

На правах рукописи

ГОЛОВЯХИНА Алла Владиславовна

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

3.1.25. Лучевая диагностика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена на базе ФГБУ "Российский научный центр рентгенорадиологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

профессор, доктор медицинских наук, **Нуднов Николай Васильевич**

Официальные оппоненты:

- доктор медицинских наук, **Степанова Елена Александровна**, ГБУЗ МО "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского", руководитель отделения лучевой диагностики

- доктор медицинских наук, **Левшакова Антонина Валерьевна**, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена - филиал ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр радиологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая отделением компьютерной и магнитно-резонансной томографии

Ведущая организация: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « 28 » апреля 2025 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.056.01 на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86) <http://www.rncrr.ru>

Автореферат разослан « ____ » марта 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинский наук, профессор

Цаллагова Земфира Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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]. Заболевание является шестым по частоте злокачественным новообразованием в развитых странах и представляет 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 местнораспространенного 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 как васкуляризации опухоли, так и 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 оценить функциональные параметры опухолевой ткани, такие как тканевая перфузия, а так ж 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 проведен анализ историй 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 комиссией 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

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 2022-2024 гг.

В исследовании приняли участие 232 человека (61 женщина и 171 мужчина) в возрасте от 38 до 92 лет. Для решения поставленных задач в диссертационное исследование были включены три группы пациентов. На рис. 1 представлена последовательность формирования групп этих групп в соответствии с его дизайном.

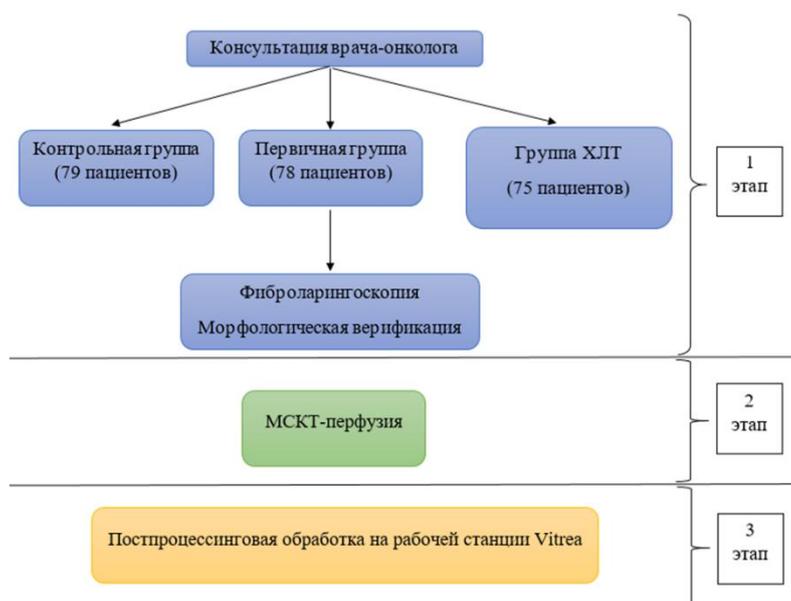


Рисунок 1. Дизайн исследования.

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, находящихся под диспансерным наблюдением у врача-онколога. В анамнезе у этих пациентов не было выполнено хирургического лечения.

Диссертационное исследование проводилось на аппарате «Toshiba Medical Systems», Япония - спиральный КТ с 640 срезами и детектором шириной 160 мм и толщиной среза 0,5 мм. Протокол КТ-перфузии состоял из получения бесконтрастного изображения, за которым следовало получение последовательных динамических изображений после внутривенного введения йодсодержащего КП. В нашем исследовании был использован неионный низкоосмолярный рентгеноконтрастный препарат (КП) «Йогексол» 350 мг/мл. Рег. № П N015799/01, Ирландия.

Предконтрастная фаза КТ служила в качестве локатора для выбора анатомического диапазона сканирования для последующего динамического сканирования. 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 является 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 обследуемого: исследование осуществлялось при его положении на спине с расположенными вдоль тела руками. Для снижения вероятности возникновения артефактов металлические предметы на пациенте удалялись из исследуемой области. При необходимости повышения качества визуализации интересующей зоны исследуемому было рекомендовано выполнять следующие команды: «Языком не двигать, не глотать», «Открыть рот».

Параметры сканирования представлены в табл. 1. 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.

Таблица 1. 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

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

Для повышения достоверности результатов была реализована оценка данных с использованием различных алгоритмов обработки изображений, что помогло

минимизировать погрешности, связанные с шумом и артефактами. 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) (рис.2);
- ROI, охватывающей исследуемую ткань (рис.3).

Полученные данные использовались для построения кривой время/плотность и создания перфузионных карт.

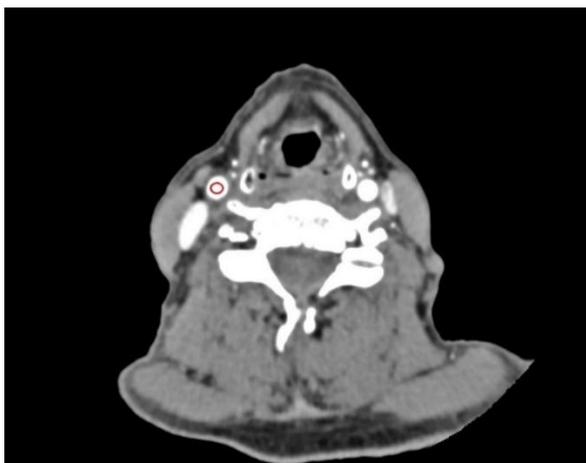


Рисунок 2. Установка ROI в афферентную артерию (общую сонную артерию справа) (красный круг).

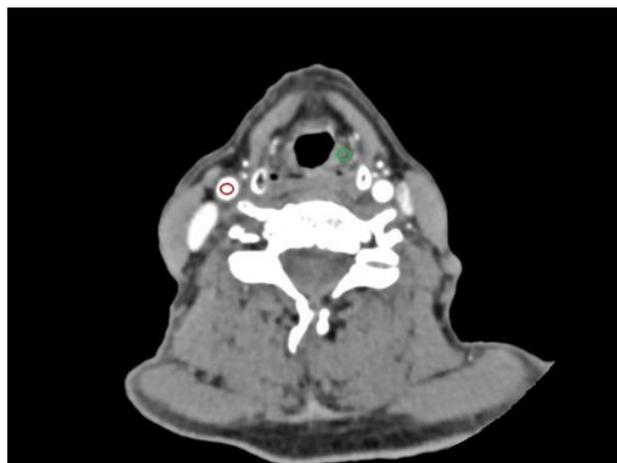


Рисунок 3. Установка ROI в афферентную артерию (общую сонную артерию справа) (красный круг), в области интереса – левая вестибулярная складка (зеленый круг).

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.

Статистические методы обработки результатов исследования

Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне 0,01.

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-Уоллеса.

Результаты собственных исследований

Показатели перфузии в первой (контрольной) группе пациентов позволили получить данные о микроциркуляции в «нормальных» тканях органов головы и шеи. Значения артериального кровотока (AF) у пациентов контрольной группы сравнения составили $26,83 \pm 9,82$ ml/min/100ml. Полученные показатели указывают на достаточный уровень 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 отмечено повышение значений следующих показателей: скорость артериального кровотока (AF), объема кровенаполнения (BV) и проницаемости (FE) в зоне опухоли.

- 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.

Вышеописанные 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 свидетельствует о нарушении барьерной функции сосудистой стенки, что создаёт условия для метастазирования. Помимо этого, увеличение объема кровенаполнения (BV) так же может отражать большой объем крови, необходимый для роста опухоли.

На рис. 4 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.

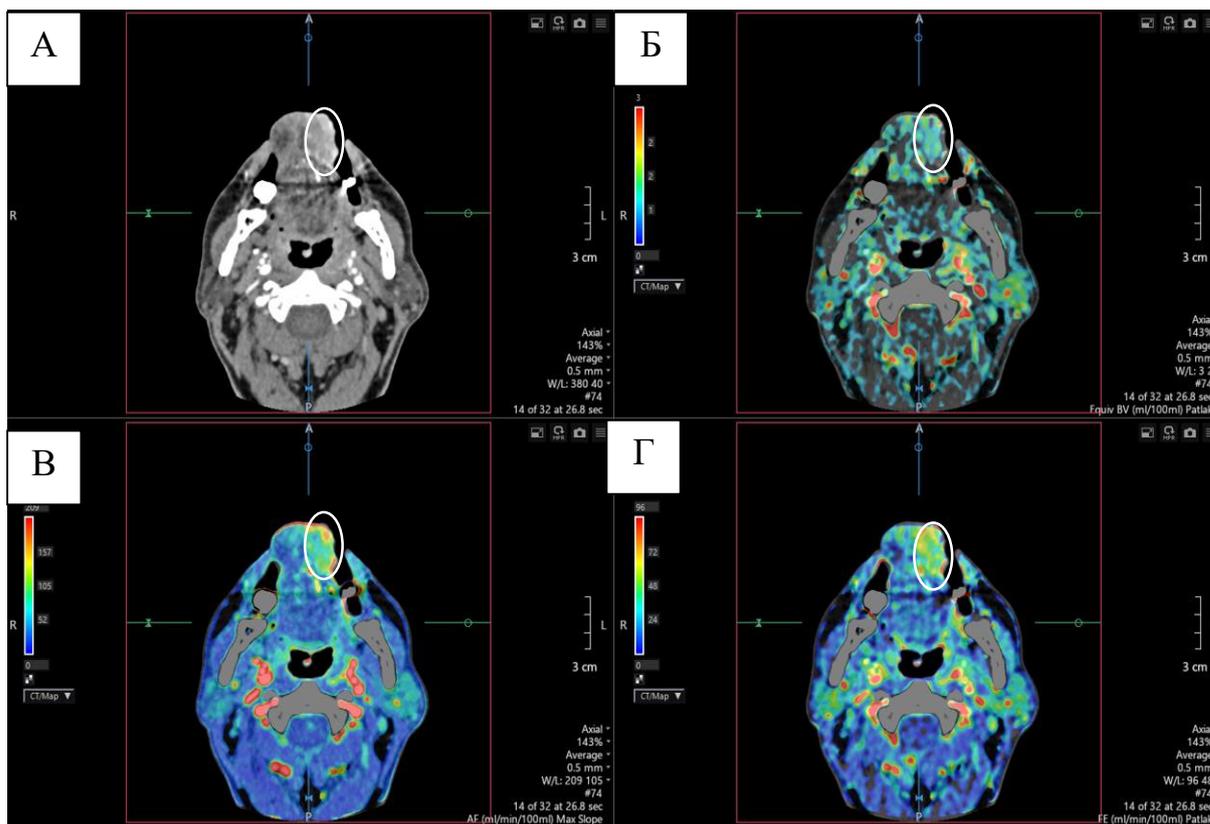


Рисунок 4. Перфузионная компьютерная томография. Плоскоклеточный рак боковой поверхности языка слева. Компьютерная томограмма в аксиальной плоскости (А) с отображением выделенного участка пораженной части языка слева. На перфузионной карте отображены повышенные показатели Equiv BV (Б) – 52,2 ml/100ml, AF (В) – 95,1 ml/min/100ml, FE (Г) – 15,6 ml/min/100ml.

По результатам 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 (табл.2).

Таблица 2. 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

У пациентов с установленным диагнозом плоскоклеточный рак органов головы и шеи уровень AF составил 118,67 \pm 31,08 ml/100ml/min, в то время как в здоровых тканях данный

показатель был значительно ниже - $26,83 \pm 9,82 \text{ ml}/100\text{ml}/\text{min}$. Это может быть обусловлено недостаточным развитием мышечной стенки в новых сосудах опухолевой ткани, что приводит к нарушению в них гемодинамики. 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.

Наши результаты подчеркивают значительные различия между группами, что свидетельствует о повышенном объемном кровенаполнении у пациентов первичной группы. Определяется увеличение значения BV на $31,78 \text{ ml}/100\text{ml}$ – этот показатель отражает большой объем крови, необходимый для роста опухоли.

В нашем исследовании такой показатель КТ-перфузии как проницаемость сосудов (FE) имеет значение второстепенного показателя 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, 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, $\text{ml}/\text{min}/100\text{ml}$, характерного для злокачественных новообразований.

После проведения химиолучевого лечения показатели КТ-перфузии у пациентов ниже, чем у первичной группы пациентов – табл.3:

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

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

Таблица 3. Сравнение двух групп (первичной и ХЛТ) по количественным показателям (средние \pm среднеквадратичные отклонения).

Показатель	Группа		
	Первичная (N=78)	ХЛТ (N=75)	Уровень P
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

Снижение показателей КТ-перфузии у пациентов, прошедших химиолучевую терапию, может свидетельствовать об изменении в микроциркуляции и функциональном состоянии опухолевой ткани. Это состояние, скорее всего, 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 их снабжения кислородом.

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 значения параметров КТ-перфузии ниже чем у пациентов, не получавших химиолучевого лечения, и показано, что показатели кровотока и проницаемости в зоне ROI имеют значительный эффект различий.

Таким образом, динамика перфузионных параметров может быть использована как прогностический фактор для оценки исхода заболевания.

В табл. 4 представлены результаты статистического анализа показателей КТ-перфузии в трёх основных группах пациентов по количественным показателям.

Таблица 4. Сравнение показателей КТ-перфузии в трёх 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

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. Множественные попарные сравнения по трем основным группам пациентов представлены в табл. 5.

Таблица 5. 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

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 значимы в идентификации опухолевой ткани: 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% (табл.6).

Таблица 6. 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 %

Наибольший эффект изменения риска несут факторы «AF, ml/min/100ml» и «Equiv BV, ml/100ml», которые потенциально могут повысить риск до 93,9% за счет повышения значений от минимального своего уровня до максимального. Низкий уровень прогностической способности показателя «FE, ml/min/100ml» обуславливает его ограниченное применение в клинической практике, особенно в случаях, когда требуется высокая точность.

Использование предложенного нами специализированного протокола постпроцессинговой обработки полученных данных, а также разработанные критерии оценки риска позволяют определить вероятность наличия плоскоклеточного рака в зоне интереса у пациентов с подозрением на наличие рака органов головы и шеи. КТ-перфузия продемонстрировала высокую прогностическую значимость оценки плоскоклеточного рака органов головы и шеи по двум из трех анализируемым параметрам.

В табл. 7 представлены прогностические характеристики каждого из ключевых факторов.

Таблица 7. Прогностические характеристики ключевых показателей при однофакторной модели (AuROC, Чувствительность, Специфичность и Эффективность).

Фактор	Точка отсечения	AuROC	Чувстви тельность	Специфично сть	Эффективн ость
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%

На основании табл. 7 и рис. 5 можно сделать выводы, что показатель «FE, ml/min/100ml» имеет плохое прогностическое качество (AuROC <0,67), а показатели «Equiv BV, ml/100ml» и «AF, ml/min/100ml» отличаются превосходными прогностическими качествами даже по отдельности (AuROC равен 0,97 и 0,96, соответственно).

прогностических характеристиках.

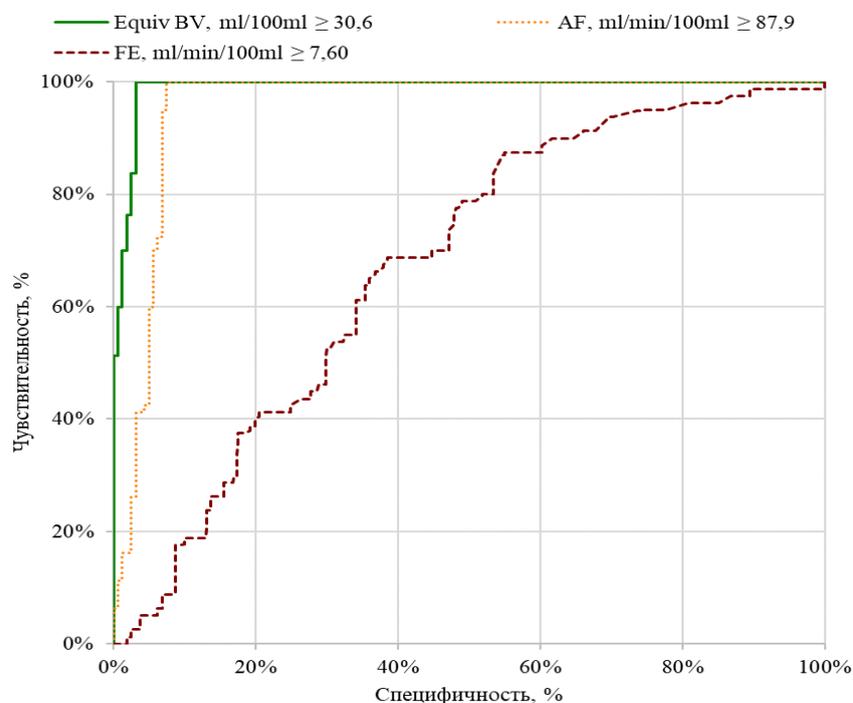


Рисунок 5. ROC кривые для ключевых показателей при однофакторном прогнозировании наличия плоскоклеточного рака при проведении КТ-перфузии.

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, характеризуется более низкими показателями чувствительности (87,18%), специфичности (44,16%) и эффективности (65,67%). Низкий уровень прогностической ценности показателя «FE, ml/min/100ml» указывает на возможность ограничения его применения в клинической практике, особенно в случаях, когда требуется высокая точность.

Как видно, ключевые факторы, представленные в табл. 7, демонстрируют значительное разнообразие в

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 нашей работы можно сделать вывод о том, что применение разработанного протокола проведения КТ-перфузии и методики постпроцессинговой обработки полученных данных может расширить возможности врача-рентгенолога в идентификации 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-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 ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Головахина А. В., Солодкий В. А., Нуднов Н. В. КТ-перфузия в диагностике злокачественных образований ротоглотки и мониторинге химиолучевого лечения / Головахина А. В., Солодкий В. А., Нуднов Н. В. // Медицинская визуализация. — 2024. — № 1. — С. 57-64.

2. Головахина, А. В., Нуднов, Н. В., Нечаев, В. А., Куликова, Е. А. Возможности КТ-перфузии в оценке плоскоклеточного рака в области головы и шеи / А. В. Головахина, Н. В. Нуднов, В. А. Нечаев, Е. А. Куликова // Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики. — 2024. — № 2. — С. 26-35.

3. Головахина, А. В., Нуднов, Н. В. Методика КТ-перфузии при исследовании головы и шеи / А. В. Головахина, Н. В. Нуднов // Сборник тезисов конгресса Российского общества рентгенологов и радиологов. — Москва, 2024. — С. 106-107.

4. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024625216 Российская Федерация. Компьютерно-томографическая перфузия в диагностике

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ИПК – интегральный показатель курения

КП – контрастный препарат

КТ – компьютерная томография

КТ-перфузия – компьютерно-томографическая перфузия

ЛОР — сокращённое обозначение ларингооториноларинголога

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХЛТ – химиолучевое лечение

АФ – скорость артериального кровотока

AUC – площадь под кривой

BV– общий объем крови

FE – проницаемость сосудистой стенки

HU – Hounsfield units

P – значение P (p-value)

ROI – зона интереса

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