма в аксиальной плоскости (А) с отображением выделенного участка пораженной части гортани. На перфузионной карте отображены повышенные показатели Equiv BV (Б) – 31,0 ml/100ml, AF (В)– 128,7 ml/min/100ml, FE (Г) – 14,4 ml/min/100ml.

На рисунке 14 представлены перфузионные карты пациента М, 67 лет. Перфузионная карта предоставляет ключевую информацию о гемодинамических характеристиках опухоли. Повышенные показатели Equiv BV, AF и FE указывают на активный кровоток в области опухоли.

Злокачественные опухоли, как правило, характеризуются повышенной васкуляризацией с быстрым нарастанием и ранним пиком усиления накопления КП, за которым следует быстрое вымывание КП по сравнению с нормальными тканями.

При построении перфузионных карт отмечается асимметрия распределения параметров перфузии при сопоставлении с контралатеральной зоной, определяется увеличение общего объема кровенаполнения в области опухоли, с соответствующим усилением скорости артериального кровотока.

Полученные цифровые показатели КТ-перфузии для пациентов с первично выявленным плоскоклеточным раком в зоне интереса представлены в таблицах 14-15.

Таблица 14. Показатели перфузии у пациентов первичной группы сравнения.

Показатель:	Equiv BV, ml/100ml	AF, ml/min/100ml	FE, ml/min/100ml
Среднее:	46,03	118,67	11,83
Станд откл:	11,16	31,08	3,59
Максимум:	95,80	246,70	19,80
Верхний квартиль:	52,40	126,95	14,48
Медиана:	44,55	107,10	12,35
Нижний квартиль:	37,75	98,20	8,98
Минимум:	30,60	87,90	2,40

При анализе артериального кровотока (AF) у пациентов с верифицированным плоскоклеточным раком в зоне интереса наблюдается его увеличение в среднем на 91,84 ml/min/100ml, что превышает показатели контрольной группы на 342,3%. Данное увеличение артериального кровотока в

зоне интереса свидетельствует о высоком уровне кровоснабжения, превышающем показатели контрольной группы более чем на 340%.

Таблица 15. Средние показатели \pm стандартное отклонение данных КТ-перфузии для пациентов первичной группы по локализации зоны интереса.

Область	Equiv BV, ml/100ml	AF, ml/min/100ml	FE, ml/min/100ml
Гортань	49,71 \pm 10,67	106,69 \pm 12,39	12,93 \pm 2,55
Гортаноглотка	41,74 \pm 6,52	113,38 \pm 11,23	11,96 \pm 3,82
Ротоглотка	44,74 \pm 10,06	120,28 \pm 28,29	11,64 \pm 3,32
Язык	47,96 \pm 14,92	135,23 \pm 45,41	10,71 \pm 4,43

Данные результаты подчеркивают значительные различия между группами, что свидетельствует о повышенном объемном кровенаполнении и проницаемости у пациентов первичной группы. Определяется увеличение значения BV на 31,78 ml/100ml, что говорит о превышении показателей на 201,9% пациентов контрольной группы.

Что касается проницаемости, разница в 2,71 ml/min/100ml и ее прирост на 29,7% также включает в себе информацию о физико-химических свойствах тканей в области интереса. Эти показатели могут быть связаны с изменениями в сосудистой структуре или функциями эндотелия.

По итогам статистической обработки результатов отмечается, что показатели перфузии демонстрируют статистически значимые различия данных у пациентов с неизменными тканями органов головы и шеи и пациентов с морфологически верифицированным плоскоклеточным раком органов головы и шеи по всем показателям (таблица 16).

Таблица 16. Сравнение двух групп (контрольной и первичной) по количественным показателям (средние \pm среднеквадратичные отклонения).

Показатель	Группа		
	Контрольная (N=79)	Первичная (N=78)	Уровень P
Equiv BV, ml/100ml	14,25 \pm 5,17	46,03 \pm 11,16	<0,01
AF, ml/min/100ml	26,83 \pm 9,82	118,67 \pm 31,08	<0,01
FE, ml/min/100ml	9,12 \pm 4,18	11,83 \pm 3,59	<0,01

Злокачественные образования характеризуются повышенным объёмом крови, ускоренным кровотоком и проницаемостью сосудов. Эти данные коррелируют с процессом неоваскуляризации, свойственным опухолям.

Причем наиболее значимые числовые различия обнаружены для показателя «AF, ml/min/100ml» в группе пациентов с выявленным плоскоклеточным раком органов головы и шеи по отношению к группе не имеющих рака в указанной области (в среднем на 91,84 ml/min/100ml); показателя «Equiv BV, ml/100ml» в группе пациентов с верифицированным плоскоклеточным раком по отношению к группе пациентов не имеющих рака органов головы и шеи (в среднем на 31,78 ml/100ml) (рисунок 15-17).

Однако различия «FE, ml/min/100ml» в группе пациентов с верифицированным плоскоклеточным раком по отношению к группе пациентов, не имеющих рака в органах головы и шеи, составляют в среднем 2,71

ml/min/100ml. Эффект различий для 2-х из 3-х показателей исключительно большой.

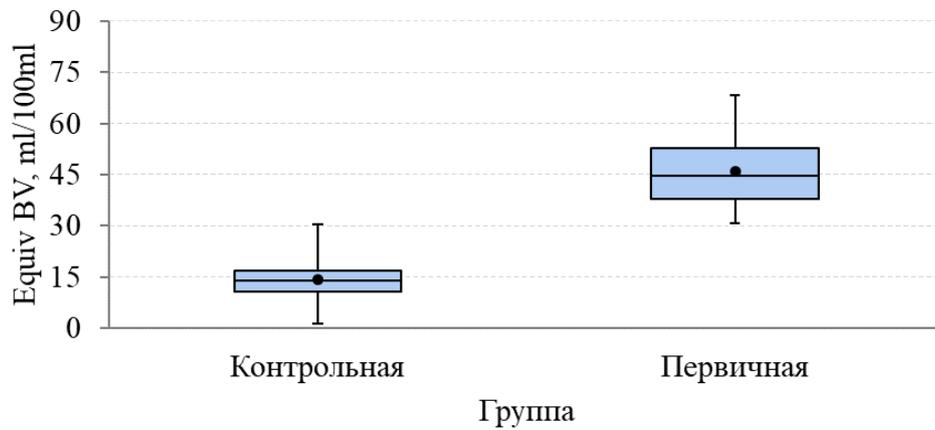


Рисунок 15. Диаграммы размаха по показателю «Equiv BV, ml/100ml» в группах сравнения контрольная/первичная.

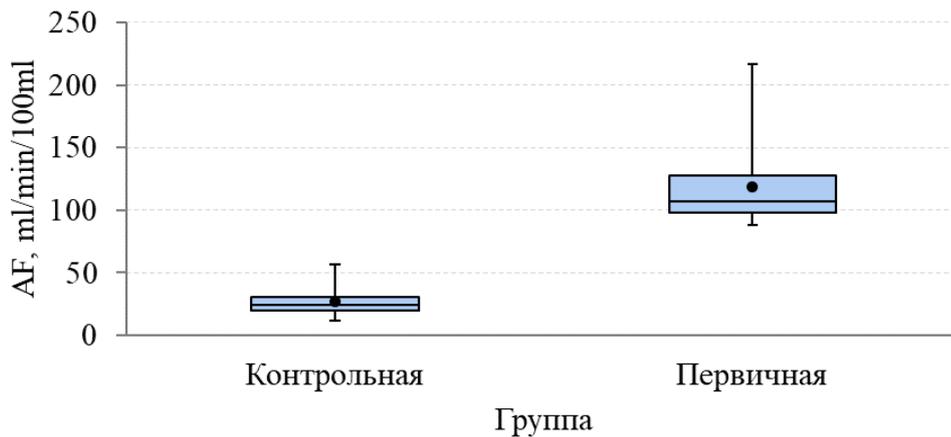


Рисунок 16. Диаграммы размаха по показателю «AF, ml/min/100ml» в группах сравнения контрольная/первичная.

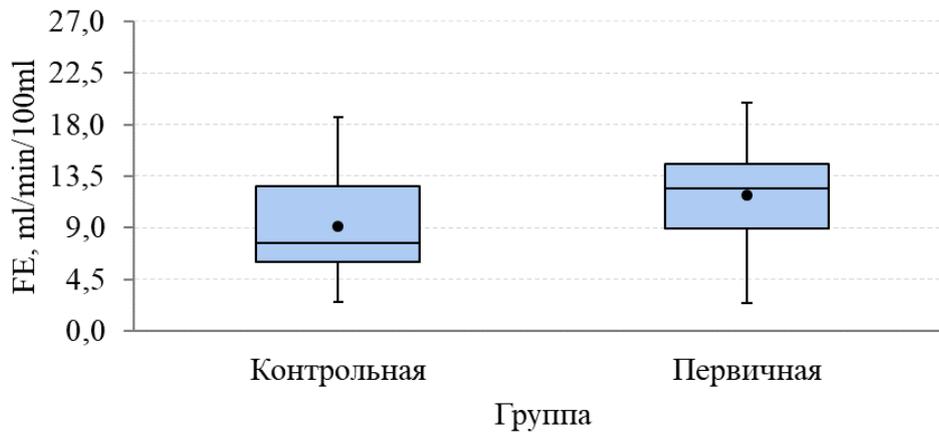


Рисунок 17. Диаграммы размаха по показателю «FE, ml/min/100ml» в группах сравнения контрольная/первичная.

На данном этапе исследования установлено, что у пациентов с наличием злокачественного новообразования в области исследования показатели КТ-перфузии достоверно выше, чем у пациентов контрольной группы.

3.2 Сравнительный анализ результатов КТ-перфузии пациентов после химиолучевого лечения

По данным КТ-перфузии, имеется статистически достоверная разница между показателями перфузии у пациентов на этапе первичного стадирования онкологического процесса и пациентов, прошедших курс химиолучевого лечения. После прохождения химиолучевого лечения показатели перфузии у пациентов существенно изменяются. Полученные нами показатели КТ-перфузии для пациентов из группы ХЛТ представлены в таблицах 17-18.

Таблица 17. Показатели перфузии у пациентов из группы ХЛТ.

Показатель:	Equiv BV, ml/100ml	AF, ml/min/100ml	FE, ml/min/100ml
Среднее:	16,82	60,82	10,14
Станд откл:	8,86	31,13	4,11
Максимум:	43,50	204,50	24,40
Верхний квартиль:	21,00	68,35	12,90
Медиана:	15,60	54,20	10,00
Нижний квартиль:	10,25	38,45	6,70
Минимум:	2,10	16,20	3,60

Таблица 18. Показатели данных КТ-перфузии у пациентов группы ХЛТ по локализации зоны интереса.

Область	Equiv BV, ml/100ml	AF, ml/min/100ml	FE, ml/min/100ml
Гортань	16,62±6,92	54,97±31,01	9,43±4,18
Гортаноглотка	16,47±8,38	59,64±29,10	10,00±3,55
Ротоглотка	20,17±11,78	73,3±41,20	9,71±3,55
Язык	13,85±6,86	55,05±15,98	11,47±5,07

При оценке артериального кровотока (AF) в области интереса, как показано в таблице 17, показатели КТ-перфузии у группы пациентов, прошедших химиолучевое лечение, в среднем ниже на 57,85 ml/min/100ml, что соответствует значению ниже на 48,75% по сравнению с пациентами на первичном этапе обследования. Объем кровенаполнения (BV) у пациентов после химиолучевого лечения ниже по сравнению с пациентами на этапе первичного стадирования онкологического процесса в среднем на 29,21 ml/100ml, что ниже на 63,45%.

Врач-рентгенолог, основываясь на совокупности собранных клинических данных, определяет область сканирования КТ-перфузии у пациентов после окончания химиолучевого лечения (N=75). Пример построения перфузионных карт представлен на рисунке 18.

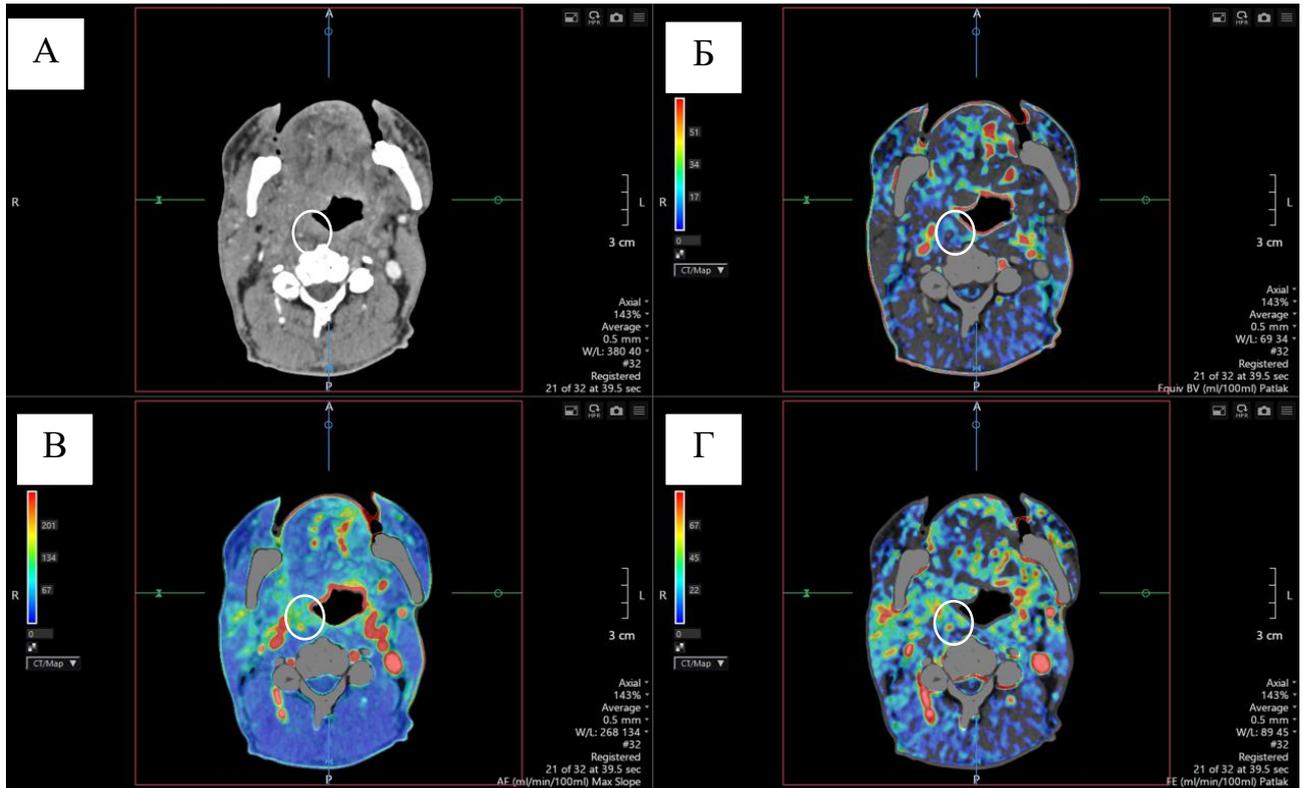


Рисунок 18. Перфузионная компьютерная томография. Плоскоклеточный рак ротоглотки после окончания химиолучевого лечения (белый круг). Компьютерная томограмма в аксиальной плоскости (А) с отображением выделенного участка пораженной части ротоглотки. На перфузионной карте отображены показатели Equiv BV (Б) – 10,3 ml/100ml, AF (В) – 36,4 ml/min/100ml, FE (Г) – 12,5 ml/min/100ml.

Средние показатели проницаемости (FE) в целевой области составляют на 1,69 ml/min/100ml ниже, что ниже на 14,28% при сравнении с первичной группой пациентов. Эти результаты свидетельствуют о том, что у пациентов, прошедших химиолучевое лечение, параметры КТ-перфузии статистически значимо ниже по сравнению с показателями перфузии пациентов на этапе первичного стадирования онкологического заболевания.

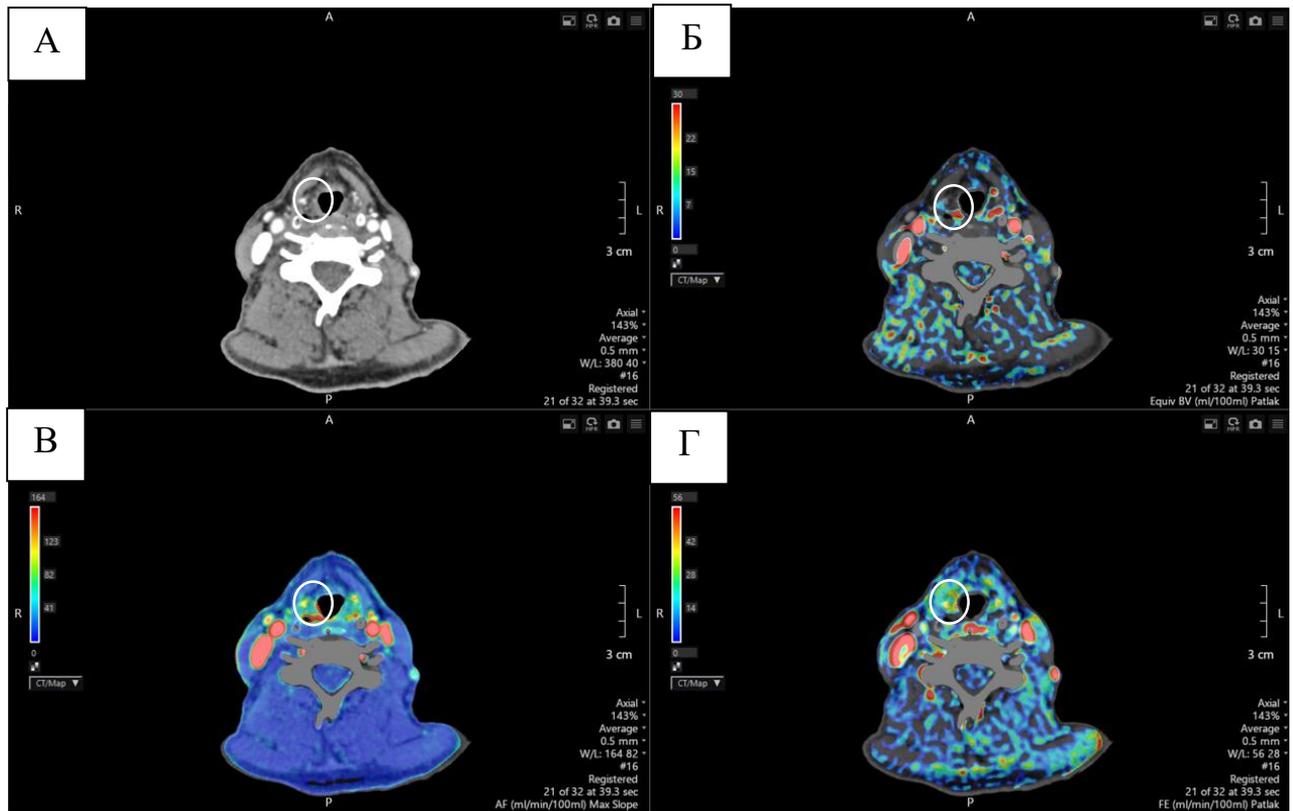


Рисунок 19. Перфузионная компьютерная томография. Плоскоклеточный рак гортани после окончания химиолучевого лечения. Компьютерная томограмма в аксиальной плоскости (А) с отображением выделенного участка пораженной части гортаноглотки. На перфузионной карте отображены повышенные показатели Equiv BV (Б) – 7,2 ml/100ml, AF (В) – 54,6 ml/min/100ml, FE (Г) – 15,5 ml/min/100ml.

Асимметричное распределение этих параметров может указывать на наличие подлежащих патологических изменений, которые могут быть не видны в стандартных визуализирующих методах. Динамический мониторинг перфузионных характеристик может также способствовать раннему выявлению возможных токсических эффектов лечения, что требует коррекции дозы или изменения схемы лечения.

В таблице 19 приведена сравнительная характеристика двух групп (первичной и ХЛТ) по количественным показателям.

Таблица 19. Сравнение двух групп (первичной и ХЛТ) по количественным показателям (средние \pm среднеквадратичные отклонения).

Показатель	Группы		
	Первичная (N=78)	ХЛТ (N=75)	Уровень Р
Equiv BV, ml/100ml	46,03 \pm 11,16	16,82 \pm 8,86	<0,01
AF, ml/min/100ml	118,67 \pm 31,08	60,82 \pm 31,13	<0,01
FE, ml/min/100ml	11,83 \pm 3,59	10,14 \pm 4,11	0,0163

По итогам статистической обработки результатов отмечается, что показатели демонстрируют статистически значимые различия данных у пациентов первичной группы и группы после химиолучевого лечения по всем показателям (рисунок 20-22).

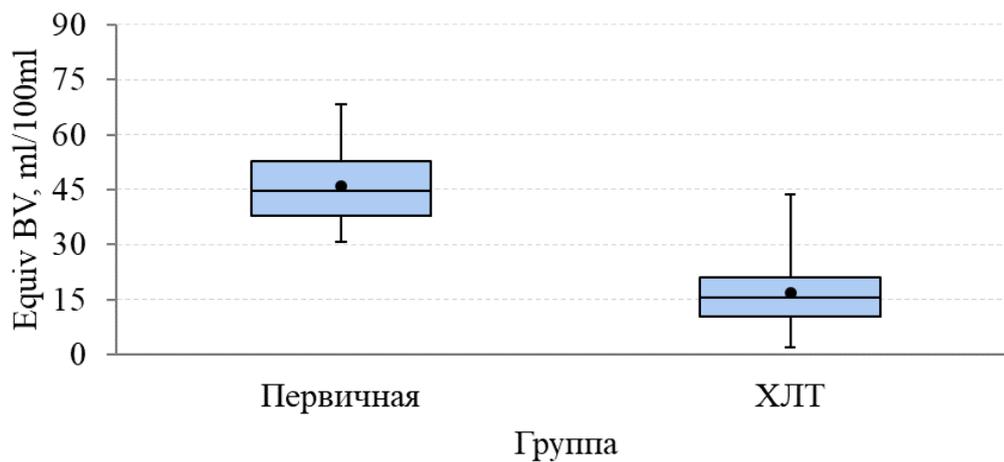


Рисунок 20. Диаграммы размаха показателя «Equiv BV, ml/100ml» в группах сравнения первичная/ХЛТ.

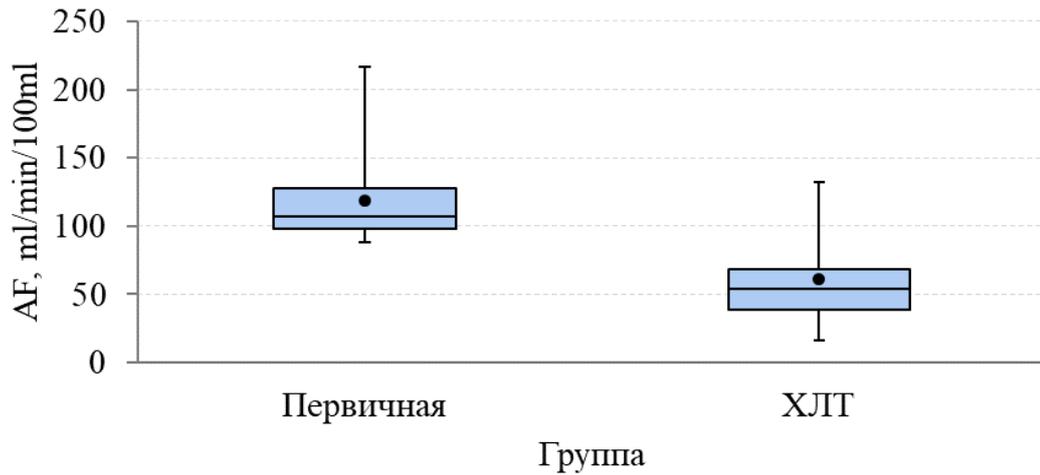


Рисунок 21. Диаграммы размаха показателя «AF, ml/min/100ml» в группах сравнения первичная/ХЛТ.

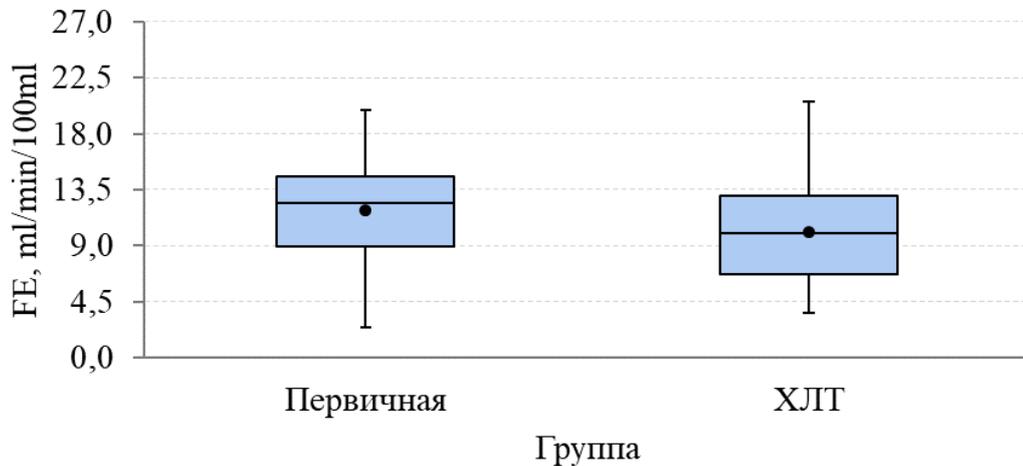


Рисунок 22. Диаграммы размаха показателя «FE, ml/min/100ml» в группах сравнения первичная/ХЛТ.

Данные о «AF, ml/min/100ml» и «Equiv BV, ml/100ml» показывают, что не только количество, но и качество кровотока в области опухоли оказывается под большим воздействием химиолучевой терапии. Низкие значения этих показателей могут указывать на снижение функциональной активности сосудов.

Снижение показателей проницаемости у пациентов после химиолучевого лечения указывает на значительные изменения в микроциркуляции и состоянии тканей.

Причем, наиболее значимые различия обнаружены для показателя «AF, ml/min/100ml» и «Equiv BV, ml/100ml». Эффект различий для 2 из 3 показателей исключительно большой.

3.3 Сравнительная характеристика цифровых показателей КТ-перфузии исследуемых групп пациентов

В данном разделе представлены результаты статистического анализа, в ходе которого были сопоставлены все факторы по трем группам: «Контрольная», «Первичная» и «ХЛТ». В процессе анализа данных были выявлены статистически значимые различия между группами. В частности, группа «Первичная» показала наиболее высокие значения параметров КТ-перфузии, что может свидетельствовать о более выраженных изменениях в сосудистой системе пациентов на данной стадии заболевания. Группа «Контрольная», в свою очередь, продемонстрировала нормальные параметры, что подтверждает отсутствие патологических изменений у здоровых пациентов.

Группа «ХЛТ» показала промежуточные значения, что указывает на наличие определенных изменений, связанных с повреждениями сосудов на фоне проведенной химиолучевой терапии. Изменения в перфузии могут быть связаны с более глубокими изменениями в тканях, такими как образование фиброза или ишемии, которые являются частыми следствиями радиотерапии.

В таблицах 20-21 и на рисунках 23-25 представлены результаты статистического анализа показателей КТ-перфузии в трёх основных группах пациентов по количественным показателям.

Таблица 20. Сравнение показателей КТ-перфузии в трех основных группах пациентов по количественным показателям (средние \pm среднеквадратичные отклонения).

Показатель	Группа		
	Контрольная (N=79)	Первичная (N=78)	ХЛТ (N=75)
Equiv BV, ml/100ml	14,25 \pm 5,17	46,03 \pm 11,16	16,82 \pm 8,86
AF, ml/min/100ml	26,83 \pm 9,82	118,67 \pm 31,08	60,82 \pm 31,13
FE, ml/min/100ml	9,12 \pm 4,18	11,83 \pm 3,59	10,14 \pm 4,11

Наиболее значимые различия обнаружены для показателя «AF, ml/min/100ml» в группе «Первичная» по отношению к группе «Контрольная» ($P < 0,01$); показателя «Equiv BV, ml/100ml» в группе «Первичные» по отношению к группе «Контрольная» ($P < 0,01$).

Таблица 21. Множественные попарные сравнения по трем основным группам пациентов.

Показатель	Уровень P (Контрольная – Первичная)	Уровень P (Контрольная – ХЛТ)	Уровень P (Первичная – ХЛТ)
Equiv BV, ml/100ml	<0,01	0,5733	<0,01
AF, ml/min/100ml	<0,01	<0,01	<0,01
FE, ml/min/100ml	<0,01	0,3137	0,0163

Наименее значимые различия обнаружены для показателя «Equiv BV, ml/100ml» в группе «ХЛТ» по отношению к группе «Контрольная» ($P=0,57$); показателя «FE, ml/min/100ml» в группе «ХЛТ» по отношению к группе «Контрольная» ($P=0,31$).

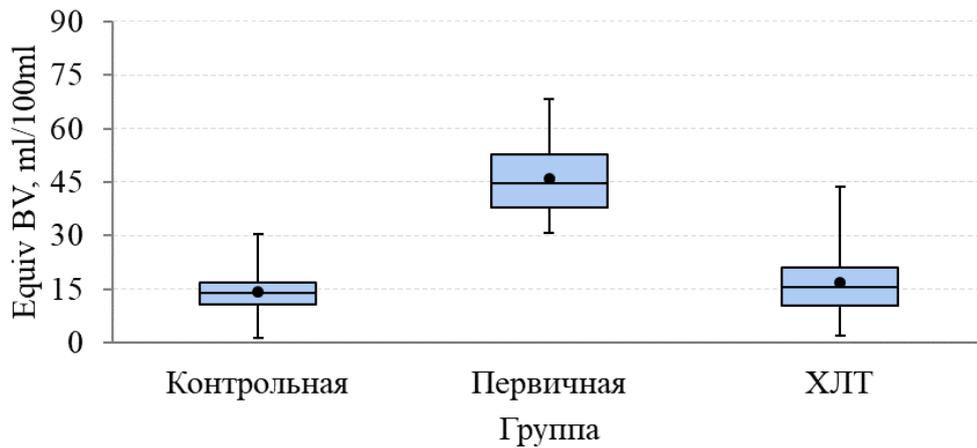


Рисунок 23. Диаграммы размаха по показателю «Equiv BV, ml/100ml» в трех исследуемых группах пациентов.

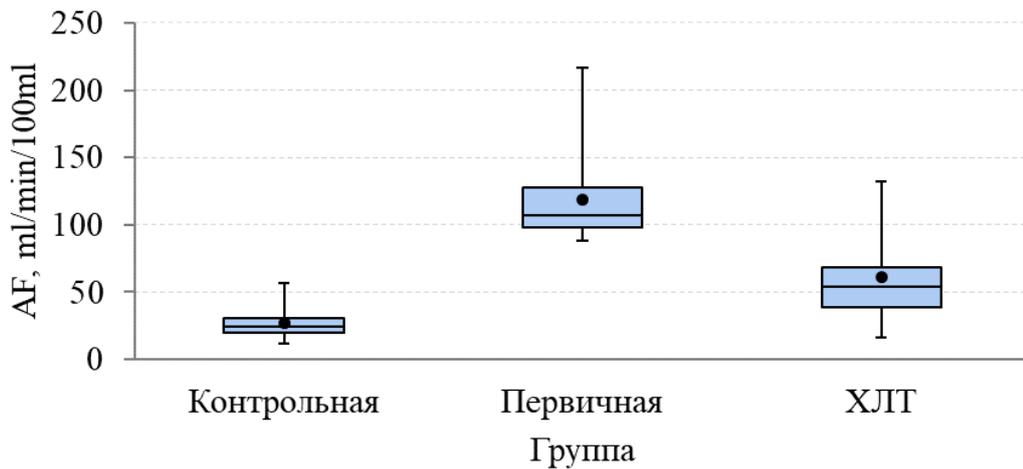


Рисунок 24. Диаграммы размаха по показателю «AF, ml/min/100ml» в трех исследуемых группах пациентов.

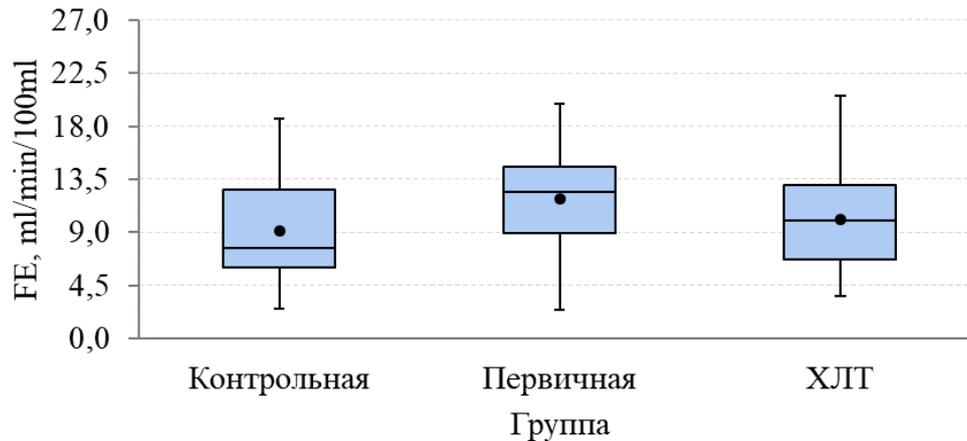


Рисунок 25. Диаграммы размаха по показателю «FE, ml/min/100ml» в трех группах сравнения.

Наше исследование основано на теории, что изменения, вызванные радиотерапией и химиотерапевтическими препаратами, вызывают уменьшение микрососудов внутри опухоли. По данным КТ-перфузии, это определяется, как уменьшение значений BV, в то время как уменьшение AF могло указывать на уменьшение мелких артериол с низким сопротивлением потока в микроциркуляторном русле.

Снижение показателей КТ-перфузии у пациентов, прошедших химиолучевую терапию, может указывать на изменения в микроциркуляции и функциональном состоянии опухолевой ткани. Это состояние, вероятно, связано с воздействием лучевой терапии и химиотерапевтических препаратов, которые способны вызывать повреждение сосудов и изменять их проницаемость. В результате вышесказанного, повреждение сосудов в структуре опухоли влечет за собой уменьшение поступления кислорода.

Снижение объемов кровенаполнения на 63,45% может указывать на вероятность осложнений, таких как терапевтические токсические реакции, которые могут усложнить дальнейшую тактику лечения.

3.4 Корреляционный анализ показателей КТ-перфузии для идентификации плоскоклеточного рака головы и шеи

В данном разделе представлены результаты корреляционного анализа. Анализ осуществлялся с помощью метода ранговой корреляции Спирмена. В таблице 22 представлены результаты корреляционного анализа.

Таблица 22. Показатели взаимосвязи переменных (коэффициенты корреляции Спирмена).

Показатель	Equiv BV, ml/100ml	AF, ml/min/100ml	FE, ml/min/100ml
Equiv BV, ml/100ml	1	0,7*	0,19*
AF, ml/min/100ml	0,7*	1	0,28*
FE, ml/min/100ml	0,19*	0,28*	1

* – статистическая значимость на уровне $p \leq 0,01$.

На основании таблицы 22 можно сделать выводы, что показатель «Equiv BV, ml/100ml» умеренно положительно коррелирует с показателем «AF, ml/min/100ml» ($R_s=0,7$, $p \leq 0,01$). Увеличение одного показателя ведет к увеличению другого. Также показатель «Equiv BV, ml/100ml» слабо положительно коррелирует с показателем «FE, ml/min/100ml» ($R_s=0,19$, $p \leq 0,01$), увеличение одного показателя ведет к увеличению другого.

Показатель «AF, ml/min/100ml» слабо положительно коррелирует с показателями «FE, ml/min/100ml» ($R_s=0,28$, $p \leq 0,01$), увеличение одного показателя ведет к увеличению другого.

Для определения статистически значимого влияния факторов на бинарную целевую переменную был использован критерий хи-квадрат Пирсона. Все показатели были ранжированы по убыванию значения статистики хи-квадрат,

что позволило выделить ключевые факторы, содействующие развитию рисков возникновения плоскоклеточного рака в исследуемой области.

Таблица 23. Ключевые факторы влияния на целевой показатель выявления плоскоклеточного рака в тканях головы и шеи (оценки абсолютных рисков, изменение риска, относительный риск).

Фактор	Первичная онкология: Частота (риск, %)		Изменение риска (95% ДИ)
	Фактор: Нет	Фактор: Есть	
Equiv BV, ml/100ml \geq 30,6	0 (0,0%)	78 (94,0%)	93,9 %
AF, ml/min/100ml \geq 87,9	0 (0,0%)	78 (88,6%)	88,6 %
FE, ml/min/100ml \geq 7,6	10 (12,8%)	68 (44,2%)	31,3 %

Анализ данных, представленных в таблице 23, позволяет сделать вывод о статистической значимости параметров КТ-перфузии для идентификации плоскоклеточного рака головы и шеи. Выявление корреляции между различными перфузионными показателями и риском наличия плоскоклеточного рака может служить для повышения точности диагностики.

Наиболее существенное влияние на повышение риска развития плоскоклеточного рака оказывают факторы «Equiv BV, ml/100ml \geq 30,6», «AF, ml/min/100ml \geq 87,9» и «FE, ml/min/100ml \geq 7,6». Это сочетание факторов создает благоприятные условия для прогрессирования раковых процессов, вызывая значительное колебание уровней риска, которые варьируются от 44,2% до 93,9%.

Для оценки прогностического качества имеющихся факторов используют такие характеристики, как AuROC, чувствительность и специфичность. В таблице 24 представлены прогностические характеристики каждого из ключевых факторов.

Таблица 24. Прогностические характеристики ключевых показателей при однофакторной модели (AuROC, Чувствительность, Специфичность и Эффективность).

Фактор	Точка отсечения	AuROC	Чувствительность	Специфичность	Эффективность
Equiv BV, ml/100ml	30,6	0,97	99,33%	96,75%	98,38%
AF, ml/min/100ml	87,9	0,96	98,45%	93,51%	96,75%
FE, ml/min/100ml	7,6	0,67	87,18%	44,16%	65,67%

Таким образом, ключевые факторы, представленные в таблице 24, демонстрируют значительное разнообразие в прогностических характеристиках. Прогностическое качество построенной модели имеет высокий уровень.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности компьютерной томографии с перфузионным исследованием в диагностике плоскоклеточного рака головы и шеи.

Низкий уровень прогностической способности показателя «FE, ml/min/100ml» указывает на его ограниченное применение в клинической практике, особенно в случаях, когда требуется высокая точность.

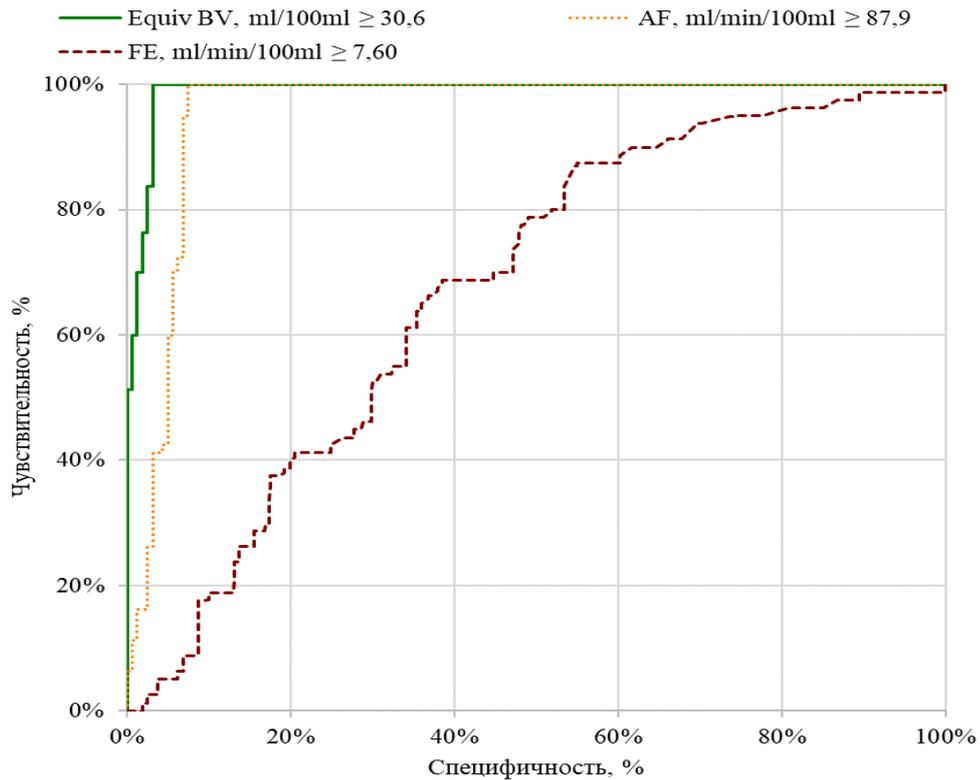


Рисунок 26. ROC кривые для ключевых показателей при однофакторном прогнозировании наличия плоскоклеточного рака при проведении КТ-перфузии.

На основании таблицы 24 и рисунка 26 можно сделать выводы о том, что показатель «FE, ml/min/100ml» имеет плохое прогностическое качество (AuROC $< 0,67$), а показатели «Equiv BV, ml/100ml» и «AF, ml/min/100ml» имеют превосходное прогностическое качество даже по отдельности (AuROC равен 0,97 и 0,96, соответственно).

3.5 Оценка лучевой нагрузки при КТ-перфузии головы и шеи

В рамках нашего исследования была оценена безопасность применения метода КТ-перфузии для органов головы и шеи. Эффективная доза определялась с использованием коэффициента 0,0025 мЗв/мГР*см.

Расчетная средняя эффективная доза при проведении КТ-перфузии тканей головы и шеи составила $2,89 \pm 0,44$ мЗв.

Доза облучения, полученная в исследовании Bisdas et al. [97] составила 1,905 мГр×см, что соответствует эквивалентной дозе 10,3 мЗв. Такая доза относительно высока, хотя она может быть приемлемой для пациентов с опухолями головы и шеи, которые получили или являются кандидатами на лучевую терапию опухолей головы и шеи. Однако, используя методы низкой ламповой модуляции и лампового тока, можно существенно снизить дозу излучения.

3.6 Особенности применения КТ-перфузии для органов головы и шеи в клинической практике

В медицинских учреждениях нашей страны КТ-перфузионная визуализация опухолей головы и шеи выполняется только в научно-исследовательских целях. Разработка и повсеместное внедрение КТ-перфузии на этапе первичного стадирования злокачественного опухолевого процесса представляет трудности и связана с рядом ограничений. В числе таковых остается недостаточная оснащенность онкологических стационаров современным оборудованием с программным обеспечением для проведения КТ-перфузии.

В практическом плане выполнение исследования является достаточно простым и не занимает много времени.

Необходимо учитывать несколько важных моментов, касающихся ограничений и недостатков метода КТ-перфузии. На значения параметров могут влиять артефакты движения, связанные с дыханием или артефакты от металлоконструкций в полости рта. Внедрение методов коррекции движений или регистрации изображений может решить проблему неправильной регистрации сигнала из-за движений при дыхании и повысить воспроизводимость и надежность КТ-перфузии.

Эти проблемы могут быть решены при слаженном взаимодействии врачей-клиницистов, врачей-рентгенологов, рентгенолаборантов и заведующих отделений лучевой диагностики. При соответствующей организационной поддержке результаты проведённого научного исследования могут быть внедрены в работу отделения лучевой диагностики онкологического учреждения нашей страны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время наблюдается тенденция к росту заболеваемости онкологическими заболеваниями органов головы и шеи по всему миру. Он также является причиной 1-2% всех смертей от онкологических заболеваний. В отдельно взятых источниках представляются данные, согласно которым заболеваемость раком органов головы и шеи занимает 10 место. Большую часть этих опухолей составляет плоскоклеточный рак (до 95,0%).

По данным мировой литературы отмечается возросший интерес к использованию методики КТ-перфузии в оценке злокачественных новообразований в других областях: головной мозг, почки, печень, поджелудочная железа. КТ-перфузия позволяет провести оценку функциональных параметров опухолевой ткани, такой как тканевая перфузия, которая может дополнять анатомо-топографическую картину, полученную с помощью обычных методов КТ.

За прошедшее десятилетие было проведено ограниченное число исследований, посвященных потенциалу компьютерной томографии с перфузионным сканированием в диагностике злокачественных опухолей органов головы и шеи.

В настоящее время отсутствует стандартизированный протокол проведения КТ-перфузии для органов головы и шеи, нет стандарта использования математических моделей расчёта для этих анатомических структур, что является одной из проблем при оценке результатов перфузии и построении перфузионных карт. Поэтому более стандартизированная методика является перспективной для достижения воспроизводимого и сопоставимого результата в разных учреждениях.

Имеющиеся результаты научных исследований по использованию КТ-перфузии в таких областях, как почки, печень, поджелудочная железа не могут быть использованы для оценки органов головы и шеи.

КТ-перфузия способна исследовать микрососудистую среду новообразования, оценивая физиологию сосудов в опухоли и параметры гемодинамики.

Анализ имеющихся литературных данных подтверждает наличие потенциальных преимуществ применения данной методики в диагностике онкологических заболеваний головы и шеи. Это особенно актуально при первичном обследовании пациента и оценке постлучевых изменений.

Учитывая вышеизложенное, становится очевидной необходимость дальнейшего изучения и совершенствования методов диагностики плоскоклеточного рака органов головы и шеи что и послужило причиной выбора темы настоящего научного исследования.

Целью данной научной работы явилось изучение возможностей КТ-перфузии в диагностике плоскоклеточного рака органов головы и шеи (языка, ротоглотки, гортаноглотки, гортани) и оценка параметров КТ-перфузии при первичных опухолях органов головы и шеи и на фоне проведенного химиолучевого лечения.

Для достижения поставленной цели были сформулированы и решены следующие **задачи**: 1) разработать протокол проведения КТ-перфузии для оценки изменений органов головы и шеи; 2) установить и оценить цифровые показатели КТ-перфузии при плоскоклеточном раке органов головы и шеи; 3) проанализировать цифровые показатели КТ-перфузии органов головы и шеи на фоне проведенного химиолучевого лечения по поводу плоскоклеточного рака; 4) определить чувствительность и специфичность каждого параметра, получаемого при проведении КТ-перфузии органов головы и шеи, для выявления признаков плоскоклеточного рака.

В основу работы положен анализ историй болезни и данные перфузионных компьютерных томограмм 232 пациентов, проходивших обследование в Онкологическом центре № 1 Городской клинической больницы имени

С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы (быв. ГБУЗ «ГКОБ № 1 ДЗМ») в период 2022-2024гг.

В исследовании приняли участие 232 пациента (61 женщина и 171 мужчина) в возрасте от 38 до 92 лет. Пациенты были разделены на три группы.

Первая группа (контрольная) (N=79) включала пациентов, поступивших с подозрением на наличие новообразования в органах ротоглотки, гортаноглотки, гортани или языка. После обследования, включающего осмотр онколога, фиброларингоскопию и при необходимости морфологическую верификацию у пациентов этой группы опухолевое поражение не было обнаружено. Они остались в исследовании под динамическим наблюдением.

Вторая группа (первичная) (N=78) состояла из пациентов с подозрением на злокачественные новообразования в органах ротоглотки, гортаноглотки, гортани или языка. Обследование, включающее осмотр онколога, фиброларингоскопию и морфологическую верификацию, подтвердило наличие плоскоклеточного рака в одной из указанных областей.

Третья группа (ХЛТ) включала пациентов (N=75), прошедших химиолучевое лечение по поводу основного заболевания – плоскоклеточного рака языка, ротоглотки, гортаноглотки или гортани, и находящихся под диспансерным наблюдением у врача-онколога. В анамнезе у этих пациентов отсутствовало хирургическое лечение.

Диссертационное исследование проводилось на аппарате «Toshiba Medical Systems», Япония - спиральном КТ с 640 срезами и детектором шириной 160мм и толщиной среза 0,5мм.

Протокол КТ-перфузии состоял из получения бесконтрастного изображения, за которым следовали последовательные динамические изображения после внутривенного введения йодсодержащего КП. В нашем исследовании был использован неионный низкоосмолярный

рентгеноконтрастный препарат «Йогексол» 350 мг/мл. Рег. № П N015799/01, Ирландия.

В случае визуализации области лица и шеи диапазон сканирования должен был включать общую сонную артерию, чтобы можно было рассчитать кривые время-интенсивность. Определение артериального входа с помощью локализации области интереса (ROI) на артерии позволило получить временную кривую плотности артерии в единицах Хаунсфилда (HU). Сравнение этой кривой с кривой плотности анализируемой ткани помогло дифференцировать количество контрастного вещества в сосудах (сосудистый компартмент) и вне сосудов (внесосудистый/интерстициальный компартмент).

Одним из ключевых аспектов выбора общей сонной артерии для проведения исследований являлось ее анатомическое положение и достаточно предсказуемый ход. Благодаря этому нами был минимизирован риск получения искаженной информации, связанной с частичными объемными эффектами, которые могут возникать при использовании менее стабильных или мелких сосудов.

Подготовка пациента: пациент находится в положении на спине, с руками, расположенными вдоль тела. Для снижения вероятности возникновения артефактов металлические предметы удалялись из области исследования. При необходимости повышения качества визуализации интересующей зоны пациенту было рекомендовано выполнять следующие команды: «языком не двигать, не глотать», «открыть рот».

Процедура динамического сканирования занимала приблизительно полторы минуты. Сканирование проводилось в объемном режиме через 7 секунд после начала процедуры и продолжалось с интервалами в 2 секунды с 12-й по 30-ю секунду. После 3-секундной паузы использовались стандартные 3-секундные интервалы с 33-й по 48-ю секунду. После 7-секундной паузы применялись 10-секундные интервалы с 55-й по 110-ю секунду.

Полученные изображения обрабатывались на рабочей станции Vitrea с использованием протокола 4D Body Perfusion.

В процессе обработки измерялась плотность ткани в двух областях интереса: афферентной артерии (общая сонная артерия на контралатеральной стороне от области интереса) и интересующей ткани. Полученные данные использовались для построения кривой «время/плотность» и создания перфузионных карт.

В нашем исследовании была использована методика расчета по Патлаку, также известная как двухблочная модель, основанная на динамическом распределении контрастного вещества между внутрисосудистым и внесосудистым блоками.

Метод Патлака позволил получить следующие показатели: эквивалентный объем кровенаполнения (BV), скорость артериального кровотока (AF) и проницаемость сосудистой стенки (FE).

- Эквивалентный объем кровенаполнения (BV) – общий объем крови, проходящий через капилляры и более крупные сосуды в заданном объеме ткани. Единица измерения – ml/100ml.
- Скорость артериального кровотока (AF) – скорость прохождения определенного объема крови через заданный объем ткани за единицу времени. Единица измерения – ml/100ml/min.
- Проницаемость (FE) – результат, отражающий общую диффузию контрастного вещества через капилляры. Единица измерения – ml/min/100ml.

Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне 0,01.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакетов прикладных программ Microsoft Office Excel 2016, Statistica 10 и SAS JMP 11. Также был осуществлен расчет чувствительности, специфичности и эффективности для каждого получаемого параметра.

Показатели перфузии в первой (контрольной) группе пациентов без злокачественных образований позволили сделать выводы о микроциркуляции тканей. Артериальный кровоток (AF) в $26,83 \pm 9,82$ ml/min/100ml свидетельствует о достаточном уровне кровоснабжения тканей, что является необходимым условием для их нормального функционирования. Этот параметр имеет решающее значение для обмена веществ и регенерации клеток в области головы и шеи.

Среднее значение объема кровенаполнения (BV) у пациентов контрольной группы было зафиксировано на уровне $14,25 \pm 5,17$ ml/100ml. Проницаемость (FE) в размере $9,12 \pm 4,18$ ml/min/100ml указывает на наличие оптимальных условий для диффузии питательных веществ и кислорода в клетки.

Исследование перфузионных параметров у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи выявило значимые отличия от контрольной группы. У пациентов с впервые выявленным плоскоклеточным раком органов головы и шеи было отмечено повышение показателей:

- AF был выше на $91,84$ ml/100ml/min ($P < 0,01$);
- BV был выше на $31,78$ ml/100ml ($P < 0,01$);
- FE был выше на $2,71$ ml/min/100ml ($P < 0,01$).

Опухоли, как правило, отличаются повышенной васкуляризацией с быстрым нарастанием и ранним пиком усиления накопления КП, за которым следует быстрое вымывание КП по сравнению с нормальными тканями. При построении перфузионных карт наблюдалась асимметрия распределения параметров кровотока по сравнению с контралатеральной зоной. Отмечалось увеличение общего объема кровенаполнения в области опухоли, что сопровождалось усилением скорости артериального кровотока.

Эти изменения в перфузионных параметрах могут свидетельствовать об активном ангиогенезе, происходящем в опухолевой ткани. Увеличение артериального кровотока (AF) указывает на повышенное кровоснабжение

опухоли кислородом и питательными веществами, что может способствовать её росту и распространению. Более высокая проницаемость (FE) сосудов может свидетельствовать о нарушении барьерной функции сосудистой стенки, что создаёт условия для метастазирования. Помимо этого, увеличение объема кровенаполнения (BV) может отражать большой объем крови необходимы для роста опухоли.

Анализ собранных данных продемонстрировал, что параметр AF имеет наибольший эффект различий. У пациентов с установленным диагнозом плоскоклеточного рака уровень AF составил $118,67 \pm 31,08$ ml/100ml/min, в то время как в здоровых тканях данный показатель был значительно ниже и составил $26,83 \pm 9,82$ ml/100ml/min.

Повышение параметров КТ-перфузии у пациентов с выявленным злокачественным поражением может быть обусловлено недостаточным развитием мышечной стенки в новых сосудах опухолевой ткани. В связи с этим для злокачественных опухолей характерна более высокая скорость артериального кровотока, в то время как в нормальных тканях она ниже. Эти изменения создают благоприятные условия для прогрессирования опухоли и служат потенциальным индикатором агрессивности новообразования. Таким образом, динамика перфузионных параметров может быть использована как прогностический фактор для оценки исхода заболевания.

В нашем исследовании такой показатель КТ-перфузии как проницаемость сосудов (FE) имеет значение как второстепенный показатель в выявлении наличия опухолевой ткани, при этом отмечается статически значимое различие между показателями проницаемости сосудов у неизменной ткани и при плоскоклеточном раке головы и шеи. Это объясняется тем, что кровеносные сосуды опухоли не выстланы нормальным монослоем эндотелиальных клеток, а дезорганизованы, рыхлы и имеют неравномерные соединения. Поскольку эндотелиальные клетки не образуют нормальный монослой, они не выполняют барьерную функцию эндотелия, что способствует образованию аномально

неплотной сосудистой сети. Вследствие нарушения целостности эндотелиального покрова кровеносных сосудов их проницаемость возрастает, что влечет за собой повышение показателя перфузии, а именно проницаемости, FE, ml/min/100ml, характерного для злокачественных новообразований.

После проведения химиолучевого лечения показатели КТ-перфузии у пациентов ниже, чем у первичной группы пациентов:

- AF ниже в среднем на 57,85 ml/min/100ml ($P < 0,01$);
- BV ниже в среднем на 29,21 ml/100ml ($P < 0,01$);
- FE ниже в среднем на 1,69 ml/min/100ml ($P = 0,0163$).

Снижение показателей КТ-перфузии у пациентов, прошедших химиолучевую терапию, может указывать на изменения в микроциркуляции и функциональном состоянии опухолевой ткани. Это состояние, вероятно, связано с воздействием лучевой терапии и химиотерапевтических препаратов, которые способны вызывать повреждение сосудов и изменять их проницаемость. В результате вышесказанного, повреждение сосудов в структуре опухоли влечет за собой уменьшение поступления кислорода.

Снижение объемов кровенаполнения на 63,45% может указывать на вероятность осложнений, таких как терапевтические токсические реакции, которые могут усложнить дальнейшую тактику лечения.

Результаты нашего исследования в оценке показателей КТ-перфузии у пациентов после химиолучевого лечения согласуются с данными предыдущих авторов, в которых отмечается, что на фоне проведенного химиолучевого лечения у пациентов отмечается снижение параметров КТ-перфузии, что указывает на значимость показателей кровотока и проницаемости в зоне ROI в целях локального контроля за состоянием опухоли после проведенной одновременной химиолучевой терапии.

Это наблюдение подчеркивает необходимость мониторинга пациентов после химиолучевой терапии методом КТ-перфузии как инструмента для оценки эффективности лечения.

В ходе корреляционного анализа результатов проведенного исследования отмечается, что показатель «Equiv BV, ml/100ml» умеренно положительно коррелирует с показателем «AF, ml/min/100ml» ($R_s=0,7$, $p \leq 0,01$). Увеличение одного показателя ведет к увеличению другого. Также показатель «Equiv BV, ml/100ml» слабо положительно коррелирует с показателем «FE, ml/min/100ml» ($R_s=0,19$, $p \leq 0,01$), увеличение одного показателя ведет к увеличению другого.

Данные корреляционного анализа подчеркивают важность взаимосвязей между различными показателями. Умеренная положительная корреляция между «Equiv BV, ml/100ml» и «AF, ml/min/100ml» может указывать на наличие механизма, который обуславливает совместное увеличение обоих параметров. Это может быть связано с физиологическими процессами, влияющими на обмен веществ и кровоснабжение.

Слабая положительная корреляция между «Equiv BV, ml/100ml» и «FE, ml/min/100ml» также представляет интерес, хотя степень взаимосвязи менее выражена. Этот факт может сигнализировать о том, что изменения в «Equiv BV, ml/100ml» не так значительно влияют на «FE, ml/min/100ml», что может открыть новые пути для исследований в области их физиологии.

В результате однофакторного анализа рисков целевого показателя выявления опухоли было установлено, что три фактора статистически значимо влияют на риск идентификации опухолевой ткани, а именно, значения: «Equiv BV, ml/100ml $\geq 30,6$ », «AF, ml/min/100ml $\geq 87,9$ » и «FE, ml/min/100ml $\geq 7,6$ ». Под воздействием влияния этих факторов риски развития плоскоклеточного рака находятся в диапазоне от 44,2% до 93,9%.

Использование предложенного нами специализированного протокола постпроцессинговой обработки полученных данных, а также разработанные

критерии позволяют оценить степень риска наличия плоскоклеточного рака в зоне интереса у пациентов с подозрением на наличие рака органов головы и шеи.

КТ-перфузия продемонстрировала высокую прогностическую ценность при оценке плоскоклеточного рака органов головы и шеи по двум из трех анализируемых параметров.

Параметры "Equiv BV, ml/100ml" и "AF, ml/min/100ml" характеризуются высокой чувствительностью (99,33% и 98,45% соответственно) и специфичностью (96,75% и 93,51% соответственно), что обуславливает их высокую диагностическую эффективность (98,38% и 96,75% соответственно).

Параметр "FE, ml/min/100ml", в свою очередь, показывает более низкие показатели чувствительности (87,18%), специфичности (44,16%) и эффективности (65,67%). Низкий уровень прогностической ценности показателя «FE, ml/min/100ml» указывает на его ограниченное применение в клинической практике, особенно в случаях, когда требуется высокая точность.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что КТ-перфузия органов головы и шеи является высокоинформативным методом диагностики плоскоклеточного рака органов головы и шеи, позволяющим выявить функциональные изменения путем оценки ангиогенеза.

На основании результатов диссертационной работы можно сделать вывод о том, что применение разработанного нами протокола проведения КТ-перфузии и методики постпроцессинговой обработки расширяют возможности врача-рентгенолога в оценке плоскоклеточного рака органов головы и шеи.

ВЫВОДЫ

1. Разработан протокол проведения КТ-перфузии при исследовании органов головы и шеи для следующих областей исследования: ротоглотка, гортаноглотка, гортань и язык.

2. При наличии плоскоклеточного рака в органах головы и шеи при проведении КТ-перфузии наибольший эффект различий имеет, прежде всего, показатель AF. При одновременном увеличении значений перфузии $Equiv\ BV \geq 30,6\ ml/100ml$ и $AF \geq 87,9\ ml/min/100ml$ риск наличия плоскоклеточного рака значительно возрастает до 93,9%.

3. Цифровые показатели КТ-перфузии демонстрируют статистически значимые различия результатов у пациентов с морфологически верифицированным плоскоклеточным раком и пациентов, прошедших химиолучевое лечение: артериальный кровоток (AF) ниже в среднем на 57,85 ml/min/100ml ($P < 0,01$). Объем кровенаполнения (BV) ниже относительно первичной группы в среднем на 29,21 ml/100ml ($P < 0,01$). Показатель проницаемости (FE) в зоне интереса ниже в среднем на 1,69 ml/min/100ml ($P = 0,0163$).

4. Диагностическая эффективность показателей $Equiv\ BV$ и AF, получаемых при КТ-перфузии, имеет хорошее прогностическое качество для оценки плоскоклеточного рака органов головы и шеи:

- « $Equiv\ BV, ml/100ml$ » чувствительность (Sn) - 99,33%, специфичность (Sp) - 96,75%, эффективность (Ac) - 98,38%;

- «AF, ml/min/100ml» чувствительность (Sn) - 98,45%, специфичность (Sp) - 93,51%, эффективность (Ac) - 96,75%;

- «FE, ml/min/100ml» чувствительность (Sn) - 87,18%, специфичность (Sp) - 44,16%, эффективность (Ac) - 65,67%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Проведение КТ-перфузии может быть рекомендовано пациентам как дополнительный метод обследования в случае, если визуализация опухоли затруднительна.

2. При необходимости визуализации области лица и шеи диапазон сканирования должен включать общую сонную артерию, чтобы можно было рассчитать кривую «время/интенсивность».

3. Исследование выполняется в положении больного лежа на спине с опущенными вдоль тела руками. Для минимизации искажений результатов исследования желательно освободить исследуемую область от металлических предметов.

4. Во время исследования пациента с зоной интереса язык, ротоглотка рекомендуется выполнение команды «рот открыть, не глотать», при исследовании области гортаноглотки, гортани - по возможности «тянуть звук и-и».

5. Введение контрастного препарата исследуемым больным проводится объемом 40 мл со скоростью 5,0 мл/с, с последующим введением 20 мл физиологического раствора со скоростью 5,0 мл/с. Продолжительность введения контрастного препарата не должна превышать 8 секунд.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* – 2022. – Т. 72. – С. 7.
2. Babji D. et al. Comparative evaluation of immunohistochemical expression of p16 with p16 microsatellite marker by PCR in surgical margins of oral squamous cell carcinoma // *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery.* – 2019. – Т. 71. – С. 716-723.
3. Hamada M., Yura Y. Efficient delivery and replication of oncolytic virus for successful treatment of head and neck cancer // *International Journal of molecular sciences.* – 2020. – Т. 21. – №. 19. – С. 7073.
4. Головяхина А. В., Солодкий В. А., Нуднов Н. В. КТ-перфузия в диагностике злокачественных образований ротоглотки и мониторинге химиолучевого лечения // *Медицинская визуализация.* – 2024. – Т. 28. – №. 1. – С. 57-64.
5. Lang Kuhs K. A. et al. Human papillomavirus 16 E 6 antibodies are sensitive for human papillomavirus–driven oropharyngeal cancer and are associated with recurrence // *Cancer.* – 2017. – Т. 123. – №. 22. – С. 4382-4390.
6. Tomar S. L. et al. Oral health effects of combusted and smokeless tobacco products // *Advances in dental research.* – 2019. – Т. 30. – №. 1. – С. 4-10.
7. Белякова Е. Н. Факторы риска развития злокачественных новообразований головы и шеи // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* – 2021. – Т. 20. – №. 1. – С. 92-99.
8. Nocini R. et al. Updates on larynx cancer epidemiology // *Chinese Journal of Cancer Research.* – 2020. – Т. 32. – №. 1. – С. 18.
9. Белякова Е. Н. Клинико-эпидемиологические особенности ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи в России: результаты выборочного исследования // *Журнал инфектологии.* – 2021. – Т. 13. – №. 3. – С. 62-69.

10. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). – 2021. илл. – 252 с.

11. Пхешхова Б. Г. и др. Оценка распространенности ВПЧ-положительного плоскоклеточного рака ротоглотки на примере отдельной выборки в Российской Федерации // Опухоли головы и шеи. – 2022. – Т. 12. – №. 1. – С. 72-78.

12. Норина А. Л., Мильчаков Д. Е. Роль табака в возникновении рака, заболеваний пародонта и поражений полости рта (обзор литературы) // Международный научно-исследовательский журнал. – 2014. – №. 4-4 (23). – С. 15-19.

13. Кропотов М. А. и др. Первично-множественные злокачественные новообразования полости рта и ротоглотки // Опухоли головы и шеи. – 2022. – Т. 12. – №. 2. – С. 55-62.

14. Белякова Е. Н., Брико Н. И., Лопухов П. Д. Характеристика заболеваемости раком головы и шеи, потенциально ассоциированным с вирусом папилломы человека, в России в 2007-2018 гг. Профилактическая медицина 2021; 24 (2): 30-6 // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24. – №. 2. – С. 30-36.

15. Barsouk A. et al. Epidemiology, risk factors, and prevention of head and neck squamous cell carcinoma // Medical Sciences. – 2023. – Т. 11. – №. 2. – С. 42.

16. Steuer C. E. et al. An update on larynx cancer // CA: a cancer journal for clinicians. – 2017. – Т. 67. – №. 1. – С. 31-50.

17. Спирин Д. С. и др. Эпидемиология, диагностика, клиническая симптоматика и классификация первичных злокачественных опухолей, поражающих основание черепа // Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. – 2016. – Т. 80. – №. 3. – С. 106-113.

18. Lu Y. et al. Cigarette smoking, alcohol drinking, and oral cavity and pharyngeal cancer in the Japanese: a population-based cohort study in Japan // European Journal of Cancer Prevention. – 2018. – Т. 27. – №. 2. – С. 171-179.

19. Tan H. W. et al. Lasting DNA damage and aberrant DNA repair gene expression profile are associated with post-chronic cadmium exposure in human bronchial epithelial cells // *Cells*. – 2019. – Т. 8. – №. 8. – С. 842.

20. Фленкин А. А., Невзорова Е. В., Гулин А. В. Интегральный показатель курения человека как маркер регулярного курения // *Вестник российских университетов. Математика*. 2015.

21. Wendland E. M. et al. STOP HPV study protocol: a nationwide case-control study of the association between oropharyngeal cancer and human papillomavirus (HPV) infection in Brazil // *BMJ open*. – 2020. – Т. 10. – №. 1. – С. e031602.

22. Barul C. et al. Occupational exposure to petroleum-based and oxygenated solvents and hypopharyngeal and laryngeal cancer in France: the ICARE study // *BMC cancer*. – 2018. – Т. 18. – С. 1-9.

23. Bayer O. et al. Occupation and cancer of the larynx: a systematic review and meta-analysis // *European Archives of Oto-rhino-laryngology*. – 2016. – Т. 273. – С. 9-20.

24. Kroll T. et al. Risikofaktor HPV // *HNO Nachrichten*. – 2017. – Т. 47. – С. 35-38.

25. Han P. et al. Reduced mRNA expression of nucleotide excision repair genes in lymphocytes and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck // *Carcinogenesis*. – 2017. – Т. 38. – №. 5. – С. 504-510.

26. Lang Kuhs K. A. et al. Human papillomavirus 16 E 6 antibodies are sensitive for human papillomavirus-driven oropharyngeal cancer and are associated with recurrence // *Cancer*. – 2017. – Т. 123. – №. 22. – С. 4382-4390.

27. Dundar Y. et al. Screening awareness of HPV-related oropharyngeal cancers and attitudes and concerns towards HPV vaccination among parents: HPV and oropharyngeal cancer // *Journal of Cancer Education*. – 2021. – С. 1-9.

28. Белякова Е. Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика и факторы риска ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи в России: результаты выборочного исследования // *Анализ риска здоровью*. – 2022. – №. 1. – С. 72-80.

29. Arboleda L.P., Hoffmann I.L., Cardinalli I.A., Santos-Silva A.R., de Mendonça R.M. Demographic and clinicopathological distribution of head and neck malignant tumors in pediatric patients from a Brazilian population: a retrospective study. *J Oral Pathol Med.* – 2018. – Т. 47. – С. 696–705.

30. Warnakulasuriya S. et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer // *Oral diseases.* – 2021. – Т. 27. – №. 8. – С. 1862-1880.

31. Huang S. et al. Clinical utility of contrast-enhanced ultrasound for the diagnosis of lymphadenopathy // *Ultrasound in Medicine & Biology.* – 2021. – Т. 47. – №. 4. – С. 869-879.

32. Болотина Л. В. и др. Опухоли головы и шеи // *Злокачественные опухоли.* – 2023. – Т. 13. – №. 3s2-1. – С. 100-119.

33. Seiwert T. Y., Cohen E. E. W. State-of-the-art management of locally advanced head and neck cancer // *British journal of cancer.* – 2005. – Т. 92. – №. 8. – С. 1341-1348.

34. Browman G. P. et al. Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: a systematic review of the published literature with subgroup analysis // *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck.* – 2001. – Т. 23. – №. 7. – С. 579-589.

35. Bourhis J., Amand C., Pignon J. P. Update of MACH-NC (Meta-Analysis of Chemotherapy in Head & Neck Cancer) database focused on concomitant chemoradiotherapy // *Journal of Clinical Oncology.* – 2004. – Т. 22. – №. 14_suppl. – С. 5505-5505.

36. Gonnelli A. et al. A bioconvergence study on platinum-free concurrent chemoradiotherapy for the treatment of HPV-negative head and neck carcinoma // *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology.* – 2024. – Т. 52. – №. 1. – С. 122-129.

37. Chen L. et al. Induction plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in elderly patients with locoregionally advanced

nasopharyngeal carcinoma // *Radiotherapy and Oncology*. – 2024. – Т. 200. – С. 110497.

38. Ding Z. et al. Comparison of contrast-enhanced ultrasound and contrast-enhanced computed tomography for the diagnosis of cervical lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the oral cavity // *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2021. – Т. 50. – №. 3. – С. 294-301.

39. Максимова Н. А. и др. Возможности сонографии в диагностике опухолей языка // *Южно-российский онкологический журнал*. – 2022. – Т. 3. – №. 1. – С. 40-45.

40. Noorlag R. et al. Assessment of tumour depth in early tongue cancer: accuracy of MRI and intraoral ultrasound // *Oral Oncology*. – 2020. – Т. 110. – С. 104-105.

41. Кит О. И. и др. Особенности выявляемости онкологических заболеваний органов головы и шеи в условиях онкологического учреждения и учреждения общелечебной сети // *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – №. 4. – С. 451-451.

42. Ульянова Ю. В. и др. Современные методы диагностики и лечения злокачественных опухолей околоносовых пазух // *Южно-российский онкологический журнал*. – 2022. – Т. 3. – №. 2. – С. 31-40.

43. Horváth A. et al. Accuracy of the preoperative diagnostic workup in patients with head and neck cancers undergoing neck dissection in terms of nodal metastases // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. – 2021. – Т. 278. – С. 2041-2046.

44. Van der Hoorn A. et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging techniques for treatment response evaluation in patients with head and neck tumors, a systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. – 2017. – Т. 12. – №. 5. – С. e0177986.

45. Noij D. P. et al. Intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging in head and neck cancer: a systematic review of the diagnostic and prognostic value // *Oral oncology*. – 2017. – Т. 68. – С. 81-91.

46. Martens R. M. et al. The additional value of ultrafast DCE-MRI to DWI-MRI and 18F-FDG-PET to detect occult primary head and neck squamous cell carcinoma // *Cancers*. – 2020. – Т. 12. – №. 10. – С. 2826.

47. Бей Н. Е. и др. МЕТОДЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ // *Современные проблемы физики, биофизики и инфокоммуникационных технологий*. – 2023. – №. 13. – С. 113-128.

48. Sanli Y. et al. Update 2018: 18F-FDG PET/CT and PET/MRI in head and neck cancer // *Clinical nuclear medicine*. – 2018. – Т. 43. – №. 12. – С. e439-e452.

49. Zampella E. et al. PET/CT in the management of differentiated thyroid cancer // *Diagnostic and Interventional Imaging*. – 2021. – Т. 102. – №. 9. – С. 515-523.

50. Fonti R., Conson M., Del Vecchio S. PET/CT in radiation oncology // *Seminars in oncology*. – WB Saunders, 2019. – Т. 46. – №. 3. – С. 202-209.

51. Bonomo P. et al. What is the prognostic impact of FDG PET in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma treated with concomitant chemoradiotherapy? A systematic review and meta-analysis // *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. – 2018. – Т. 45. – С. 2122-2138.

52. Deurvorst S. E. et al. Clinical value of 18 FDG PET/CT in screening for distant metastases in head and neck squamous cell carcinoma // *Clinical Otolaryngology*. – 2018. – Т. 43. – №. 3. – С. 875-881.

53. Wakisaka R. et al. Prognostic Value of the 18F-FDG PET/CT and Haematological Parameters in Head and Neck Cancer // *Clinical Otolaryngology*. – 2024.

54. Goh V. et al. Quantitative assessment of tissue perfusion using MDCT: comparison of colorectal cancer and skeletal muscle measurement reproducibility // *American Journal of Roentgenology*. – 2006. – Т. 187. – №. 1. – С. 164-169.

55. Miles K. A., Cuenod C. A., Husband J. Multi-detector computed tomography in oncology: CT perfusion imaging. – 2007.

56. Kanda T. et al. CT hepatic perfusion measurement: comparison of three analytic methods // *European journal of radiology*. – 2012. – T. 81. – №. 9. – C. 2075-2079.

57. Miles K. A. Perfusion CT for the assessment of tumour vascularity: which protocol? // *The British journal of radiology*. – 2003. – T. 76. – №. suppl_1. – C. S36-S42.

58. Petralia G. et al. CT perfusion in oncology: how to do it // *Cancer Imaging*. – 2010. – T. 10. – №. 1. – C. 8.

59. García-Figueiras R. et al. CT perfusion in oncologic imaging: a useful tool? // *American Journal of Roentgenology*. – 2013. – T. 200. – №. 1. – C. 8-19.

60. Lee T. Y. Functional CT: physiological models // *Trends in biotechnology*. – 2002. – T. 20. – №. 8. – C. S3-S10.

61. Baliyan V. et al. Diffusion weighted imaging: technique and applications // *World journal of radiology*. – 2016. – T. 8. – №. 9. – C. 785.

62. Ursino S. et al. Role of perfusion CT in the evaluation of functional primary tumour response after radiochemotherapy in head and neck cancer: preliminary findings // *The British Journal of Radiology*. – 2016. – T. 89. – №. 1065. – C. 20151070.

63. Aslan S. et al. Efficacy of perfusion CT in differentiating of pancreatic ductal adenocarcinoma from mass-forming chronic pancreatitis and characterization of isoattenuating pancreatic lesions // *Abdominal Radiology*. – 2019. – T. 44. – C. 593-603.

64. Li Y. K. et al. CT measurement of blood perfusion in hepatocellular carcinoma: from basic principle, measurement methods to clinical application // *Zhonghua zhong liu za zhi [Chinese journal of oncology]*. – 2024. – T. 46. – №. 10. – C. 940-947.

65. Li Y. et al. The Evaluation of Gastric Cancer Lymphovascular Invasion Using CT Volume Perfusion // *Discovery medicine*. – 2024. – T. 36. – №. 189. – C. 2037-2045.

66. Li C. R. et al. Dynamic and contrast enhanced CT imaging of lung carcinoma, pulmonary tuberculoma, and inflammatory pseudotumor // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2017. – Т. 21. – №. 7. – С. 1588-1592.

67. Fan A. C. et al. Early changes in CT perfusion parameters: Primary renal carcinoma versus metastases after treatment with targeted therapy // *Cancers.* – 2019. – Т. 11. – №. 5. – С. 608.

68. Charan I. et al. Evaluation of neck mass with computed tomography: an observational study // *Int J Sci Stud.* – 2014. – Т. 2. – №. 7. – С. 118-122.

69. Shrestha M. K., Ghartimagar D., Ghosh A. Diagnostic accuracy of computed tomogram in the evaluation of a neck mass // *Journal of the Nepal Medical Association.* – 2011. – Т. 51. – №. 184.

70. Gupta P. et al. Role of Multislice Spiral, CT in the Evaluation of Neck Masses // *JIMSA.* – 2013. – Т. 26. – №. 1. – С. 51.

71. Юдин А. Л. и др. Перфузионная компьютерная томография в диагностике рака языка // *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России.* – 2016. – Т. 16. – №. 3. – С. 3.

72. Padhani A. R., Miles K. A. Multiparametric imaging of tumor response to therapy // *Radiology.* – 2010. – Т. 256. – №. 2. – С. 348-364.

73. Chan S. C. et al. Multiparametric imaging using 18F-FDG PET/CT heterogeneity parameters and functional MRI techniques: prognostic significance in patients with primary advanced oropharyngeal or hypopharyngeal squamous cell carcinoma treated with chemoradiotherapy // *Oncotarget.* – 2017. – Т. 8. – №. 37. – С. 62606.

74. Razek A. A. K. A. et al. Perfusion CT of head and neck cancer // *European journal of radiology.* – 2014. – Т. 83. – №. 3. – С. 537-544.

75. Bisdas S. et al. Perfusion CT in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: long-term predictive value of baseline perfusion CT measurements // *American journal of neuroradiology.* – 2010. – Т. 31. – №. 3. – С. 576-581.

76. Ash L. et al. Head and neck squamous cell carcinoma: CT perfusion can help noninvasively predict intratumoral microvessel density // *Radiology*. – 2009. – Т. 251. – №. 2. – С. 422-428.

77. Gandhi D. et al. Computed tomography perfusion of squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: initial results // *Journal of computer assisted tomography*. – 2003. – Т. 27. – №. 5. – С. 687-693.

78. Goh V. et al. Colorectal tumor vascularity: quantitative assessment with multidetector CT—do tumor perfusion measurements reflect angiogenesis? // *Radiology*. – 2008. – Т. 249. – №. 2. – С. 510-517.

79. Bisdas S. et al. Differentiation of benign and malignant parotid tumors using deconvolution-based perfusion CT imaging: feasibility of the method and initial results // *European journal of radiology*. – 2007. – Т. 64. – №. 2. – С. 258-265.

80. Лагкуева И. Д. и др. Перфузионная компьютерная томография в дифференциальной диагностике очаговой патологии легких (по материалам методических рекомендаций) // *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России*. – 2022. – Т. 20. – №. 3. – С. 122-140.

81. Котляров П. М. и др. Перфузионная компьютерная томография в диагностике и оценке эффективности лечения злокачественных опухолей головного мозга // *Лучевая диагностика и терапия*. – 2015. – №. 2. – С. 63-69.

82. Zima A. et al. Can pretreatment CT perfusion predict response of advanced squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract treated with induction chemotherapy? // *American Journal of Neuroradiology*. – 2007. – Т. 28. – №. 2. – С. 328-334.

83. Gandhi D. et al. Correlation between initial and early follow-up CT perfusion parameters with endoscopic tumor response in patients with advanced squamous cell carcinomas of the oropharynx treated with organ-preservation therapy // *American Journal of Neuroradiology*. – 2006. – Т. 27. – №. 1. – С. 101-106.

84. Hermans R. et al. Tumor perfusion rate determined noninvasively by dynamic computed tomography predicts outcome in head-and-neck cancer after

radiotherapy // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. – 2003. – T. 57. – №. 5. – C. 1351-1356.

85. Bisdas S., Spicer K., Rumboldt Z. Whole-tumor perfusion CT parameters and glucose metabolism measurements in head and neck squamous cell carcinomas: a pilot study using combined positron-emission tomography/CT imaging // *American journal of neuroradiology*. – 2008. – T. 29. – №. 7. – C. 1376-1381.

86. Hirasawa S. et al. Inverse correlation between tumor perfusion and glucose uptake in human head and neck tumors // *Academic radiology*. – 2007. – T. 14. – №. 3. – C. 312-318.

87. Larionova I. et al. New angiogenic regulators produced by TAMs: perspective for targeting tumor angiogenesis // *Cancers*. – 2021. – T. 13. – №. 13. – C. 3253.

88. Tanigawa N. et al. Tumor vascularity correlates with the prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma // *Cancer*. – 1997. – T. 79. – №. 2. – C. 220-225.

89. Thornton A. D. et al. Angiogenesis inhibition with bevacizumab and the surgical management of colorectal cancer // *Journal of British Surgery*. – 2006. – T. 93. – №. 12. – C. 1456-1463.

90. Dunst J. et al. Tumor hypoxia and systemic levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) in head and neck cancers // *Strahlentherapie und Onkologie*. – 2001. – T. 177. – C. 469-473.

91. Emonts P. et al. Functional imaging of head and neck cancers // *Current opinion in oncology*. – 2009. – T. 21. – №. 3. – C. 212-217.

92. Troeltzsch D. et al. The diagnostic performance of perfusion CT in the detection of local tumor recurrence in head and neck cancer // *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. – 2020. – T. 76. – №. 2. – C. 171-177.

93. Fritz F. et al. Dual-energy perfusion-CT in recurrent pancreatic cancer—preliminary results // *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. – © Georg Thieme Verlag KG, 2016. – T. 188. – №. 06. – C. 559-565.

94. Troeltzsch D. et al. Diagnostic performance of dynamic volume perfusion CT for differentiation of head and neck cancer from healthy tissue and post-therapeutic changes // *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. – 2021. – T. 78. – №. 1. – C. 93-101.

95. Preda L. et al. Role of CT perfusion in monitoring and prediction of response to therapy of head and neck squamous cell carcinoma // *BioMed Research International*. – 2014. – T. 2014. – №. 1. – C. 917150.

96. Trojanowska A. et al. Head and neck cancer: value of perfusion CT in depicting primary tumor spread // *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. – 2012. – T. 18. – №. 2. – C. CR112.

97. Bisdas S. et al. A comparison of tumour perfusion assessed by deconvolution-based analysis of dynamic contrast-enhanced CT and MR imaging in patients with squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract // *European radiology*. – 2008. – T. 18. – C. 843-850.

98. Tawfik A. M. et al. Perfusion CT of head and neck cancer: effect of arterial input selection // *American Journal of Roentgenology*. – 2011. – T. 196. – №. 6. – C. 1374-1380.