

На правах рукописи



Володина Виктория Дмитриевна

**Лучевая диагностика в мониторинге неoadьювантного противоопухолевого лечения
злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки**

3.1.25. Лучевая диагностика

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научные руководители:

член-корреспондент РАН,
профессор, доктор медицинских наук

Серова Наталья Сергеевна

академик РАН,
профессор, доктор медицинских наук

Решетов Игорь Владимирович

Официальные оппоненты:

Трутенъ Виктор Павлович – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-образовательный институт стоматологии им. А.И. Евдокимова, стоматологический факультет, кафедра лучевой диагностики, профессор кафедры

Новожилова Елена Николаевна – доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы», отделение онкооториноларингологии, заведующая отделением

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «29» января 2025 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.22 на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, дом 6, стр.1.

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, дом 37 стр.1 и на сайте организации: www.sechenov.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент



Павлова Ольга Юрьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

По распространенности среди всех злокачественных новообразований (ЗНО) в мире рак полости рта и ротоглотки занимает 6-7 место (S. Michaelsen, 2017). В 2020 году в мире зарегистрировано 614 000 новых случаев (H. Sung, 2021). В 2021 году на территории Российской Федерации было зарегистрировано свыше 9 500 новых случаев онкологических заболеваний, затрагивающих полость рта и ротоглотку. Из данных литературы следует, что среди мужчин частота злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки составляет 6 случаев на 100 тыс. населения, тогда как среди женщин данный показатель значительно меньше – 2 случая на 100 тыс. человек. Средний возраст таких пациентов составляет 60 лет (N. Cohen, 2018; S.H. Huang, 2017). В 90-95% случаев выявляется плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки (R.L. Siegel, 2016; N. Cohen, 2018). Летальность от злокачественных новообразований ротовой полости и ротоглотки – 3,6%. Лечение плоскоклеточного рака может включать хирургическое вмешательство, химиотерапию, лучевую терапию или комбинацию двух или всех трех методов лечения.

В настоящее время активно используется и считается одним из наиболее перспективных методов в лечении злокачественных опухолей полости рта и ротоглотки неoadьювантная химиотерапия, которая применяется в качестве самостоятельного метода лечения перед хирургическим вмешательством. Тем не менее, вопрос оценки эффективности неoadьювантной химиотерапии является малоизученным (M. Gau, 2019; J. Guigay, 2019; D. Kim, 2019).

В современной клинической практике мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) являются основными методами визуализации, применяемые для оценки опухолевого ответа на терапию (D.P. Seeburg, 2018; M. Gödény, 2018; J.H. Kim, 2020). Применение морфометрических показателей для определения распространенности опухолевого процесса, дополняется применением диффузионно-взвешенной МРТ (ДВ-МРТ), перфузионной КТ и МРТ, что позволяет не только отследить изменения размеров, но и оценить качественные изменения, связанные с кровотоком и метаболизмом в опухоли, предоставляя информацию об эффективности терапии до наблюдаемого уменьшения опухоли. Эти данные могут быть использованы как для прогностической оценки эффективности лечения, так и для формирования тактики лечения (S.E. Vollenbrock, 2021). ДВ-МРТ, перфузионная КТ и перфузионная МРТ представляют собой перспективные методики оценки опухолевого ответа на лечение, но для возможного внедрения в клиническую практику необходимы дальнейшие исследования с использованием унифицированного протокола (M. Connolly, 2017).

Радиоизотопные методы исследования, такие как позитронно-эмиссионная компьютерная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография преимущественно применяются для количественной оценки реакции опухоли на терапию, что коррелирует с количеством живых раковых клеток и их способностью аккумулировать радиоизотопы. Несмотря на то, что данные методы позволяют оценить функциональный ответ опухоли на лечение, широкая интеграция их в стандартную клиническую практику ограничивается в связи с вариативностью получаемых результатов и ограниченной доступностью данных методов (R. Voellaard, 2011; P.B. Зельчан, 2016; D. Dejaco, 2020).

Таким образом, несмотря на широкое распространение и применение методов лучевой диагностики, остаются нерешенными вопросы выбора оптимальных методов диагностики и мониторинга лечения у пациентов со злокачественными новообразованиями полости рта и ротоглотки, в том числе получающих неoadьювантную химиотерапию.

Степень разработанности темы исследования

По данным литературы в Российской Федерации для пациентов с раком полости рта и ротоглотки в настоящее время оптимизированный алгоритм диагностики и мониторинга противоопухолевого лечения не разработан. В частности, не установлены сроки проведения исследований с помощью методов лучевой диагностики на всех этапах химиотерапии: до начала индукционной химиотерапии, в процессе лечения и после его завершения, включая послеоперационный период. Также отсутствуют рекомендации по срокам проведения и выбору оптимального комплексного лучевого обследования на различных этапах послеоперационного контроля. Отсутствие оптимального клиничко-лучевого алгоритма у пациентов с раком полости рта и ротоглотки может привести к выбору некорректной тактики лечения и, как следствие, снизить показатели безрецидивной выживаемости.

Таким образом, создание оптимального клиничко-лучевого алгоритма, разработанного для данной категории пациентов, позволит решить все вопросы выбора методов диагностики и мониторинга неoadьювантного противоопухолевого лечения у пациентов с раком полости рта и ротоглотки.

Цель и задачи исследования

Целью исследования является совершенствование лучевой диагностики в мониторинге неoadьювантного противоопухолевого лечения злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки.

Задачи исследования:

1. Уточнить и дополнить лучевую МСКТ- и МРТ-семиотику в диагностике плоскоклеточного рака полости рта и ротоглотки.
2. Определить диагностическую эффективность МСКТ и МРТ в оценке и мониторинге неoadьювантного противоопухолевого лечения у пациентов со злокачественными новообразованиями полости рта и ротоглотки.
3. Оценить эффективность неoadьювантной химиотерапии в лечении рака полости рта и ротоглотки.
4. Разработать клиничко-лучевой алгоритм обследования пациентов со злокачественными новообразованиями полости рта и ротоглотки, получающих неoadьювантную химиотерапию.
5. Показать роль разработанного алгоритма в оптимизации тактики лечения данной категории пациентов.

Научная новизна

В диссертационной работе впервые при помощи МСКТ и МРТ дополнена лучевая семиотика в диагностике рака полости рта и ротоглотки. Достоверно определены диагностические возможности лучевых методов исследования (МСКТ и МРТ) в оценке и мониторинге неoadьювантного противоопухолевого лечения у пациентов с раком полости рта и ротоглотки.

На основании полученных результатов разработан клиничко-лучевой алгоритм обследования пациентов со злокачественными новообразованиями полости рта и ротоглотки, получающих неoadьювантную химиотерапию. Впервые обоснованы принципы применения лучевых методов в диагностике и определении тактики лечения у пациентов с раком полости рта и ротоглотки.

Теоретическая и практическая значимость работы

В работе показано, что наиболее информативными методами лучевой диагностики рака полости рта и ротоглотки являются высокоэффективные методы исследования — МСКТ и МРТ с контрастированием. Для лучевых методов исследования (МСКТ и МРТ) подсчитана диагностическая эффективность в диагностике рака полости рта и ротоглотки. Определено значение методов лучевой диагностики в оценке и мониторинге неoadьювантного противоопухолевого лечения.

Разработанный клиничко-лучевой алгоритм позволит выбрать корректную тактику лечения и установить оптимальные сроки проведения обследования с помощью МСКТ и МРТ с контрастированием для выбора оптимальной тактики ведения пациентов с раком полости рта и

ротоглотки, а также для контроля эффективности проведенного лечения.

Методология и методы исследования

Для постановки цели и определения задач настоящего исследования был проведен анализ научных трудов как отечественных, так зарубежных авторов, опубликованных за последние годы.

Материал был собран на базе Института кластерной онкологии имени Л.Л. Левшина и отделения лучевой диагностики №2 УКБ №1 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) с 2021 по 2024 гг.

В ходе исследования, представленного в диссертационной работе, была определена диагностическая эффективность МСКТ и МРТ в диагностике рака полости рта и или ротоглотки у 96 пациентов. Данные лучевых методов исследования были сопоставлены с результатами послеоперационного гистологического исследования. В исследовании было проведено мониторинг изменений в опухоли на протяжении всех этапов неoadъювантной химиотерапии, осуществлена дифференциальная диагностика рака полости рта и ротоглотки, определялось наличие или отсутствие метастатического поражения соседних анатомических структур и регионарных лимфатических узлов.

Для оценки эффективности лучевых методов диагностики при обследовании пациентов с раком полости рта и ротоглотки, а также для мониторинга неoadъювантного противоопухолевого лечения, все результаты верифицированы с данными послеоперационного гистологического исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Комплексная лучевая диагностика является неотъемлемой частью в определении тактики ведения пациентов с раком полости рта и ротоглотки и должна осуществляться с помощью магнитно-резонансной томографии и мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием.

2. Разработанная тактика клиничко-лучевого обследования повышает эффективность диагностики и мониторинга неoadъювантного противоопухолевого лечения злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки.

Степень достоверности и апробация результатов

Диссертационная работа соответствует критериям доказательной медицины. Обоснованность результатов исследования обусловлена точной формулировкой исследовательских цели и задач, выбором репрезентативной выборки пациентов, использованием передовых диагностических методов и статистического анализа данных.

В рамках исследования был проведен всесторонний анализ отечественных и зарубежных научных публикаций, посвященных методам диагностики и мониторингу применения неоадьювантной химиотерапии при злокачественных опухолях полости рта и ротоглотки на различных этапах лечения. Автором самостоятельно проведен независимый анализ всех использованных в работе лучевых методов исследования, осуществлен сравнительный анализ полученных данных и разработан алгоритм диагностики для пациентов с раком полости рта и/или ротоглотки. В исследовании сформулированы выводы и предложены практические рекомендации.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XVII Научно-практической конференции с международным участием «Лучевая диагностика и научно-технический прогресс современных томографических методов» (Москва, 2022), XVIII и XIX Всероссийских национальных конгрессах лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2023» (Москва, 2023) и «Радиология – 2024» (Москва, 2024), XII Междисциплинарном конгрессе «Заболевания органов головы и шеи» (Москва, 2024).

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 1 ноября 2024 года (Протокол № 3).

Внедрение результатов исследования в практику

Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации внедрены в лечебный процесс отделения лучевой диагностики №2 Университетской клинической больницы №1 Сеченовского Университета и в Институте кластерной онкологии имени профессора Л.Л. Левшина Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) и в учебный процесс кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского и кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ

имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) при изучении дисциплин, читаемых студентам по направлениям подготовки 31.05.01. «Лечебное дело», 31.05.02. «Педиатрия», 31.05.03. «Стоматология», 32.05.01. «Медико-профилактическое дело», 30.05.02. «Медицинская биофизика»; клиническим ординаторам по направлениям подготовки 31.08.09. «Рентгенология» и 31.08.57. «Онкология»; аспирантам по специальностям 3.1.25. «Лучевая диагностика» и 3.1.6. «Онкология, лучевая терапия».

Личный вклад автора

Личный вклад автора в разработке проблемы составляет более 95% и основан на непосредственном выполнении исследований и анализе диагностических изображений, оценке эффективности методов лучевой диагностики, разработке клинико-лучевого алгоритма, внедрении в клиническую практику разработанных практических рекомендаций, выводов, проведении статистического анализа полученных результатов. Полученные результаты были отражены в научных публикациях и доложены на научно-практических конференциях, а также при написании и оформлении диссертационной работы.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 7 научных работ, в том числе 4 научные статьи (из них 1 обзорная) в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 3 публикации – материалы конференции.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.25. Лучевая диагностика (пп. 1-10), и паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (пп. 1-10).

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа оформлена в виде машинописного текста, насчитывающего 150 страниц. Она включает в себя введение, обзор литературы, главу, детализирующую характеристики используемых материалов и методов исследования, а также три главы, представляющие собственные результаты. Заключение работы содержит обобщение полученных результатов, практические рекомендации, приводится список использованных аббревиатур и условных обозначений, а также обширный список источников литературы, насчитывающий 149 источников, в том числе 41 работа отечественных авторов и 108 – зарубежных. К иллюстративному материалу относятся 34 рисунка и 20 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 96 пациентов (100%), проходивших обследование и лечение по поводу рака полости рта и/или ротоглотки в отделении лучевой диагностики №2 Университетской клинической больницы №1 и на базе Института кластерной онкологии имени профессора Л.Л. Левшина Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет) в период с 2021 по 2024 гг. Всем пациентам выполнялись МСКТ орофарингеальной области с контрастированием на томографе «Canon Aquilion ONE 640» (Canon, Япония) и МРТ орофарингеальной области с контрастированием на томографе «Siemens Magnetom Aera» (Германия) с магнитным полем интенсивностью 1,5 Тл на различных этапах лечебного процесса: до начала химиотерапии (ХТ), после 2-х курсов и после 3-го курса ХТ. Всем пациентам проводили неoadьювантную противоопухолевую химиотерапию по протоколу «DCF (TRF)» (доцетаксел 75 мг/м² внутривенно в первый день, цисплатин 75 мг/м² внутривенно в первый день, 5-фторурацил в дозировке 1000 мг/м² ежедневно в течение первых четырех дней в виде 96-часовой внутривенной инфузии).

У всех пациентов было взято добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Работа одобрена экспертной комиссией Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет) (протокол № 01 – 22 от 20.01.2022 г.).

Для решения поставленных задач нами были обследованы 96 пациентов (100%) с диагнозом «Рак полости рта и/или ротоглотки». Из общего числа пациентов (n = 96; 100%) преобладали мужчины (n=63; 65,6%), количество женщин составило 33 пациента (34,4%), возраст варьировался от 23 до 89 лет. Средний возраст пациентов составил 59 ± 12 лет (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение пациентов по половозрастным характеристикам

Возраст/пол	Мужской		Женский		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
20 - 35 лет	1	1,1	2	2,1	3	3,2
36 - 50 лет	11	11,4	9	9,4	20	20,8
51 - 64 лет	25	26,0	12	12,5	37	38,5
Старше 65 лет	26	27,1	10	10,4	36	37,5
Всего	63	65,6	33	34,4	96	100,0

С учетом данных о локализации злокачественного новообразования, пациенты были распределены на две группы для дальнейшего исследования (Рисунок 1, 2):

- пациенты с раком полости рта (n=54; 56,3%);
- пациенты с раком ротоглотки (n=42; 43,7%).

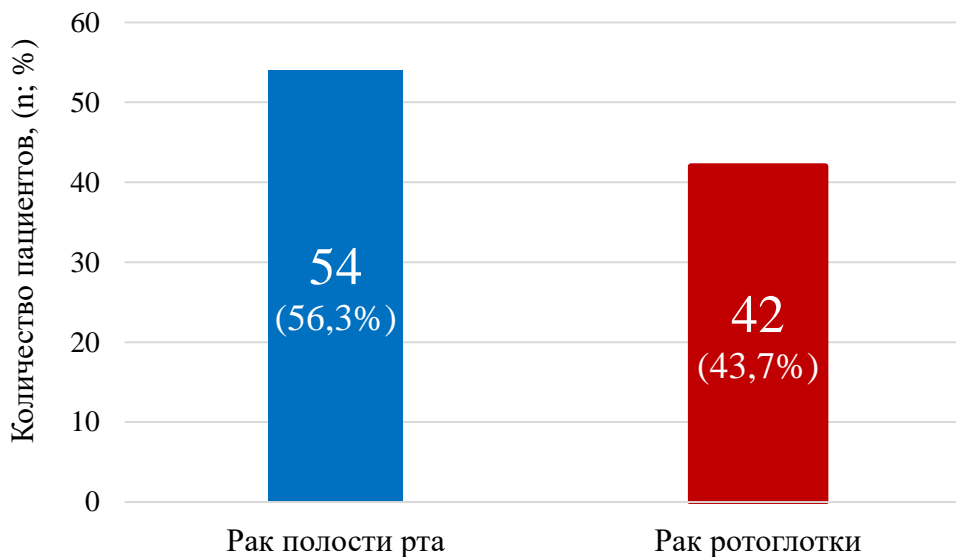


Рисунок 1 — Гистограмма. Распределение пациентов в зависимости от локализации злокачественного новообразования

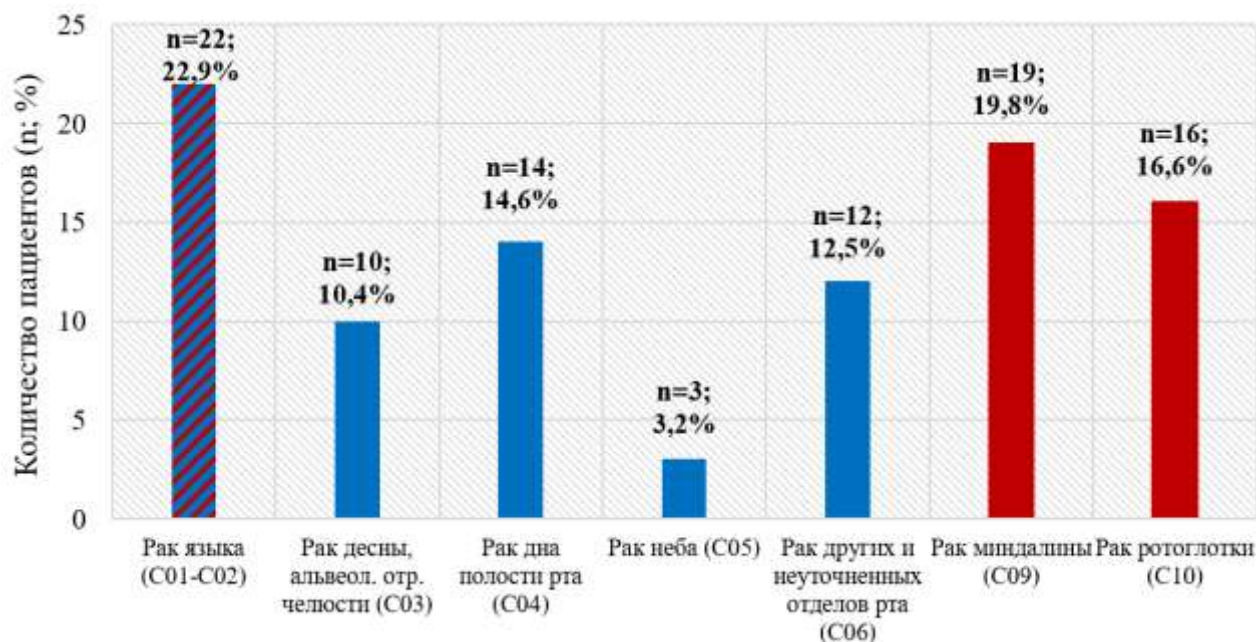


Рисунок 2 — Гистограмма. Распределение пациентов в зависимости от локализации рака полости рта (синий цвет гистограммы) или ротоглотки (красный цвет гистограммы) согласно международной классификации болезней (МКБ-10)

Среди злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки наибольшую группу составили пациенты с раком языка – 22 случая (22,9%), в том числе рак тела языка (n=15; 15,6%) (синий цвет гистограммы) и рак корня языка (n=7; 7,3%) (красный цвет гистограммы). Далее по

распространенности – рак миндалина, который встречался в 19 случаях (19,8%). Наименее распространенной формой злокачественных опухолей у мужчин и женщин являлся рак неба (n=3; 3,2%). В группах (C01-C09) – мужчин и женщин в одинаковом количестве случаев, в то время как при раке ротоглотки (C10) из 16 (16,6%) в 12 (12,5%) выявленных случаях преобладали мужчины.

По стадиям опухолевого процесса (согласно классификации TNM, 2017) распределение выглядело следующим образом:

1. Первая стадия (T1) – 9 пациентов (9,4%);
2. Вторая стадия (T2) – 44 (45,8%);
3. Третья стадия (T3) – 24 (25%);
4. Четвертая стадия (T4) – 19 (19,8%).

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Всем пациентам (n=96; 100%) выполнялась МСКТ с контрастированием на томографе «Canon Aquilion ONE 640» (Canon, Япония). Толщина среза 0,5 мм.

МРТ с контрастированием проводилась на томографе «Siemens Magnetom Aera» (Германия) с магнитным полем интенсивностью 1,5 Тл. Толщина среза 1,1-4 мм.

Пациенты обследовались на этапах: не ранее, чем за 1 месяц до начала ХТ, через 7-14 дней после 2-х курсов ХТ, через 10-20 дней после 3-го курса ХТ, послеоперационное исследование выполнялось при клинической необходимости.

Всем пациентам проводили неоадьювантную противоопухолевую химиотерапию по протоколу «DCF (TRF)» (доцетаксел 75 мг/м² внутривенно в первый день, цисплатин 75 мг/м² внутривенно в первый день, 5-фторурацил в дозировке 1000 мг/м² ежедневно в течение первых четырех дней в виде 96-часовой внутривенной инфузии).

Важной задачей исследования являлось определение эффективности проводимого лечения на основании методов лучевой диагностики после 2-3 курсов неоадьювантной химиотерапии. Ранняя и точная оценка ответа опухоли способствовала улучшению непосредственных результатов за счет выявления опухолей, слабо реагирующих на первоначальную схему лечения, прогнозированию локального контроля, планированию хирургического этапа лечения и определение дальнейшей тактики лечения.

Цель мониторинга проводимой ХТ заключалась в разграничении пациентов, на тех, кто отвечал на проводимое лечение и тех, кто был резистентен к нему, что имело определяющее значение для прогнозирования исхода заболевания и способствовало оптимизации послеоперационного плана лечения.

Критерием оценки эффективности проведенной неoadьювантной химиотерапии являлось определение степени лечебного патоморфоза (СЛП) опухоли по результатам гистологического исследования.

При выполнении МСКТ и МРТ оценивали ряд параметров: размер образования по наибольшему диаметру и его характеристику, лимфатические узлы по короткой оси в аксиальной плоскости.

В ходе мониторинга эффективности противоопухолевой терапии всем пациентам были выполнены МСКТ и МРТ исследования после 2-х и после 3-го курсов химиотерапии, по результатам которых устанавливалась степень клинического регресса опухоли по классификации RECIST 1.1 (2009).

Результаты, полученные с помощью МРТ и МСКТ сравнивались с гистологическим исследованием, проведенным после хирургического вмешательства, согласно классификации Е.Ф. Лушникова (1977).

Основными критериями для планирования и мониторинга лечения при МСКТ и МРТ исследованиях являлись: распространенность рака полости рта и ротоглотки, включая объем, наличие инфильтрации, размер, вовлеченность мягких тканей полости рта и ротоглотки (в том числе язык), инвазия верхней/нижней челюсти, метастатическое поражение лимфатических узлов, а также для МСКТ – изменение показателя плотности (НУ), для МРТ – оценка ограничения диффузии. Лучевые признаки злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Семиотические признаки рака полости рта и ротоглотки по данным МСКТ и МРТ на 1 этапе исследования, до проведения ХТ

Признак	МСКТ		МРТ	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
Определение стадии	87	90	96	100
Структурные изменения (неоднородность)	72	75	80	84
Инфильтрация мягких тканей (в том числе язык)	5	5,2	6	6,3
Инвазия в челюсть	10	10,4	10	10,4
Метастатическое поражение лимфатических узлов	40	41,6	45	46,8
Показатель плотности образования (НУ) +50 НУ	42	43,7	–	–
+100 НУ	46	47,9	–	–
Среднее значение индекса коэффициента диффузии (ИКД)	–	–	0,001268 мм ² /с (1,2x10 ⁻³ мм ² /с)	

На МСКТ орофарингеальной области с контрастированием у 87 (90%) пациентов улучшилась визуализация опухоли на фоне окружающих тканей по сравнению с нативным исследованием. У пациентов с малым размером опухоли ($n=9$; 9,4%), в частности, в области слизистой оболочки ретромолярного треугольника полости рта ($n=1$; 1,1%) диагностика была затруднена вследствие низкой контрастности опухолевой ткани.

МРТ на 1 этапе исследования (до проведения ХТ) при определении стадии опухолевого процесса позволила установить стадию процесса у всех 96 пациентов (100%).

Структурные изменения в опухолевой ткани по данным МСКТ определялись в 72 случаях (75%), по данным МРТ – в 80 случаях (84%). При проведении МРТ чаще выявлялась инфильтрация мышц языка и тканей дна полости рта ($n=6$; 6,3%). По результатам МСКТ исследования с контрастированием признак инфильтрации мышц языка и тканей дна полости рта отмечался в 5 случаях (5,2%). В оценке костной инвазии при помощи МРТ и МСКТ было диагностировано одинаковое количество случаев инвазии в нижнюю челюсть ($n=10$; 10,4%), однако, по результатам гистологического послеоперационного исследования, МРТ переоценивала глубину инвазии, что отразилось на показателях специфичности.

В проведенном исследовании было выявлено, что метастазы в лимфатических узлах, по данным гистологического исследования, присутствовали в 49 случаях (51%) от общего числа наблюдений ($n=96$; 100%), однако, по данным МСКТ с контрастированием удалось определить поражение лимфатических узлов в 40 случаях (41,6%), в то время как на МРТ-исследовании с внутривенным контрастированием поражение лимфатических узлов выявлялось чаще – в 45 случаях (46,8%), в том числе менее 10 мм по короткой оси.

По данным МСКТ орофарингеальной области у 43,7% пациентов ($n=42$) выявлены зоны со снижением плотности тканей в полости рта, преимущественно в языке, которые не накапливали контрастное вещество.

В ходе проведения диффузионно-взвешенного МРТ (ДВ-МРТ) орофарингеальной области коэффициент диффузии (ИКД) был рассчитан для всех 96 пациентов (100%) на всех этапах исследования. Средний показатель ИКД на первом этапе исследования составил $0,001268 \text{ мм}^2/\text{с}$ ($1,2 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$).

Показатели диагностической эффективности КТ и МРТ представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Диагностическая эффективность МСКТ и МРТ в оценке и мониторинге неoadьювантного противоопухолевого лечения

	МСКТ	МРТ	МСКТ+МРТ
Чувствительность (Sn)	83,7%	92,6%	93,8%
Специфичность (Sp)	93,8%	95,2%	96,9%
Диагностическая точность (Ac)	88,7%	93,9%	95,3%

Таким образом, исходя из полученных данных, можно утверждать, что результаты МРТ-исследования превосходили показатели МСКТ-исследования в оценке эффективности неoadьювантной химиотерапии при диагностировании злокачественных новообразований ротовой полости и ротоглотки. Более высокие показатели чувствительности и специфичности МРТ были связаны с более точным определением стадии опухолевого процесса, оценкой инфильтрации в мягкие ткани, включая мышцы языка (собственные и скелетные), метастатического поражения лимфатических узлов, что необходимо для оценки степени лечебного патоморфоза, а также для прогнозирования возможности рецидива заболевания. Результаты гистологического исследования подтвердили, что МРТ является предпочтительным методом для диагностики опухолей до 5 мм в диаметре после трех курсов химиотерапии. Кроме того, МРТ в режиме диффузионно-взвешенного изображения (DWI) позволил оценить лечебный патоморфоз опухоли, поскольку была обнаружена корреляция между гистологически подтвержденным полным регрессом опухоли (pCR) и повышением индекса коэффициента диффузии (ИКД). Однако МСКТ обладало более высокой специфичностью по сравнению с МРТ в диагностике инвазии в челюсть.

Комплексные показатели МРТ и МСКТ в диагностике рака орофарингеальной области и мониторинге неoadьювантного противоопухолевого лечения превосходили показатели МРТ и МСКТ в оценке чувствительности, специфичности и точности. Мультимодальная оценка в диагностике рака полости рта и/или ротоглотки, позволила точно визуализировать костные структуры с использованием МСКТ и мягкие ткани с помощью МРТ, что имело важное значение при планировании дальнейшей тактики лечения.

Основными показателями ответа опухоли на проводимое химиотерапевтическое лечение являлись: достижение регресса опухоли и оценка размеров образования.

Критерии регресса опухоли оценивались с помощью МСКТ и МРТ до ХТ, после 2-го курса ХТ и после 3-го курса ХТ (Рисунок 3).

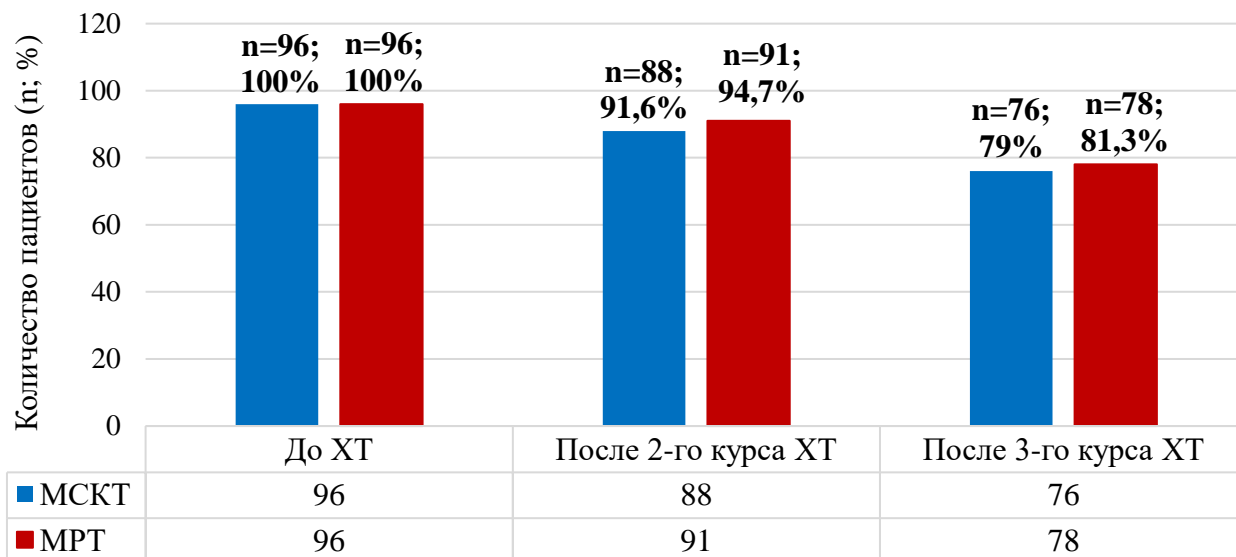


Рисунок 3 – Гистограмма. Достижение регресса опухоли по данным МСКТ и МРТ

Так, до проведения ХТ у всех пациентов ($n=96$; 100%) определялась опухоль по данным МСКТ и МРТ. После 2-го курса по данным МСКТ опухоль определялась в 88 случаях (91,6%), по данным МРТ – в 91 случае (94,7%). После 3-го курса по данным МСКТ опухоль определялась в 76 случаях (79%), по данным МРТ – в 78 случаях (81,3%).

По результатам всего лечения 96 пациентов (100%) полное патоморфологическое отсутствие опухоли (pCR) согласно классификации Е.Ф. Лушникова (1977) – клиническое выздоровление, было зафиксировано у 20 пациентов (20,8%), что соответствует IV степени лечебного патоморфоза (СЛП), III СЛП была отмечена у 20 пациентов (20,8%), II СЛП – в 39 случаях (40,7%), I СЛП – у 17 пациентов (17,7%) (Рисунок 4).

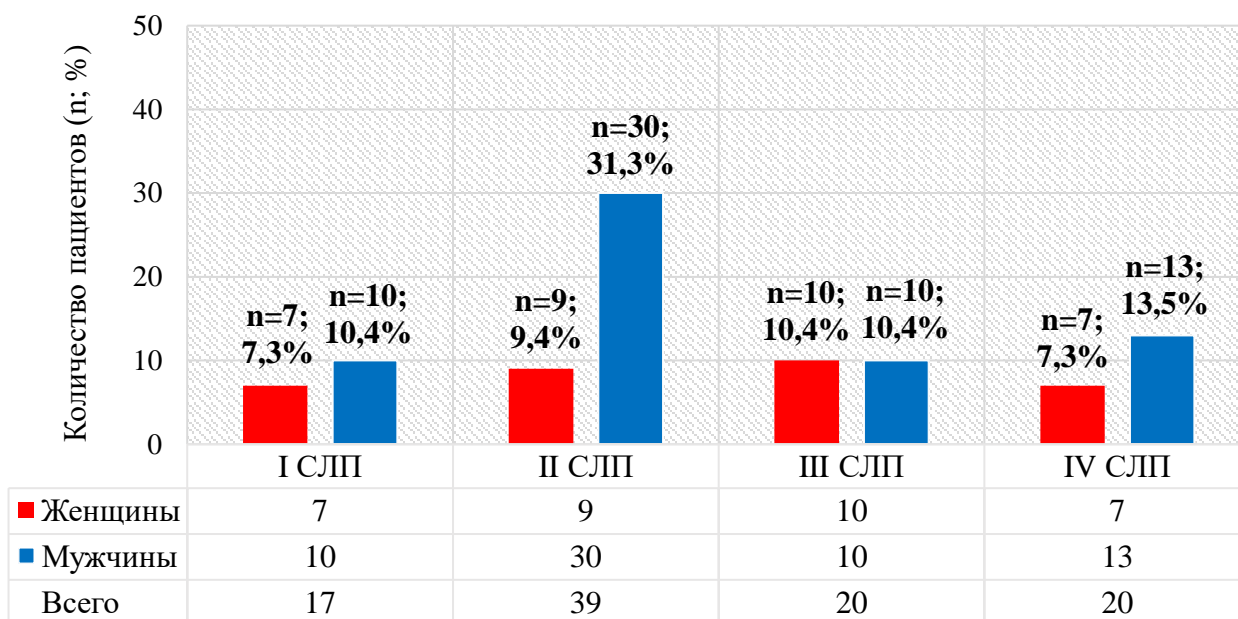


Рисунок 4 – Гистограмма. Степень лечебного патоморфоза (СЛП) по классификации Е.Ф. Лушникова (1977)

После **2-х курсов** неoadьювантной химиотерапии по результатам лучевого обследования (через 7-14 дней) в 5 случаях (5,2%) был достигнут полный регресс опухоли (сCR), в этих случаях пациентам была проведена робот-ассистированная или видеоэндоскопическая хирургия. При частичном ответе опухоли (сPR) или стабилизации заболевания (сSD) после 2 курсов пациентам проводился 3 курс ХТ (n=91; 94,8%). При отсутствии эффекта (сPD) от проводимого лечения – в 14 случаях (14,6%) была изменена тактика лечения и проведена лучевая терапия.

Через 10-20 дней после **3-го курса** ХТ (n=91; 94,8%) выполнялось повторное МСКТ и МРТ-исследование, по результатам которого, в случаях полного регресса опухоли (сCR) (n=15; 15,6%) пациентам была проведена робот-ассистированная или видеоэндоскопическая хирургия. В случаях частичного ответа опухоли (сPR) на лечение (n=20; 20,8%) выполнялась эндоскопическая операция, в случаях стабилизации (сSD) (n=39; 40,7%) или прогрессирования заболевания (сPD) (n=17; 17,7%) пациентам проводились открытая и/или паллиативная операции, соответственно.

По результатам гистологического исследования было установлено, что после **3-х курсов** неoadьювантной противоопухолевой терапии (НАПХТ) IV степень лечебного патоморфоза (СЛП) встречалась у женщин в 7 случаях (7,3%), тогда как у мужчин – в 13 случаях (13,5%). Мужчины чаще достигали полного регресса опухоли (pCR) в виду патоморфологических характеристик опухоли, так, по данным гистологического исследования, у пациентов с раком ротоглотки, включая рак корня языка, рак миндалина, рак мягкого неба, в 10 случаях (10,4%) наблюдалось преобладание ВПЧ-ассоциированного рака (определяемого по экспрессии белков p16 и p53). Данный морфологический критерий отражает возможность достижения полного ответа опухоли. Также влиял на ответ опухоли индекс пролиферации – белок Ki67, в нашем исследовании доказано, что при более высоких значениях биомаркера (Me составила 59% (Q1 – 39%; Q3 – 79%), ХТ лечение было более эффективным. III степень лечебного патоморфоза зафиксирована в 20 случаях (20,8%), у мужчин – в 10 случаях (10,4%), у женщин – в 10 случаях (10,4%). II СЛП встречалась у 9 женщин (9,4%) и у 30 мужчин (31,3%). Локализация опухоли также влияла на прогноз лечения, наименьшая эффективность при ХТ лечении была связана с раком языка (n=11; 11,4%) и раком дна полости рта (n=8; 8,3%). Одной из причин прогрессирования заболевания (rPD), помимо гистоморфологических характеристик, являлось выявление онкологического процесса на поздних стадиях (n=43; 44,7%). I СЛП наблюдалась у женщин и мужчин в 7 (7,3%) и 10 (10,4%) случаях, соответственно.

После полной гистологической верификации и подтверждении диагноза все пациенты (n=96; 100%) направлялись на этап послеоперационного наблюдения, который включал в себя МСКТ и МРТ исследования с контрастированием через 1 месяц, и далее МРТ-исследование через 3, 6, 12 месяцев всех пациентов (n=96; 100%). В случаях подозрения на рецидив пациентам

было проведено повторное оперативное вмешательство (n=53; 55,2%) в зависимости от стадии онкологического заболевания: в объеме открытой операции в 32 случаях (33,3%) или паллиативной операции (n=21; 21,9%) до полного отсутствия рецидива. При отсутствии рецидива через год после операции период наблюдения за пациентом заканчивался.

На основании полученных результатов нами был сформулирован комплексный клиничко-лучевой алгоритм обследования пациентов с раком полости рта и ротоглотки (Рисунок 5).

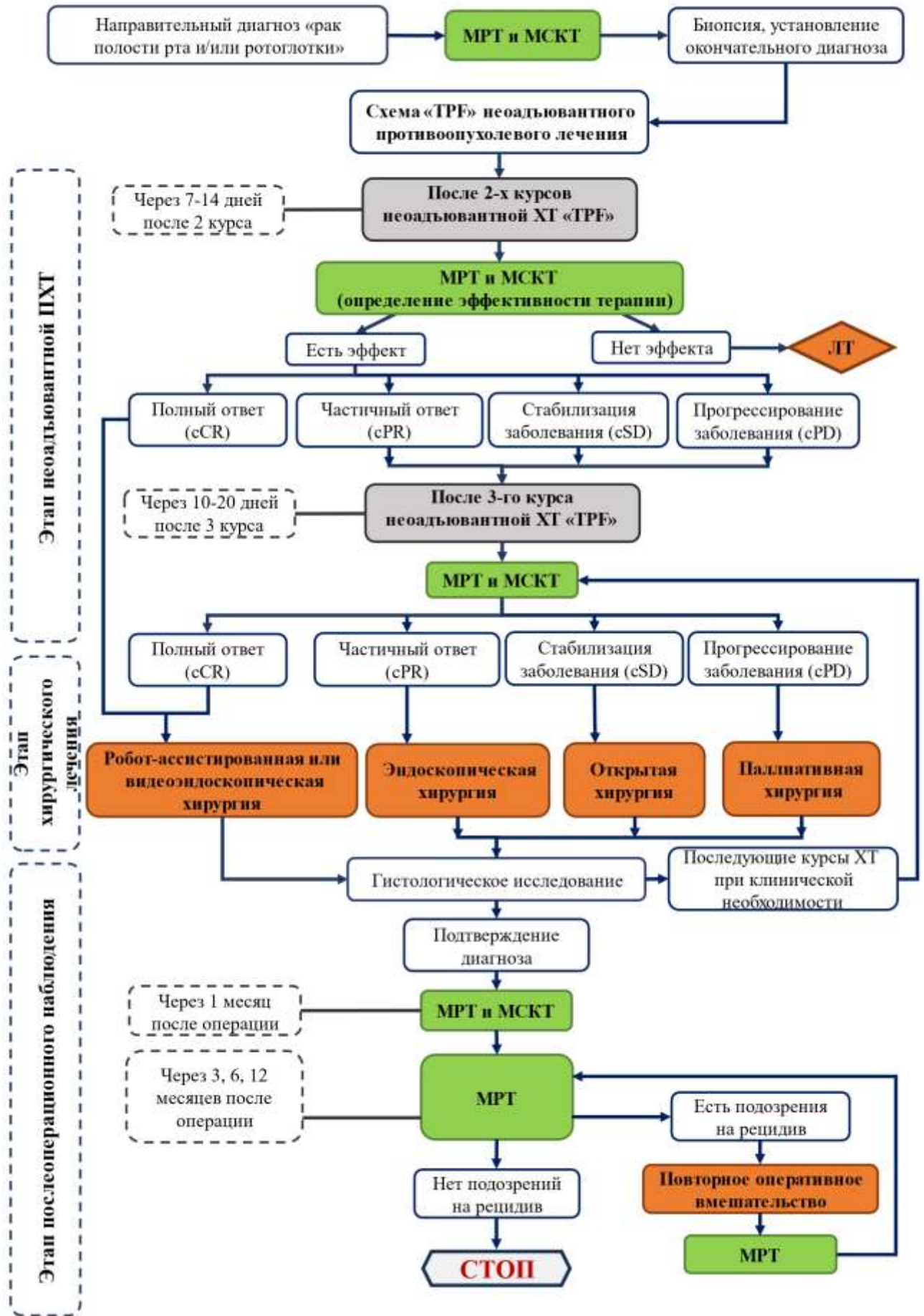


Рисунок 5 – Алгоритм клинично-лучевого обследования пациентов с раком полости рта и ротоглотки

ВЫВОДЫ

1. Основными критериями для планирования и мониторинга лечения при МСКТ и МРТ исследованиях являются: распространенность рака полости рта и ротоглотки (определение стадии), вовлеченность в процесс мягких тканей полости рта и ротоглотки (в том числе язык), инвазия верхней/нижней челюсти, метастатическое поражение лимфатических узлов, а также, для МСКТ – изменение показателя плотности образования, для МРТ – оценка ограничения диффузии.

2. Эффективность лучевых методов исследования в диагностике рака ротовой полости и/или ротоглотки на этапах до и после проведения неoadьювантной противоопухолевой терапии составляет: для МСКТ с контрастированием показатели чувствительности составили 83,7%, специфичности – 93,8%, точности – 88,7%, для МРТ с контрастированием показатели чувствительности составили 92,6%, специфичности – 95,2%, точности – 93,9%.

3. В оценке эффективности неoadьювантной ХТ по протоколу «TRF» в лечении плоскоклеточной карциномы полости рта и ротоглотки получены следующие результаты: полный терапевтический патоморфоз был достигнут в 20,8% случаев, выраженный лечебный патоморфоз наблюдался в 20,8% случаев, умеренный лечебный патоморфоз — в 40,6% случаев, в то время как в 17,7% случаев наблюдалось отсутствие лечебного патоморфоза.

4. Разработанный алгоритм позволяет обеспечить оптимальное использование методов лучевой диагностики в общей схеме обследования и мониторинге злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки.

5. Предлагаемый подход в оценке эффективности неoadьювантной химиотерапии при лечении рака полости рта и ротоглотки позволил изменить лечебную тактику ведения пациентов в 92% случаях.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В диагностике рака полости рта и ротоглотки и при подготовке к неoadьювантной терапии у пациентов с первично-операбельными и локально-распространенными стадиями злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки должен применяться интегрированный подход в диагностике, который включает в себя МСКТ и МРТ (в том числе в режиме ДВ-МРТ) с контрастированием. Исследования с помощью МСКТ и МРТ должны выполняться не ранее, чем за 1 месяц до предполагаемой даты начала химиотерапии.

2. Повторное комплексное лучевое исследование для определения эффективности необходимо проводить после 2-х курсов неoadьювантной ХТ (через 7-14 дней) и после 3-го курса

неoadьювантной ХТ (через 10-20 дней). При отсутствии регресса опухоли (отсутствие эффективности ХТ) после 2-го курса неoadьювантной химиотерапии необходимо изменить тактику лечения.

3. Полный регресс опухоли на любом из этапов химиотерапии является показанием к робот-ассистированному/видеоэндоскопическому хирургическому лечению. При частичной регрессии, стабилизации или прогрессировании заболевания выбор хирургического метода лечения обуславливается необходимостью проведения эндоскопической, открытой или паллиативной операций.

4. Послеоперационное динамическое наблюдение целесообразно проводить с помощью МСКТ и МРТ в течении первого месяца после операции.

5. Последующий лучевой контроль необходимо проводить с помощью МРТ с контрастированием через 3, 6 и 12 месяцев. На любом этапе при подозрении на рецидив рекомендуется проведение повторного оперативного вмешательства с контролем МРТ с контрастированием.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Мультиспиральная компьютерная томография в оценке эффективности неoadьювантной химиотерапии злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки / **В.Д. Володина**, Н.С. Серова, И.В. Решетов [и др.] // **REJR / Российский электронный журнал лучевой диагностики**. – 2023. – Т. 13, № 1. – С. 30-37. [Scopus]

2. Оценка информативности лучевых методов исследования при лечении опухолей головы и шеи с использованием неoadьювантной химиотерапии / И.В. Решетов, **В.Д. Володина**, Н.С. Серова [и др.] // **Head and neck / Голова и шея. Российский журнал**. – 2023. –11(2). – С.75–80. DOI: 10.25792/HN.2023.11.2.75-80. [Scopus]

3. Роль МСКТ в оценке эффективности неoadьювантной химиотерапии злокачественных новообразований орофарингеальной области / **В.Д. Володина**, Н.С. Серова, И.В. Решетов [и др.] // Материалы XVII Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2023». – 2023. – С. 188.

4. Роль МРТ в оценке результатов лучевой терапии местно-распространенного рака гортаноглотки / **В.Д. Володина**, Н.С. Серова, И.В. Решетов [и др.] // Материалы XVIII Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология - 2024». – 2024. – С. 8.

5. Роль лучевой диагностики в оценке поражения нижней челюсти при плоскоклеточной карциноме полости рта / **В.Д. Володина**, Н.С. Серова, И.В. Решетов [и др.] // Материалы XVIII

Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2024». – 2024. – С. 142.

6. **Володина, В.Д.** Возможности диффузионно-взвешенной МРТ в определении степени злокачественности рака орофарингеальной области / **В.Д. Володина, Н.С. Серова, И.В. Решетов** // **REJR / Российский электронный журнал лучевой диагностики**. 2024. – 14(3). – С.103-110. DOI: 10.21569/2222-7415-2024-14-3-103-110. [Scopus]

7. **Володина, В.Д.** Маршрутизация пациентов со злокачественными новообразованиями полости рта и ротоглотки в условиях многопрофильной университетской клиники (моноцентровое исследование) / **В.Д. Володина, И.В. Решетов, Н.С. Серова** // **Head and neck / Голова и шея. Российский журнал**. – 2024. – 12(3). – С.63–69. DOI: 10.25792/HN.2024.12.3.63-69. [Scopus]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Абс. – абсолютное число

ВПЧ – вирусы папилломы человека

ДВ-МРТ – диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография

ЗНО – злокачественное новообразование

ИКД – измеряемый коэффициент диффузии

МКБ-10 – международная классификация болезней 10-го пересмотра

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НАПХТ – неoadьювантная полихимиотерапия

СЛП – степень лечебного патоморфоза

Тл – тесла

ХТ – химиотерапия

Ас – точность

cCR – clinical complete response (клинический полный ответ)

cPD – clinical progressive disease (клинический продолженный рост)

cPR – clinical partial response (клинический частичный ответ)

cSD – clinical stable disease (отсутствие клинического ответа/стабилизация)

DCF – docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil

DWI – diffusion-weighted imaging (диффузно-взвешенное изображение)

HU – Hounsfield Units (шкала Хаунсфилда)

N – абсолютное количество

pCR – pathological complete response (патоморфологический полный ответ)

cPD – pathological progressive disease (патоморфологический продолженный рост)

RECIST 1.1 – (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) — критерии оценки ответа солидных опухолей

Sn – чувствительность

Sp – специфичность

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

TRF – docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil