

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

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

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук,

профессор, член-корреспондент РАН

Серова Наталья Сергеевна

доктор медицинских наук,

профессор, академик РАН

Решетов Игорь Владимирович

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1. Клинико-эпидемиологическая характеристика злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки.....	14
1.2. Неoadьювантная химиотерапия в лечении злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки.....	16
1.3. Критерии оценки эффективности неoadьювантной химиотерапии	17
1.3.1. Морфологическая оценка степени лечебного патоморфоза плоскоклеточного рака полости рта и ротоглотки	18
1.3.2. Критерии оценки эффективности предоперационной терапии, основанные на лучевых методах исследования	19
1.4. Лучевые методы исследования в оценке злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки, и их значение в определении результативности неoadьювантной химиотерапии.....	22
1.4.1. УЗИ в диагностике рака полости рта и ротоглотки.....	23
1.4.2. МСКТ в диагностике рака полости рта и ротоглотки	24
1.4.3. МРТ, МРТ с динамическим контрастированием, диффузионно-взвешенная МРТ в диагностике рака полости рта и ротоглотки.....	27
1.4.4. Позитронно-эмиссионная томография в оценке эффективности химиотерапии опухолей головы и шеи	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	35
2.1. Общая характеристика собственного материала	35
2.2. Подходы лучевой диагностики злокачественных опухолей полости рта и ротоглотки до начала химиотерапии и после её завершения.....	40
2.3. Клиническая диагностика пациентов со злокачественными новообразованиями полости рта и ротоглотки на этапах до и после химиотерапевтического лечения	42

2.4. Методы лучевой диагностики в диагностике рака полости рта и ротоглотки	43
2.4.1. Мультиспиральная компьютерная томография	44
2.4.2. Магнитно-резонансная томография	46
2.5. Методы статистического анализа результатов исследования	50
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПОЛОСТИ РТА И РОТОГЛОТКИ.....	52
3.1. Результаты комплексного лучевого обследования пациентов с раком полости рта и ротоглотки	52
3.1.1. МСКТ в стадировании злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки.....	53
3.1.2. МСКТ в диагностике метастатического поражения лимфатических узлов при новообразованиях полости рта и ротоглотки.....	57
3.1.3. МСКТ в оценке поражения и вовлечения нижней челюсти при плоскоклеточной карциноме полости рта и ротоглотки.....	61
3.1.4. МРТ в стадировании злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки.....	62
3.1.5. МРТ в диагностике метастатического поражения лимфатических узлов при новообразованиях полости рта и ротоглотки.....	67
3.2. Взаимосвязь между клинико-морфологическими характеристиками опухоли и вероятностью её полной патоморфологической регрессии	68
3.2.1. Морфологические особенности опухолей у пациентов с выраженной и слабой реакцией на терапию.....	72
3.3. Стандартные методы обследования в рамках оценки эффективности неoadьювантной химиотерапии перед оперативным вмешательством	75
3.4. МСКТ в оценке эффективности неoadьювантной химиотерапии при раке полости рта и ротоглотки	77
3.5. МРТ в оценке эффективности неoadьювантной химиотерапии при раке полости рта и ротоглотки	85

3.5.1. Возможности использования диффузионно-взвешенной МРТ в оценке эффективности предоперационной химиотерапии.....	92
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	113
ВЫВОДЫ.....	129
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	130
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	131
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	134

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

По распространенности среди всех злокачественных новообразований 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 России за 2021 год диагностировано более 9 тыс. случаев рака полости рта и ротоглотки. Показатель летальности среди пациентов с раком орофарингеальной области в РФ составляет 3,6% от общего числа случаев. Из статистических данных следует, что среди мужчин частота таких заболеваний составила 6,6 на 100 тыс. населения, тогда как среди женщин данный показатель был значительно меньше – 2 случая на 100 тыс. человек. Как правило, пациенты сохраняют трудоспособность, поскольку средний возраст составляет приблизительно 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). Лечение этих видов 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 неоадьювантная химиотерапия, которая применяется в качестве самостоятельного метода лечения перед хирургическим вмешательством. Тем не менее, вопрос оценки эффективности неоадьювантной химиотерапии является мало изученным (M. Gau, 2019; A. Guidi, 2018; J. Guigay, 2019; D. Kim, 2019).

В современной 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. Gődény, 2018; J.H. Kim, 2020). Применение морфометриче

ских показателей, таких как изменение размеров опухоли, 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; В.Д. Володина, Н.С. Серова, И.В. Решетов, 2024). 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 (ОФЭКТ) представляет собой методы, преимущественно применяемые 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 данной категории пациентов.

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 неoadъювантного противоопухолевого лечения у пациентов с раком полости рта и ротоглотки.

Цель и задачи исследования

Целью исследования является совершенствование лучевой диагностики в мониторинге неoadъювантного 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 неoadъювантного противоопухолевого лечения у пациентов со злокачественными новообразованиями полости рта и ротоглотки.

3. Оценить эффективность неoadъювантной химиотерапии в лечении рака полости рта и ротоглотки.

4. Разработать клиничко-лучевой алгоритм обследования пациентов со злокачественными новообразованиями полости рта и ротоглотки, получающих неoadъювантную 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 неoadъювантного 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 неoadъювантную 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.

Материалы 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 мониторингирование изменений в опухоли на протяжении всех этапов неoadьювантной 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 неoadьювантного противоопухолевого лечения, все результаты верифицированы с данными послеоперационного гистологического исследования.

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 клиничко-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.

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 неoadьювантного противоопухолевого лечения злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки.

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).

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 неoadъювантной 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».

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.

Структура и объем 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 работ отечественных авторов и 108 – зарубежных. К иллюстративному материалу относятся 34 рисунка и 20 таблиц.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Клинико-эпидемиологическая характеристика злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки

Опухоли головы и шеи относятся к наиболее актуальным проблемам в области онкологии, требующими особого внимания как в медицинском, так и в социальном аспектах. Данная группа злокачественных новообразований оказывает существенное воздействие на показатели выживаемости и занимает значимое место среди причин летальных исходов в данной когорте пациентов. Рак головы и шеи занимает 6-7 место по распространенности среди всех видов злокачественных опухолей в мире. В 90-95% случаев наблюдается плоскоклеточный рак с различной степенью дифференцировки [34,35,61,129]. Заболеваемость злокачественными новообразованиями полости рта составляет 6,52 случая на 100 тыс. человек. В 2021 году в России было зафиксировано свыше 9,5 тыс. случаев этих заболеваний. Наблюдается устойчивая тенденция к увеличению заболеваемости и смертности от данного заболевания за последние десятилетия. В Российской Федерации приходится 3,6% всех смертей, связанных с раком oroфарингеальной области [55,53]. При этом, у мужчин заболевания встречаются в 3 раза чаще, чем у женщин. Пациенты, как правило, трудоспособны, и в среднем заболевание манифестирует в 60 лет.

Существенным фактором является сопоставимость уровня заболеваемости раком опухолей головы и шеи в России с ведущими странами Европы, что указывает на общие тенденции среди онкологических пациентов из различных стран [53]. Большинство случаев выявления заболевания на III и IV стадиях рака полости рта и глотки составляют соответственно 61,7% и 81,1% от общего числа опухолей в этой области, что обусловлено несколькими факторами и требует дорогостоящего комплексного лечения с инвалидизацией данной категории пациентов, часто заканчивающегося летальным исходом [21,61,89]. В 90-95%

случаев диагностируется плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки.

Выбор наиболее удовлетворительного хирургического подхода при лечении плоскоклеточного карциномы полости рта и ротоглотки является сложной задачей, особенно когда заболевание характеризуется локальным распространением. Согласно статистическим данным, общая пятилетняя выживаемость пациентов с данным диагнозом не превышает 60%, а риск рецидива достигает 30% [21].

В последние годы отмечается тенденция к увеличению выявляемости рака ротоглотки, связанного с вирусом папилломы человека (ВПЧ), в группе более молодого возраста [21]. Также, уделяется особое внимание молекулярным биомаркерам, ассоциированным с карциномой ротовой полости, включая экспрессию белка пролиферации – Ki-67, P53, ERCC1 (фермент комплиментарной эксцизионной репарации ДНК). Исследования показали, что повышенная экспрессия этих маркеров в опухолевых клетках коррелирует с неблагоприятным прогнозом, что может способствовать более точной оценке прогрессирования заболевания [22,29,94].

Развитие новообразований в области ротоглотки преимущественно обусловлено такими вредными привычками, как курение табачных изделий, злоупотребление спиртными напитками, а также использование бетеля, специфичных табачных смесей [15,31]. Ненадлежащая гигиена полости рта способствует размножению патогенных микроорганизмов, повышая риск возникновения предраковых изменений в слизистых тканях [5,10,133]. Отличительной особенностью слизистой оболочки ротовой полости является её уникальное морфологическое строение и гистохимический состав, обеспечивающие надёжную защиту организма от негативного влияния биологических агентов, физических факторов и химических веществ [3,72,73]. При провоцирующих факторах барьерная способность ослабевает, что может привести к образованию неоплазии [3,73].

За последние десять лет в РФ наблюдается рост заболеваемости раком слизистой оболочки рта. Заболеваемость раком языка превышает показатели рака

дна ротовой полости в два раза (52% и 20%, соответственно). Новообразования в области альвеолярного отростка нижней челюсти и слизистой щек составляют 7% от общего количества, после чего следуют рак мягкого неба (5%), рак верхней челюсти (4%), рак передних небных дужек (4%) и рак твердого неба (2%) [18,32].

Современные исследования показывают, что рак, ассоциированный с вирусом папилломы человека (ВПЧ), имеет тенденцию к раннему метастазированию в регионарные лимфатические узлы при малых размерах опухоли, при этом, рак данного биологического подтипа обладает высокой чувствительностью к воздействию химиотерапии и лучевой терапии. Восьмое издание классификации TNM (2017), разработанное Американским объединенным онкологическим комитетом (American Joint Committee on Cancer) учитывает различия между орофарингеальным раком, связанного с ВПЧ, и раком, не ассоциированным с этим вирусом. Эти различия также подкрепляются многочисленными исследованиями, посвященными изучению биологических и клинических особенностей каждого подтипа [9,14,25,135].

1.2. Неoadьювантная химиотерапия в лечении злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки

Применение неoadьювантной химиотерапии демонстрирует значительный терапевтический потенциал и представляет собой перспективный метод в комплексном лечении злокачественных опухолей орофарингеальной зоны. Прежде всего, способность химиотерапии уменьшать размеры опухоли ведёт к уменьшению объёма необходимого хирургического вмешательства, что позволяет проводить малоинвазивные операции. К значимым преимуществам неoadьювантной химиотерапии также относится способность воздействовать на метастатические очаги, что способствует замедлению их распространения. Кроме того, предоперационная противоопухолевая терапия может служить индикатором

восприимчивости опухоли к лечению, что безусловно, влияет на тактику ведения таких пациентов [90,98].

Таким образом, одной из ключевых задач для онколога является осуществление постоянного контроля за состоянием пациентов, получающих химиотерапевтическое лечение на предоперационном этапе. Основная цель данного мониторинга — это стратификация пациентов на тех, кто демонстрирует положительный ответ на терапию, и на тех, кто проявляет устойчивость к лечению. Это позволяет провести тщательное планирование и определение тактики последующего лечения, что существенно влияет на прогнозирование общей выживаемости и выживаемости без рецидивов.

1.3. Критерии оценки эффективности неoadьювантной химиотерапии

Оценка эффективности неoadьювантного противоопухолевого лечения проводится на основании таких критериев как: ответ опухолевой ткани на терапию, степень токсичности применяемых препаратов, наличие и интенсивность побочных эффектов, а также показатели выживаемости пациентов. Терапевтический ответ может варьироваться от полной регрессии опухоли до ее прогрессирования [101,138].

При этом проведение гистологических исследований имеет определенные ограничения. В первую очередь, процесс подготовки тканевых образцов для гистологического исследования может занимать от нескольких дней до нескольких недель, что потенциально влияет на сроки проведения необходимого лечения. В рамках стандартной клинической практики исследуются только отдельные фрагменты удаляемой опухоли. Влияющим фактором, по мнению некоторых морфологов, оценка степени лечебного патоморфоза рака орофарингеальной области подвержена субъективности как в момент выбора образцов, так и при их интерпретации [28,54,80,111,112].

В настоящее время исследователи сосредоточены на разработке диагностических алгоритмов с применением лучевых и радиологических методов исследования, которые будут способствовать более точной оценке эффективности лечения, что является ключевым фактором в определении локального статуса заболевания, особенно в случаях рака ротовой полости и ротоглотки на этапах, предшествующих постоперационному гистологическому анализу.

1.3.1. Морфологическая оценка степени лечебного патоморфоза плоскоклеточного рака полости рта и ротоглотки

Независимо от исходного типа эпителиальных опухолей, признаки гистологического ответа на лечение являются универсальными для всех подобных новообразований. С увеличением количества циклов химиотерапии опухолевый компонент замещается на некротизированные участки, с последующим замещением грануляционной и фиброзной тканью. Некроз преимущественно располагается в центре опухолевого образования, в то время как зона периферии часто содержит элементы опухолевой ткани. В гистопатологии существует две основные теории, касающиеся того, что следует считать морфологическими признаками терапевтического ответа: некротизированные участки или оставшиеся активные клетки опухоли. В соответствии с этим, количественные методы оценки гистологического ответа на лечение делятся на две категории: одни учитывают процент некротизированных клеток, другие – процент жизнеспособных клеток. Качественным критерием оценки является наличие у каждого метода прогностической ценности, основанной на статистически значимой связи с клиническими результатами заболевания. Это включает в себя как общую выживаемость пациентов, так и безрецидивную выживаемость.

В Российской Федерации единственным достоверным методом для оценки результативности неoadьювантной полихимиотерапии (НАПХТ) признана оценка степени медикаментозного патоморфоза, классификация которого была

разработана на основе исследований Г.А. Лавниковой (1972), Е.Ф. Лушниковой (1977), а также Н.А. Краевского (1977). Процесс оценки проводится путем изучения материала, полученного после хирургического вмешательства. В классификации различают четыре степени лечебного патоморфоза: первая степень описывает субклеточные и молекулярные изменения в тканях окружающих опухоль, которые носят невыраженный характер; вторая степень характеризуется повреждением в основном паренхиматозных структур опухоли, проявляющимся через дистрофические и некробиотические процессы в клетках, а также нарушения клеточного деления с формированием гигантских форм, при этом в строме опухоли наблюдаются изменения васкуляризации и активация клеток соединительной ткани; третья степень характеризуется значительной гибелью клеток опухоли и формированием некротических участков, нарушениями васкулярной функции и пролиферацией соединительной ткани, однако, сохранение жизнеспособных опухолевых клеток создает риск рецидива; четвертая степень предполагает замещение некротизированных участков опухоли соединительнотканым компонентом, формирование кист, атрофические, дистрофические и склеротические изменения в окружающих тканях.

1.3.2. Критерии оценки эффективности предоперационной терапии, основанные на лучевых методах исследования

Разработанные ВОЗ (1979) критерии для оценки эффективности химиотерапевтического лечения с помощью методов лучевой диагностики, предполагают вычисление произведения двух измерений опухолевого образования, полученных на одном и том же срезе: максимального размера и размера, измеренного перпендикулярно к нему [124]. Исследователи выделяют четыре возможные реакции опухоли на химиотерапию, которые наблюдаются через месяц и более после начала лечения: полное исчезновение опухолевой активности (CR – полный ответ), сокращение объема опухоли на 50% (PR –

частичный ответ), рост опухоли более чем на 25% (PD – прогрессирующее заболевание) и отсутствие существенных изменений в размерах, указывающее на стабилизацию (SD – стабилизация заболевания). Однако данный метод оценки не считается полностью удовлетворительным, в значительной степени из-за недостатка точных рекомендаций по методам измерения опухолей и выбора контрольных параметров [97]. Всемирная организация здравоохранения в 2000 году внедрила обновленную систему критериев RECIST 1.0, предназначенную для оценки терапевтической эффективности при солидных новообразованиях [136]. Система RECIST 1.0 основывается на динамическом измерении максимального диаметра единичного очага или суммарного показателя наибольших диаметров множественных опухолевых очагов в ходе лечения [104]. В отличие от критериев ВОЗ (1979), в системе RECIST 1.0 установлены новые пороговые значения для определения частичного ответа (уменьшение размеров опухоли на 30%) и прогрессирования заболевания (рост опухоли на 20%) [136]. Последующая версия RECIST 1.1 (2009), сохранила базовые критерии оценки первичной опухоли, включающие четыре степени: полный ответ (CR) – полная регрессия опухоли; частичный ответ (PR) – уменьшение более чем на 30%; стабилизация (SD) – уменьшение менее 30% или увеличение менее 20%; прогрессирование (PD) – увеличение более чем на 20%. Применение цитостатических препаратов в терапии плоскоклеточного рака ротовой полости и ротоглотки не всегда приводит к очевидному уменьшению опухолевой массы, что затрудняет оценку эффективности лечения согласно критериям ВОЗ и RECIST. Размер опухоли после проведения химиотерапии длительное время может оставаться неизменным (до полугода) и, в некоторых случаях, при наличии геморрагических фокусов, некротических изменений или кистозной дегенерации тканей, демонстрировать тенденцию к увеличению, обусловленную цитотоксическим воздействием, что ограничивает целесообразность применения стандартных критериев оценки ответа RECIST версий 1.0 и 1.1 [66,83,113,122]. В настоящее время исследования подчеркивают ограниченность критериев RECIST 1.1 в прогнозировании патоморфологической реакции на неоадьювантное лечение, а также отмечают

отсутствие связи между этими критериями и показателями выживаемости пациентов [66].

В 2004 году Н. Choi с соавт. для оценки эффективности химиотерапевтического лечения, в контексте гастроинтестинальных стромальных опухолей, предложила использовать компьютерную томографию (КТ) с контрастированием. Данная методика также, как и критерии ВОЗ (1979), определяет четыре степени ответа: полный регресс опухоли (CR), частичный ответ (PR), стабилизация заболевания (SD) и прогрессирование заболевания (PD). Существенным преимуществом данного подхода является комплексная оценка динамики опухолевого процесса, учитывающая как изменения максимальных размеров новообразования, так и изменение плотности опухоли, измеряемой в единицах Хаунсфилда (HU), до и после химиотерапевтического лечения [66].

В 2009 году научный коллектив во главе с S. Stacchiotti разработал усовершенствованную методику, адаптировав существующую систему для МРТ с контрастированием. Анализ изменений опухолевых сигналов при МРТ позволил более точно оценивать результативность химиотерапии [100]. Анализ данных выявил, что по системе оценки Н. Choi критерий частичного ответа на лечение демонстрирует чувствительность на уровне 88% у пациентов, достигших третьей стадии лечебного патоморфоза, и 82% у пациентов с четвертой стадией патоморфоза. В сравнении, применение системы RECIST 1.1 показало значительно более низкие показатели чувствительности, равные 32% и 41% для соответствующих групп.

Под руководством R. Wahl с соавт. (2009) была разработана система оценки ответа на лечение с использованием позитронно-эмиссионной томографии для солидных опухолей, известная как PERCIST (PET Evaluation Response Criteria in Solid Tumors). Данный подход, основанный на применении ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в ПЭТ-исследованиях, обеспечивает возможность оценки результативности терапевтических вмешательств, независимо от отсутствия явных анатомических изменений [60,93,113]. Таким образом, PERCIST предоставляет врачам более детальную информацию об эффективности лечения на ранних

этапах. Тем не менее, существуют исследования, выявляющие значительные расхождения в оценках ответа опухоли между PERCIST и традиционными RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), что указывает на необходимость дополнительного анализа преимуществ PERCIST по сравнению с RECIST [1,70,114,121]. Следовательно, преимущество PERCIST перед критериями RECIST нуждается в дальнейшей оценке. В рамках проведённого объединённого исследования было проведено сравнение оценки реакции опухоли, основанное на анатомических критериях RECIST и метаболических параметрах PERCIST, у пациентов с солидными злокачественными опухолями.

1.4. Лучевые методы исследования в оценке злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки, и их значение в определении результативности неoadьювантной химиотерапии

Ведущими лучевыми методами в диагностике заболеваний орофарингеальной области и оценке опухолевого ответа на терапевтическое лечение являются мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) [58,62,108]. Оценка эффективности терапевтического лечения с помощью лучевых методов основана на морфометрических параметрах, таких как изменение объема опухоли. Тем не менее, такие методы диагностики как диффузионно-взвешенная МРТ - последовательность (ДВ-МРТ), перфузионная компьютерная томография (ПКТ) и МРТ-перфузия позволяют оценивать не только морфологические изменения опухоли, но и ее функциональное состояние, отражающееся в виде изменения кровотока и метаболической активности в опухолевой ткани. Это дает возможность определить эффективность химиотерапии до визуального уменьшения опухоли [77], что, в свою очередь, может служить прогностическим фактором и способствовать корректировке плана лечения в своевременном порядке [130].

На предоперационном этапе в качестве мониторинга раннего ответа опухоли на лечение и оценки остаточной опухоли после лечения используют ультразвуковое исследование (УЗИ), мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ).

Ключевым критерием для оценки исходного состояния опухоли и ее изменений под воздействием лечения является отсутствие инвазии в окружающие здоровые ткани [52,103]. МСКТ обладает высокой способностью выявлять инвазию опухоли в костные структуры по сравнению с МРТ, в то время как МРТ более эффективна при определении распространения опухоли в мягкие ткани и также может быть использована для оценки участия костной ткани в патологическом процессе (например, МРТ лучше МСКТ демонстрирует инвазию в костный мозг) [103,126]. Определение степени инвазии в костные структуры приобретает особое значение в лечении злокачественных опухолей полости носа, придаточных пазух носа и ротовой полости, когда взаимосвязь слизистой оболочки с подлежащей костью является определяющим фактором для стадирования опухолевого процесса, прогнозирования исхода заболевания, а также выбора стратегии и эффективности лечения.

1.4.1. УЗИ в диагностике рака полости рта и ротоглотки

Применение ультразвукового исследования позволяет с высокой точностью выявлять патологические процессы в близлежащих лимфатических узлах, а также определять степень распространения новообразований oroфарингеальной области [48]. Этот метод широко используется для выявления опухолей в языке, определения их размеров и границ. Множество исследований подтверждают точность этого метода при использовании интраоральных датчиков для измерения толщины опухолей языка [39,71]. S. Shintani с соавт. (2004) показали, что ультразвук превосходит компьютерную томографию (КТ) и магнитно-

резонансную томографию (МРТ) в точности измерений на уровне до 1 мм [2]. Также А. Yuen с соавт. (2008) подтвердили большую точность ультразвуковых измерений толщины опухоли [107]. Достоверность ультразвукового исследования может быть ограничена в случаях, когда анатомическое расположение новообразования препятствует оптимальному позиционированию датчика, а также при значительных размерах опухоли или её локализации в области корня языка [99].

В диагностике метастатического поражения лимфатических узлов УЗИ является методом выбора. Диагностическая эффективность возрастает при комплексном использовании УЗИ, доплерографии и тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ). Однако согласно исследованиям А.И. Соловьева с соавт. (2018), диагностический потенциал ультразвукового метода используется не в полной мере, поскольку специалисты зачастую ограничиваются лишь базовыми параметрами оценки новообразования, такими как топография и метрические характеристики, игнорируя расширенные возможности метода [19,46,117]. Постлучевые и постоперационные изменения также могут затруднять диагностику рецидивов. Кроме того, следует учитывать, что результаты УЗИ могут варьироваться в зависимости от оператора, проводящего исследование. Важен и тот факт, что в настоящее время отсутствует унифицированный подход к ультразвуковой диагностике заболеваний орорфарингеальной области.

1.4.2. МСКТ в диагностике рака полости рта и ротоглотки

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) проводится в аксиальной плоскости параллельно нижней челюсти. Для обеспечения качественной диагностики необходимо включить в область сканирования шейный отдел, что позволит исключить возможные поражения лимфатических узлов и наличие вторичных опухолевых очагов, которые характерны для плоскоклеточной

карциномы в области ротоглотки, гортаноглотки или гортани. Такие случаи выявляются в 10% обследований [71].

При интерпретации данных МСКТ применяется общепринятое мягкотканное окно, с диапазоном ширины от 250 до 350 HU и уровнем в диапазоне от +50 до +100 HU, что способствует четкой визуализации тканевых структур при заболеваниях полости рта и ротоглотки [116,120,132]. При проведении лучевой диагностики ротовой полости и ротоглотки тесный контакт слизистых оболочек может осложнять визуализацию мелких патологических изменений и точное определение границ поражения в местах их соприкосновения. Однако современные диагностические методики обеспечивают четкую дифференциацию границ новообразований, что позволяет достоверно оценить распространенность опухолевого процесса [1.40,67,78].

Техника "Puffed-cheek", описанная J. Weissman и R. Carrau в 2001 году, признана широко применяемым и доступным методом. Этот способ предполагает, что пациент должен зажать рот и вздуть щеки, подобно процессу надувания шарика, что вызывает повышение давления в ротовой полости и образует воздушный "карман" между слизистыми оболочками. Это помогает лучше дифференцировать ткани и уменьшить артефакты, вызванные зубными имплантатами, протезами и зубными коронками, улучшая тем самым точность оценки распространения опухолей. При проведении обследования рекомендуется контролировать положение языка пациента: он должен находиться в центральной позиции ротовой полости, исключая контакт с зубным рядом, деснами, дном рта и нёбом. Важно учитывать, что техника "Puffed-cheek" не предназначена для замены стандартного обследования, так как она может ограничить визуализацию лимфатических узлов и сосудов [78,88,92,144,148]. Стоит отметить, что при применении данной методики "Puffed-cheek" пациенты могут испытывать затруднения в поддержании надутых щек на протяжении требуемого временного интервала, составляющего от трех до пяти минут [78,128].

В 2011 году J. Dillon с соавт. разработали новый подход к улучшению визуализации изменений в полости рта при МРТ-исследовании. Предложенная

методика основана на использовании марлевых тампонов, которые обеспечивают четкую дифференциацию слизистых оболочек благодаря схожести сигнальных характеристик марли и воздуха на МР-изображениях [67]. Данный метод также актуален при МСКТ-исследованиях.

При подозрении на развитие рака языка и тканей дна ротовой полости рекомендуется проводить исследование с внутривенным контрастированием, улучшает диагностическую точность МРТ и МСКТ исследований [11,47,71].

Толщина опухоли представляет собой значимый прогностический параметр наряду с такими измерениями, как общий объем, длина, ширина и диаметр опухоли, для прогнозирования риска развития метастазов в региональные лимфатические узлы у пациентов с плоскоклеточной карциномой ротовой полости и/или ротоглотки в определении тактики лечения [49,140]. Исследование А. Jamshed с соавт. (2006) показало, что при толщине опухоли свыше 3 мм риск метастазирования в лимфатические узлы шеи значительно повышается. Другие источники предлагают критические значения толщины в 4 мм или 10 мм [81,95,102,141,142].

Мультиспиральная компьютерная томография является методом выбора для измерения объема опухоли, что подтверждается зарубежными исследованиями [93,94].

По данным исследования L. Shin (2009), объем новообразования более 20 см³ существенно увеличивает вероятность метастазирования в шейные лимфатические узлы, что негативно влияет на показатели пятилетней выживаемости пациентов [39]. Таким образом, размер опухоли важен при выборе тактики лечения рака полости рта и ротоглотки, поскольку первоначальный объем опухоли играет важную роль в прогнозировании исходов заболевания.

Количественная оценка метастатического поражения лимфатических узлов эффективно осуществляется посредством МСКТ, при этом диагностическая точность метода характеризуется переменными показателями: чувствительность варьируется в пределах 50-95%, а специфичность находится в диапазоне 40-96% [30,74,127]. Критерии, свидетельствующие о метастатическом поражении,

включают деформацию формы, размытость границ и увеличение плотности до 330 HU на нативных изображениях [1,1.4,147]. Обнаружение гиподенсивных участков в пораженных лимфатических узлах при выполнении МСКТ указывает на 100% специфичность метастатического процесса [64]. Лимфатические узлы I и II групп должны иметь размеры, не превышающие 15 мм по наибольшему измерению, для остальных — не более 10 мм [56,63,134]. Согласно результатам зарубежных исследований, метастатическое поражение лимфатического узла признается нерезектабельным при условии охвата сонной артерии более 70% по её периметру [31].

Для оценки костных структур МСКТ считается предпочтительным методом, что имеет важное значение в планировании химиотерапии [57]. Исследования, проведенные А. Vidiri с соавт. (2010), а также С. Naujoks с соавт. (2012) показали, что МСКТ обладает чувствительностью 83% и специфичностью 87% при оценке вовлечения костных структур нижней челюсти [69,145]. Сравнительный анализ диагностической точности, проведенный А. Vidiri с соавт. (2010), не выявил статистически достоверных различий между диагностическими возможностями МСКТ и МРТ. При этом исследование А. Imaizumi (2006) продемонстрировало, что МРТ характеризуется тенденцией к гипердиагностике патологических изменений в области как кортикальной пластинки, так и по ходу нижнечелюстного нерва [69,109].

1.4.3. МРТ, МРТ с динамическим контрастированием, диффузионно-взвешенная МРТ в диагностике рака полости рта и ротоглотки

При подозрении на инвазию нижней челюсти предпочтительным методом является МСКТ, что является определяющим фактором при выборе тактики лечения [8,45]. Согласно международным исследованиям, МРТ демонстрирует более высокую точность в оценке эффективности терапии рака полости рта и ротоглотки по сравнению с МСКТ, что подтверждается результатами

патоморфологических исследований [1,41,91,96]. На T1-взвешенных изображениях рак полости рта и ротоглотки демонстрирует изоинтенсивность или легкую гипоинтенсивность по отношению к мышечной ткани. Она характеризуется низкой или умеренной интенсивностью сигнала, которая значительно увеличивается после применения контрастного вещества. В процессе практического применения было выявлено, что определение границ живой опухоли на основе T2-взвешенных изображений вызывает затруднения в дифференциации ее от некротических участков, отека и кровоизлияний [79]. Применение дополнительной последовательности STIR (short time inversion recovery) для уменьшения сигнала от содержащих жир структур могло привести к ошибочному определению размеров активной части новообразования, так как включало в этот объем участки реактивной ткани, но не являющейся самой опухолью по гистологическим данным [26,38]. Контрастные исследования в процессе проведения неoadьювантной химиотерапии не обеспечивают надежной дифференциации между пациентами с положительным терапевтическим эффектом и теми, у кого лечение не принесло ожидаемых результатов [10]. Гистологическое исследование обнаружило формирование некротических очагов, свидетельствующих об эффективности проведенной неoadьювантной противоопухолевой терапии. В процессе структурных изменений в опухоли происходит постепенное замещение некротизированных участков грануляционной и соединительной тканями. Осложняющим фактором диагностики является схожая способность резидуальной опухоли, грануляций и воспалительных изменений к накоплению контрастного препарата, что существенно затрудняет их дифференциацию [26,137].

Использование магнитно-резонансной томографии с динамическим контрастированием (МРТ-ДК) существенно улучшило возможности точной оценки эффективности терапии [41,131]. Метод обеспечивает детальный анализ кровоснабжения различных участков новообразования, что имеет решающее значение при определении жизнеспособности опухолевых клеток, что находит подтверждение в результатах патоморфологических исследований [47,143]. Ультрабыстрые протоколы МРТ с динамическим контрастированием позволяют

отслеживать первичное распространение контрастного препарата в капиллярной сети и интерстициальном пространстве непосредственно после его внутривенного болюсного введения. Эффективность данного метода обусловлена особенностями кровоснабжения новообразования и определяется ключевыми характеристиками капилляров, включая их количество, пропускную способность, а также зависит от структурных особенностей межклеточного матрикса [44,143]. Динамика распределения контрастного вещества между сосудистой системой и опухолевой тканью может быть визуализирована с помощью графических кривых, где по оси абсцисс отражается время, а по оси ординат – интенсивность сигнала. В нормальных тканях примерно половина контрастного вещества переходит из сосудов в межклеточное пространство на каждую единицу объема. Однако для тканей, пораженных опухолью, этот параметр может возрастать до 100%, что обусловлено увеличенной плотностью капилляров [44]. Данный процесс отображается в форме кривой, которая стремительно возрастает до максимального значения, при этом угол наклона кривой демонстрирует темп прироста концентрации контрастного агента, доказано, что пациенты, демонстрирующие положительную динамику на лечение, испытывают существенные вариации в угле наклона и характере кривой аккумуляции/элиминации контрастного вещества при повторных измерениях. В ходе терапии наблюдается уменьшение притока крови к опухоли из-за сокращения числа капилляров на единицу площади, вызванное гибелью клеток и увеличением объема межклеточного пространства. Это приводит к замедленному накоплению контрастного вещества. Следовательно, в свою очередь, кривая динамики контрастности, становится более пологой, продлевая интервал времени до момента начала контрастирования. Процесс накопления и выведения контрастного агента опухолью можно представить собой три фазы: стадию первичного накопления (wash-in), стадию равновесия (equilibration) и стадию выведения (wash-out). Сравнительный анализ результатов магнитно-резонансной томографии с использованием динамического контрастирования (МРТ-ДК) и гистотопографических препаратов показал, что визуализация опухолевой ткани при контрастировании начинается в промежутке от 3 до 6 секунд,

что в свою очередь, предоставляет возможность отличить активную опухоль от вторичных изменений, таких как реактивные ткани, зоны отека и некроза [47,143].

Эффективность предоперационной химиотерапии может быть достоверно оценена с помощью динамической контрастной магнитно-резонансной томографии (МРТ-ДК), что подтверждается научными исследованиями. Преимуществом метода является возможность проведения анатомической и функциональной оценки изменений опухоли с использованием как качественных, так и количественных критериев. В настоящее время МРТ-ДК считается одним из наиболее точных методов для определения активной опухолевой ткани, обладая разрешающей способностью достаточной для выявления участков с размерами порядка 3-5 мм² [47,85].

Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография (ДВ-МРТ) представляет собой перспективный метод для оценки эффективности неoadьювантной полихимиотерапии, который позволяет обнаруживать ранние изменения в опухолевых тканях во время лечения [76,84,110]. Однако необходимо отметить, что ДВ-МРТ имеет ограничения, так как метод не позволяет оценить перфузию и непосредственное воздействие, связанное с диффузионными процессами [65]. Техника визуализации интравоксельного некогерентного движения (IVIM) характеризуется тремя ключевыми параметрами: коэффициентом диффузии, пропорцией объема микрососудистого русла и перфузионной некогерентной микроциркуляцией. Данные, получаемые с помощью IVIM, обладают более высокой точностью в оценке диффузионных процессов в опухолях благодаря измерениям как перфузионных, так и диффузионных характеристик. В исследовании, проведенном W. Guo с соавт. (2016), измерения IVIM проводились до и после двух курсов индукционной химиотерапии на основе паклитаксела и цисплатина у пациентов с запущенной стадией рака глотки. Оценка ответа на лечение в соответствии с RECIST 1.1 выполнялась через три недели после второго курса терапии с использованием стандартной МРТ. У пациентов, показавших положительный ответ на терапию, измеренный после лечения коэффициент диффузии оказался значительно выше, тогда как показатели МРТ-перфузии с

некогерентным движением были заметно ниже. Однако значительные различия наблюдались при измерении изменений коэффициента диффузии и перфузионной некогерентной микроциркуляции на картах ИКД после индукционной химиотерапии были значительно более выражены у отреагировавших на лечение пациентов [75]. Диффузионно-взвешенная МРТ (DWI-MPT) представляет собой перспективный метод для оценки ответа опухолевых образований на терапевтическое воздействие. Тем не менее, для ее интеграции в повседневную клиническую практику необходимо разработать и внедрить стандартизированные протоколы исследований [110].

Точность метода зависит от продолжительности и интенсивности применяемых диффузионных градиентов, а также временного интервала между их применением, что характеризуется параметром b-фактор (b-value), измеряемым в секундах на квадратный миллиметр ($\text{с}/\text{мм}^2$) [12,67,82,119,125]. При низких значениях b-фактора (от 50 до 100 $\text{с}/\text{мм}^2$) происходит затухание сигнала от быстро движущихся водных молекул, как, например, в кровеносных сосудах, обусловленная их невозможностью вернуться к начальным параметрам перед применением рефазировочного градиента. В тканях с повышенной клеточной плотностью молекулы воды сохраняют способность к восстановлению сигнальной активности, что обуславливает их гиперинтенсивность на изображениях даже при значительных показателях b-фактора (500-1000 $\text{с}/\text{мм}^2$). Для анализа диффузионного движения применяются автоматически генерируемые карты измеряемого коэффициента диффузии (ИКД, apparent diffusion coefficient – ADC), где зону интереса исследователь обозначает вручную. Для генерации ИКД-карт необходимо применение по меньшей мере двух разнообразных значений параметра b. Использование ДВ-МРТ позволяет оценить результаты предоперационной химиотерапии, на основе анализа изменений ИКД. Исследования подтверждают наличие корреляции между изменениями коэффициента диффузии и реакцией опухолевых клеток на применяемую терапию [67,86,87,125]. У отвечающих на химиотерапию пациентов, показатели ИКД значительно что связано с увеличением областей некроза. В большинстве исследований анализируются средние

показатели коэффициента диффузии по всему объёму новообразования, однако, исследование, проведённое Q. Zhou с соавт. (2018), выявило, что минимальные значения коэффициента диффузии более надёжно коррелируют с реакцией опухоли на терапию [68]. Таким образом, в настоящее время нет однозначных рекомендаций относительно того, какие показатели ИКД следует применять для оценки эффективности химиотерапии.

1.4.4. Позитронно-эмиссионная томография в оценке эффективности химиотерапии опухолей головы и шеи

Применение позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), преимущественно используется для количественного анализа реакции опухоли на терапию, основываясь на количестве активных опухолевых клеток и их способности накапливать ^{18}F -фтордезоксиглюкозу (18F-ФДГ). Этот метод предлагает ряд показателей, включая standardized uptake value (SUV) и отношение удельной радиоактивности в зоне интереса (ROI) к общей введенной удельной радиоактивности, что помогает в оценке раннего терапевтического ответа. Однако ПЭТ-КТ дополняет, а не заменяет традиционную мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ), результаты которой по-прежнему остаются ключевыми согласно критериям RECIST 1.1. Отсутствие аккумуляции 18F-ФДГ в данных ПЭТ-КТ свидетельствует о полном терапевтическом эффекте. В то время как функциональная визуализация с помощью 18F-ФДГ-ПЭТ обладает потенциалом, ее использование в стандартной клинической практике ограничено из-за variability результатов и отсутствия стандартизированных протоколов [51,43,105].

Исследования, проведённые Р.В. Зельчана с соавт. (2016), касающиеся однофотонной эмиссионной томографии (ОФЭКТ), подчеркивают возможности этого метода в оценке эффективности неoadьювантной химиотерапии. В этих исследованиях динамика индекса опухоль/подчелюстная слюнная железа (о/п)

выявлялась как наиболее информативный полуколичественный индикатор для определения исхода лечения [123].

Применение неoadьювантной химиотерапии (НАПХТ) в медицинской практике способствовало повышению выживаемости пациентов с установленным диагнозом рак полости рта и/или ротоглотки, что позволило в дальнейшем использовать малоинвазивные методы лечения у таких пациентов.

Таким образом, точная оценка результативности предоперационной химиотерапии играет ключевую роль в прогнозировании течения заболевания, выявлении резистентных к лечению пациентов и определении оптимальной стратегии последующей комплексной терапии, в том числе целесообразности послеоперационного химиотерапевтического лечения.

Существует значительное расхождение во мнениях исследователей относительно информативности различных методов лучевой диагностики и ядерной медицины при оценке эффективности неoadьювантной химиотерапии (НАПХТ), что проявляется в различиях между показателями чувствительности и специфичности этих методов. Стоит отметить, что, отсутствуют стандартизированные международные протоколы и стандарты диагностического обследования пациентов с раком полости рта и ротоглотки во время предоперационной ХТ. В ряде научных публикаций, предлагающих комплексный анализ сравнения разнообразных лучевых и ядерных методов исследования, встречаются редко, подавляющее большинство исследований фокусируется на изучении возможностей одного из методов.

В представленных научных исследованиях, анализ данных показал, что магнитно-резонансная томография (МРТ) превосходит в точности рентгенографию и компьютерную томографию (КТ), которые без использования контрастного вещества не обладают самостоятельной ценностью для оценки эффекта неoadьювантной химиотерапии и в основном отражают изменения в костных структурах, прилегающих к опухоли.

Результаты научных исследований демонстрируют вариабельность диагностической ценности сцинтиграфии и позитронно-эмиссионной

томографии (ПЭТ) с использованием различных радиофармацевтических препаратов (РФП). Ультразвуковое исследование в сочетании с доплерографией следует рассматривать исключительно как дополнительное диагностическое исследование и не должно использоваться как самостоятельный метод исследования при подозрении на орфарингеальный рак. С появлением магнитно-резонансной томографии (МРТ) в медицинской практике возросли возможности для исследования опухолевых образований орфарингеальной области на различных этапах химиотерапевтического лечения. Тем не менее, по мере накопления клинического опыта возникли трудности в дифференциации между активной опухолевой тканью, реактивными изменениями тканей и отека, которые могут быть присуще отсроченному цитостатическому действию химиотерапии. В современных исследованиях особое внимание уделено радиологическим методам исследования, в том числе, ПЭТ-КТ, которая объединяет в себе преимущества радиологического и лучевого методов диагностики, что позволяет осуществлять мониторинг изменений на местном и системном уровнях. Тем не менее, ограниченное количество научных исследований не дает возможности полноценно оценить все потенциальные недостатки и преимущества метода по сравнению с другими диагностическими методами. Несмотря на это, оценка эффективности и мониторинг предоперационной химиотерапии продолжает оставаться важной и одновременно малоизученной областью, что подчеркивает необходимость дополнительных исследований.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Общая характеристика собственного материала

В представленной диссертационной работе были проанализированы данные комплексного диагностического исследования 96 пациентов в возрасте от 23 до 89 лет, у которых был диагностирован рак полости рта и/или ротоглотки на разных стадиях заболевания. В период с 2021 по 2024 год пациенты находились под наблюдением и проходили лечение на базе Института кластерной онкологии имени Л.Л. Левшина Сеченовского университета. Диагностические лучевые исследования выполнялись в УКБ № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова на базе отделения лучевой диагностики №2. 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 лечения: до начала ХТ, после 2-х курсов ХТ, после 3-х курсов ХТ. Послеоперационное динамическое наблюдение проводилось с помощью МСКТ и МРТ в течении первого месяца после операции, а также исследования при помощи МРТ через 3, 6 и 12 месяцев после хирургического вмешательства. Всем пациентам проводили неоадьювантную противоопухолевую химиотерапию по протоколу "DCF (TRF2)" (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. Диссертационная работа одобрена на очередном заседании Локального этического Комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 01-22 от 20.01.2022 г.).

Из исследования исключались: пациенты в возрасте до 18 лет, женщины в период беременности и/или лактации, пациенты с другими патологиями орофарингеальной области, выявленными в ходе патоморфологического исследования, а также те, кому первоначально было рекомендовано проведение операции, радиотерапии и/или планировалось проведение химиотерапии по отличной от запланированной схеме лечения. Распределение пациентов происходило по половому и возрастному признаку, данные представлены в таблице 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

Из данных, представленных в таблице, следует, что среди всех пациентов с диагнозом рак полости рта или ротоглотки (n=96; 100%), преобладали пациенты среднего возраста (от 51 до 64 лет) в количестве 73 человек (76%). Рак орофарингеальной области преимущественно наблюдался у мужчин (n=63; 65,6%), тогда как среди женщин этот показатель составил 34,4% (n=33).

С учетом данных о локализации злокачественного новообразования, все пациенты (n=96; 100%) были разделены на две группы для дальнейшего исследования: пациентов с раком полости рта (n=54; 56,3%) и пациентов с раком ротоглотки (n=42; 43,7%).

Пациенты с диагностированным раком полости рта или ротоглотки были классифицированы в соответствии с TNM-классификацией, результаты распределения отображены на диаграмме (Рисунок 1).

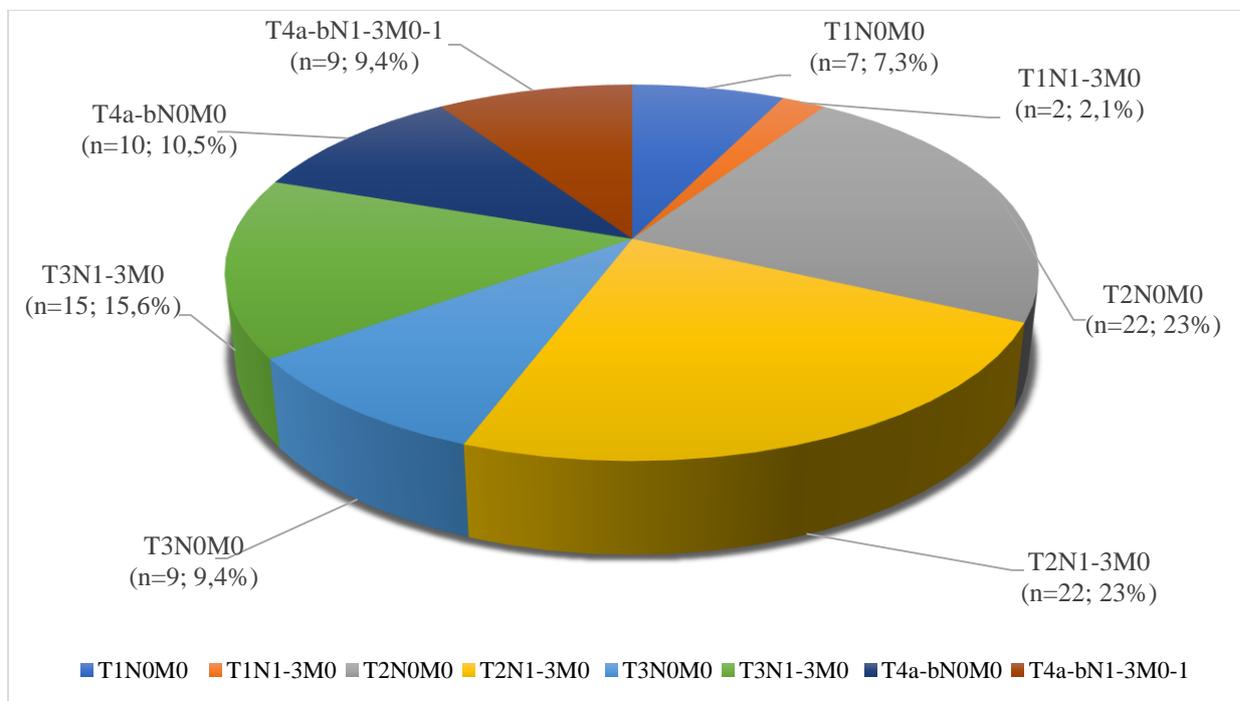


Рисунок 1 – Распределение пациентов согласно TNM классификации

По стадиям заболевания распределение выглядело следующим образом: первая стадия была выявлена у 9 пациентов (9,4%), вторая стадия – у 44 (46%), третья стадия у 24 (25%), а четвертая стадия у 19 (19,9%). Таким образом, более половины 53 (55,2%) случаев злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки были диагностированы на ранних стадиях заболевания, преимущественно на стадии T2N1-3M0 в количестве 22 человек (23%).

В исследуемой группе пациентов у 7 человек (7,3%) максимальный размер опухоли не превышал 20 мм, а глубина инвазии составляла менее 5 мм, что соответствует T1N0M0 классификации злокачественных новообразований полости рта без задействования региональных лимфатических узлов. В двух случаях (2,1%) при аналогичных размерах опухоли были обнаружены поражения лимфатических узлов. В ограниченном числе случаев (2,1%, n=2) были диагностированы

новообразования с относительно небольшими параметрами: диаметр не более 20 мм при глубине инвазии до 5 мм. Однако, несмотря на минимальные размеры первичного очага, у данных пациентов обнаружено метастатическое поражение контралатеральных лимфатических узлов, что соответствует стадии T1N1-3M0 согласно международной классификации TNM (редакция 2017 года). У 22 пациентов (23%) диагностирована опухоль стадии T2N0M0, характеризующаяся размерами 20-40 мм и глубиной инвазии до 10 мм. При этом, поражение лимфатических узлов на стадии T2N1-3M0 было обнаружено в 23 случаях (24%). У 9 пациентов (9,4%) было выявлено метастазирование в лимфатические узлы на той же стороне (ипсилатеральные) или противоположной стороне (контралатеральные), что соответствует стадии T3N0M0. Распространение на лимфатические узлы обнаружено у 15 пациентов (15,6%), что соответствует стадии T3N1-3M0. Также, у 19 пациентов (19,8%) опухоль затрагивала прилегающие анатомические структуры, включая мышцы языка (собственные и скелетные), челюсти и крыловидную кость, жевательные мышцы, внутреннюю сонную артерию и лимфатические узлы, что соответствует стадии T4a-bN1-3M0-1.

Анализируя структуру злокачественных новообразований полости рта, можно отметить, что у обоих полов наибольшую частоту встречаемости демонстрирует рак языка, который составил 12 (12,5%) случаев среди мужчин и 10 (10,5%) случаев среди женщин. Среди мужской популяции наиболее частыми были случаи рака ротоглотки – 12 (12,5%), рак миндалин – 11 (11,5%) и рак дна полости рта – 9 (9,4%), у женщин эти локализации были представлены в 4 (4,1%), 8 (8,3%) и 5 (5,2%) случаях, соответственно. Наименее распространенными формами злокачественных опухолей у женщин были рак десны – 2 (2,1%), рак неба – 1 (1,1%). Среди мужчин самым редким видом был рак неба, зарегистрированный в 2 (2,1%) случаях. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Распределение пациентов по локализации злокачественного новообразования

Нозологическая единица (МКБ 10)	Мужской		Женский		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Злокачественное новообразование языка (C01-C02)	12	12,5	10	10,5	22	23
Злокачественное новообразование десны, альвеолярного отростка верхней/нижней челюсти (C03)	8	8,3	2	2,1	10	10,4
Злокачественное новообразование дна полости рта (C04)	9	9,4	5	5,2	14	14,6
Злокачественное новообразование неба (C05)	2	2,1	1	1	3	3,1
Злокачественное новообразование других и неуточненных отделов рта (C06)	9	9,4	3	3,1	12	12,5
Злокачественное новообразование миндалина (C09)	11	11,5	8	8,3	19	19,8
Злокачественное новообразование ротоглотки (C10)	12	12,5	4	4,1	16	16,6
Всего	63	65,6	33	34,4	96	100

2.2. Подходы лучевой диагностики злокачественных опухолей полости рта и ротоглотки до начала химиотерапии и после её завершения

Всем пациентам (n = 96; 100%), поступившим в институт кластерной онкологии имени профессора Л.Л. Левшина Первого МГМУ имени И.М. Сеченова было проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование, включающее в себя сбор анамнеза, жалоб, в том числе информацию о продолжительности и интенсивности болевых ощущений, проведение общего клинического осмотра и полный комплекс анализов крови.

Комплексное диагностическое обследование орофарингеальной области с применением мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастированием проведено всем пациентам (n=96; 100%) на различных этапах лечения: до начала ХТ, после 2-х курсов ХТ, после 3-х курсов ХТ. Послеоперационное динамическое наблюдение проводилось с помощью МСКТ и МРТ в течении первого месяца после операции, а также исследования при помощи МРТ через 3, 6 и 12 месяцев после хирургического вмешательства (Рисунок 2).

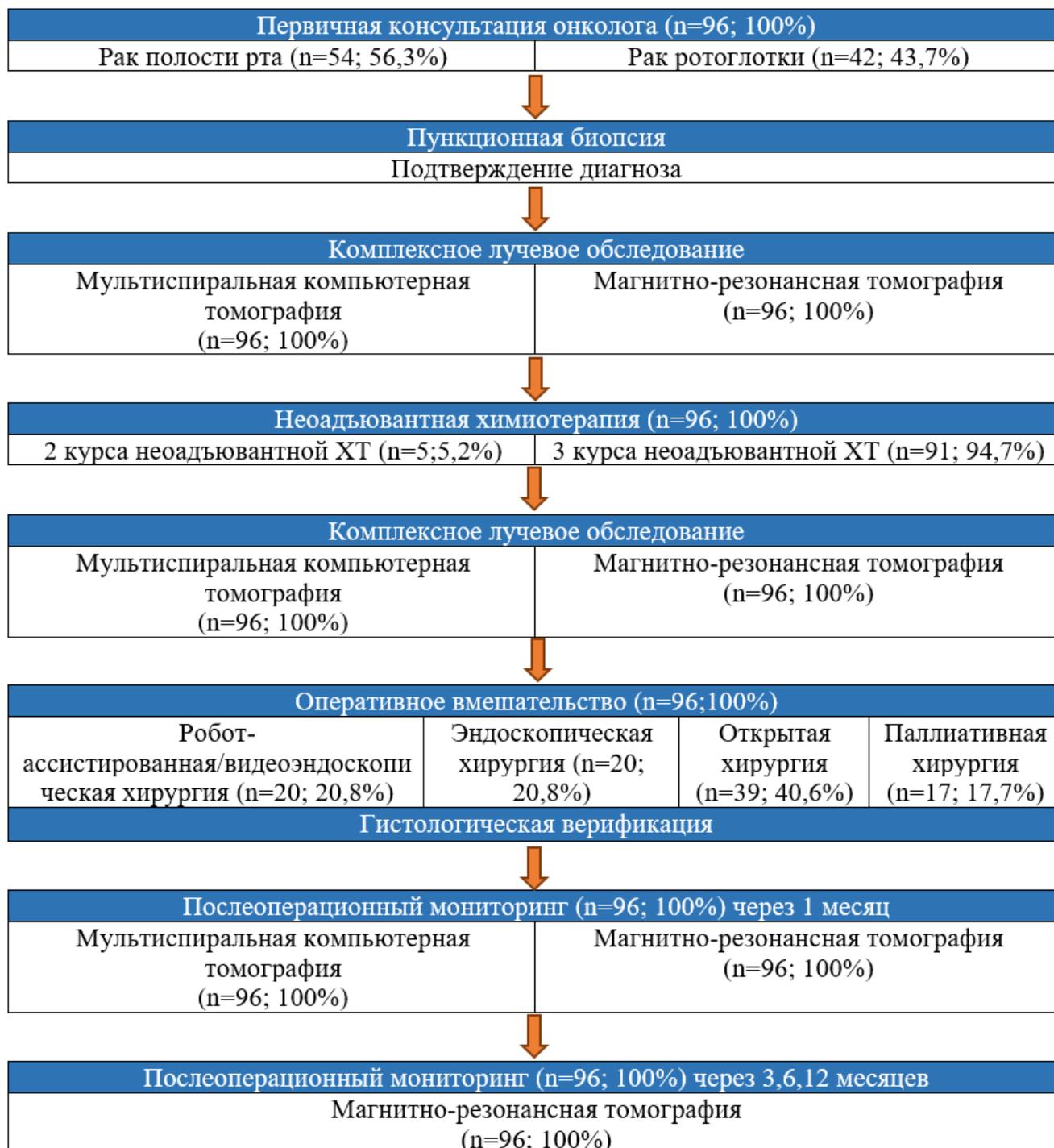


Рисунок 2 – Схема комплексного клиничко-лучевого обследования пациентов с раком орофарингеальной зоны

При планировании индукционной химиотерапии, не более чем за месяц до ее проведения, всем пациентам (n=96; 100%) было проведено МРТ и МСКТ с контрастированием. В дальнейшем были назначены 2-3 курса неoadьювантной химиотерапии. После проведения химиотерапевтического лечения всем пациентам (n=96,100%), через 10-20 дней после завершения курса химиотерапии, был вновь

проведен комплекс лучевых методов исследования для оценки эффективности лечения и планирования дальнейшей стратегии лечения.

2.3. Клиническая диагностика пациентов со злокачественными новообразованиями полости рта и ротоглотки на этапах до и после химиотерапевтического лечения

Всем пациентам (n=96; 100%) до начала индукционной ХТ, после 2-х курсов, и после 3-го курса противоопухолевого химиотерапевтического лечения проводилось комплексное клиническое обследование.

К причинам для обращения к онкологу, относились: длительное чувство першения в горле, наличие длительно незаживающих травматических язв ротовой полости, видимые уплотнения в подчелюстной области, ощущение дискомфорта, боль в горле и при глотании, а также иные симптомы.

Внешний и стоматологический осмотр: проводилась оценка на наличие возможных изменений контуров челюстно-лицевой области, мягких тканей шеи, а также анализ гигиенического состояния полости рта.

Общее клиническое обследование: перед началом проведения курса химиотерапии всем пациентам проводилось стандартное клиническое обследование. Диагностический протокол включал: биохимическое исследование крови, серологическую диагностику вирусных гепатитов В и С (HBV, HCV), ВИЧ-инфекции (вирус иммунодефицита человека) и сифилиса, общий анализ мочи, рентгенологическое исследование органов грудной клетки и электрокардиографическое обследование (ЭКГ). При наличии клинических показаний, основанных на анамнестических данных и результатах первичного осмотра, проводились дополнительные консультации профильных специалистов, включая оториноларинголога, невролога и кардиолога.

2.4. Методы лучевой диагностики в диагностике рака полости рта и ротоглотки

В рамках представленного исследования, всем пациентам (n=96; 100%) с диагнозом рак полости рта и/или ротоглотки проводилось комплексное лучевое обследование до начала, в процессе и после завершения неoadъювантной химиотерапии. Диагностическое обследование включало в себя выполнение как мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), так и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Мониторинг осуществлялся в несколько этапов, охватывая первичную диагностику заболевания, планирование химиотерапевтического лечения и последующий мониторинг его эффективности через 10-20 дней после последнего проведенного курса, а также с регулярными наблюдениями через 3, 6 месяцев после завершения химиотерапии. На основании полученных данных, по окончании неoadъювантной химиотерапии, принималось решение о дальнейшем объеме и тактики проведения, при необходимости, оперативного и лучевого лечения. В послеоперационный период всем пациентам проводилось дополнительное диагностическое мониторинговое обследование, включающее: МРТ и МСКТ с контрастированием в течении месяца после оперативного лечения, а также исследования при помощи МРТ через 3, 6 и 12 месяцев после хирургического вмешательства.

По результатам комплексного обследования пациенты были распределены, согласно локализации опухоли, на две группы. В первую группу были включены 54 пациента (56,3%), у которых был обнаружен рак полости рта. Во вторую группу входили 42 пациента (43,7%) с раком ротоглотки.

Оценка результатов диагностической эффективности МСКТ и МРТ проводилась на основе данных «золотого стандарта» — гистологической верификации и результатов лечебного патоморфоза.

2.4.1. Мультиспиральная компьютерная томография

Всем пациентам (n=96; 100%) мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) выполнялась на аппарате «Canon Aquilion ONE 640» (Canon, Япония). Исследование выполнялось в позиции пациента лежа на спине, с направленной на челюстно-лицевую область лазерной разметки.

Перед проведением исследования пациента просили снять все металлические предметы и украшения с головы и шеи, а также поддерживать голову неподвижно во избежание возникновения артефактов от движения. Для обеспечения точности позиционирования исследуемой зоны, перед исследованием проводилась лазерная разметка при помощи компьютерного томографа. Зона томографирования охватывала область от теменных костей черепа до шейных позвонков С5-С7. Исследование выполнялось в положении естественной окклюзии зубов пациента.

Технические параметры томографии соответствовали протоколу, изложенному в таблице 3.

Таблица 3 – Протокол исследования МСКТ на аппарате «Canon Aquilion ONE 640»

напряжение	120 кV
мощность	120 mAs
угол наклона гентри	0°
время оборота	0,35 сек
толщина среза	0,5 мм
зона исследования	180-240 мм

В рамках диагностических исследований при проведении МСКТ пациентам осуществлялась инъекция контрастного вещества «Ультравист 370» в периферическую вену. Введение производилось со скоростью 3,5-4 мл/сек и

объемом, рассчитанным индивидуально из расчета 0,5 мл препарата на 1 кг массы тела пациента при помощи автоматизированного инжектора Stellant (MEDRAD). Протокол МСКТ включал нативное исследование (без контрастирования), а также с введением контрастного вещества и оценкой в артериальную и венозную фазы. Мультипланарная реконструкция (МПП) в сагиттальной и корональной плоскостях, выполненная на основе аксиальных срезов, позволила детально оценить степень распространения опухоли и определить вовлеченность прилегающих анатомических структур.

На этапах до, во время проведения и по окончании химиотерапии у пациентов с плоскоклеточным раком полости рта и/или ротоглотки, при проведении компьютерной томографии оценивался ряд параметров: размер образования (вычисляли максимальный размер, как на первичном, так и на контрольных МСКТ-исследованиях в аксиальной плоскости), его характеристику, распространение опухоли при раке дна полости рта с вовлечением подбородочно-язычной, подъязычно-язычной, небно-язычной и шилоязычной мышц, деструкцию кортикального слоя челюсти, инфильтрацию верхнечелюстной пазухи и степень компрессии сонной артерии (Рисунок 3). При злокачественных опухолях ротоглотки также оценивалось распространение первичной опухоли на язычную поверхность надгортанника, прорастание в гортань, нижнюю челюсть, латеральную крыловидную мышцу, боковую стенку носоглотки. Также проводилась оценка распространения опухоли за срединную линию, выявление метастазов в лимфатических узлах (единичный и/или множественные ипсилатеральные лимфатические узлы, двусторонние, контралатеральные лимфатические узлы).

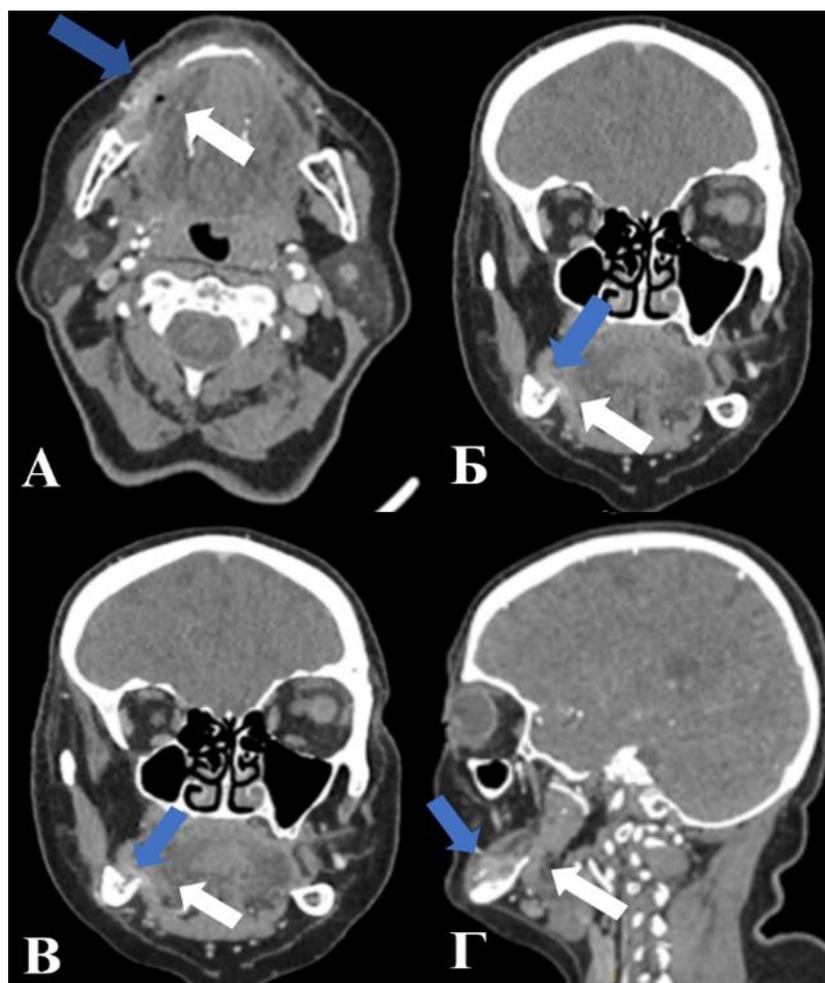


Рисунок 3 – Пациент К., 52 лет. МСКТ орофарингеальной области; аксиальная плоскость (А), корональная реконструкция (Б, В), сагиттальная реконструкция (Г) Предполагаемый диагноз – рак дна полости рта. На уровне тела нижней челюсти справа отмечается новообразование мягкотканной структуры с нечеткими неровными контурами размером 23x17x16 мм, неравномерно накапливающее контрастный препарат (белая стрелка). Между отверстием и углом нижней челюсти отмечается костно-деструктивный дефект, протяженностью около 22 мм глубиной до 4 мм доходит до нижнечелюстного канала стенка его местами не прослеживается (синяя стрелка)

2.4.2. Магнитно-резонансная томография

Всем пациентам (n=96; 100%) проводилось МРТ-исследование на томографе Siemens Magnetom Aera (Германия) с магнитным полем интенсивностью 1,5 Тл.

Технические параметры при проведении МРТ на томографе «Siemens Magnetom Aera 1,5 Т» представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Параметры исследования МРТ на томографе «Siemens Magnetom Aera 1,5 T»

максимальные размеры поля	25 x 25 x 15 см
диаметр отверстия гентри	70 см
ультракороткий канал длиной	1,4 м
диапазон движения стола	205 см
толщина среза	4 мм
головная катушка	20-канальная

При внутривенном введении контрастных веществ использовался ручной инжектор объемом 10 мл. В качестве контрастного средства для венозного контрастирования применялся парамагнитный препарат на основе гадолиния «Магневист» (Германия) (дозировка – 0,2 мл/кг веса пациента), регистрационный номер Р № 015832/01 от 18 июля 2008 г. Для более точной визуализации мягких тканей шеи применялась специализированная модифицированная жесткая поверхностная приемная катушка.

Протокол включал: нативное исследование взвешенных изображений, импульсные последовательности взвешенных изображений по T1 TSE в аксиальной плоскости, T2 TSE в аксиальной, корональной и сагиттальной плоскостях, T2 STIR в аксиальной и сагиттальной плоскостях, DWI в аксиальной плоскости с b фактором (b value), равным 0, 50 и 1200 с/мм². Постконтрастные изображения по T1 VIBE в аксиальной и корональной плоскостях (Рисунок 4).

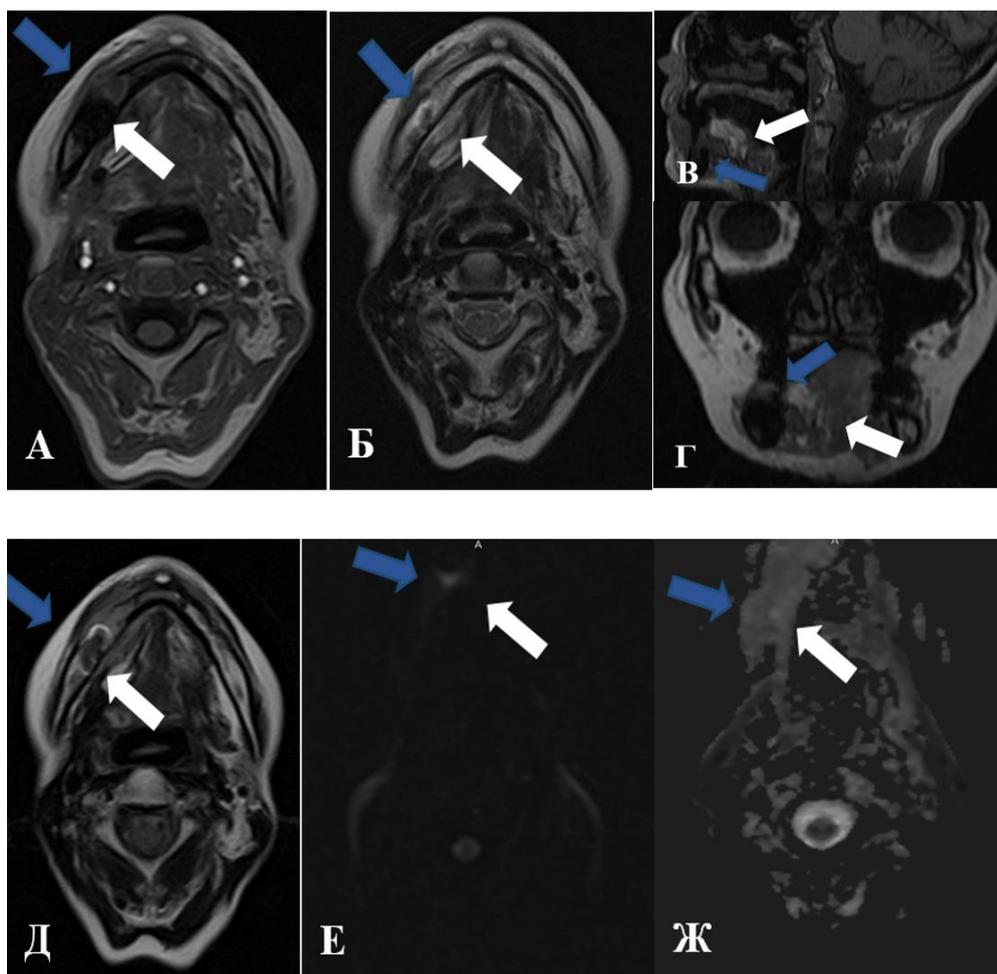


Рисунок 4 – Пациент К., 52 лет. МРТ орофарингеальной области. МРТ в режимах: T1-ВИ в аксиальной плоскости (постконтрастное) (А), T2-ВИ в аксиальной плоскости (Б), T1-ВИ сагиттальной (В), фронтальной плоскостях (Г), T2 FLAIR (Д), DWI b=1000 (Е), ИКД-карта (Ж)

Предполагаемый диагноз – образование дна полости рта. На постконтрастном T1-ВИ, альвеолярный отросток нижней челюсти справа: определяется участок деструкции глубиной до 7 мм (синяя стрелка) с наличием объемного образования неомогенной мягкой тканной структуры, с нечеткими неровными контурами, общими размерами до 11x13x15 мм (белая стрелка). На T2-ВИ определяется мягкотканное образование (белая стрелка) и зона инвазии интенсивно накапливающее контрастное вещество (синяя стрелка). На ДВИ с b-фактором 1000 определяется слабое усиление сигнала размерами 9x5x8 мм (белая и синяя стрелки), при автоматическом построении ИКД-карт определяется не выраженная рестрикция диффузии (синяя стрелка)

Результаты, полученные при МСКТ и МРТ исследованиях, были сопоставлены с послеоперационным заключением патоморфологического исследования (Рисунок 5). Оценка эффективности лекарственного лечения опухоли проводилась согласно классификации, предложенной Е.Ф. Лушниковым в

1977 году. В рамках данной классификации выделено четыре степени лечебного патоморфоза: I степень – характеризуется изменениями на субклеточном и молекулярном уровне, при этом в тканях окружающих опухолевые комплексы изменения не выражены; II степень – отмечается повреждения в основном паренхиматозных элементов опухоли (включая дистрофические и некробиотические изменения клеток опухоли, нарушения деления клеток с образованием гигантских форм), а также сосудистые изменения в строме опухоли и активация клеток соединительной ткани; III степень – характеризуется нарушением структуры опухоли из-за значительной гибели опухолевых клеток (включая образование полей некроза, выраженные сосудистые расстройства, разрастание соединительной ткани), однако, опухолевые клетки остаются неповрежденными и могут привести к рецидиву опухоли в будущем; IV степень – характеризуется замещением некротизированной опухолевой ткани соединительной тканью, образованием кист, а также дистрофическими и склеротическими изменениями в окружающих тканях.

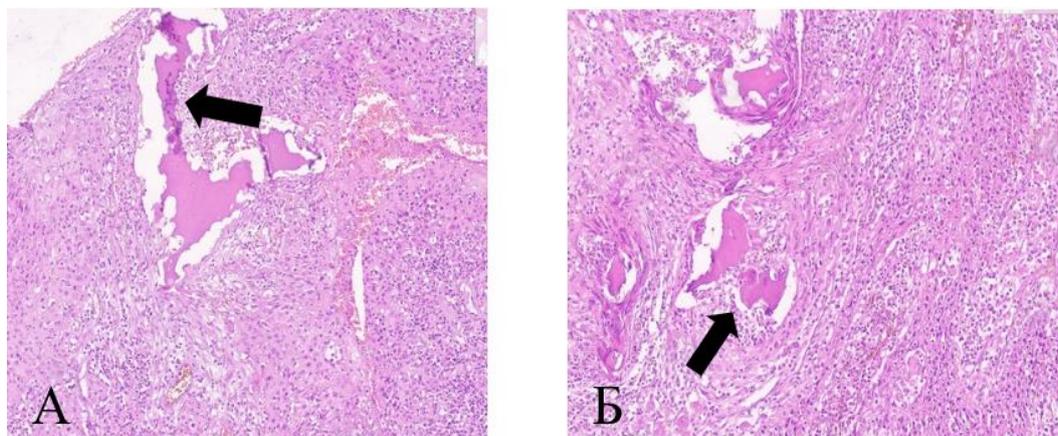


Рисунок 5 – Микропрепарат (А, Б). Окраска гематоксилин-эозин, увеличение x400
Рост плоскоклеточного рака в губчатой кости нижней челюсти, окрашивание гематоксилин-эозином (черная стрелка)

Таким образом, точность диагностических методов всех проведенных исследований, полученных с помощью МРТ и МСКТ определялась и сопоставлялась с результатами «золотого стандарта» гистологическим

исследованием, проведенным после хирургического вмешательства, согласно классификации Лушникова (1977).

2.5. Методы статистического анализа результатов исследования

Обработка статистических данных осуществлялась с применением программных платформ Google Sheets (Google LLC), MedCalc версии 19.5.3 («MedCalc Software Ltd», Бельгия) и Microsoft Office Excel 2019 («Microsoft», США). В ходе анализа описательной статистики определялись минимальные и максимальные показатели, медиана (Me), межквартильный интервал (Q1, Q3), арифметическое среднее и стандартное отклонение (σ). Данные исследования представлялись в форме среднего $\pm \sigma$ для нормально распределенных данных и в виде Me (Q1, Q3) для данных без нормального распределения.

Для оценки нормальности распределения в анализируемых группах применялись критерии Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. При подтверждении нормальности распределения для проверки статистической значимости различий количественных данных использовался t-критерий Стьюдента, в случае его отсутствия - непараметрический критерий Манна-Уитни «U». Сравнение качественных характеристик между группами осуществлялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2), применяемого при условии, что все ожидаемые частоты в таблице сопряженности превышают значение 5, и точного критерия Фишера. Для анализа корреляции использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости (p) менее 0,05.

Для оценки диагностической эффективности лучевых методов исследования проводилась комплексная оценка результатов, включающая выявление истинно и ложно положительных, а также истинно и ложно отрицательных результатов с последующим определением чувствительности, специфичности, точности. Расчет производился на основании полученных в ходе исследования результатов.

Чувствительность — это способность метода обнаруживать определенное заболевание. Показатель чувствительности отражает долю истинно положительных результатов среди всех проведенных исследований. Для расчета используется следующая формула:

$$\text{Чувствительность (Se)} = [\text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛО})] \times 100\%$$

Специфичность — это способность метода избегать ложноположительных результатов в отсутствие заболевания.

$$\text{Специфичность (Sp)} = [\text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛП})] \times 100\%$$

Точность (достоверность) — соотношение истинных результатов к общему числу исследований.

$$\text{Точность} = [(\text{ИП} + \text{ИО}) / (\text{ИП} + \text{ИО} + \text{ЛП} + \text{ЛО})] \times 100\%$$

Прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР):

$$\text{ПЦПР (\%)} = \frac{\text{ИПР}}{\text{ИПР} + \text{ЛПР}} \times 100$$

Прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР):

$$\text{ПЦОР (\%)} = \frac{\text{ИОР}}{\text{ИОР} + \text{ЛОР}} \times 100$$

(ИО – количество истинно отрицательных результатов, ИП – количество истинно положительных результатов, ЛО – количество ложноотрицательных результатов, ЛП – количество ложноположительных результатов).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПОЛОСТИ РТА И РОТОГЛОТКИ

Исследование, представленное в диссертации, основано на детальном анализе результатов комплексного обследования с использованием мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастированием и гистологического анализа биоматериалов, полученных после проведения хирургического вмешательства у 96 пациентов (100%) со злокачественными новообразованиями (ЗНО) полости рта и ротоглотки. Для всех пациентов проводилась диагностика рака oroфарингеальной области не ранее чем за месяц до проведения ХТ, через 7-14 дней после 2-х курсов и спустя 10-20 дней после 3-го курса неoadьювантной химиотерапии, а также при планировании хирургического вмешательства, основываясь на предоперационных данных лучевых методов исследования, включая МРТ и МСКТ полости рта и ротоглотки с контрастированием.

3.1. Результаты комплексного лучевого обследования у пациентов с раком полости рта и ротоглотки

Перед началом проведения неoadьювантной химиотерапии всем пациентам (n=96; 100%), у которых предполагалось наличие злокачественных новообразований полости рта и/или ротоглотки, в ходе исследования при помощи МСКТ и МРТ с контрастированием проводилась детальная оценка состояния структур oroфарингеальной области по следующим параметрам: наличие и протяженность опухолевого образования, наличие патологических изменений в мягких, хрящевых и костных тканях исследуемой области, (в частности, разрежение костной ткани, секвестрация и периостальная реакция). Кроме того, была проведена оценка распространения патологического процесса на

прилегающие структуры. По результатам анализа полученных данных был установлен диагноз: рак полости рта или рак ротоглотки. С учетом данных о локализации злокачественного новообразования, пациенты были разделены на две группы для дальнейшего исследования (Рисунок 6):

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

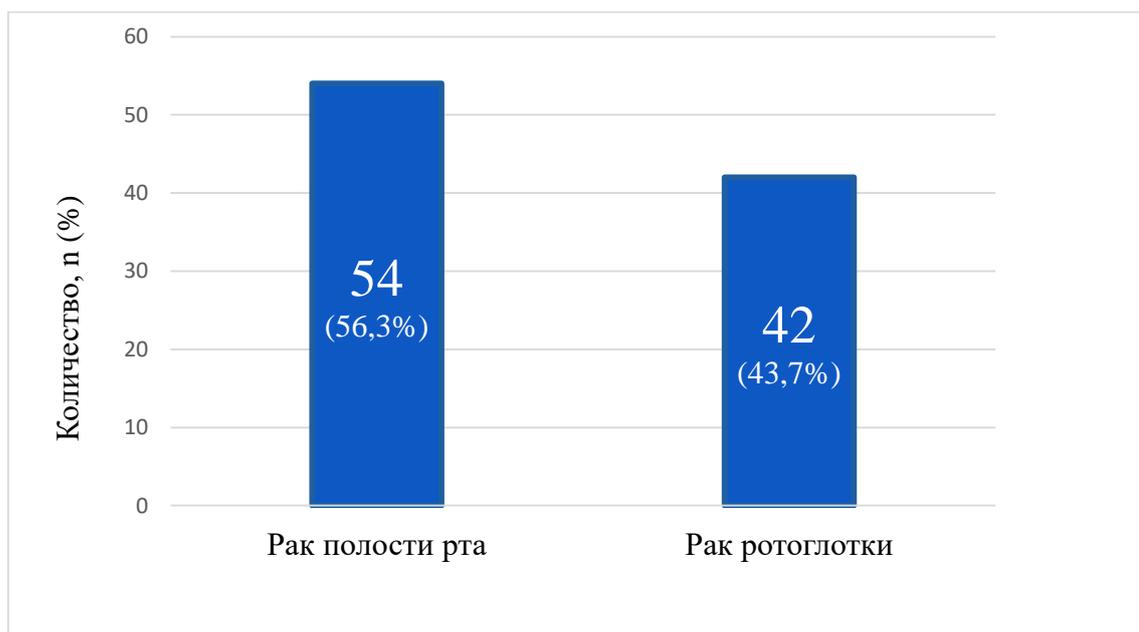


Рисунок 6 — Гистограмма. Распределение пациентов в зависимости от локализации злокачественного новообразования по данным МСКТ и МРТ

В результате проанализированных данных, установлено, что количество пациентов с диагнозом рак полости рта преобладало над пациентами с диагнозом рак ротоглотки (56,3% и 43,7%, соответственно).

3.1.1. МСКТ в стадировании злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки

Среди признаков злокачественности образования, характерных для плоскоклеточной карциномы на ранних TNM T1-2 стадиях, являлись небольшие размеры опухоли языка, с наличием солидного компонента, гипертрофия небных

миндалин, слизистой оболочки щечной поверхности полости рта, а также обращали на себя внимание наличие кальцинатов. После внутривенного контрастирования границы опухоли лучше визуализировались (Рисунок 7).

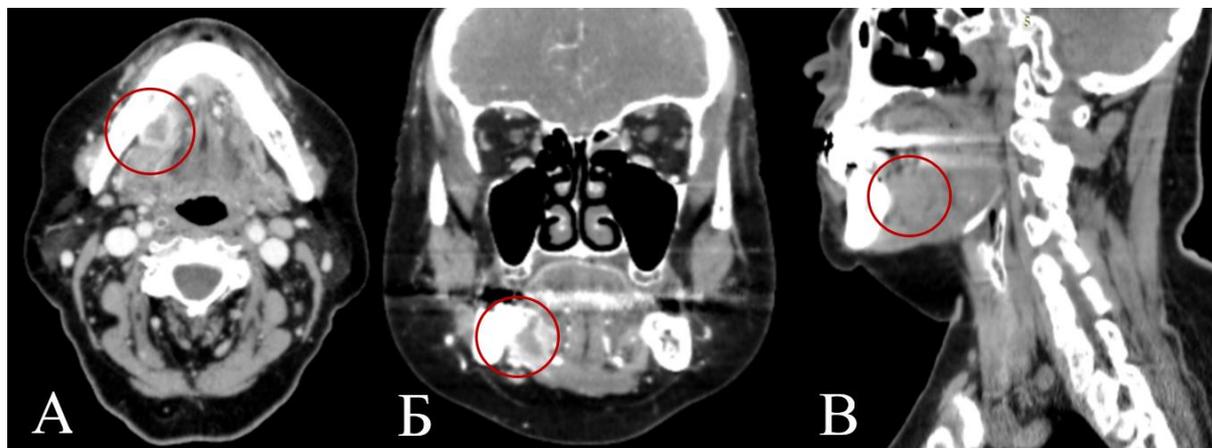


Рисунок 7 – Пациент Б., 60 лет. МСКТ полости рта в аксиальной, корональной и сагиттальной реконструкциях. А – нативное исследование; Б, В – с контрастированием

В области дна полости рта справа. Образование размерами 23x11x15 мм с прорастанием в подъязычные мышцы плотно прилежит к нижней челюсти при этом кортикальный слой прослеживается четко, отмечается инвазия в правую челюстно-подъязычную мышцу (красный круг)

Определены ключевые особенности новообразования, позволяющие провести Т-стадирование. Распределение пациентов в соответствии с МСКТ-признаками первичного опухолевого процесса представлено в таблице 5.

Таблица 5 – Семиотические признаки рака полости рта и ротоглотки по данным МСКТ

Признак	Количество наблюдений	
	Абс. ч.	%
Наличие объемного образования	96	100
Инфильтрация мышц языка	5	5,2
Костная деструкция	10	10,4
Метастатическое поражение лимфатических узлов	40	41,6
Изменение показателя плотности +50 HU	42	43,7
+100 HU	46	47,9

У большинства пациентов 87 (90%), за счет контрастирования, улучшилась визуализация на фоне окружающих тканей. Однако у 9 пациентов (13%) с поверхностным распространением небольшого размера опухоли, в частности, в области слизистой оболочки ретромолярной области полости рта 1 (1,1%) на стадии T1 диагностика была затруднена вследствие низкой контрастности. В 2 (2,1%) случаях на стадии T1 границы определялись четче после внутривенного контрастирования, а также в 7 (7,3%) на стадии TNM T2 (Рисунок 8).

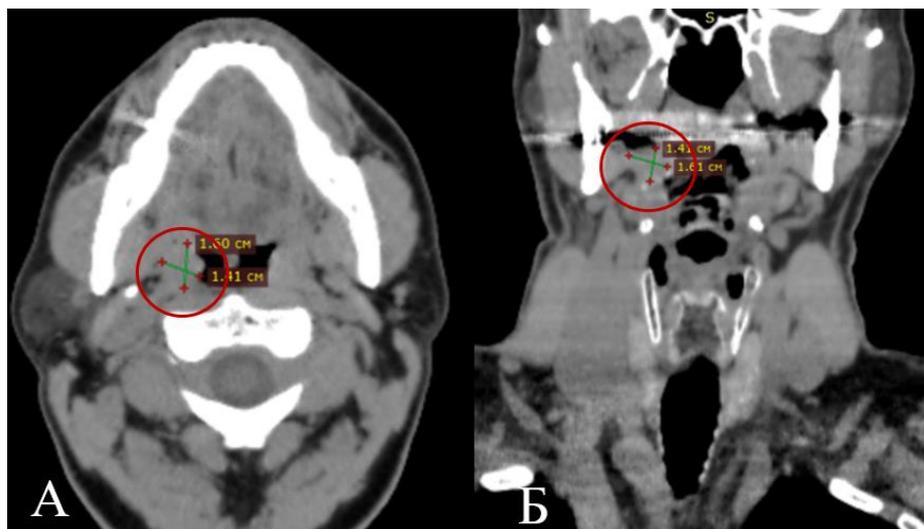


Рисунок 8 – Пациент М., 57 лет. МСКТ орофарингеальной области в аксиальной проекции и корональной реконструкции. А – нативное исследование; Б – с контрастированием

Ротоглотка и преднадгортанниковое пространство без особенностей, надгортанник неизменен, валлекулы свободны симметричны, В правой нёбной миндалине образование размером 16x14 мм, прилежащее к корню языка (красный круг)

Определение границ злокачественных новообразований в области дна полости рта затруднялось вследствие изоденсивности окружающих мягких тканей. У 5,3% пациентов (n=5) обнаружение язвенного дефекта в структуре опухоли способствовало точному определению её границ.

В ходе исследования было обследовано 96 пациентов (100%) с направительным диагнозом рак полости рта или ротоглотки, которым предполагалось проведение неoadьювантной химиотерапии. У 9 пациентов (9,4%) была выявлена стадия T1 (TNM), в то время как у 44 пациентов (45,8%) - стадия T2. Среди случаев со стадией T1 опухоли чаще всего располагались в ротоглотке - в 4 случаях (4,2%), в том числе рак небных миндалин у 2 пациентов (2,1%), рак языка выявлен также у 2 пациентов (2,1%). По одному случаю (1,1%) были зафиксированы рак свободного края надгортанника, рак слизистой оболочки ретромолярного треугольника и рак дна полости рта. У 44 пациентов (46%) был диагностирован рак T2 стадии. Наличие опухоли в области небных миндалин зафиксировано у 10 пациентов (10,4%), столько же случаев обнаружено в ротоглотке. Опухоли языка выявлены у 12 пациентов (12,5%), в области дна

полости рта у 6 (6,2%), рак альвеолярного отростка нижней челюсти обнаружен у 3 пациентов (3,1%), злокачественные новообразования твердого неба у 2 пациентов (2,1%), и у 1 пациента (1,1%) был выявлен рак слизистой оболочки полости рта.

Наиболее встречаемой локализацией среди пациентов со стадией опухолевого процесса Т3 (n=24; 25%) являлись небные миндалины в 5 случаях (5,2%), область ямки надгортанника – у 2 пациентов (2,1%), и задняя треть языка – в 4 случаях (4,1%). В полости рта наибольшее количество случаев ЗНО приходилось на такие локализации как: дно полости рта – у 5 (5,2%), ретромолярной треугольник, а также слизистая полости рта оказалась поражена у 3 (3,1%) и 1 (1,1%) пациентов соответственно, рак десны выявлен в 4 случаях (4,1%). С Т4 стадией онкологического процесса, которая встречалась у 19 пациентов (19,8%), наиболее часто образование обнаруживалось в корне языка с переходом на близлежащие структуры (язычная миндалина, надгортанник) в 8 случаях (8,3%), рака десны – в 5 случаях (5,2%), слизистой оболочки полости рта – у 4 пациентов (4,1%) и в области дна полости рта – у 2 пациентов (2,1%).

У всех пациентов со стадиями TNM Т3 и Т4 опухоли удавалось определить протяженность и распространенность опухолевого процесса. Размеры опухоли составили от 2 см до 4,7 см.

Таким образом, в ходе выполнения мультиспиральной компьютерной томографии у всех (n=96) обследуемых уточнены и дополнены семиотические признаки злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки в различных проявлениях.

3.1.2. МСКТ в диагностике метастатического поражения лимфатических узлов при новообразованиях полости рта и ротоглотки

На поздних стадиях TNM Т3-4 злокачественные новообразования ротоглотки преимущественно характеризовались пальпируемым уплотнением шейной области, указывающим на вероятное метастазирование в лимфатические узлы.

В проведенном нами 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 большинстве случаев, метастатическое поражение наблюдалось в лимфатических узлах, расположенных ипсилатерально относительно первичного опухолевого очага, а именно в подбородочных и поднижнечелюстных лимфатических узлах (Ia и Ib уровни). Данные о распределении пациентов с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Метастатическое поражение лимфатических узлов по данным МСКТ в сравнении с данным гистологического анализа

Стадия метастазирования в лимфатический узел (TNM)	Гистологическое исследование	МСКТ с контрастированием
	N (%)	N (%)
N1	28 (57,1%)	24 (49,0%)
N2	14 (28,6%)	11 (22,4%)
N3	7 (14,3%)	5 (10,2%)
Всего	49 (100%)	40 (81,6%)

При проведении МСКТ с внутривенным контрастированием оценивались признаки метастатического поражения лимфатических узлов при опухолях полости рта и ротоглотки, в частности: размеры по короткой оси (более 10 мм), неоднородность структуры лимфатического узла менее 10 мм по короткой оси, форма (округлая), нечеткие контуры, нарушение архитектоники лимфатических узлов.

Метастазирование ЗНО полости рта и ротоглотки в лимфатические узлы является прогностическим фактором для определения эффективности и дальнейшего плана лечения. В нашем исследовании чаще всего встречалось поражение лимфатических узлов I-IV групп, что является характерным для данной локализации признаком распространенности онкологического процесса.

Среди случаев (n=49; 100%) метастатически пораженных лимфатических узлов, по данным МСКТ на фоне внутривенного контрастирования у 23 пациентов (24%) были выявлены структурно-неоднородные изменения в лимфатических узлах размером до 10 мм. Так, в остальных случаях частота регионарного метастазирования в значительной степени зависела от локализации новообразования в орофарингеальной области.

Чувствительность МСКТ в выявлении поражения лимфатических узлов при ЗНО полости рта и ротоглотки составила 81,63%, специфичность – 93,62%, точности – 87,5%, ПЦПР – 93,02% и ПЦОР – 83,02%.

При раке полости рта метастазирование в лимфатические узлы чаще всего выявлялось при опухолях языка, что отмечено в 15 случаях (15,6%), что сопоставимо с количеством пациентов 15 (15,6%), у которых был обнаружен плоскоклеточный рак ротоглотки (небных миндалин). Наибольшее количество метастазов обнаружено на стадии N1 по классификации TNM – 10 случаев (20,4%) и 7 случаев (14,3%), соответственно (таблица 7).

Таблица 7 – Распределение пациентов по локализациям и стадии метастатического поражения лимфатических узлов по данным гистологического исследования

Локализация первичной опухоли	Стадия N1	Стадия N2	Стадия N3	Всего
	N (%)	N (%)	N (%)	
Язык	10 (20,4%)	4 (8,2%)	1 (2%)	15 (30,6%)
Небные миндалины	7 (14,3%)	5 (10,2%)	3 (6,1%)	15 (30,6%)
Ротоглотка	4 (8,4%)	3 (6,1%)	2 (4,1%)	9 (18,5%)
Дно полости рта	5 (10,2%)	2 (4,1%)	1 (2%)	8 (16,3%)
Слизистая полости рта	1 (2%)	-	-	1 (2%)
Альвеолярный отросток челюсти	1 (2%)	-	-	1 (2%)
Всего	28 (57,1%)	14 (28,6%)	7 (14,3%)	49 (100%)

На основе представленных данных, можно утверждать, что МСКТ с внутривенным контрастированием является высокоэффективным методом для обнаружения метастатического процесса в лимфатических узлах плоскоклеточного рака при данных локализациях.

В рамках проведенного исследования были уточнены компьютерно-томографические характеристики метастатических изменений в регионарных лимфатических узлах. К ним относятся: увеличение размеров узлов по их короткой оси, что соответствует критериям RECIST 1.1, установленным в 2009 году; наличие структурной неоднородности, обусловленной зонами некроза; более округлая форма узлов и нечеткие контуры, а также изменение их взаимного расположения относительно прилегающих к ним сосудов.

Однако анализ данных МСКТ в оценке вторичных изменений при сопоставлении с результатами гистотопографических препаратов выявил ограниченность метода в определении метастатически измененного лимфатического узла диаметром менее 10 мм.

3.1.3. МСКТ в оценке поражения и вовлечения нижней челюсти при плоскоклеточной карциноме полости рта и ротоглотки

Мультиспиральная компьютерная томография позволяет определить степень инвазии новообразований полости рта и ротоглотки в нижнюю челюсть, что играет ключевую роль при выборе оптимального хирургического лечения и планировании последующих реконструктивно-восстановительных операций.

При проведении МСКТ орофарингеальной области оценивался ряд показателей, таких как: очаги лизиса и эрозии кортикального слоя, изменения трабекулярного рисунка и наличие участков пониженной плотности, характерных для поражения костного мозга, а также непосредственное вовлечение и инвазия костной ткани опухолевым процессом.

Всего в нашем исследовании вовлечение нижней челюсти и деструкция костной ткани при злокачественных новообразованиях полости рта были выявлены у 10 пациентов (10,4%). При выявлении поражения и вовлечения нижней челюсти опухолью, данный патологический процесс считается достаточным основанием для классификации его как клиническую стадию cT4 (по классификации TNM) (Рисунок 9).

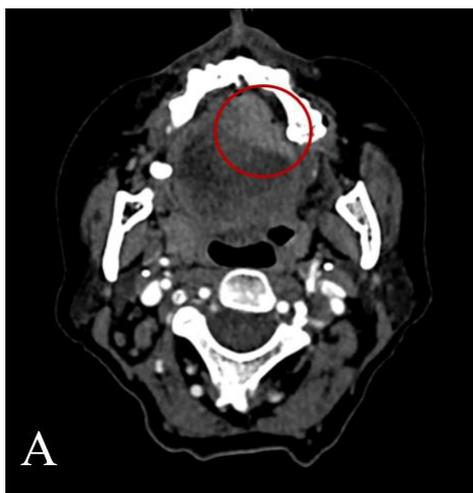


Рисунок 9 – Пациент К., 65 лет. МСКТ полости рта с контрастированием в аксиальной проекции (А)

В левой половине верхушки языка определяется гиперденсное образование размерами 17 x 34 x 13 мм, с переходом на контрлатеральную сторону до 9 мм (красный круг)

В ходе гистологических исследований среди всех пациентов со злокачественными новообразованиями полости рта и ротоглотки в 10 случаях (10,4%) была выявлена первичная опухоль в области альвеолярного отростка нижней челюсти. При этом одним из ранних симптомов, указывающих на деструкцию костной ткани при малигнизации слизистой оболочки альвеолярного отростка и плоскоклеточном раке дна полости рта, являлась зубная боль.

Чувствительность и специфичность МСКТ в выявлении инвазии нижней челюсти при ЗНО полости рта и ротоглотки составили: чувствительность – 90%, специфичность – 98,84%, точность – 94,95%, ПЦПР – 90% и ПЦОР – 98,84%.

Таким образом, применение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с контрастированием в диагностике рака орофарингеальной области позволило детально изучить степень вовлечения нижней челюсти в патологический процесс.

3.1.4. МРТ в стадировании злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки

Всем пациентам (n=96; 100%) была проведена МРТ с контрастированием при определении локализации и степени распространения новообразования. Топографический анализ продемонстрировал следующее распределение: поражение языка диагностировано у 22 пациентов (23%), новообразования дна полости рта выявлены у 14 пациентов (14,6%). Злокачественные процессы небных миндалин составили вторую по частоте локализацию - 19 наблюдений (19,8%). Опухолевое поражение ротоглотки диагностировано в 16 случаях (16,6%), карцинома слизистой оболочки щек - у 12 пациентов (12,5%). Опухоли в области десны и альвеолярного отростка нижней челюсти выявлены у 10 пациентов (10,4%), тогда как поражение неба диагностировано в 3 случаях (3,1%) (Таблица 8).

Таблица 8 – Распределение пациентов по локализации опухолевого процесса

Локализация	Всего	
	Абс.	%
Язык	22	23
Десна, альвеолярный отросток верхней/нижней челюсти	10	10,4
Дно полости рта	14	14,6
Небо	3	3,1
Слизистая оболочка щек	12	12,5
Небные миндалины	19	19,8
Ротоглотка	16	16,6
Всего	96	100

Стадирование пациентов в зависимости от распространенности злокачественного процесса распределено следующим образом: у 9 пациентов (9,4%) стадия заболевания определена как T1, у 44 пациентов (45,8%) как T2, у 24 пациентов (25%) стадия T3, стадия T4 онкологического процесса встречалась у 19 пациентов (19,8%).

В соответствии с восьмой редакцией классификации TNM (2017), метастатическое поражение лимфатических узлов, согласно данным МРТ-исследования, было распределено по стадиям N (TNM) следующим образом: 26 пациентов (27%) были классифицированы как имеющие стадию N1, в 12 случаях (28,6%) определялась стадия N2, и у 7 пациентов (14,3%) была диагностирована стадия N3.

При проведении МРТ-исследования анализировались следующие признаки опухолевого процесса:

- 1) Выявление первичной опухоли;
- 2) Оценка размеров и объем опухолевого процесса;
- 3) Определение распространенности и протяженности опухолевой массы;
- 4) Наличие вовлеченности в костной ткани в опухолевый процесс;

5) Метастатическое поражение поверхностных и глубоких лимфатических узлов шеи.

Признаки злокачественной опухоли на изображениях МРТ соответствовали данным, полученным с использованием МСКТ, включая увеличение размеров патологически измененной ткани, инфильтрацию мышечных структур, гетерогенность структуры опухоли из-за наличия некротических участков и обнаружение изменившихся лимфатических узлов, что может указывать на метастатический процесс.

После введения контрастного вещества опухоли в области языка визуализировались четко.

Тем не менее, диагностика опухолей с поверхностным распределением, не выходящих за пределы слизистой оболочки, представляла сложности. На ранней стадии T1 в одном случае опухоль четко не дифференцировалась от окружающих мышц из-за однородности тканей (Рисунок 10).

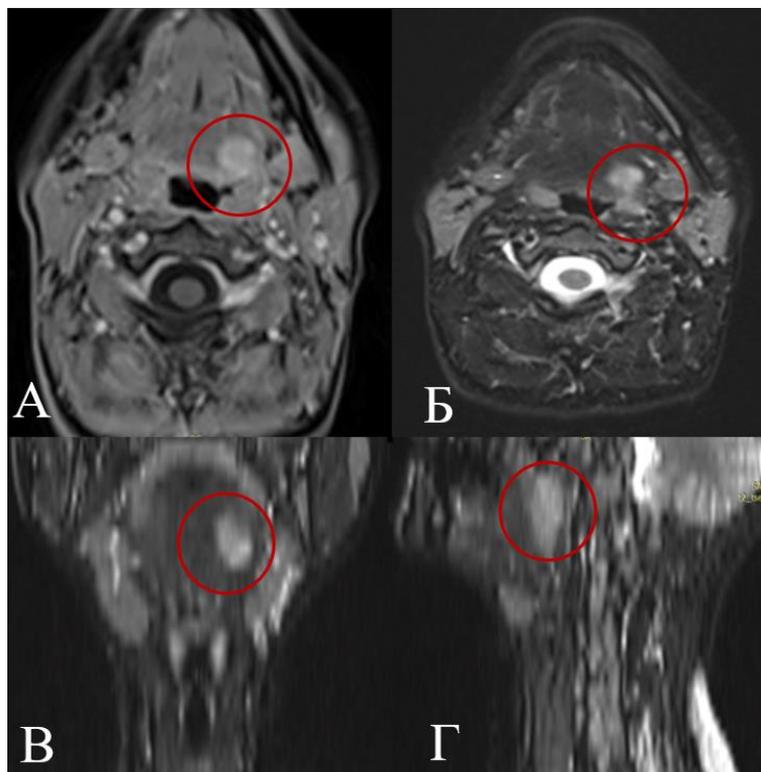


Рисунок 10 – Пациент Р., 53 года. МРТ орофарингеальной области по T1-ВИ (А), T2-ВИ (Б, В, Г)

Предположительный диагноз – рак корня языка. В области корня языка слева новообразование размерами 10x13x16 мм (TNM T₂), прилежит к небной миндалине слева, и верхнему контуру правой подъязычной мышцы, без признаков прорастания (красный круг)

При диагностировании опухолевых образований языка, небных миндалин и дна ротовой полости наибольшая эффективность в выявлении достигалась на ранних стадиях T1 и T2. В ряде случаев (n=3; 3,1%) на стадии T1 и в 4-х случаях (4,2%) на стадии T2 новообразования, которые не визуализировались на МСКТ-исследованиях с контрастированием, отчетливо определялись при МРТ-исследовании с гиперинтенсивным сигналом на последовательностях T2-ВИ и T2-STIR (с жироподавлением).

На более поздних стадиях (T3 и T4) определить границы опухоли не представляло сложности (Рисунок 11).

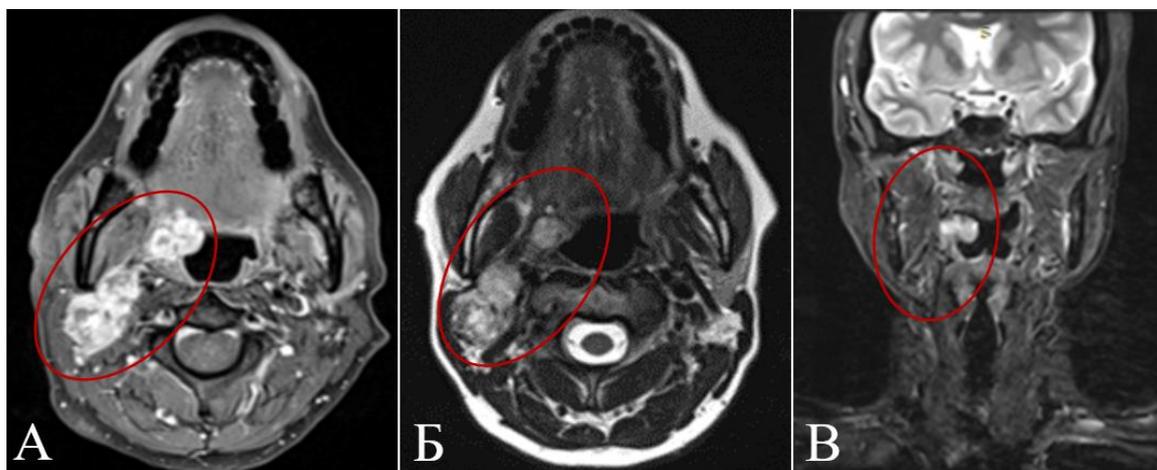


Рисунок 11 – Пациентка С., 58 лет. МРТ ротоглотки на T1-ВИ (А) в аксиальной реконструкции, T2-ВИ (Б, В) в аксиальной и корональной реконструкциях

В области правой небной миндалины определяется многоузловое патологическое объемное образование неоднородной структуры размерами 14x13x15 мм, деформирующее просвет глотки, распространяющееся на переднюю и заднюю небные дужки клетчатку правого парафарингеального пространства, корень языка справа, валлекулу, правый грушевидный синус, плотно прилежит к шилоглоточной мышце; вдоль верхней и средней грудино-ключично-сосцевидной мышцы определяется сливающийся конгломерат структурно-измененные лимфатические узлы в наибольшем измерении до 51x33 мм с зонами центрального некроза (красный круг)

По результатам нашего исследования с использованием установленного протокола МРТ, который включал в себя комплекс импульсных последовательностей взвешенных изображений по T1 TSE в аксиальной плоскости, T2 TSE в аксиальной, корональной и сагиттальной плоскостях, T2 STIR в аксиальной и сагиттальной плоскостях, T2 FLAIR в аксиальной плоскости, DWI в аксиальной плоскости с b фактором (b value), равных 0, 50 и 1200 с/мм². На постконтрастных по T1-ВИ в аксиальной и корональной плоскостях были получены предварительные данные об МРТ-семиотике плоскоклеточного рака полости рта и ротоглотки.

Семиотические МРТ-признаки рака полости рта и ротоглотки, позволяющие провести стадирование (TNM, 2017) первичного опухолевого очага представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Семиотические признаки рака полости рта и ротоглотки по данным МРТ

Признак	Количество наблюдений	
	Абс. ч.	%
Наличие объемного образования	96	100
Инфильтрация мышц языка	7	7,3
Костная деструкция	10	10,4
Структурные изменения (неоднородность)	80	84
Метастатическое поражение лимфатических узлов	45	46,8
Среднее значение индекса коэффициента диффузии (ИКД) до ХТ	0,001268 мм ² /с (1,2x10 ⁻³ мм ² /с)	

3.1.5. МРТ в диагностике метастатического поражения лимфатических узлов при новообразованиях полости рта и ротоглотки

Среди обследованных при помощи МРТ у 45 пациентов (46,8%) были выявлены метастатически пораженные лимфатические узлы. Однако по данным гистологического исследования этот показатель составил 49 случаев (51%). Чаще всего поражались поверхностные ипсилатеральные подбородочные и поднижнечелюстные лимфатические узлы, глубокие краниальные яремные лимфатические узлы. К признакам метастатического поражения лимфатических узлов при опухолях полости рта и ротоглотки относились: размеры по короткой оси (более 10 мм), неоднородность структуры лимфатического узла менее 10 мм по короткой оси, форма (округлая), нечеткие контуры, нарушение архитектоники лимфатических узлов.

При экстракапсулярном распространении опухолевого процесса отмечалась нечеткость контура лимфатического узла. Исследование в трех ортогональных проекциях (аксиальной, сагиттальной и корональной) на T2-взвешенных изображениях и в аксиальной проекции с подавлением сигнала от жира (Fat Saturation) выявило гиперинтенсивный сигнал от структур, окружающих пораженный участок.

Чувствительность МРТ в выявлении поражения лимфатических узлов при ЗНО полости рта и ротоглотки составила 91,8%, специфичность – 93,6%, точности – 92,7%, ПЦПР – 93,7% и ПЦОР – 91,6%.

Таким образом, в результате сравнительного анализа, направленного на выявление метастатического поражения лимфатических узлов при плоскоклеточной карциноме ротовой полости или ротоглотки, МРТ показала значительно более высокую эффективность в диагностике метастатических поражений по сравнению с МСКТ в этой области.

3.2. Взаимосвязь между клинико-морфологическими характеристиками опухоли и вероятностью её полной патоморфологической регрессии

По результатам обследования всех 96 пациентов (100%), которые проходили лечение по протоколу "DCF (TRF2)" с применением доцетаксела в дозировке 75 мг/м² внутривенно в первый день, цисплатина также 75 мг/м² внутривенно в первый день и 5-фторурацила в дозе 1000 мг/м² ежедневно в течение первых четырех дней в виде непрерывной 96-часовой внутривенной инфузии), с интервалом в три недели, на протяжении 2-х или 3-х курсов ХТ, была зафиксирована полная регрессия опухоли (pCR) у 20 пациентов (20,8%), согласно классификации Е.Ф. Лушникова (1977), что соответствует IV степени лечебного патоморфоза. Реакция на лечение III степени была отмечена у 20 пациентов (20,8%), II степени - в 39 случаях (40,6%), а I степени - у 17 пациентов (17,7%) (Рисунок 12).

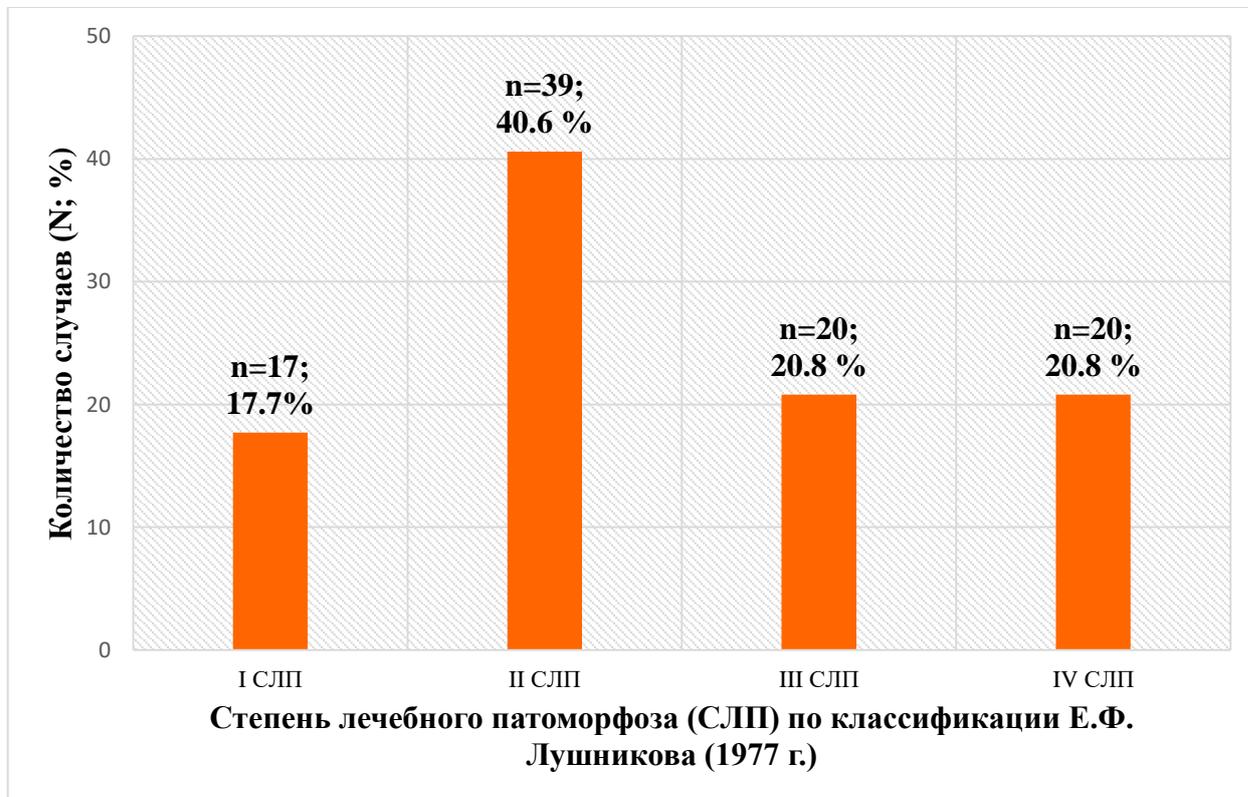


Рисунок 12 — Гистограмма, отображающая распределение пациентов на основе степени лечебного патоморфоза, по данным послеоперационного патоморфологического исследования

В ходе гистологического анализа выявлено 7 случаев (7,3%) полного лечебного патоморфоза (IV степень) среди женщин после проведения трех курсов химиотерапии в предоперационном периоде, тогда как у мужчин - в 13 случаях (13,5%), III степень лечебного патоморфоза зафиксирована у женщин в 10 случаях (10,4%), в то время как среди мужчин такой результат наблюдался в 10 случаях (10,4%). II СЛП встречалась у 9 женщин (9,4%) и у 30 мужчин (31,2%), I СЛП наблюдалась у женщин и мужчин – 7 и 13 случаев, соответственно (7,3% и 13,5%, соответственно) (Рисунок 13).

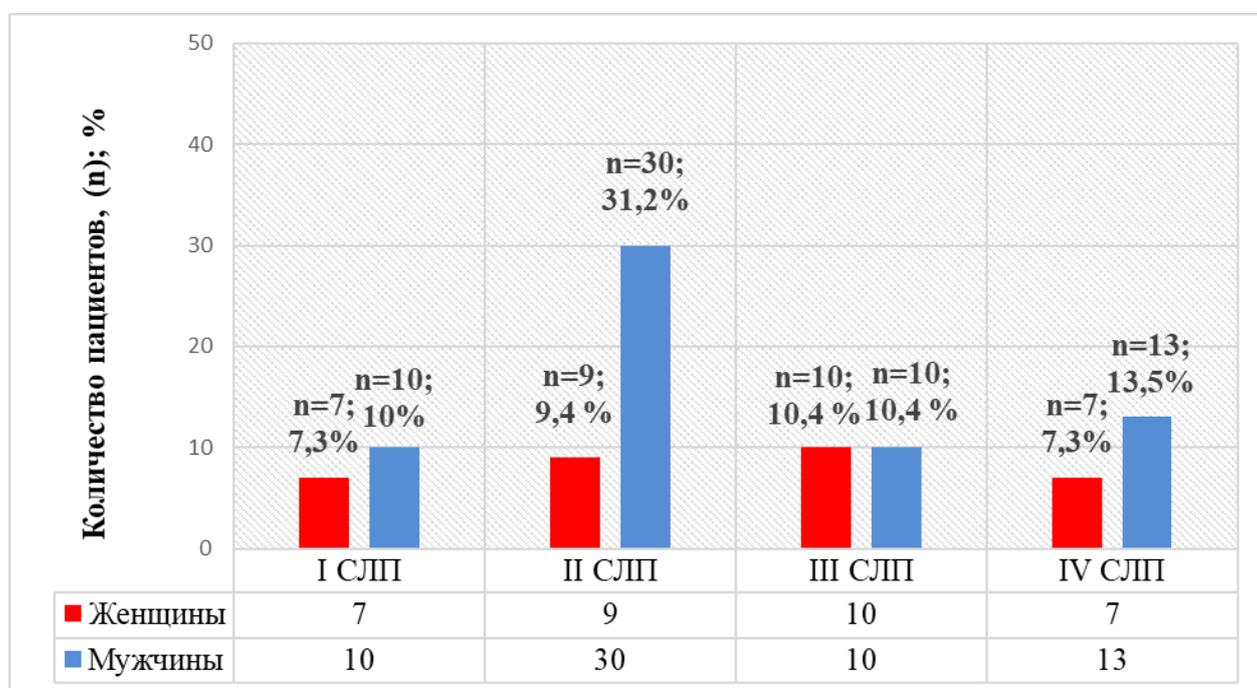


Рисунок 13 – Гистограмма. Степень лечебного патоморфоза (СЛП) по классификации Е.Ф. Лушникова (1977 г.)

Исходя из анализа результатов нашего исследования, было установлено, что частота полной регрессии опухоли (pCR) не зависит от возраста и пола пациентов ($p=0,301$ и $p=0,387$ соответственно). При этом, выявлена корреляция между гистологическим типом опухоли и эффективностью применяемой терапии ($p<0,05$).

Было выявлено, что пациенты, достигшие полного лекарственного патоморфоза, значительно отличались в плане статуса вируса папилломы человека

(ВПЧ), который определялся иммуногистохимическим методом через экспрессию белка p16 ($p < 0,05$). Тщательный анализ каждой подгруппы, основанный на иммуногистохимических подтипах плоскоклеточного рака ротоглотки, включая рак корня языка, рак миндалин, рак мягкого неба, показал преобладание ВПЧ-положительного подтипа при раке ротоглотки (определяемого по экспрессии белков p16 и p53) среди пациентов, демонстрирующих полную лекарственную восприимчивость (42,8% vs. 28,6%). В противовес этому, ВПЧ-отрицательный подтип (отсутствие экспрессии белков p16 и p53) встречался меньше в числе пациентов, показавших полный патоморфоз в ответ на лечение (14,3% vs. 14,3%), анализ полученных данных представлен в таблице 10.

Таблица 10 – Патоморфологический регресс при карциноме ротоглотки. Анализ корреляции с биологическими подтипами новообразования

		Полный лечебный патоморфоз (pCR)			
		Не достигнут		Достигнут	
		Кол-во	%	Кол-во	%
Биологический подтип опухоли	ВПЧ-ассоциированный (p16+, p53+)	13	46,4	6	42,8
	ВПЧ-ассоциированный (p16+, p53-)	5	17,8	4	28,6
	ВПЧ-негативный (p16-, p53+)	4	14,4	2	14,3
	ВПЧ-негативный (p16-, p53-)	6	21,4	2	14,3
Всего		28	66,7	14	33,3

Среди всех участников исследования, у группы пациентов, достигших полного исчезновения клинических признаков заболевания (pCR), медианное значение (Me) белка пролиферации – Ki67 достигало 59% (Q1 – 39%; Q3 – 79%), в то время как у не достигших pCR – 34% (Q1 – 25%; Q3 – 48%).

Таким образом, показатели клеточной пролиферации, определяемые по индексу Ki67, оказались существенно выше у пациентов достигших полного лекарственного патоморфоза по сравнению с теми, кто не достиг полного ответа на проводимое химиотерапевтическое лечение ($p=0,003$) (Рисунок 14).

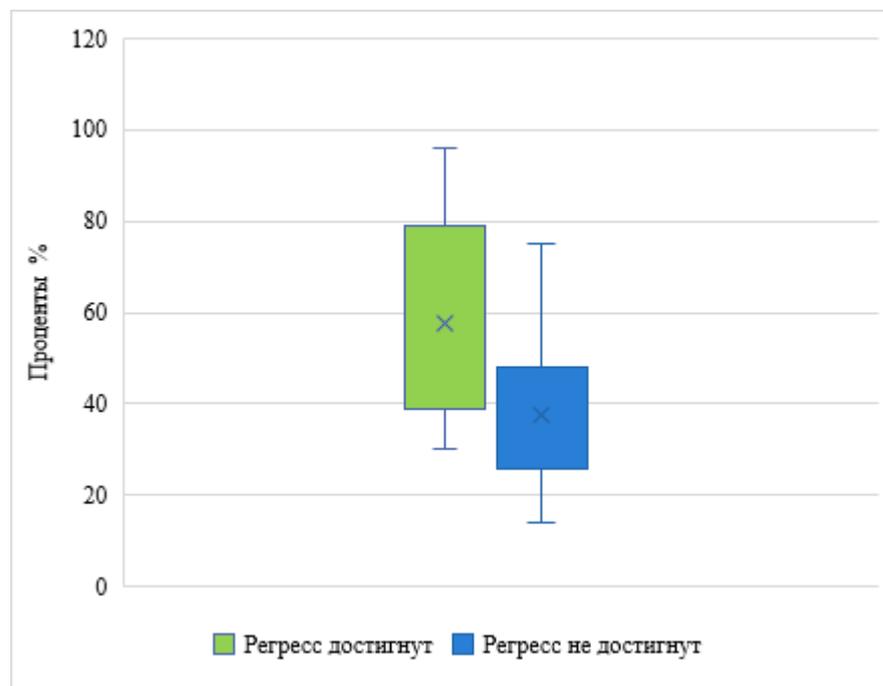


Рисунок 14 – Патоморфологический регресс при раке полости рта и ротоглотки. Анализ корреляции с показателями пролиферативной активности Ki67

При анализе данных было установлено, что после проведения 2-х курсов неoadьювантной химиотерапии чаще наблюдались стабилизация (pSD) и частичное уменьшение (pPR) опухоли. Полное клиническое воздействие, характеризующееся полной патоморфологической регрессией опухоли (pCR), чаще достигалось у пациентов, которым было проведено 3 курса химиотерапии по схеме TPF. Методом ROC-анализа было продемонстрировано, что проведение трех и более курсов неoadьювантной полихимиотерапии статистически достоверно ассоциировано с достижением полной регрессии ($p<0,001$, $AUC=0,946$, чувствительность – 75%, специфичность – 100%) (Рисунок 15). Было отмечено, что пациенты на IV стадии заболевания реже достигали pCR – 1 (1,04%). В группах с III стадией заболевания частота достижения pCR была схожей и составила ($n=5$,

5,2%). Полная регрессия наблюдалась у 10,4% пациентов (n=10) со II стадией заболевания, что статистически превышает аналогичный показатель у пациентов с I стадией, где полная регрессия была зафиксирована в 4,1% случаев (n=4). Данное различие может объясняться более многочисленной когортой пациентов со II стадией ($p = 0,511$).

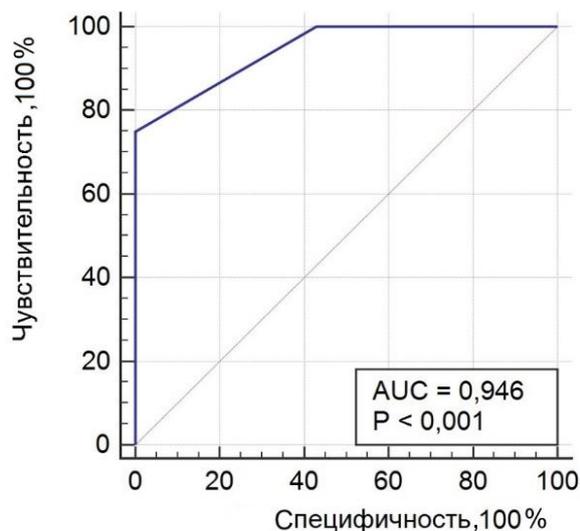


Рисунок 15 – ROC-кривая, отражающая влияния количества курсов неoadьювантной полихимиотерапии на достижение полной регрессии

3.2.1. Морфологические особенности опухолей у пациентов с выраженной и слабой реакцией на терапию

Пациенты были разграничены на основании чувствительности новообразования к проводимой терапии. Первую подгруппу составили случаи с высокой терапевтической эффективностью, демонстрирующие III и IV степень патоморфоза по классификации Лушникова Е.Ф. (1977). Во вторую подгруппу вошли пациенты со слабой и умеренной реакцией опухоли на лечение, соответствующие I и II степени патоморфоза согласно тем же критериям. Проведенный анализ позволил установить ряд характерных закономерностей. Среди пациентов, продемонстрировавших значительный терапевтический ответ –

40 пациентов (41,6%), преобладали случаи злокачественных новообразований ротоглотки – 29 случаев (30%). Была обнаружена статистически подтверждённая связь между гистологическими подтипами опухолей и вероятностью достижения выраженного патоморфологического ответа ($p=0,05$).

Отмечена статистически подтверждённая разница в иммуногистохимических подтипах опухолей у пациентов с выраженным лекарственным патоморфозом ($p < 0,05$).

В группе пациентов с новообразованиями ротоглотки ($n=29$; 30,0%), демонстрирующих значительный терапевтический ответ (III СЛП и IV СЛП), наблюдался преимущественно ВПЧ-ассоциированный ($p16+$, $p53+/-$) подтип – 22 (22,9%). Неассоциированный с ВПЧ подтип карциномы ($p16-$, $p53+/-$) демонстрировал существенно меньшую частоту встречаемости среди пациентов с выраженным лекарственным патоморфозом, составляя 7,3% случаев ($n=7$). В когорте пациентов с раком ротоглотки, характеризующихся низкой терапевтической эффективностью (I и II степени патоморфоза согласно классификации Е.Ф. Лушникова (1977)), ВПЧ-позитивные новообразования ($p16+$, $p53+/-$) были диагностированы у 5,2% пациентов ($n=5$), тогда как ВПЧ-негативные варианты ($p16-$, $p53+/-$) составили 8,3% наблюдений ($n=8$). При анализе группы со II степенью терапевтического патоморфоза 5 случаев (5,2%) отмечалось доминирование ВПЧ-негативных новообразований ($p16-$, $p53-$), составившее 3,1% наблюдений ($n=3$) (Рисунок 16).

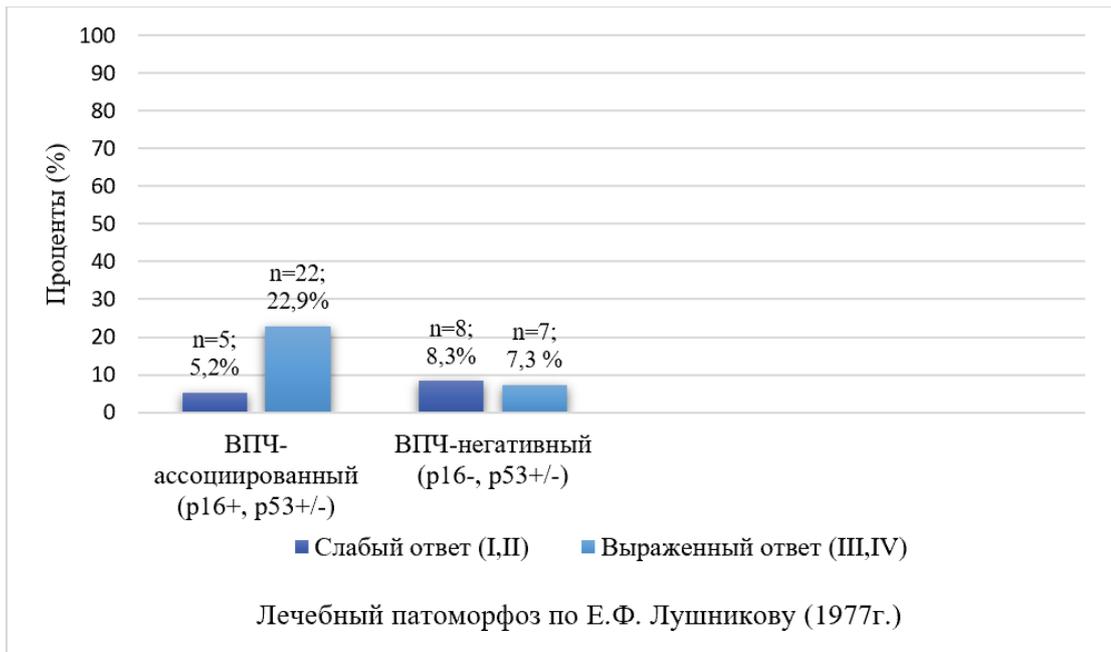


Рисунок 16 – Корреляция степени лечебного патоморфоза опухоли и биологического подтипа рака ротоглотки

Среди пациентов с раком полости рта (n=54; 56,3%), значительный терапевтический ответ (III и IV степени патоморфоза по классификации Е.Ф. Лушникова) продемонстрировали 11 пациента (11,5%), из них, 5 (5,2%) – пациенты с раком слизистой щеки.

В группу пациентов с низкой выраженностью опухолевого ответа (I и II степени патоморфоза по классификации Е.Ф. Лушникова) на проводимое терапевтическое лечение вошло 43 пациента (44,7%), хуже всего поддавались терапевтическому лечению рак языка (n=11; 11,4%), рак дна полости рта (n=8; 8,3%) и рак ретромолярной области (n=6; 6,2%).

Статистически достоверная корреляция (p=0,005) была установлена между терапевтической эффективностью и белком пролиферации – Ki67 в новообразованиях oroфарингеальной зоны. При достижении выраженного и полного терапевтического ответа (патоморфоз III-IV степени) медианное значение экспрессии Ki67 достигало 50%, тогда как при слабом и умеренном эффекте ХТ (патоморфоз I-II степени) средний показатель не превышал 30%.

3.3. Стандартные методы обследования в рамках оценки эффективности неoadьювантной химиотерапии перед оперативным вмешательством

В рамках каждого этапа исследования все пациенты (n=96, 100%) подвергались комплексному обследованию, включающему визуальный осмотр полости рта и ротоглотки, области шеи, а также пальпацию регионарных лимфатических узлов, в частности, подчелюстных, подъязычных и яремных. Визуально опухоль была обнаружена у 94 пациентов (97,9%) во время первоначального клинического осмотра и у 79 пациентов (82,2%) после завершения трех курсов неoadьювантной химиотерапии. Регрессия опухоли в 15 случаях (15,6%) коррелировала с эффектом неoadьювантной химиотерапии по схеме «DCF (TRF2)», что в каждом из случаев подтверждалось результатами гистологического что соответствовало III и IV степени лекарственного патоморфоза по классификации Е.Ф. Лушникова (1977 год).

Клиническое обследование выявило значительное уменьшение размеров новообразований после проведенной ХТ. Исходный средний размер опухоли в 21,4 мм сократился до 9,7 мм, что демонстрирует более чем двукратное уменьшение образования. Статистический анализ подтвердил достоверность различий между исходными и конечными параметрами ($p < 0,05$), что объективно доказывает терапевтическую эффективность примененного терапевтического лечения.

Во время первичного осмотра у 34 пациентов (35,4%) было выявлено пальпаторно определяемое увеличение лимфатических узлов.

По результатам физикального обследования средний размер новообразования составил 9,7 мм после проведенной терапии. При сопоставлении с данными гистологического анализа, где размер определялся в 14,7 мм, выявлены достоверные различия ($p = 0,05$).

Несоответствие размеров обусловлено рядом причин: структурными изменениями головы и шеи, ограниченным открыванием рта, адгезией языка к дну полости рта с последующим снижением мобильности тканей. Дополнительные

сложности создает невозможность дифференцировать фиброзные и опухолевые ткани, а также достоверно оценить состояние глубоких шейных лимфатических узлов при пальпации. Диагностическая визуализация с помощью МСКТ и МРТ орофарингеальной зоны показала, что у 41,6% пациентов (n=40) лимфатические узлы размером менее 10 мм демонстрировали накопление контрастного вещества. Некорректная оценка размеров преимущественно коррелировала с сопутствующими патологическими процессами.

В процессе клинического осмотра, осуществлялась оценка изменений в орофарингеальной зоне, включая симметрию структур, размеры патологического образования, наличие лимфаденопатии, покраснения и отека кожи, а также болезненных ощущений. На 1-м этапе исследования у 49 пациентов (51,0%) были выявлены болевые симптомы.

В 2 наблюдениях (2,0%) отмечено исчезновение болевых ощущений без сопутствующего уменьшения объема опухоли. Кроме того, в 4 случаях (4,1%) наличие отека не повлияло на тактику лечения и было проведено хирургическое вмешательство открытым доступом, хотя и было зарегистрировано значительное сокращение размера опухоли.

Согласно результатам клинического исследования на третьем этапе, уменьшение опухоли совпадало с патоморфологическими признаками ее регрессии, что подтвердилось гистологическим исследованием в 41 случае (42,7%).

Размер остаточной опухоли, после проведения химиотерапевтического лечения, полученный при клиническом наблюдении коррелировал с результатами инструментальных методов диагностики у пациентов с новообразованиями со средними размерами 3 см (от 2 до 4 см) в 45 случаях (46,8%). Тем не менее, анализ не выявил статистически значимых различий ($p=0,73$). Было отмечено, что частота полной регрессии опухоли в клинической практике превышала данные, подтвержденные патоморфологическими исследованиями, с соотношением клинической полной регрессии к патоморфологической полной регрессии в 0,67.

Таким образом, можно утверждать, что осмотр специалиста не обеспечивает полную достоверность в определении эффективности неoadьювантной

химиотерапии в прогнозировании полноценного регресса опухоли, что подводит к необходимости применения дополнительных диагностических методов, в том числе лучевых.

3.4. МСКТ в оценке эффективности неoadьювантной химиотерапии при раке полости рта и ротоглотки

В процессе исследования всем 96 пациентам (100%) была проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) орофарингеальной зоны для определения стадии карциномы и наличия метастатического поражения шейных лимфатических узлов на различных этапах противоопухолевого лечения. Анализировалась эффективность МСКТ в мониторинге неoadьювантного противоопухолевого лечения с данными гистологических характеристик опухоли. Мониторинг неoadьювантной противоопухолевой терапии осуществлялся в три последовательных этапа с применением МСКТ-диагностики. При первичном обследовании опухолевые образования обнаружались у всех 96 пациентов (100%). После завершения второго курса химиотерапии образование визуализировалось у 88 больных (91,6%). По окончании 3-х курсов лечения наличие опухоли подтвердилось у 72 пациентов (75%). Исходный среднестатистический размер опухоли перед началом терапевтического лечения (на первой фазе исследования) по данным МСКТ составил 28,9 мм, после проведения 2 курсов терапии опухоль сократилась до 24,8 мм, после 3 курсов химиотерапии уменьшилась до 18,7 мм. Разница в размерах опухоли, зарегистрированная при помощи мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) до начала противоопухолевой терапии ($28,9 \pm 10,4$ мм), существенно отличалась от результатов, полученных после трех курсов неoadьювантной полихимиотерапии ($18,7 \pm 8,6$ мм) и данных патоморфологического анализа ($14,7 \pm 7,1$ мм), при этом различия имели высокую статистическую значимость ($p < 0.001$). По результатам гистологического исследования, проведенного после

оперативного вмешательства, уменьшение опухоли более чем в 1,5 раза подтверждает эффективность предоперационной противоопухолевой терапии.

По окончании химиотерапии при помощи МСКТ проводилось исследование полости рта и ротоглотки, оценивалось наличие опухоли данной области у всех пациентов (n=96; 100%), среди них у 24 пациентов (25%) не были выявлены признаки злокачественных новообразований, что не нашло подтверждение в данных патоморфологического исследования, что отображено в Таблице 11.

Таблица 11 – Наличие опухоли по данным МСКТ орофарингеальной зоны и гистологического исследования после химиотерапевтического лечения

Методы исследования	Отсутствие опухоли	Наличие опухоли
	N (%)	N (%)
МСКТ-исследование	24 (25%)	72 (75%)
Гистологическое исследование	20 (21%)	76 (79%)

Оценка диагностической эффективности при помощи МСКТ данного критерия показала следующие результаты: чувствительность метода составила 80,0%, специфичность – 90,8%, точность – 85,4%. Предсказательная ценность положительного результата оказалась равной 69,5 %, а прогностическая ценность отрицательного результата – 94,5%. Эти показатели указывают на высокую достоверность метода в прогнозировании полного патоморфологического ответа (Рисунок 17).

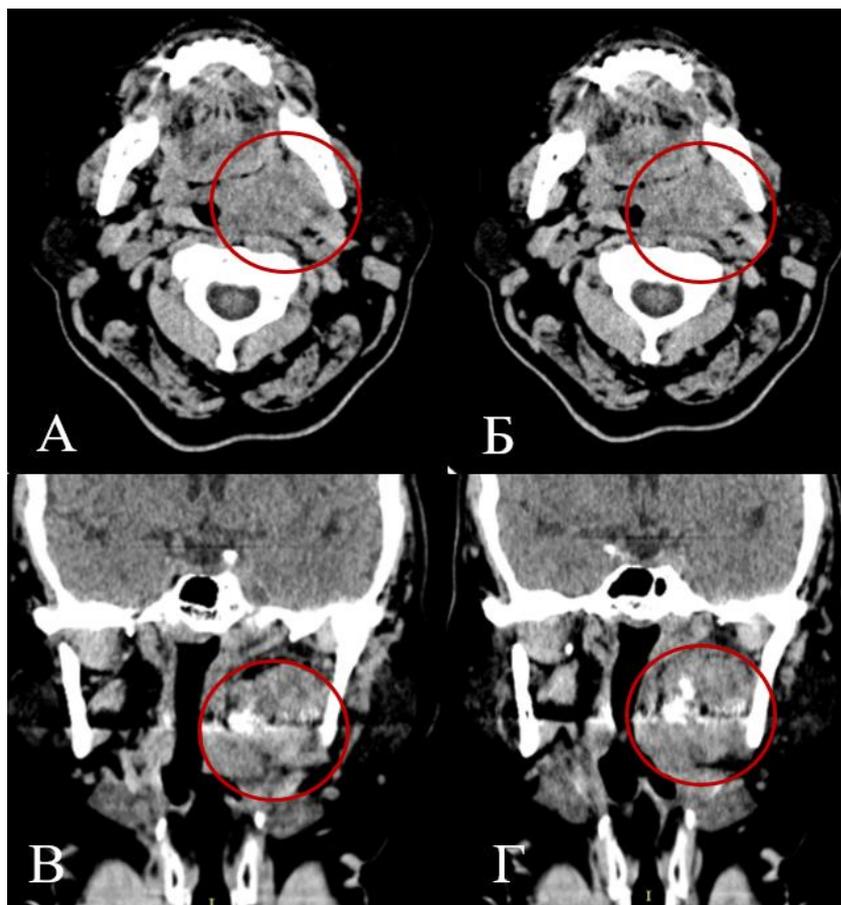


Рисунок 17 — МСКТ орофарингеальной зоны. Пациент С, 59 л. Рак ротоглотки Т4, I степень лечебного патоморфоза. А, Б – аксиальная проекция; В, Г – корональная реконструкция

А, В: до начала ХТ. В мягких тканях ротоглотки слева определяется объемное образование округлой формы размерами 39x32x42 мм (красный круг). Структура образования неоднородная, мягкотканной плотности, с единичными кальцинатами в структуре. Образование неравномерно накапливает контраст. Признаков инвазии в сосуды и мягкие ткани не выявлено. Образование деформирует просвет ротоглотки

Б, Г: после 3 курсов ХТ. В области левой небной миндалины объемное образование неправильной узловато-шаровидной формы, размерами 34*31*42 мм, выступающее в просвет ротоглотки (красный круг). Стабилизация заболевания (сSD)

В процессе исследования проводился сравнительный анализ размеров опухоли по результатам МСКТ исследования с контрастированием, выполненным в течении 10-20 дней после проведенных 3 курсов неoadьювантной химиотерапии и по результатам гистологического исследования, полученных после хирургического вмешательства. Выявлено, что при размерах опухолевых узлов в диапазоне от 2 до 4 см точность совпадения результатов достигает 83 случая

(86,4%). В то же время, в 53,2% случаев (n=51) было зафиксировано расхождение менее 5 мм между данными, полученными при МСКТ исследовании после 3 курсов химиотерапии, и по результатам гистологического исследования. Различия в размерах более 5 мм считались значимыми. Согласованность размеров опухоли с отклонением от 5 мм до 10 мм наблюдалась в 72 случаях (75%), что отображено в таблице 12.

В 45 случаях (46,8%) у пациентов с новообразованиями среднего размера 3 см (в диапазоне от 2 до 4 см) размер оставшейся опухоли, определенный в результате клинического осмотра, был сопоставим с данными, полученными с помощью инструментальных методов исследования после 3 курсов неoadьювантной противоопухолевой терапии. Однако проведенный анализ не показал статистически значимых отличий между этими данными ($p=0,73$).

Таблица 12 – Сопоставление размеров остаточной опухоли по данным МСКТ и послеоперационного гистологического исследования

Размер опухоли по данным МСКТ (3 этап) и гистологического исследования	N (%)
Разница <5 мм	41 (42,7%)
Разница <10 мм	62 (64,6%)

Эффективность применения неoadьювантной химиотерапии при злокачественных новообразованиях ротоглотки была достоверно определена с помощью мультиспиральной компьютерной томографии, при этом результаты лечения значительно различались в зависимости от морфологических характеристик опухоли. Метод демонстрирует наименьшую информативность в оценке ВПЧ-ассоциированного (p16+, p53-) и ВПЧ-негативного (p16-, p53+) рака ротоглотки. МСКТ продемонстрировала высокую диагностическую точность при определении резидуальных размеров новообразования у пациентов с ВПЧ-

ассоциированным (p16+, p53+) и не ассоциированным с ВПЧ (p16-, p53-) подтипами рака ротоглотки. Согласно данным МСКТ и патоморфологического исследования, совпадение размеров остаточной опухоли у пациентов с ВПЧ-ассоциированным (p16+, p53+) и не ассоциированным с ВПЧ (p16-, p53-) подтипами рака ротоглотки наблюдалось 19% (n=8) и 16,7% (n=7) соответственно. Тем не менее, значимой корреляции установлено не было, что подтверждает статистический анализ ($p=0,760$), данные отражены в таблице 13.

Таблица 13 – Расхождение между размерами новообразования, определенными при МСКТ-исследовании (третий этап) и гистологическом исследовании менее 5 мм

		Достижение погрешности в измерении опухоли менее 5 мм по данным МСКТ и гистологии, N (%)			
		Не достигнут		Достигнут	
		Кол-во	%	Кол-во	%
Биологический подтип опухоли	ВПЧ-ассоциированный (p16+, p53+)	6	6,2	6	6,2
	ВПЧ-ассоциированный (p16+, p53-)	4	4,1	4	4,1
	ВПЧ-негативный (p16-, p53+)	3	3,1	3	3,1
	ВПЧ-негативный (p16-, p53-)	8	8,3	7	7,3
Всего		21	21,7	20	20,8

Соответствие размеров опухолей, определенных с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) полости рта и/или ротоглотки, и данных патологической анатомии не демонстрировало зависимости от расположения опухоли ($p=0,174$). Однако оно коррелировало со стадией заболевания у участников исследования, что подтверждают показатели корреляции ($p=0,05$).

В ходе МСКТ-исследования проводилась комплексная оценка как динамики размеров основного опухолевого образования на фоне предоперационной химиотерапии, так и оценка лимфатических узлов, в частности, подъязычных и поднижнечелюстных, на протяжении всего терапевтического лечения. Мультиспиральная компьютерная томография ротовой полости и ротоглотки, проведенная перед началом химиотерапевтического лечения, выявила метастатическое поражение региональных лимфоузлов у 40 пациентов, что составило 41,6% от общего числа обследованных. Среди них у 24 (25%) пациентов выявлено контрастирование одиночного лимфатического узла, а у 16 (16,6%) — изменения в верхних, средних и/или нижних яремных (глубоких шейных) лимфатических узлах.

При гистологическом подтверждении метастазов в лимфатические узлы, выявленных с помощью МСКТ, в 87,4% случаев данные диагностического исследования совпали с результатами гистологического исследования.

Семиотические признаки опухоли, выявленные при помощи мультиспиральной компьютерной томографии, показали зависимость от локализации и стадии злокачественного процесса. При карциноме ротоглотки наблюдалась инвазия в область корня языка, в то время как для опухоли дна полости рта характерны инфильтративные изменения как скелетной, так и собственной мускулатуры языка. Злокачественные новообразования альвеолярных отростков преимущественно демонстрировали инвазию в челюсть. Данные патологические изменения с вовлечением указанных анатомических образований были диагностированы у 15,6% исследуемой группы, что составило 15 пациентов. (таблица 14).

Таблица 14 – Вовлечение соседних анатомических структур, при раке ротоглотки и полости рта, по данным МСКТ орофарингеальной области

Диагноз	МСКТ	Наличие признака		Отсутствие признака		Всего
		Кол-во	%	Кол-во	%	
Инфильтрация языка	мышц	5	5,2	91	94,8	
Инвазия в челюсть		10	10,4	87	90,6	96 (100%)

Эффективность МСКТ в диагностике вовлеченности языка в онкологический процесс при раке ротоглотки и полости рта составила: чувствительность – 85,7%, специфичность – 94,4%, точность – 90,1%, прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) – 50,0% и прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) – 98,8%. При инвазии в челюсть, в частности, при раке слизистой оболочки альвеолярных отростков, эффективность МСКТ составила: чувствительность – 90,0%, специфичность – 98,8%, точность – 94,4%, ПЦПР – 90% и ПЦОР – 98,8%.

До начала ХТ проводился анализ изменений плотности тканей с помощью МСКТ. При оценке учитывались пороговые значения: для тканей полости рта и ротоглотки, включая слизистую оболочку, минимальное значение составляло 50 НУ, а для новообразований языка и мышечных структур – 100 НУ. Данные приведены в таблице 15.

Таблица 15 – Изменение показателя плотности, выявленных патологических изменений после внутривенного контрастирования от +50 HU до +100 HU

HU	МСКТ	Наличие признака		Отсутствие признака		Всего
		Кол-во	%	Кол-во	%	
Изменение плотности на +50HU		42	43,7	7	7,3	
Изменение плотности на +100HU		46	47,9	1	1,1	96 (100%)

При анализе результатов МСКТ-исследования орофарингеальной зоны у 38 пациентов (40,6%) обнаружены участки пониженной плотности тканей полости рта, преимущественно локализованные в языке, характеризующиеся отсутствием накопления контрастного препарата. У 10 пациентов (10,4%) данный томографический признак отсутствовал при наличии новообразования, что коррелировало с гомогенной структурой опухолевого процесса, типичной для ранних стадий онкологического заболевания.

Таким образом, результаты проведенного исследования продемонстрировали отсутствие корреляции между расхождениями в размерах опухоли, выявленные при помощи МСКТ орофарингеальной зоны с контрастированием, после завершения ХТ, и по результатам гистологического анализа не были связаны с полом пациентов, их возрастом или иммуногистохимическим (ИГХ) подтипом опухоли. Диагностическая эффективность МСКТ в целом, при оценке рака полости рта и орофарингеальной области, на этапах до и после проведения неoadьювантной противоопухолевой терапии продемонстрировала следующие показатели: чувствительность – 83,7% [80,0% - 87,5%], специфичность – 93,8% [90,7% - 96,7%], точность – 88,7% [85,4% - 96,7%]. Данные исследования подтверждают значительную диагностическую ценность МСКТ в определении размеров новообразования, в мониторинге неoadьювантной химиотерапии, а также в прогнозировании патоморфологической реакции на терапевтическое воздействие.

3.5. МРТ в оценке эффективности неoadьювантной химиотерапии при раке полости рта и ротоглотки

В рамках исследования, целью которого является оценка результативности использования неoadьювантной терапии, было проведено МРТ орофарингеальной области с контрастированием всем пациентам (n=96; 100%) на всех этапах исследования. Достоверность МРТ-исследования в определении опухолевого ответа на проводимое терапевтическое лечение верифицировалась путем сравнительного анализа томографических данных с результатами послеоперационного гистологического исследования. Результаты МРТ исследования орофарингеальной зоны на этапе до проведения и после последнего проведенного курса противоопухолевой терапии продемонстрировали следующее: размеры опухоли до начала лечения составили $33,7 \pm 8,8$ мм, после проведения 2 курсов терапии опухоль сократилась до $30,3 \pm 8,7$ мм, размеры опухоли после 3-х курсов неoadьювантной химиотерапии составили $15,1 \pm 8,4$ мм, результаты незначимо отличались от данных, полученных при проведении гистологического исследования ($15,1 \pm 8,4$ vs. $14,7 \pm 7,1$, $p < 0.001$).

По окончании химиотерапии всем пациентам (n=96; 100%) проводилось МРТ полости рта и ротоглотки с контрастированием, оценивалось наличие опухоли данной области у всех пациентов, среди них в 22,9% случаев (n=22) не были выявлены признаки злокачественных новообразований, полученные результаты отражены в Таблице 16.

Таблица 16 – Наличие опухоли по данным МРТ орофарингеальной зоны и гистологического исследования после химиотерапевтического лечения

Методы исследования	Отсутствие опухоли	Наличие опухоли
	N (%)	N (%)
МРТ орофарингеальной области	22 (22,9%)	74 (77,0%)
Гистологическое исследование	20 (20,8%)	76 (79,1%)

Оценка диагностической эффективности при помощи МРТ данного критерия продемонстрировала следующие результаты: чувствительность метода составила 90,0%, специфичность – 97,3%, а точность – 93,8%. Предсказательная ценность положительного результата оказалась равной 90,0 %, а прогностическая ценность отрицательного результата – 97,3%.

Таким образом, при сопоставлении показателей полной клинической регрессии опухоли, верифицированной посредством МРТ, с патоморфологическим регрессом при гистологическом исследовании (индекс cCR/pCR) выявило положительную динамику. Если до химиотерапевтического лечения данный коэффициент составлял 0,4, то после проведенной терапии он возрос до 0,5, что убедительно демонстрирует высокую прогностическую ценность метода в отношении достижения полного патоморфологического регресса (Рисунок 18).

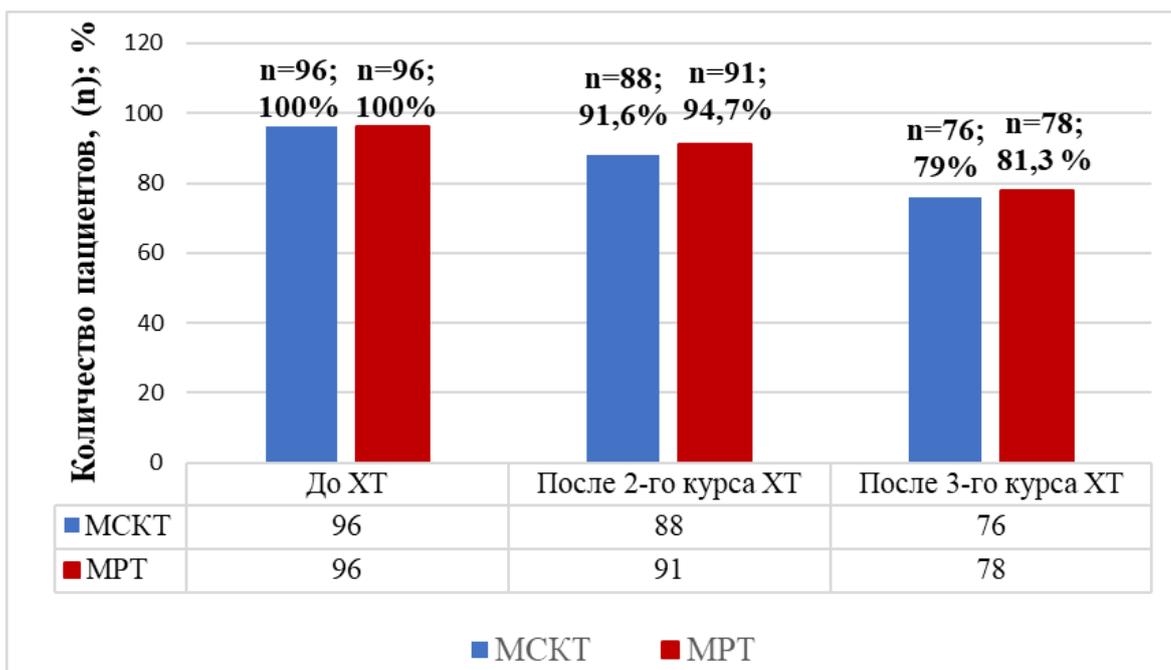


Рисунок 18 – Гистограмма. Достижение регресса опухоли по данным МСКТ и МРТ

МРТ-исследование орофарингеальной зоны с контрастированием, представленное на рисунках 19 и 20, выявило полную клиническую регрессию (сCR), что подтверждается положительной динамикой. Последующий патоморфологический анализ установил соответствие IV степени лечебного патоморфоза (pCR) по классификации Лушникова Е.Ф. (1977), что свидетельствует о полном терапевтическом эффекте.

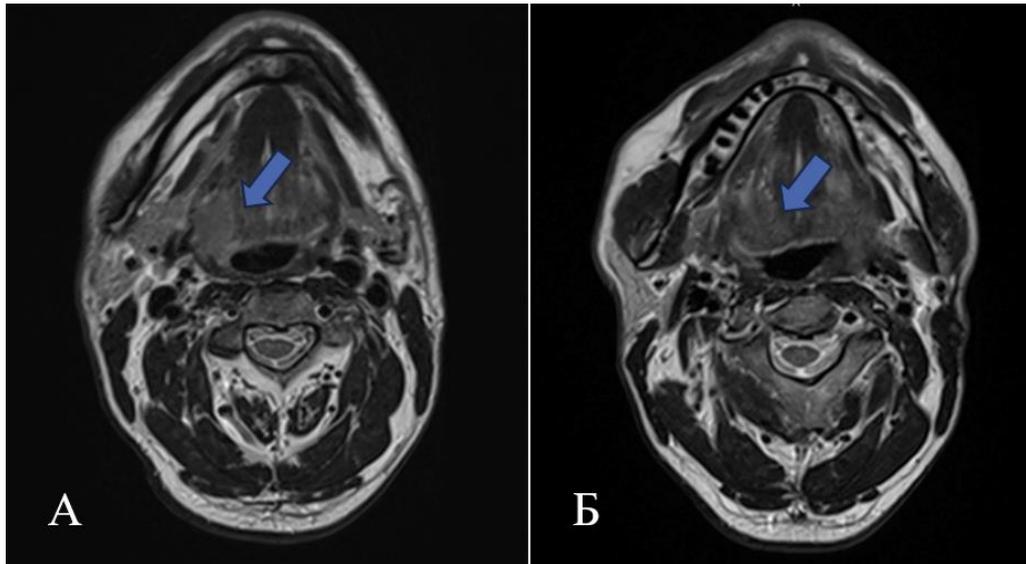


Рисунок 19 – Пациент Д, 49 л., МРТ орофарингеальной зоны аксиальная проекция до (А), и после проведения ХТ (Б). Рак правой небной миндалины Т2, IV степень лечебного патоморфоза

А: до начала ХТ. МР-картина образования правой небной миндалины, с распространением на корень языка и прилежащие мышцы, структура образования гетерогенная, предположительно, с формированием центральной зоны некроза (синяя стрелка)

Б: после 3 курсов ХТ. Убедительных МР-данных за продолженный рост либо рецидив ранее выявляемых изменений задней трети правой половины языка, правой небной миндалины, поднижнечелюстных и заглоточных лимфатических узлов при настоящем исследовании не выявлено – полный регресс (Complete Response - CR) (синяя стрелка)



Рисунок 20 – Клинический диагноз: рак правой небной миндалины Т2NхM0. (состояние после 3 курсов НАПХТ)

Гистологическое заключение: участок фиброзированной основы, характеризующийся обширной лимфоцитарной инфильтрацией и пролиферацией высокодифференцированной плоскоклеточной карциномы

По данным МРТ исследования, при раке ротоглотки и при раке дна полости рта отмечено распространение опухолевого процесса на тело и корень языка. При раке слизистой альвеолярных отростков часто отмечалась инвазия в челюсть, подобные изменения, связанные с вовлечением соседних анатомических структур, были выявлены у 16,6% (n=16) исследуемых пациентов (таблица 17).

Таблица 17 – Вовлечение соседних анатомических структур, при раке ротоглотки и полости рта, по данным МРТ орофарингеальной области

МРТ Диагноз	Наличие признака		Отсутствие признака		Всего
	Кол-во	%	Кол-во	%	
Инфильтрация мышц языка	6	6,2	90	93,8	96 (100%)
Инвазия в челюсть	10	10,5	86	89,5	

Эффективность МРТ в диагностике вовлеченности языка в онкологический процесс при раке ротоглотки и полости рта составила: чувствительность – 99,9%, специфичность – 98,8%, точность – 99,4%, прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) – 85,7% и прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) – 99,9%.

Согласно результатам гистологического исследования, проведенного после операции, в 1,1% случаев (n=1) деструкция костной ткани не была обнаружена при МРТ исследовании орофарингеальной зоны.

Таким образом, МСКТ орофарингеальной области с использованием контрастного вещества обладает наивысшей чувствительностью и специфичностью в оценке поражения нижней челюсти, превосходя результативность МРТ. При инвазии в челюсть эффективность МРТ составила: чувствительность – 90,0%, специфичность – 90,7%, точность – 90,3%, ПЦПР – 52,9% и ПЦОР – 98,7%. МРТ полости рта и ротоглотки с использованием контрастного вещества демонстрирует наивысшую точность в визуализации

затрагиваемых прилежащих тканей, а также для оценки эффективности в мониторинге неoadьювантного противоопухолевого лечения ($p=0,003$). Однако для оценки вовлеченности костных структур целесообразно использование МСКТ с контрастированием.

В рамках исследования проводились оценка и сравнение объемов новообразования, зафиксированных с помощью МРТ с фактическими размерами, установленными в ходе гистологического исследования опухолевого субстрата, полученного после хирургического вмешательства. Было обнаружено, что в 55,2 % случаев ($n=53$) различия в показателях МРТ орофарингеальной области по сравнению с данными, полученными в результате патоморфологического исследования, составили менее 5 мм. Тогда как расхождение от 5 мм до 10 мм было выявлено в 76 % случаев ($n=73$), что отображено в таблице 18.

Таблица 18 – Частота совпадения размеров опухоли орофарингеальной области, по результатам МРТ на третьем этапе исследования и по данным гистологического анализа

Сравнение размеров опухоли по данным МРТ (3 этап) и гистологического исследования	N (%)
Разница <5 мм	53 (55,2%)
Разница <10 мм	73 (76%)

Исследование диагностической эффективности МРТ орофарингеальной области в оценке степени лечебного патоморфоза выявило вариабельность результатов в зависимости от биологических характеристик опухоли. Наименьшая диагностическая точность метода наблюдалась при ВПЧ-ассоциированном ($p16+$, $p53-$) и ВПЧ-негативном ($p16-$, $p53+$) раке ротоглотки. В случаях ВПЧ-ассоциированного ($p16+$, $p53+$) и ВПЧ-негативного ($p16-$, $p53-$) подтипов МРТ продемонстрировала высокую точность в определении размеров резидуальной опухоли при допустимом отклонении 5-10 мм. У пациентов с данными подтипами

наблюдалась более высокая корреляция между МРТ-измерениями и гистологическими данными, составившая 14,6% (n=14). Однако статистический анализ не подтвердил значимость выявленных различий ($p=0,658$), что отражено в таблице 19.

Таблица 19 – Размер остаточной опухоли по данным МРТ ротоглотки с контрастированием, с учетом биологического подтипа опухоли

		Достижение погрешности в измерении опухоли менее 5 мм по данным МСКТ и гистологии, N (%)			
		Не достигнут		Достигнут	
		Кол-во	%	Кол-во	%
Биологический подтип опухоли	ВПЧ-ассоциированный (p16+, p53+)	7	7,3	6	6,2
	ВПЧ-ассоциированный (p16+, p53-)	4	4,1	4	4,1
	ВПЧ-негативный (p16-, p53+)	2	2,1	7	7,3
	ВПЧ-негативный (p16-, p53-)	7	7,3	5	5,2
Всего		20	20,8	22	23

Согласно проведенному исследованию, корреляция между размерами опухолей орофарингеальной области, выявленными с помощью МРТ, и данными, полученными в ходе патоморфологического анализа после операции, не демонстрировала зависимости ни от пола, ни от возраста пациентов ($p=0,278$).

В рамках исследования также проводилась оценка динамики изменения размеров первичной опухоли и состояния региональных лимфатических узлов в процессе лечения. Магнитно-резонансная томография полости рта и ротоглотки выявила поражения региональных лимфатических узлов у 45 из 96 пациентов (46,8%). При этом у 36 пациентов (37,5%) наблюдалось контрастирование

отдельных лимфатических узлов, у 7 пациентов (7,2%) – отмечались конгломераты подчелюстных лимфатических узлов. Метастатическое поражение лимфатических узлов шейной области (краниальных, медиальных и каудальных яремных) было выявлено у 2,1% обследованных (n=2). Послеоперационное гистологическое исследование подтвердило метастазы в лимфатических узлах у 45 из 49 пациентов (85,7%), что демонстрирует высокую диагностическую эффективность МРТ в выявлении метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

Чувствительность МРТ в выявлении поражения лимфатических узлов при ЗНО полости рта и ротоглотки составила 91,8%, специфичность – 93,6%, точности – 92,7%, ПЦПР – 93,7% и ПЦОР – 91,6%.

Таким образом, в результате сравнительного анализа, направленного на оценку эффективности методов лучевой диагностики при выявлении плоскоклеточной карциномы ротовой полости или ротоглотки, МРТ показала значительно более высокую эффективность по сравнению с МСКТ в этой области.

3.5.1. Возможности использования диффузионно-взвешенной МРТ в оценке эффективности предоперационной химиотерапии

При выполнении диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии орофарингеальной области производилось измерение индекса коэффициента диффузии у всех включенных в исследование пациентов (n=96, 100%) на каждой стадии диагностического обследования. Средний ИКД на первом этапе составил 0,001268 мм²/с ($1,2 \times 10^{-3}$ мм²/с), на втором этапе - 0,001133 мм²/с ($1,1 \times 10^{-3}$ мм²/с), а на третьем этапе - 0,001306 мм²/с ($1,3 \times 10^{-3}$ мм²/с) (Таблица 20).

Таблица 20 – Среднее значение ИКД (мм²/с) на этапах проведения ХТ

Диффузионно-взвешенная МРТ	Среднее значение ИКД
	N (мм ² /с)
До начала ХТ	0,001268 мм ² /с (1,2x10 ⁻³ мм ² /с)
После 2-х курсов ХТ	0,001133 мм ² /с (1,1x10 ⁻³ мм ² /с)
После 3-х курсов ХТ	0,001306 мм ² /с (1,3x10 ⁻³ мм ² /с)

Отмечается, что на третьем этапе исследования измеряемый коэффициент диффузии во всех анализируемых группах снижался, в том числе при распределении по гистологическим подтипам новообразований. По завершении лечения среднее значение ИКД оказалось статистически выше у пациентов, у которых наблюдался положительный лечебный патоморфоз (0,0013250 против 0,0011700, $p < 0.001$).

В когорте пациентов, достигших полной регрессии, наблюдалось повышение среднего значения измеряемого коэффициента диффузии на втором и третьем этапах ХТ относительно исходных показателей. Напротив, у пациентов со слабым патоморфологическим ответом отмечалось последовательное снижение среднего значения ИКД на всех этапах мониторинга в сравнении с начальным исследованием ($p < 0.001$).

Динамика в изменении значений ИКД, проявляющаяся в его повышении на втором этапе исследования и последующем снижении на предоперационном этапе у пациентов с полным терапевтическим ответом, отражает структурные изменения в опухоли в процессе ХТ.

В ходе анализа влияния размеров опухоли, а также ее гистологических и биологических характеристик на индекс коэффициента диффузии (ИКД) в процессе лечения, было установлено, что эти факторы не оказывают статистически значимого влияния на динамику ИКД на различных стадиях терапии.

Обнаруженная закономерность в динамике индекса коэффициента диффузии в группе с III-IV степенью лечебного патоморфоза, которая характеризуется увеличением показателей на промежуточном этапе и уменьшением на

заклучительном, может отображать последовательные процессы, происходящие в опухолевых тканях в ходе терапии: начальные некротические изменения и их последующую организацию с заменой на фиброзную ткань.

Динамика измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) демонстрировала дифференцированный характер в зависимости от терапевтического ответа: положительная динамика наблюдалась у пациентов с полным патоморфозом опухоли после неoadьювантной терапии, тогда как отрицательная - у пациентов с неполной патоморфологической регрессией. Статистически значимая корреляция между прогностической ценностью количественной оценки полного терапевтического патоморфоза была наиболее выражена у пациентов с изменениями ИКД на третьем этапе исследования ($p < 0.001$).

Таким образом, МРТ продемонстрировала превосходящую диагностическую эффективность по сравнению с МСКТ при выявлении новообразований полости рта и ротоглотки, а также при оценке результативности и контроле неoadьювантной противоопухолевой терапии, что подтверждается полученными данными: чувствительность – 92,6% [88,8%-99,9%], специфичность – 95,2% [91,1%-98,8%], точность – 93,9% [90,0%-99,4%]. Эти результаты подтверждают высокую информативность метода для оценки размеров опухоли в мониторинге предоперационной химиотерапии и прогнозирования патоморфологического ответа на лечение.

Клинический пример 1

Пациент Б., 53 года, поступил с жалобами на образование ротоглотки, на онемение правой половины языка. Консультирован онкологом, был поставлен предварительный диагноз: злокачественное образование ротоглотки T3NхMх. Пациент отправлен на дообследование. Проведена ларингоскопия: на правой небной миндалине – образование, бугристое с инъецированными сосудами, с переходом на боковую стенку корня языка. Выполнена биопсия опухоли. По

результатам проведенного иммуногистохимического (ИГХ) исследования: орофарингеальная плоскоклеточная ВПЧ-ассоциированная карцинома, p16+, p53- (wild type).

Было рекомендовано проведение МСКТ и МРТ полости рта и ротоглотки с контрастированием (Рисунок 21, 22).

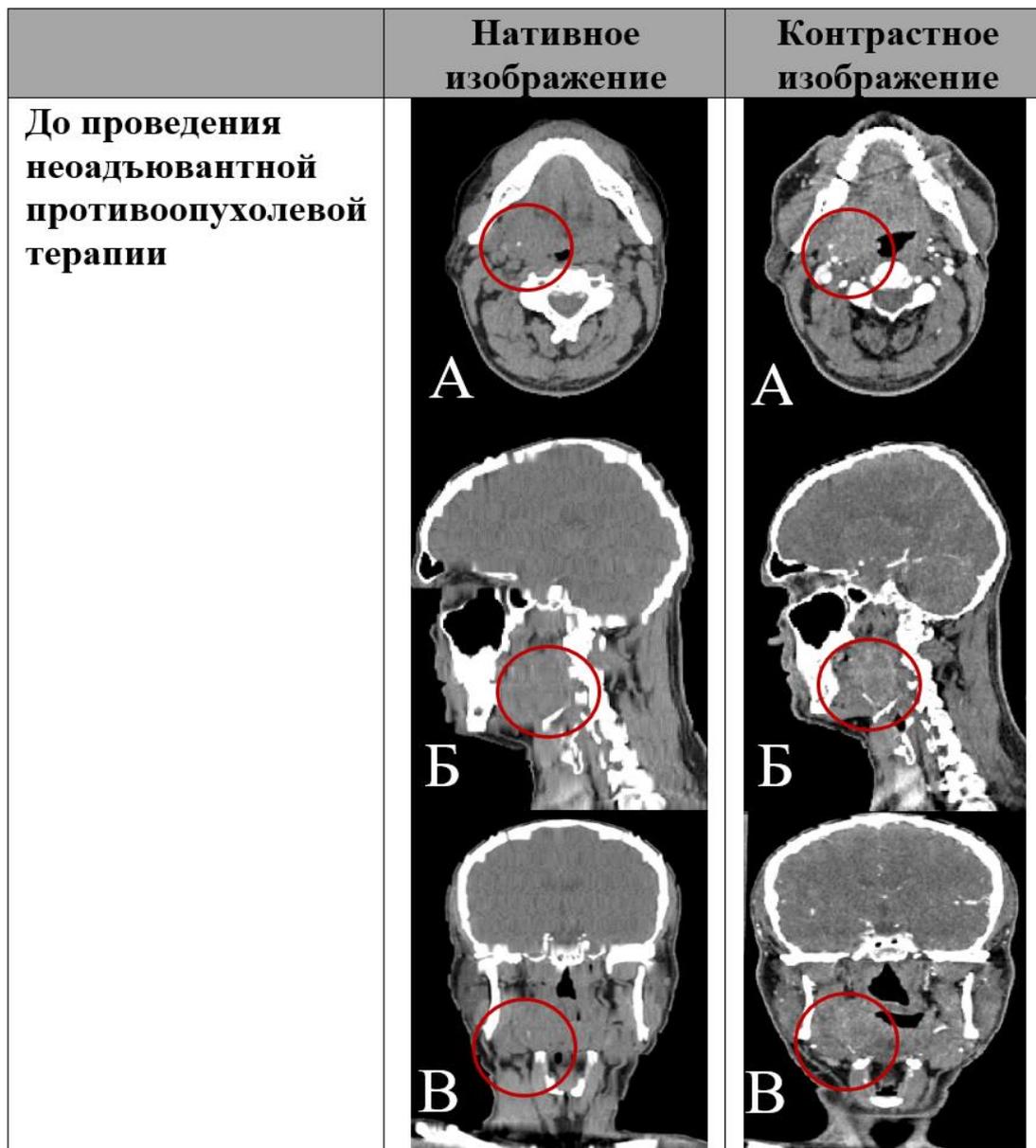


Рисунок 21 – Пациент Б., 53 года. МСКТ орофарингеальной области; А – аксиальная плоскость, Б – сагиттальная реконструкция, В – корональная реконструкция. Рак небной миндалины справа (красный круг)

При выполнении МСКТ полости рта и ротоглотки с внутривенным введением контрастного препарата ("Ультравист" 0,5 мл/кг массы тела) и толщиной срезов 0,5 мм, в аксиальной проекции, сагиттальной и корональной реконструкциях в зоне правой небной миндалины было выявлено мягкотканное новообразование с неровным контуром размерами 36x37x48 мм. Образование демонстрирует умеренное неоднородное накопление контрастного вещества до значения плотности в +150 НУ в артериальной фазе, преимущественно в периферических зонах. Образование деформирует и сужает просвет гортаноглотки до 24 мм. Распространение на правую медиальную крыловидную мышцу, заднее брюшко двубрюшной мышцы, правую поднижнечелюстную слюнную железу, на правые отделы корня языка до 13 мм. В проекции левой грудино-ключично-сосцевидной мышцы визуализируются шейные лимфатические узлы I-IV групп, характеризующиеся гетерогенной структурой и интенсивным периферическим накоплением контрастного вещества, максимальным размером до 10 мм.

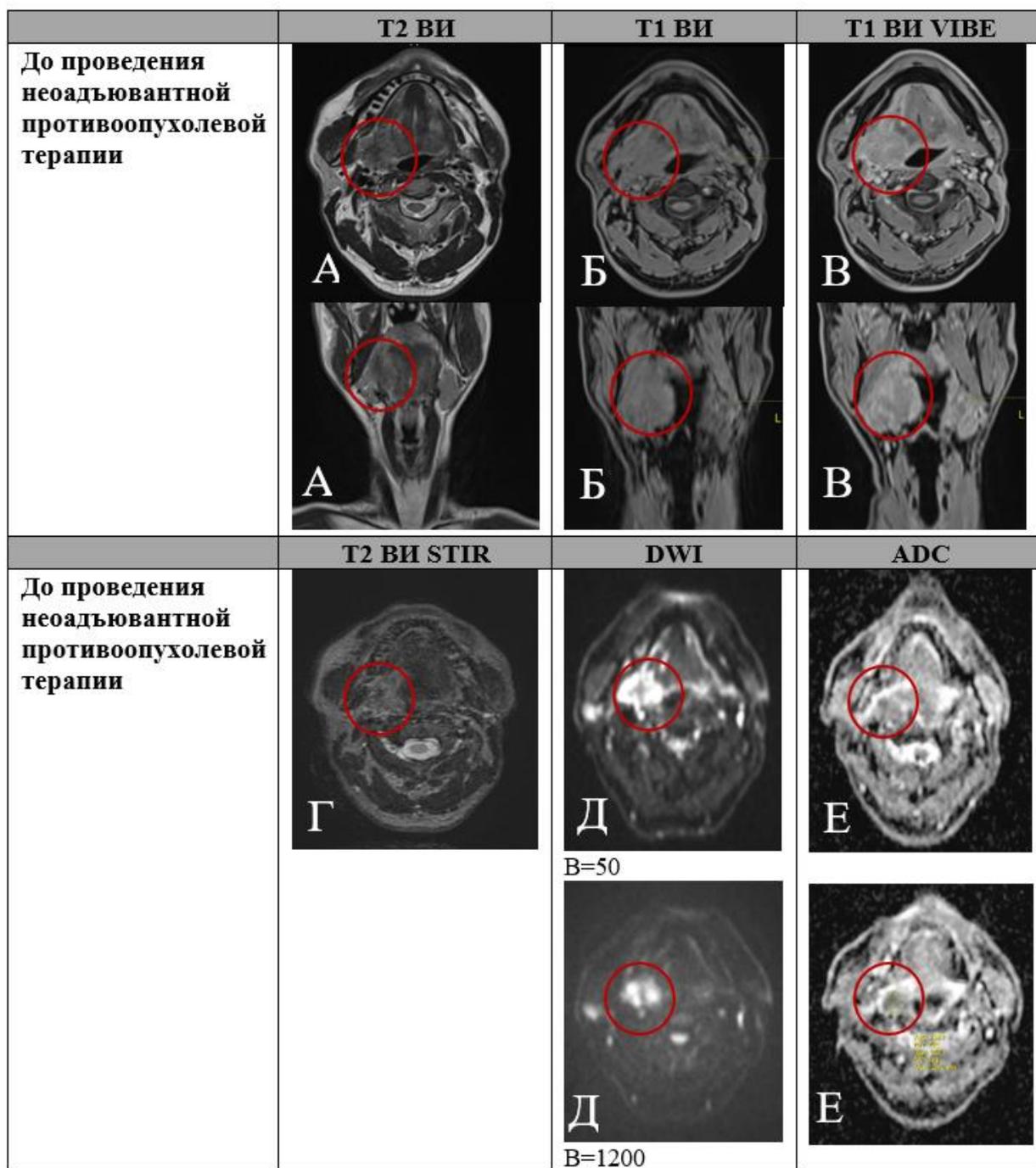


Рисунок 22 – Пациент Б., 53 года. МРТ орофарингеальной области; А – T2 ВИ, Б – T1 ВИ, В – T1 ВИ VIBE, Г – T2 ВИ STIR, Д – DWI, Е – ADC. Рак небной миндалины справа (красный круг)

По данным МРТ полости рта и ротоглотки с контрастным усилением (Магневист 0,2 мл/кг массы тела) с использованием импульсных последовательностей (T1-ВИ, T2-ВИ, T1- и T2-ВИ STIR, DWI с факторами $b=0, 50, 1200$ / ADC карты) при исследовании в трех плоскостях (аксиальной, корональной

и сагиттальной), выявлены следующие изменения: в правых отделах небной миндалины определяется мягкотканное образование неправильной формы, без четких контуров размерами 31x24x47 мм, накапливающее контрастный препарат. Образование распространяется на корень языка, переднюю небную дужку, подъязычно-язычную мышцу, челюстно-подъязычную мышцу и шилоязычную мышцу. На диффузионно-взвешенном изображении с b-значением 1200 с/мм² опухоль проявляется гиперинтенсивностью со средней величиной коэффициента диффузии (ИКД) 1020×10^{-6} мм²/с. Просвет ротоглотки асимметричный D<S, переднезадний размер просвета до 13 мм. Глубокие лимфатические узлы справа размерами 6 мм по короткой оси, поверхностная группа до 7 мм. Контралатеральные подбородочные и поднижнечелюстные лимфатические узлы слева размерами 5 мм по короткой оси.

На основании данных МСКТ и МРТ с применением контрастного вещества, а также клинического осмотра, был установлен диагноз: карцинома правой небной миндалины с распространением на корень языка, переднюю небную дужку и прилежащие мышцы, стадия опухолевого процесса соответствовала клинической стадии cT3aN1M0 по классификации TNM.

По результатам онкологического консилиума принято решение о назначении предоперационной химиотерапии согласно утвержденному протоколу лечения "DCF (TPF2)" (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), с интервалом в три недели, на протяжении трёх курсов, с дальнейшим повторным проведением МСКТ и МРТ после 2 курса химиотерапии (Рисунок 23,24).

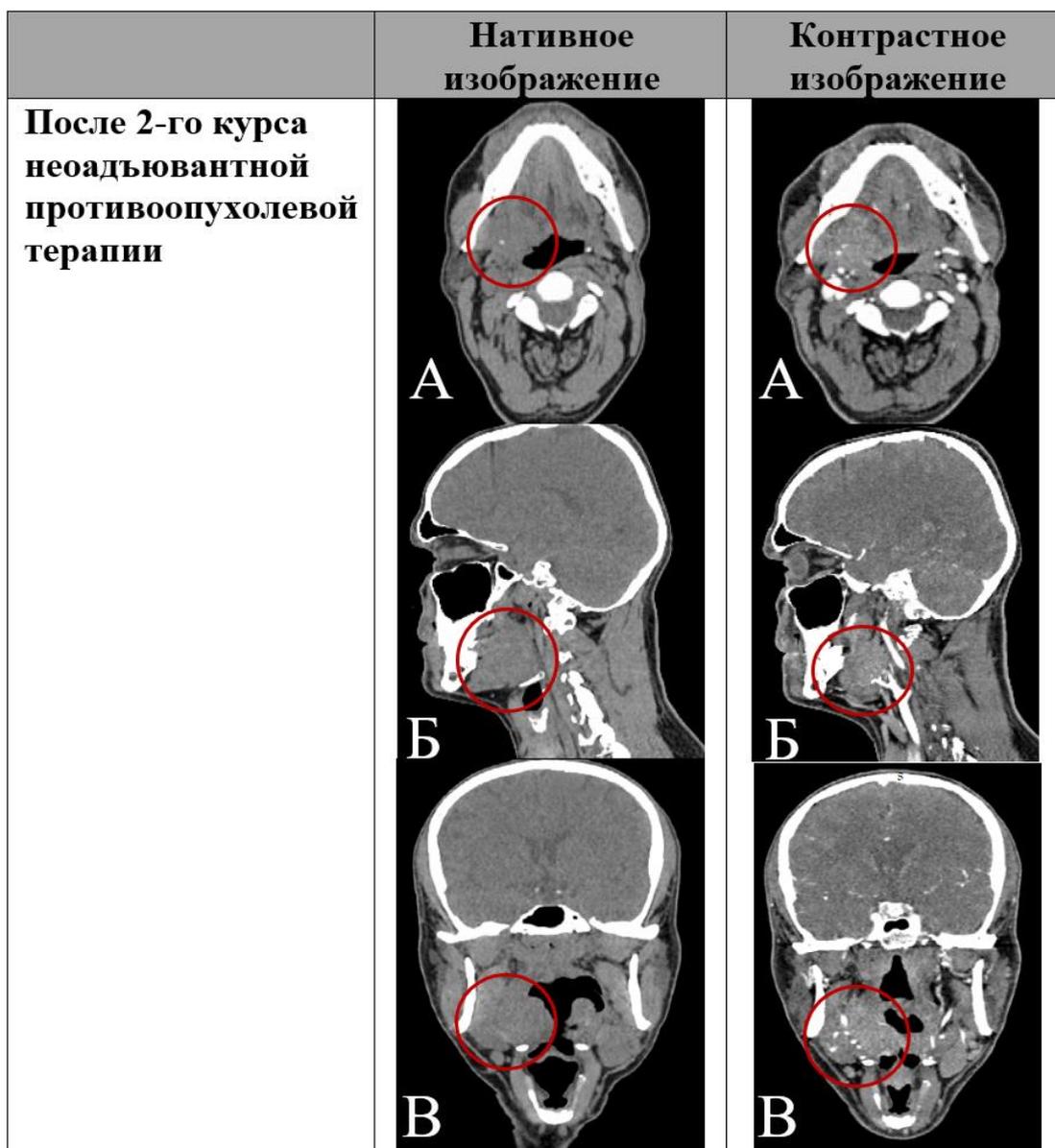


Рисунок 23 – Пациент Б., 53 года. МСКТ орофарингеальной области; А – аксиальная плоскость, Б – сагиттальная реконструкция, В – корональная реконструкция. Рак небной миндалины справа (красный круг)

При проведении МСКТ полости рта и ротоглотки с контрастным усилением (Ультравист 0,5 мл/кг массы тела), толщиной среза 0,5 мм в аксиальной проекции, сагиттальной и корональной реконструкциях просвет ротоглотки деформирован за счет правых отделов: в области правых миндалина, небной дужки отмечается объемное образование размерами до 31x32x40 мм, распространяется на задние и латеральные отделы корня языка справа. В проекции левой грудино-ключично-сосцевидной мышцы визуализируются шейные лимфатические узлы I-IV групп,

характеризующиеся гетерогенной структурой и интенсивным периферическим накоплением контрастного вещества, максимальным размером до 10 мм.

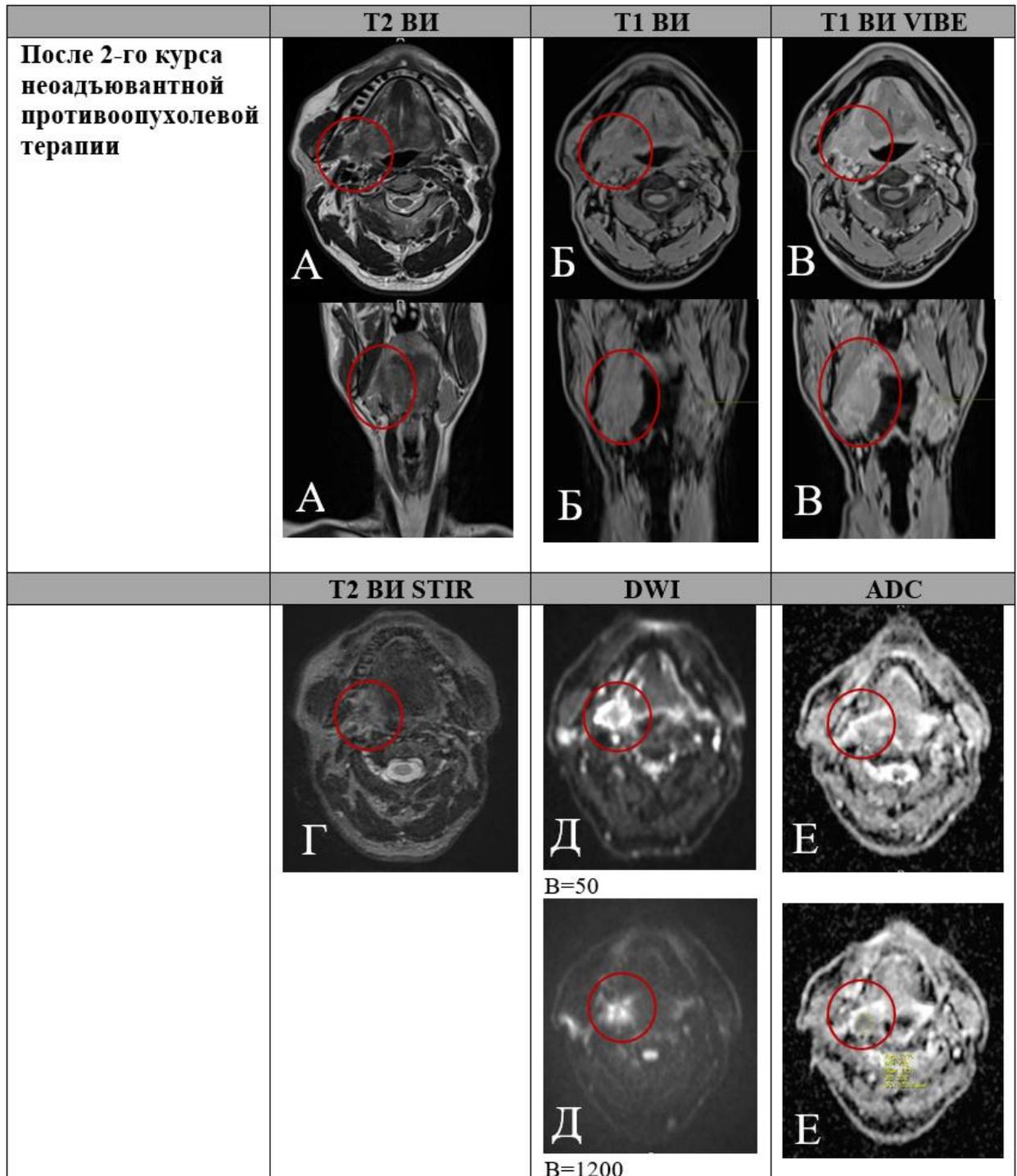


Рисунок 24 – Пациент Б., 53 года. МРТ орофарингеальной области; А – T2 ВИ, Б – T1 ВИ, В – T1 ВИ VIBE, Г – T2 ВИ STIR, Д – DWI, Е – ADC. Рак небной миндалины справа (красный круг)

По прошествии 2 курсов неoadьювантной химиотерапии проведено повторное МРТ исследование полости рта и ротоглотки с контрастным усилением (Магневист 0,2 мл/кг массы тела) с использованием импульсных последовательностей (T1-ВИ, T2-ВИ, T1- и T2-ВИ STIR, DWI с факторами $b=0, 50, 1200/$ ADC карты) при исследовании в трех плоскостях (аксиальной, корональной и сагиттальной), выявлены следующие изменения: области правой небной миндалины определяется мягкотканное образование неправильной формы, без четких контуров размерами 26,2x24,2x42,4 мм, гетерогенной структуры за счет центральной зоны пониженного сигнала на T2 и DWI (зона некроза) не накапливающая контрастный препарат и не ограничивающая диффузию, в периферических отделах образования имеется рестрикция диффузии и слабо периферическое накопление контрастного препарата. На диффузионно-взвешенном изображении с b -значением 1200 с/мм² опухоль проявляется гиперинтенсивностью со средней величиной коэффициента диффузии (ИКД) 1210×10^{-6} мм²/с. Образование распространяется на корень языка, переднюю небную дужку, подъязычно-язычную мышцу, челюстно-подъязычную мышцу и шиловязычную мышцу. Глубокие лимфатические узлы справа размерами 6 мм по короткой оси, поверхностная группа до 6 мм. Контралатеральные подбородочные и поднижнечелюстные лимфатические узлы слева размерами 5 мм по короткой оси.

Полученные данные после 2-х курсов НАПХТ МСКТ исследований позволили предположить частичный ответ (PR) и МРТ исследований позволили предположить стабилизацию заболевания (SD) опухоли на проводимое химиотерапевтическое лечение по классификации RECIST 1.1.

Пациенту рекомендовано продолжение НАПХТ по предложенной ранее схеме TRF. Повторное проведение МСКТ и МРТ исследований рекомендуется провести по окончании 3-х курсов НАПХТ (Рисунок 25,26).

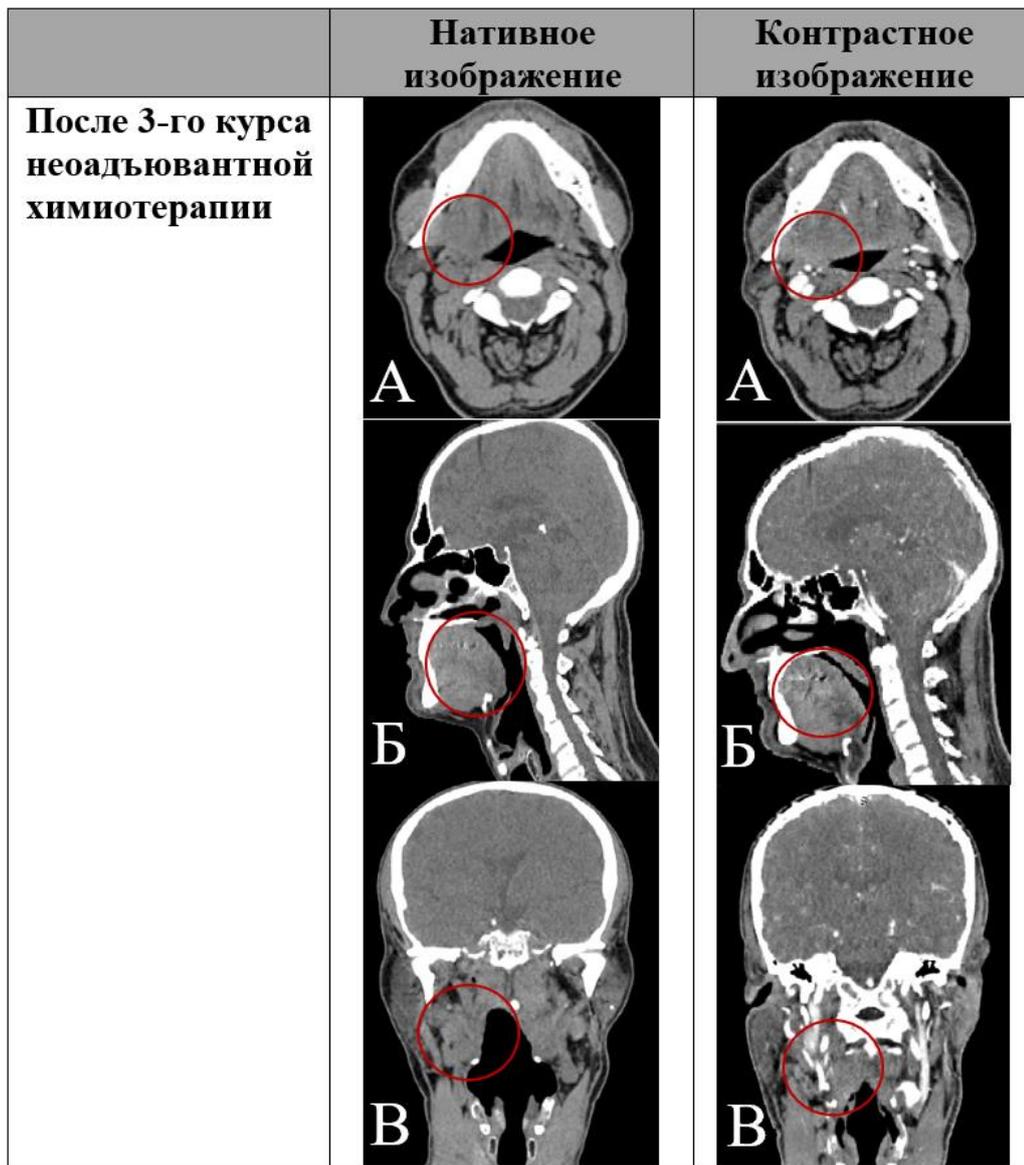


Рисунок 25 – Пациент Б., 53 года. МСКТ орофарингеальной области; А – аксиальная плоскость, Б – сагиттальная реконструкция, В – корональная реконструкция. Полная регрессия (сCR) опухоли в области правой небной миндалины (красный круг)

При проведении МСКТ полости рта и ротоглотки с контрастным усилением (Ультравист 0,5 мл/кг массы тела), толщиной среза 0,5 мм в аксиальной проекции, сагиттальной и корональной реконструкциях Просвет ротоглотки асимметричен, сужен за счет увеличенных небных миндалин справа – до 16x16 мм. Небный язычок утолщен до 7,5 мм. Просвет гортани на уровне черпаловидных и перстневидного хрящей не деформирован, не асимметричен, не сужен. По результатам проведенного исследования было выявлено: отмечается полный регресс (сCR)

опухоли в области правой небной миндалины КТ-картина гипертрофического тонзиллита. Вдоль левой грудино-ключично-сосцевидной мышцы сохраняются измененные лимфатические узлы I-IV групп с неоднородной структурой, которые активно аккумулируют контрастное вещество на периферии, размером до 10 мм. Исследование показало полную регрессию опухоли (сCR) в области правой небной миндалины.

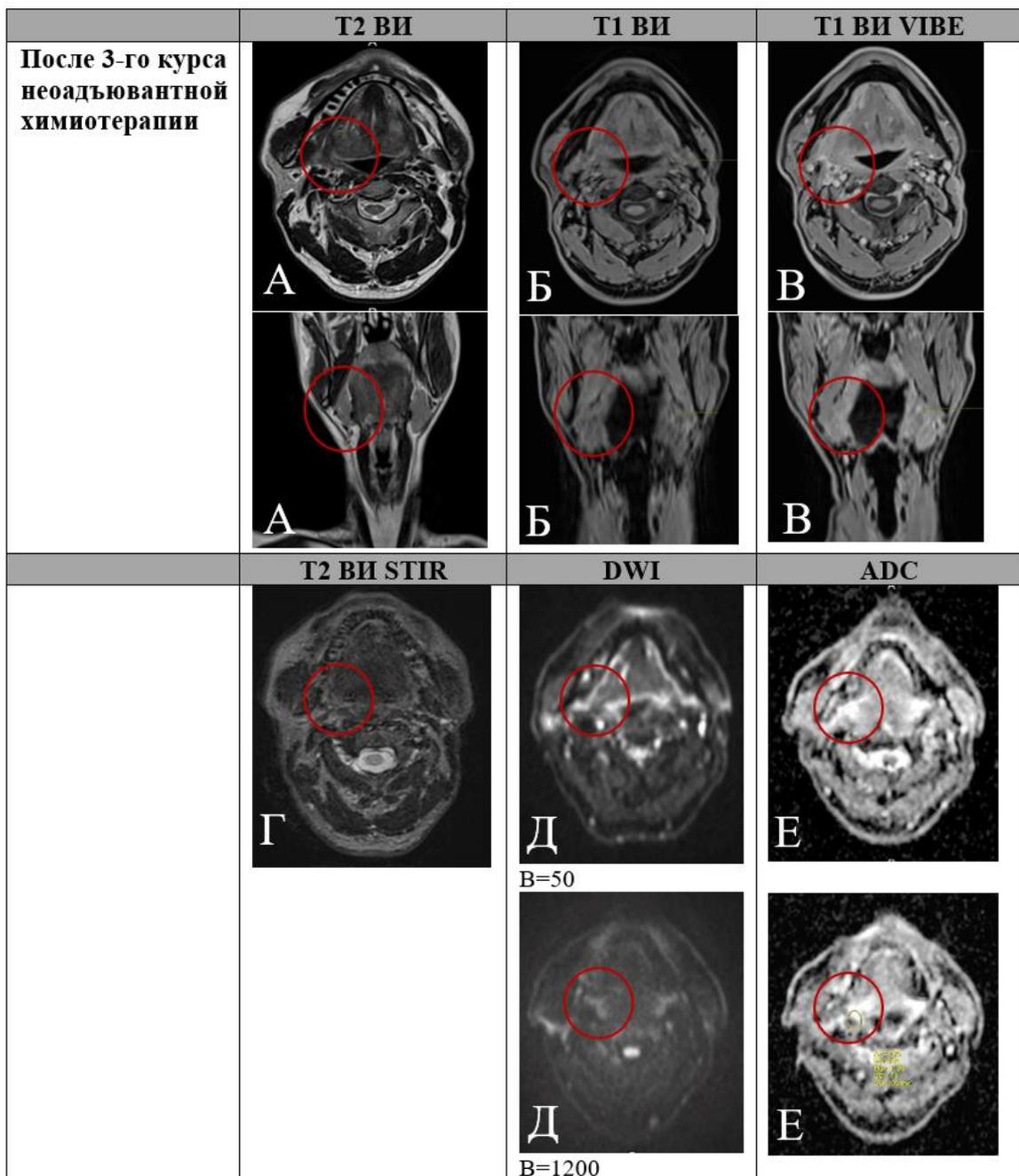


Рисунок 26 – Пациент Б., 53 года. МРТ орофарингеальной области; А – T2 ВИ, Б – T1 ВИ, В – T1 ВИ VIBE, Г – T2 ВИ STIR, Д – DWI, Е – ADC

Полная регрессия (сCR) опухоли в области правой небной миндалины (красный круг)

По данным МРТ исследования полости рта и ротоглотки с контрастным усилением (Магневист 0,2 мл/кг массы тела) с использованием импульсных последовательностей (T1-ВИ, T2-ВИ, T1- и T2-ВИ STIR, DWI с факторами $b=0, 50, 1200$ / ADC карты) при исследовании в трех плоскостях (аксиальной, корональной и сагиттальной), удалось выявить следующие: В области правой небной миндалины, язычной миндалины, а также в надскладочном отделе гортани, определяется неоднородность структуры небно-глоточной мышцы и небно-язычной мышц. На диффузионно-взвешенном изображении с b -значением 1200 с/мм^2 со средней величиной коэффициента диффузии (ИКД) $920 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$, образований на этом фоне не выявлено. Исследование продемонстрировало полное исчезновение (полный регресс) новообразования в правой небной миндалине (сCR). При этом визуализируются шейные лимфатические узлы округлой конфигурации: справа во II и III группах с диаметром 6 мм по малой оси, включая поверхностную группу аналогичного размера. Контралатеральные лимфатические узлы Ia и Ib слева округлой формы, размерами 5 мм по короткой оси.

По данным результатов МСКТ и МРТ исследований пациент госпитализируется в Онкологическое отделение хирургических методов лечения Университетской клинической больницы № 1 Клинического центра Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова для реализации хирургического этапа лечения в объеме шейной футлярно-фасциальной лимфаденэктомии слева. Макропрепарат представлен на рисунке 27.



Рисунок 27 – Макропрепарат глубоких лимфатических узлов шеи после футлярно-фасциальной лимфаденэктомии

Послеоперационное гистологическое исследование выявило в образцах тканей миндалина полный терапевтический ответ, соответствующий IV степени патоморфоза, тогда как в исследованных лимфатических узлах шейной области (группы 1-4) обнаружены изменения, характерные для патоморфоза II степени.

Пациенту рекомендовано динамическое наблюдение и МРТ с контрастированием через 3, 6 и 12 месяцев после операции.

Клинический пример 2

Пациентка А., 48 лет, поступил с жалобами на образование на языке, отметив увеличение образования языка в последующий месяц, обратилась в онкологический диспансер по месту жительства, где пациентке была выполнена биопсия языка: морфологически-плоскоклеточный рак. Консультирован онкологом, был поставлен предварительный диагноз: рак правой боковой поверхности языка T2NxMx.

Было рекомендовано проведение МСКТ и МРТ полости рта и ротоглотки с контрастированием (Рисунок 28, 29).

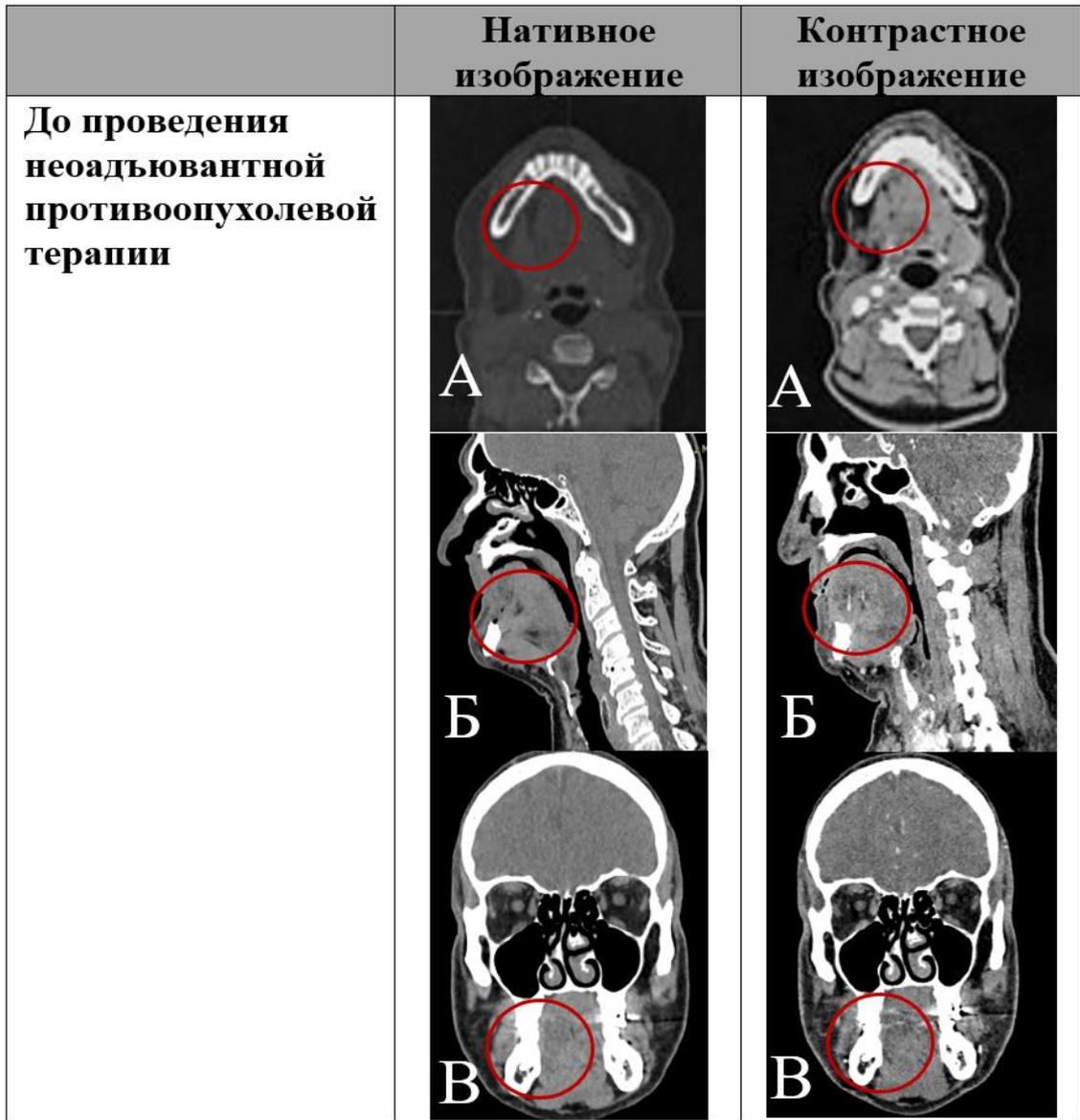


Рисунок 28 – Пациент А., 48 лет. МСКТ орофарингеальной области; А – аксиальная плоскость, Б – сагиттальная реконструкция, В – корональная реконструкция. Рак языка справа (красный круг)

При проведении МСКТ полости рта и ротоглотки с контрастным усилением (Ультравист 0,5 мл/кг массы тела), толщиной среза 0,5 мм в аксиальной проекции, сагиттальной и корональной реконструкциях: в области передних отделов языка, справа, представлены объемным образованием неправильной формы, с четкими, неровными контурами, примерными размерами до 18x20x26 мм, с интенсивным накоплением контрастного препарата по периферии.

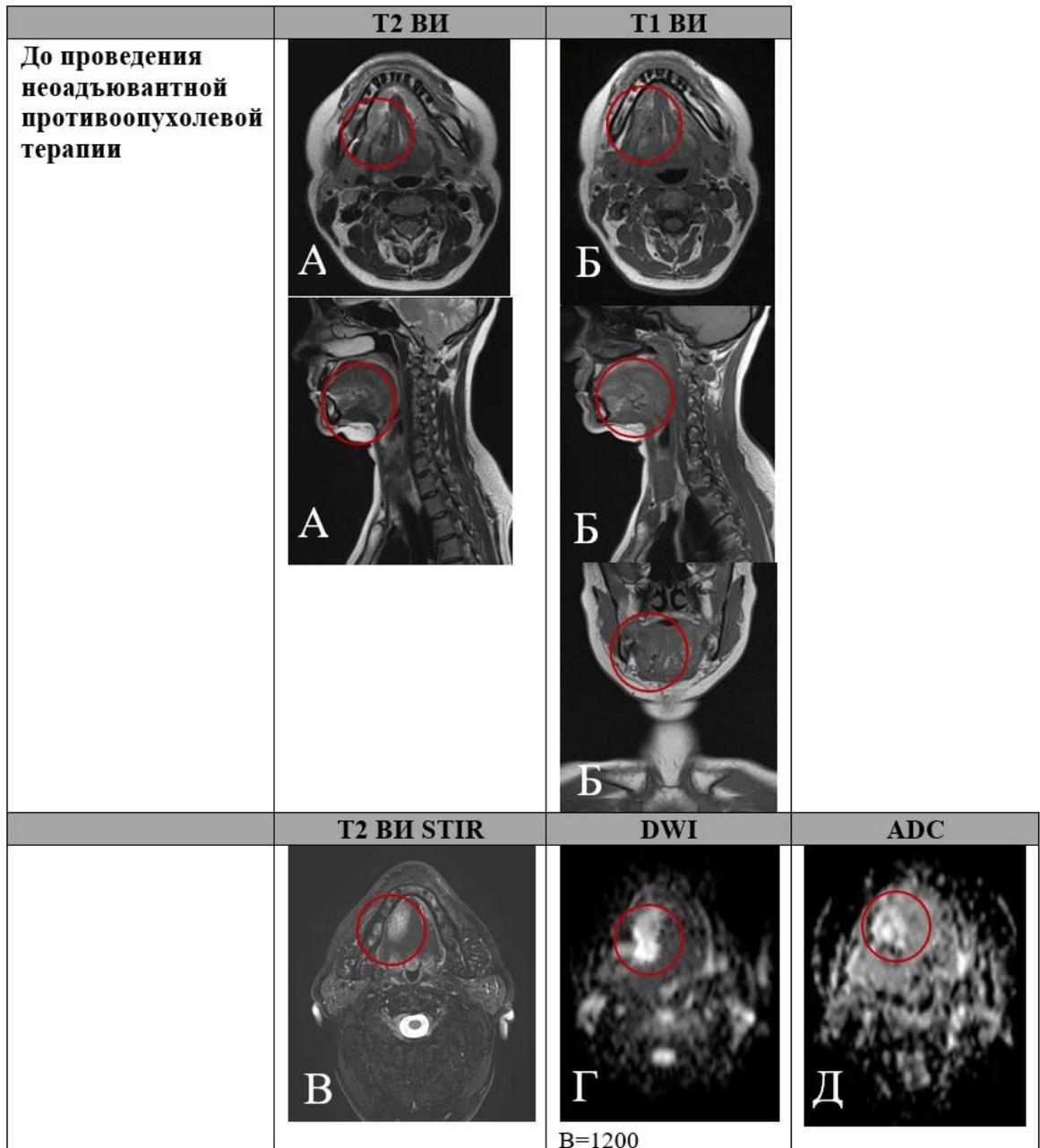


Рисунок 29 – Пациент А., 48 лет. МРТ орофарингеальной области; А – Т2 ВИ, Б – Т1 ВИ, В – Т2 ВИ STIR, Г – DWI, Д – ADC. Рак языка справа (красный круг)

По данным МРТ полости рта и ротоглотки с контрастированием (Магневист 0,2 мл/кг массы тела) с использованием импульсных последовательностей (Т1-ВИ, Т2-ВИ, Т1- и Т2-ВИ STIR, DWI с факторами $b=0, 50, 1200$ / ADC карты) при исследовании в трех плоскостях (аксиальной, корональной и сагиттальной), выявлены следующие изменения: В правой половине тела языка определяется объемное образование, имеющее неоднородный гиперинтенсивный сигнал на Т2 и

на T2 STIR, и изо- слабо гипоинтенсивный сигнал на T1, неправильной формы, с нечеткими и неровными контурами, размерами до 12x16x21 мм.

После введения контрастного вещества определяется неоднородное повышение интенсивности сигнала от выявленного объемного образования. На диффузионно-взвешенном изображении с b-значением 1200 с/мм² опухоль проявляется гиперинтенсивностью со средней величиной коэффициента диффузии (ИКД) 1165×10^{-6} мм²/с.

На основании комплексного обследования, включавшего контрастную МСКТ и МРТ, верифицирован злокачественный процесс правой боковой поверхности языка, соответствующий стадии T2N0M0.

Пациент обсужден на онкологическом консилиуме, рекомендовано проведение неoadьювантной противоопухолевой терапии по схеме применяемых лекарственных средств "DCF (TPF2)" (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) с интервалом в три недели, на протяжении 3 курсов, с дальнейшим повторным проведением МСКТ и МРТ после 2 курса химиотерапии (Рисунок 30, 31).

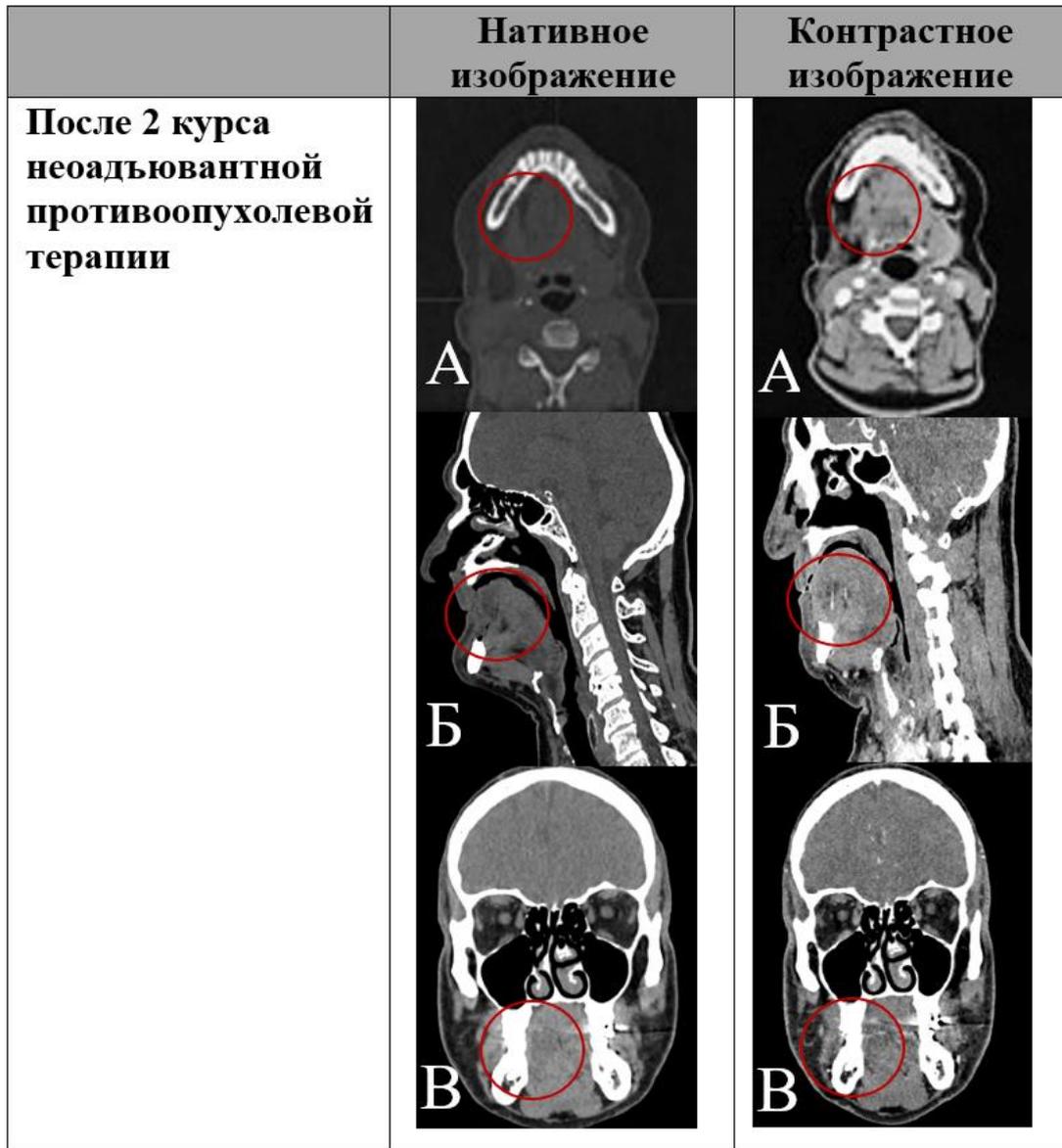


Рисунок 30 – Пациент А., 48 лет. МСКТ орофарингеальной области; А – аксиальная плоскость, Б – сагиттальная реконструкция, В – корональная реконструкция. Рак языка справа (красный круг)

При проведении МСКТ полости рта и ротоглотки с контрастным усилением (Ультравист 0,5 мл/кг массы тела), толщиной среза 0,5 мм в аксиальной проекции, сагиттальной и корональной реконструкциях: в области передних отделов языка справа, представлены объемным образованием неправильной формы, с четкими, неровными контурами, примерными размерами до 20x20x26 мм, с интенсивным накоплением контрастного препарата по периферии.

По результатам проведенного исследования отмечается стабилизация опухоли (сSD) в области правых отделах языка справа.

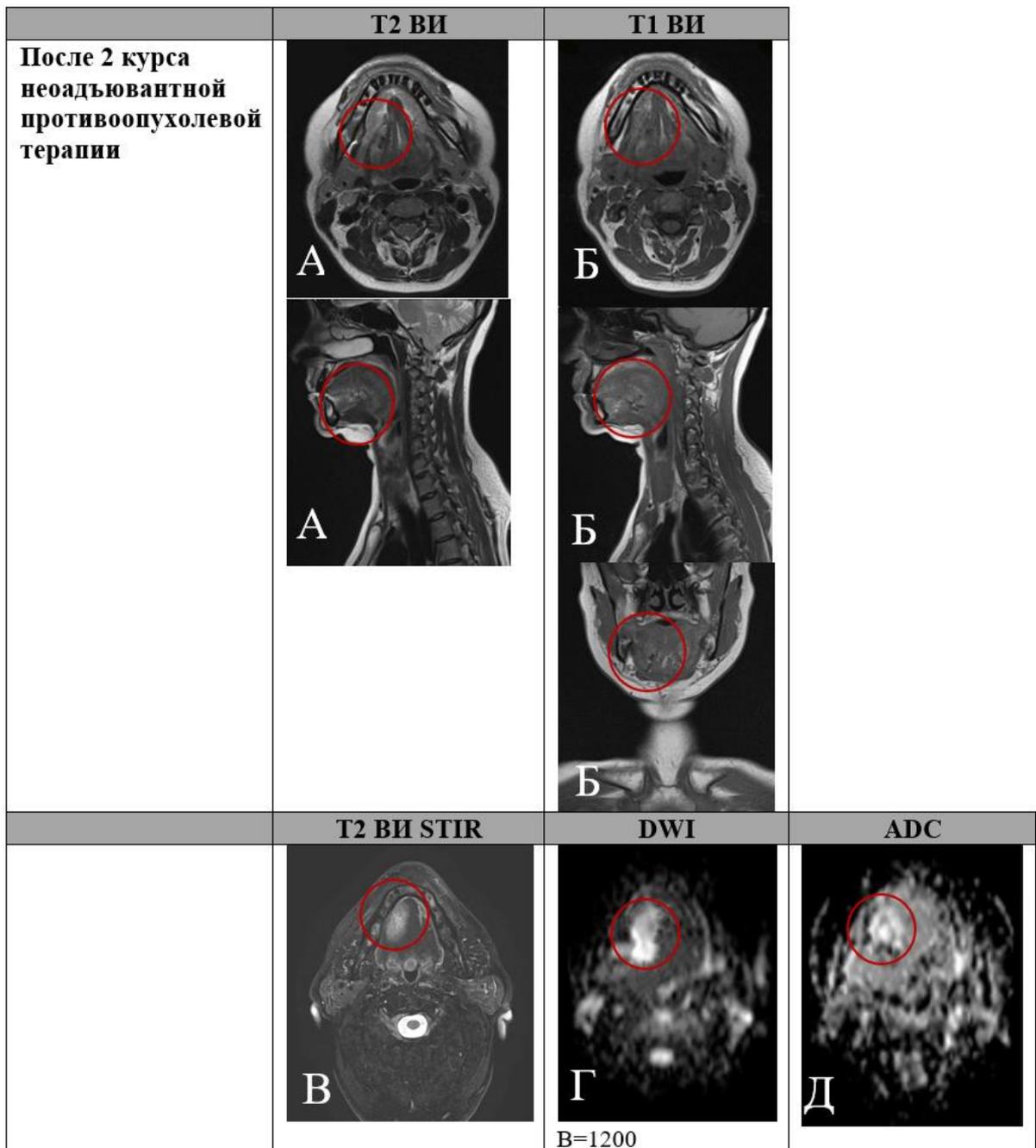


Рисунок 31 – Пациент А., 48 лет. МРТ орофарингеальной области; А – Т2 ВИ, Б – Т1 ВИ, В – Т2 ВИ STIR, Г – DWI, Д – ADC. Рак языка справа (красный круг)

По данным МРТ полости рта и ротоглотки с контрастным усилением (Магневист 0,2 мл/кг массы тела) с использованием импульсных последовательностей (Т1-ВИ, Т2-ВИ, Т1- и Т2-ВИ STIR, DWI с факторами $b=0, 50, 1200$ / ADC карты) при исследовании в трех плоскостях (аксиальной, корональной и сагиттальной), выявлены следующие изменения: В правой половине тела языка

определяется объемное образование, имеющее неоднородный гиперинтенсивный сигнал на T2 и на T2 STIR, и изо- слабо гипоинтенсивный сигнал на T1, неправильной формы, с нечеткими и неровными контурами, размерами до 15x15x20 мм.

После введения контрастного вещества определяется неоднородное повышение интенсивности сигнала от выявленного объемного образования. На диффузионно-взвешенном изображении с b-значением 1200 с/мм² опухоль проявляется гиперинтенсивностью со средней величиной коэффициента диффузии (ИКД) 1346×10^{-6} мм²/с.

По результатам проведенного исследования отмечается стабилизация опухоли (сSD) в области правых отделах языка справа.

По данным клинического обследования после проведения 2 курсов неoadьювантной химиотерапии (рисунок 32).

В результате незначительного терапевтического эффекта было принято решение о проведении хирургического этапа в Онкологическом отделении хирургических методов лечения Университетской клинической больницы № 1 Клинического центра Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова для реализации хирургического этапа лечения в объеме глоссэктомии с реконструктивно-пластическим компонентом (рисунок 33), с последующим проведением адьювантной химиотерапии.



Рисунок 32 – Пациент А., 48 лет. Клинический диагноз: рак правой боковой поверхности языка cT2N0M0, II стадия (А – состояние после 1 курса НАПХТ, Б – состояние после 2 курсов НАПХТ)

Гистологическое заключение: низкодифференцированный ороговевающий плоскоклеточный рак



Рисунок 33 – Пациент А., 48 лет. Состояние после гемиглоссэктомии с реконструкций лоскутом большой грудной мышцы (А – центральное положение языка, Б – Девиация языка вправо, В – Девиация языка влево)

В целях контроля эффективности комплексного лечения пациенту рекомендовано динамическое наблюдение и мониторинг при помощи МРТ с контрастированием через 3, 6 и 12 месяцев после проведенной операции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Злокачественные опухоли полости рта и ротоглотки характеризуются агрессивным течением, частыми рецидивами и поражением лимфатических узлов. Подавляющее количество больных раком орофарингеальной зоны обращаются за медицинской помощью на поздних этапах заболевания – на стадиях III и IV, доля которых составляет 61,7% и 81,1% соответственно. Это зачастую приводит к преждевременной потере трудоспособности и увеличивает риск летального исхода [11,16,27,34,146]. Эффективность терапевтического воздействия является определяющим фактором для прогнозирования исхода болезни [23,36,59,139]. Уже подтверждено, что результаты неoadьювантной терапии коррелируют с типом злокачественной опухоли, особенно с учетом ее биологического подтипа. Оценка эффективности предоперационной химиотерапии остается ключевым этапом в диагностике ответа на лечение.

Гистологическая оценка степени ответа удаленной опухоли на предоперационную химиотерапию считается определяющим фактором для оценки эффективности терапевтического лечения, позволяя определить дальнейшую стратегию послеоперационного лечения [20,33]. Однако существует несколько проблем: возможности для детального изучения всего объема опухоли ограничены, не все пациенты могут быть подвергнуты хирургическому вмешательству, и существует необходимость определения резистентности к химиотерапии на ранних этапах. В период ожидания результатов гистологического исследования важно идентифицировать пациентов, у которых отмечается частичный ответ на проводимое лечение, что является необходимым для корректного планирования хирургического вмешательства, оценки рисков возникновения рецидивов и определения последующего лечения. Гистологическое исследование, проведенное после хирургического вмешательства, считается «золотым стандартом» в определении эффективности проведенной химиотерапии, однако, несмотря на наличие в медицинской практике большого количества неинвазивных методов

диагностики, имеющихся данных недостаточно для создания стандартизированного протокола исследования, по точности сопоставимого с гистологическим исследованием.

В связи с этим, отмечается отсутствие как лучевых, так и морфологических предикторов, способных предсказать ответ опухоли на проведение индукционной химиотерапии при раке полости рта или ротоглотки. Это создает препятствия для раннего прогнозирования противоопухолевого ответа и, в некоторых случаях, своевременное прекращение неэффективной терапии. Обнаружение таких маркеров или их оптимального соотношения могло бы улучшить результаты лечения пациентов с раком полости рта и ротоглотки на II-III стадиях, что требует проведение дополнительных исследований.

Таким образом, целью проведённого исследования стало совершенствование лучевой диагностики в мониторинге неoadьювантного противоопухолевого лечения злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки. В рамках исследования были поставлены конкретные задачи для достижения этой цели:

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.

В данное исследование было включено 96 пациентов (100%), проходивших обследование и лечение по поводу рака полости рта и/или ротоглотки в отделении лучевой диагностики №2 УКБ № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава

России и на базе Института кластерной онкологии имени профессора Л.Л. Левшина Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, в период с 2021 по 2024 гг. Все пациенты находились на разных стадиях заболевания и проходили неоадьювантную противоопухолевую химиотерапию по схеме "DCF (TPF2)" (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). Средний возраст пациентов составил 59 ± 12 лет. Среди них мужчин 63 (65,6 %), женщин 33 (34,4 %).

Участники исследования были разделены на две категории в соответствии с местоположением заболевания. В первую категорию входили 54 пациента (56,3%), у которых обнаружена опухоль в полости рта, тогда как вторая категория охватывала 42 пациента (43,7%), у которых заболевание было локализовано в ротоглотке. При изучении структуры онкологических заболеваний полости рта было установлено, что рак языка являлся наиболее распространенным диагнозом среди обоих полов: он составлял 12,5% (n=12) у мужчин и 10,5% (n=10) у женщин. В мужской группе также часто встречались рак ротоглотки и рак миндалин, выявленные в 12,5% (n=12) и 11,5% (n=11) соответственно, а также рак дна полости рта – в 9,4% (n=9). У женщин эти виды рака являлись менее распространенными и составляли 4,1% (n=4), 8,3% (n=8) и 5,2% (n=5) соответственно. Наиболее редкими видами злокачественных опухолей у женщин являлись рак десны и рак неба, составляющие 2,1% (n=2) и 1,1 % (n=1). Среди мужчин реже всего встречался рак неба, зафиксированный в 2,1% (n=2).

В ходе анализа данных, полученных с помощью МРТ и МСКТ-исследований, установлено, что у 6 (6,3%) пациентов при раке мягких тканей дна полости рта опухоль инфильтрировала мышцы языка и в 10 случаях (10,4%) нижнюю челюсть. В случаях рака слизистой оболочки щек, 2,1% (n=2) имели злокачественные образования вдоль линии смыкания зубов, тогда как у 3,1% (n=3) – в преддверии рта. Исследование показало, что у пациентов с раком альвеолярного отростка челюстей локализованное поражение слизистой оболочки выявлено у 5,2% пациентов (n=5), случаи инфильтративного роста выявлены у 2,1% (n=2). Все

диагностированные случаи рака мягкого и твердого неба (4,1%, 4 пациента) характеризовались изолированным поражением. В группе пациентов с карциномой языка преобладали случаи с локальным поражением - 18,7% (18 пациентов), тогда как распространение опухоли на несколько анатомических зон наблюдалось у 4,1% больных (4 случая). В исследовании преимущественно принимали участие пациенты со II и III стадиями заболевания, их доля составила 44 пациента (45,8%) и 24 пациента (25%) соответственно.

Плоскоклеточный рак является преобладающей гистологической формой злокачественных опухолей полости рта и ротоглотки, составляя от 90 до 98% всех выявленных случаев, что подтверждается результатами научных исследований [11,24,71]. Результаты проведенного нами гистологического исследования подтвердили наличие плоскоклеточной карциномы у всех пациентов с диагностированным раком полости рта и/или ротоглотки, при этом наблюдалось различие в степени дифференцировки опухолей.

Опухоли с высокой степенью агрессивности и низкой дифференциацией (G3) встречались у 65 (67,7%) пациентов. Опухоли, ассоциированные с ВПЧ, были обнаружены у 28 пациентов (29,1%), тогда как ВПЧ-негативные опухоли были более распространены и выявлены у 14,5% (n=14).

При проведении диагностического обследования, используя метод тонкоигольной аспирационной биопсии, метастатическое поражение лимфатических узлов было подтверждено в 49 случаях (51%) от общего числа обследованных пациентов. По данным МСКТ и МРТ орфарингеальной области с контрастированием этот показатель составил 40 случаев (41,6%) и 45 случаев (46,8%), соответственно. В случае рака ротоглотки важно обращать внимание на состояние лимфатических узлов IIВ уровня (аксессуарная зона). Для рака гортани или слизистой оболочки ротовой полости характерно поражение лимфатических узлов IIА уровня (краниальная яремная группа). При раке передней части дна ротовой полости ключевым является состояние лимфатических узлов IA уровня (подбородочная зона). Если же опухоль расположена в других частях ротовой полости, то важно учитывать поражение лимфатических узлов уровней IB и IIА [7].

В частности, у 28 пациентов (29,1%) была диагностирована стадия, по классификации TNM, N1 - метастазы в одиночный ипсилатеральный лимфатический узел I и II уровней (подбородочные, поднижнечелюстные и краниальные яремные). У 14,5% (n=14) была установлена стадия N2 - метастазы в лимфатические узлы I или II уровня в билатеральные или контрлатеральные лимфатические узлы. И у 7,3% (n=7) была выявлена стадия N3 – множественные метастазы в I-IV уровни. В ходе клинико-диагностического обследования было установлено отсутствие поражений надключичных лимфатических узлов в исследуемой группе пациентов.

На всех этапах исследования для анализа локального статуса пациентов проводилась комплексная оценка. Данный подход включал проведение клинического осмотра, использование МСКТ и МРТ для детального исследования орофарингеальной области. Кроме того, выполнялся анализ крови для оценки уровня токсического воздействия предоперационной химиотерапии, включая показатели общего белка, билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), креатинина, мочевины, электролитов (натрий, калий, хлор), глюкозы и щелочной фосфатазы. Это позволяло оценить общее состояние здоровья пациентов и классифицировать их по шкале статуса восточно-кооперативной группы онкологии (ECOG). Реакция опухоли на проведенное лечение клинически сопоставлялась с данными патоморфологического анализа, выполненного после хирургического вмешательства.

Неoadьювантное химиотерапевтическое лечение проводилось всем (n=96; 100%) пациентам с использованием лекарственных средств по схеме "DCF (TPF2)" (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).

По результатам послеоперационного гистологического исследования распределение по степени лечебного патоморфоза пациентов после проведения неoadьювантной химиотерапии было следующим: полный регресс опухоли (IV степень) (по Е.Ф. Лушникову) наблюдался в 20,8% случаях (n=20), выраженный

ответ (III степень) продемонстрировали также 20,8% пациентов (n=20), умеренный ответ (II степень) был зафиксирован в 40,6% случаев (n=39), а слабый ответ (I степень) отмечен у 17,7% больных (n=17).

В нашем исследовании было выявлено, что средний показатель маркера Ki67 у группы пациентов, достигших полного регресса (pCR), составил 59% (p=0,003). Среди данной группы пациентов чаще встречались опухоли с низкой степенью дифференцировки (G3), в то время как случаи с недифференцированной степенью (G4) рака полости рта и ротоглотки не были зафиксированы. Опухоли со средней степенью дифференцировки обнаружены у 67,7% (n=65) пациентов, а высокодифференцированные опухоли диагностированы у 13,5% (n=13) пациентов (p=0,032).

Гистологический подтип опухоли оказался единственным фактором, достоверно влияющим на частоту полной регрессии новообразования (pCR) (p<0,04).

Исследование показало, что в большинстве случаев, реакция опухолей на проведенное химиотерапевтическое лечение приводила к значительному сокращению их размеров. Это сокращение коррелировало с уровнем лечебного патоморфоза, выявленного в ходе патоморфологического исследования. Методом ROC-анализа было продемонстрировано, что проведение трех и более курсов неoadьювантной полихимиотерапии статистически достоверно ассоциировано с достижением полной регрессии (p<0,001, AUC=0,946, чувствительность – 75%, специфичность – 99,1%).

В исследовании пациенты были распределены на две категории в соответствии с их терапевтическим откликом: группа с высокой эффективностью лечения (демонстрирующая III-IV степень патоморфоза по классификации Лушников Е.Ф.) и группа с низкой результативностью терапии (I-II степень патоморфоза). Статистический анализ подтвердил значимую взаимосвязь между морфологической структурой злокачественных новообразований и уровнем экспрессии белка пролиферации – Ki67% у пациентов с различной степенью ответа на проводимое лечение.

В частности, среди пациентов с выраженным ответом (III и IV степени по классификации Е.Ф. Лушникова) ($n=40$, что составляет 41,6%) на терапевтическое лечение, среди пациентов с раком ротоглотки, преобладали пациенты с ВПЧ-ассоциированным (p16+, p53+) подтипом – 6 (6,2%). В подгруппе пациентов со слабым и умеренным терапевтическим ответом (I и II степени согласно классификации Е.Ф. Лушникова, 1979), составившей 56 случаев (58,4%), преобладали опухоли ВПЧ-отрицательного статуса с иммунофенотипическими характеристиками p16-/p53+ и p16-/p53-, которые были диагностированы у 10 пациентов (10,4%) с достоверной статистической значимостью ($p < 0,05$).

Среди пациентов с раком полости рта ($n=54$; 56,3%), значительный терапевтический ответ (III и IV степени патоморфоза по классификации Е.Ф. Лушникова) продемонстрировали 11 пациента (11,5%), из них, 5 (5,2%) – пациенты с раком слизистой щеки.

В рамках проведённого исследования было выявлено, что возраст участников исследования, их пол не оказали значимого воздействия на распределение пациентов на группы с выраженным (III и IV степени по классификации Е.Ф. Лушникова) и слабым (I и II степени по классификации Е.Ф. Лушникова) ответом на проводимое лечение, однако, стадия онкологического процесса и гистологическая разновидность новообразования коррелировали с результатами проводимого лечения ($p < 0,05$).

Диагностический процесс включал в себя тщательную оценку локального состояния злокачественного новообразования до начала, после 2 курса и после окончания 3 курса химиотерапии. Особое внимание во время осмотра уделялось объёму опухоли и состоянию близлежащих лимфатических узлов. Первичная оценка опухолевых образований при клиническом обследовании показала среднее значение 21,4 мм. Последующий терапевтический курс привел к существенному уменьшению новообразований до 9,7 мм по данным физикального осмотра. Гистологическая верификация после оперативного лечения выявила статистически значимые отличия от клинических измерений ($14,7 \pm 7,1$, $p < 0,001$). Клиническое

уменьшение размеров новообразований в два раза свидетельствовало об выраженной эффективности проведенного лечения.

Частота полного отсутствия заболевания, зафиксированная при проведении клинического обследования по сравнению с патоморфологическими данными (коэффициент cCR/pCR равен 0,67), подчеркивает ограниченную диагностическую ценность исключительно клинической оценки для определения эффективности неoadьювантного лечения у пациентов с онкологическими заболеваниями полости рта или ротоглотки.

По данным МСКТ полости рта и ротоглотки средний размер образования до начала лечения (на 1-м этапе исследования) составил 28,9 мм, на 2-м этапе – 24,8 мм, на 3-м – 18,7 мм. Размеры опухоли различались по данным МСКТ до начала лечения ($28,9 \pm 10,4$) и данными МСКТ после 3-х курсов химиотерапии и по данным гистологического исследования ($18,7 \pm 8,6$ vs. $14,7 \pm 7,1$, $p < 0.001$). Оценка диагностической эффективности показала следующие результаты: чувствительность метода составила 80,0%, специфичность – 90,8%, а точность – 85,4%. Предсказательная ценность положительного результата оказалась равной 69,5%, а прогностическая ценность отрицательного результата – 94,5%. Таким образом, МСКТ демонстрирует высокую достоверность в прогнозировании полного патоморфологического ответа.

Сокращение размеров опухоли по данным МСКТ в 1,5 раза свидетельствует об эффективности неoadьювантной полихимиотерапии (НАПХТ). При сравнении результатов третьего этапа МСКТ орофарингеальной зоны и патоморфологических данных, было установлено, что незначительное отклонение в оценке размеров неоплазии, не превышающее 5 мм, зафиксировано в 51 случае, что составляет 53,2% от общего числа наблюдений. В тех ситуациях, когда различие в диаметре опухолевых образований не превысило 10 мм, число таких наблюдений достигло 72 (75%). При использовании МСКТ для оценки эффективности НАПХТ, коэффициент соотношения клинического и патологического полного ответа (cCR/pCR) составил 0,81, что указывает на высокую точность методики в прогнозировании полного терапевтического эффекта при лечении карциномы

полости рта и/или ротоглотки. Соответствие размеров опухоли по данным МСКТ с патоморфологическими результатами не зависело от места расположения опухоли, но зависело от стадии болезни у пациентов, включенных в исследование ($p=0,174$ и $p<0,05$, соответственно).

В 81,6% случаев (40 из 49 пациентов) гистологическое исследование подтвердило метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов при карциноме орофарингеальной области, что соответствовало результатам, основанным на данных МСКТ. Чувствительность МСКТ в выявлении поражения лимфатических узлов при раке полости рта и/или ротоглотки составила 81,6%, специфичность – 93,6%, точности – 87,5%, ПЦПР – 93,0% и ПЦОР – 83,0%.

Сравнительный анализ МР-томографических измерений новообразований орофарингеальной зоны в процессе противоопухолевой терапии продемонстрировал высокую степень корреляции с патоморфологическими данными. В 53 наблюдениях (55,2%) расхождение между размерами опухоли, определенными при МРТ на третьей стадии исследования, и результатами патоморфологического исследования не превышало 5 мм. Более того, в 73 случаях (76%) эта разница составила менее 10 мм. Коэффициент соотношения субъективной клинической ремиссии и патологической клинической ремиссии (сCR/pCR) достиг 0,9 и был выше, чем у МСКТ, что указывает на высокую чувствительность МРТ в определении полного медикаментозного патоморфоза.

По данным МРТ полости рта и ротоглотки средний размер опухоли до начала лечения составил 33,7 мм. Размеры опухоли различались по данным МРТ до начала лечения ($33,7\pm 8,8$) и данными МРТ после 3-х курсов химиотерапии и результатами гистологического исследования ($15,1\pm 8,4$ vs. $14,7\pm 7,1$, $p<0.001$). По результатам МРТ диагностировано уменьшение объема новообразования в 1,7 раза, что подтверждает терапевтическую эффективность проведенной неoadьювантной полихимиотерапии. Анализ диагностической значимости МРТ-исследования выявил следующие показатели: чувствительность метода составила 90,0%, специфичность – 97,3%, а точность – 93,8%. Предсказательная ценность

положительного результата оказалась равной 90,0 %, а прогностическая ценность отрицательного результата – 97,3%.

По результатам послеоперационного гистологического исследования метастатическое поражение лимфатических узлов подтвердилось у 49 пациентов (51%), в то время как при МРТ-исследования удалось выявить метастазы у 45 пациентов (46,8%). Чувствительность МРТ в выявлении поражения лимфатических узлов при ЗНО полости рта и ротоглотки составила 91,8%, специфичность – 93,6%, точности – 92,7%, ПЦПР – 93,7% и ПЦОР – 91,6%. Эти результаты свидетельствуют о высокой эффективности МРТ в диагностике распространения опухоли на лимфатические узлы.

Необходимо подчеркнуть, что МРТ с контрастированием полости рта и ротоглотки является наиболее точным методом для визуализации пораженных опухолью тканей, а также при выявлении метастатического поражения лимфатических узлов и превосходит результаты МСКТ с контрастированием.

Характерным признаком для плоскоклеточной карциномы ротоглотки на поздних стадиях являлось распространение опухолевого процесса в область задней трети языка. Также при раке дна полости рта были выявлены инфильтративные изменения в скелетных и собственных мышцах языка. При локализации рака в области альвеолярных отростков чаще всего наблюдалась инвазия в челюсть. Все изменения, связанные с вовлечением анатомических структур, были обнаружены в 15,6% (n=15) случаях, по данным МСКТ исследования и в 16,6% (n=16) по данным МРТ.

Эффективность МСКТ в диагностике вовлеченности языка в онкологический процесс при раке ротоглотки и полости рта составила: чувствительность – 85,7%, специфичность – 94,4%, точность – 90,0%, прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) – 50,0% и прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) – 98,8%. При инвазии в челюсть, в частности, при раке слизистой оболочки альвеолярных отростков, эффективность МСКТ составила: чувствительность – 90,0%, специфичность – 98,8%, точность – 94,4%, ПЦПР – 90,0% и ПЦОР – 98,8%.

Эффективность МРТ в диагностике вовлеченности языка в онкологический процесс при раке ротоглотки и полости рта составила: чувствительность – 99,9%, специфичность – 98,9%, точность – 99,4%, прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) – 85,7% и прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) – 99,9%. При инвазии в челюсть эффективность МРТ составила: чувствительность – 90,0%, специфичность – 90,7%, точность – 90,3%, ПЦПР – 52,9% и ПЦОР – 98,7%.

По данным литературы исследователи отмечают, что при определении наличия и при оценке степени инвазии нижней челюсти при плоскоклеточном раке полости рта не рекомендуется проводить исследования с помощью МРТ, ввиду того, что по специфичности МСКТ значительно превосходит МРТ, что можно объяснить наличием перитуморального отека на фоне злокачественного процесса при МРТ-исследованиях и как следствие, МРТ переоценивает глубину инвазии в кость [109]. В нашем исследовании, при оценке эффективности неоадьювантной химиотерапии, МРТ хоть и обладало меньшей чувствительностью и специфичностью, по сравнению с МСКТ с контрастированием, тем не менее, разница в данных была незначительной и клинически незначимой, поскольку, при наличии подозрения на поражение кости или прорастании ее на поздних стадиях опухолевого процесса, будет показана и проведена остеотомия.

В рамках третьего этапа нашего исследования проводилась оценка взаимосвязи между полным клиническим исчезновением заболевания (сCR), которое было выявлено через комплексный клинический анализ (оценка посредством осмотра, использование МСКТ и МРТ с использованием контрастного вещества), и полной патологической регрессией (pCR), подтвержденной гистологическим исследованием. Для этого использовались вероятностные коэффициенты предсказания (сCR/pCR).

Согласно результатам, наиболее высокий коэффициент прогнозирования (сCR/pCR) был зафиксирован при использовании МРТ орофарингеальной зоны с контрастированием и составил 0,90. Данные МСКТ этой же зоны с контрастированием также показали высокую предсказательную вероятность с

коэффициентом 0,81. Минимальный показатель был отмечен при проведении клинического осмотра, где коэффициент составил 0,67.

Исследование подтвердило эффективность прогнозирования полного терапевтического патоморфоза у пациентов с карциномой ротовой полости и/или ротоглотки после применения неoadъювантной терапии при применении МРТ орофарингеальной зоны с контрастированием. Изменения измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) при МР-исследовании продемонстрировали четкую корреляцию с эффективностью лечения. У пациентов с полным патоморфозом наблюдалось повышение значений ИКД, тогда как у пациентов с неполным ответом на терапию отмечалось его снижение. Статистически значимая прогностическая ценность ИКД ($p < 0,005$) была наиболее выражена при оценке динамики на третьем этапе наблюдения ($p < 0,005$).

Согласно научным исследованиям, эффективность лечебной терапии можно оценить по нескольким ранним признакам. К ним относятся: повышение показателей ИКД с одновременным понижением интенсивности сигнала при диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии. Также значимыми признаками являются изменения на клеточном уровне, проявляющиеся в уменьшении плотности клеток и увеличении межклеточного пространства. Данные параметры можно рассматривать как прогностические маркеры результативности химиотерапии у онкологических больных с поражением орофарингеальной области [3,65].

В результате проведенного исследования было установлено достоверное повышение показателей ИКД у пациентов с выраженным ответом опухоли (степени III и IV согласно классификации Лушников Е.Ф., 1977) после завершения ХТ, что составило 0,0013250 vs. 0,0011700 ($p = 0.001$).

Коэффициент вероятности cCR/pCR, полученный на ДВ-МРТ в ходе третьего этапа исследования, был равен 0,7. Это указывает на то, что диагностическая ценность данного метода для определения полного ответа на неoadъювантную химиотерапию превосходит точность клинической оценки, которая составила 0,67. Однако данный показатель все же уступил результатам, достигнутым с помощью

компьютерной томографии (0,81) и МРТ с использованием контрастного вещества (0,90).

При МРТ исследовании полости рта и ротоглотки с контрастированием был определен коэффициент диффузии (ИКД) у всей когорты пациентов (n=96) на каждом этапе диагностического обследования. Количественный анализ показал следующую динамику средних значений ИКД: исходный уровень составил $0,001268 \text{ мм}^2/\text{с}$ ($1,2 \times 10^3 \text{ мм}^2/\text{с}$), при промежуточной оценке - $0,001133 \text{ мм}^2/\text{с}$ ($1,1 \times 10^3 \text{ мм}^2/\text{с}$), на заключительном этапе - $0,001306 \text{ мм}^2/\text{с}$ ($1,3 \times 10^3 \text{ мм}^2/\text{с}$).

По завершении лечения среднее значение ИКД оказалось статистически выше у пациентов, у которых наблюдался положительный лечебный патоморфоз ($0,0013250$ против $0,0011700$, $p < 0.001$).

У пациентов с выраженным лечебным патоморфозом среднее значение ИКД возросло по сравнению с показателями до лечения, после 2-го и 3-го курсов химиотерапии, тогда как у пациентов с низким уровнем патоморфологического ответа среднее значение ИКД снизилось ($p < 0.003$).

Наблюдаемое у пациентов с полной регрессией качественное изменение коэффициента диффузии (ИКД), проявляющееся в начале повышением на промежуточной фазе и затем снижением на заключительном этапе лечения, может отражать последовательность процессов в опухоли во время проведения неoadьювантной полихимиотерапии. Эта последовательность включает в себя первичные некротические изменения с последующей организацией и замещением фиброзной тканью. Прогностическая ценность МРТ в режиме DWI с построением карт ИКД оказалась достоверно выше у пациентов с его выраженной динамикой после проведения 3 курсов неoadьювантной химиотерапии (3 этап), ($p < 0.05$).

Таким образом, исследование показало, что МРТ обладает преимуществами перед МСКТ в оценке результатов неoadьювантной химиотерапии при диагностировании злокачественных новообразований ротовой полости и ротоглотки. Повышенная чувствительность МРТ способствует более точному определению размеров опухоли, что дает возможность более детальной визуализации изменений в тканях, что важно для оценки степени лечебного

патоморфоза. МРТ выявляет минимальные изменения в опухолевой ткани, позволяя определить регрессию опухоли, наличие или отсутствие метастазов в лимфатических узлах, а также рецидивы заболевания. С другой стороны, МСКТ оказывается менее эффективной в оценке степени лечебного патоморфоза и остаточных клеток рака, но более специфична в определении распространенности опухолевого процесса на этапе проведения неoadъювантной химиотерапии. Это может быть связано с наличием цитотоксического отека, вызванного химиотерапией, который уменьшает специфичность МРТ, что приводит к увеличению количества ложноположительных результатов при оценке мягкотканых структур и малых новообразований на фоне воспаления. Наши патоморфологические исследования подтверждают, 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) рекомендуется проводить для оценки полного лечебного патоморфоза, поскольку обнаружена корреляция между pCR и повышением индекса коэффициента диффузии (ИКД).

Комбинирование МРТ-DWI и МСКТ в оротарингеальной области увеличивает точность мультимодальной оценки рака полости рта и/или ротоглотки, позволяя точно визуализировать костные структуры с использованием МСКТ и мягкие ткани с помощью МРТ, что имеет важное значение и существенно облегчает работу диагностов и онкологов в точной диагностике и планировании тактики лечения.

Таким образом, по результатам проведенного исследования был разработан комплексный клиничко-лучевой алгоритм обследования рака полости рта и ротоглотки.

В случаях, когда возникают основания подозревать развитие злокачественных новообразований полости рта или ротоглотки, всем пациентам рекомендуется проводить МРТ и МСКТ с контрастированием. При подтверждении диагноза и планировании проведения неoadъювантной химиотерапии с последующим хирургическим вмешательством рекомендуется проводить МРТ и

МСКТ исследование перед началом неoadьювантного противоопухолевого лечения (не более чем за 1 месяц), после 2-го курса ХТ (через 7-14 дней), а также по окончании 3-го курса (в течении 10-20 дней), при отсутствии эффекта следует изменить тактику лечения, в случае наличия эффекта по 2-го курса ХТ необходимо продолжить лечение и провести 3-й курс ХТ. В зависимости от установленной клинической стадии лечебного патоморфоза по классификации RECIST 1.1. При полном регрессе опухоли проводится робот-ассистированная операция, при частичном регрессе, стабилизации или прогрессировании процесса, объем операции может варьироваться от эндоскопической операции до открытой и паллиативной операций. В дальнейшем при стадировании процесса по данным гистологического исследования предполагается, что при подтверждении наличия опухолевого процесса, при клинической необходимости провести дополнительные курсы ХТ. При отсутствии опухоли следует проводить мониторинг в несколько этапов: через месяц после хирургического вмешательства для контроля лечения с помощью МРТ. В случаях, когда опухоль не обнаружена, через три месяца после осмотра рекомендуется выполнить повторное МРТ-исследование. Если при этом рецидив заболевания не выявляется, следует осуществлять последующие МР-исследования через 3, 6 и 12 месяцев после оперативного вмешательства.

Окончание постоперационного периода наблюдения пациентов завершается при отсутствии как клинических, так и лучевых признаков карциномы в орофарингеальной зоне (Рисунок 34).

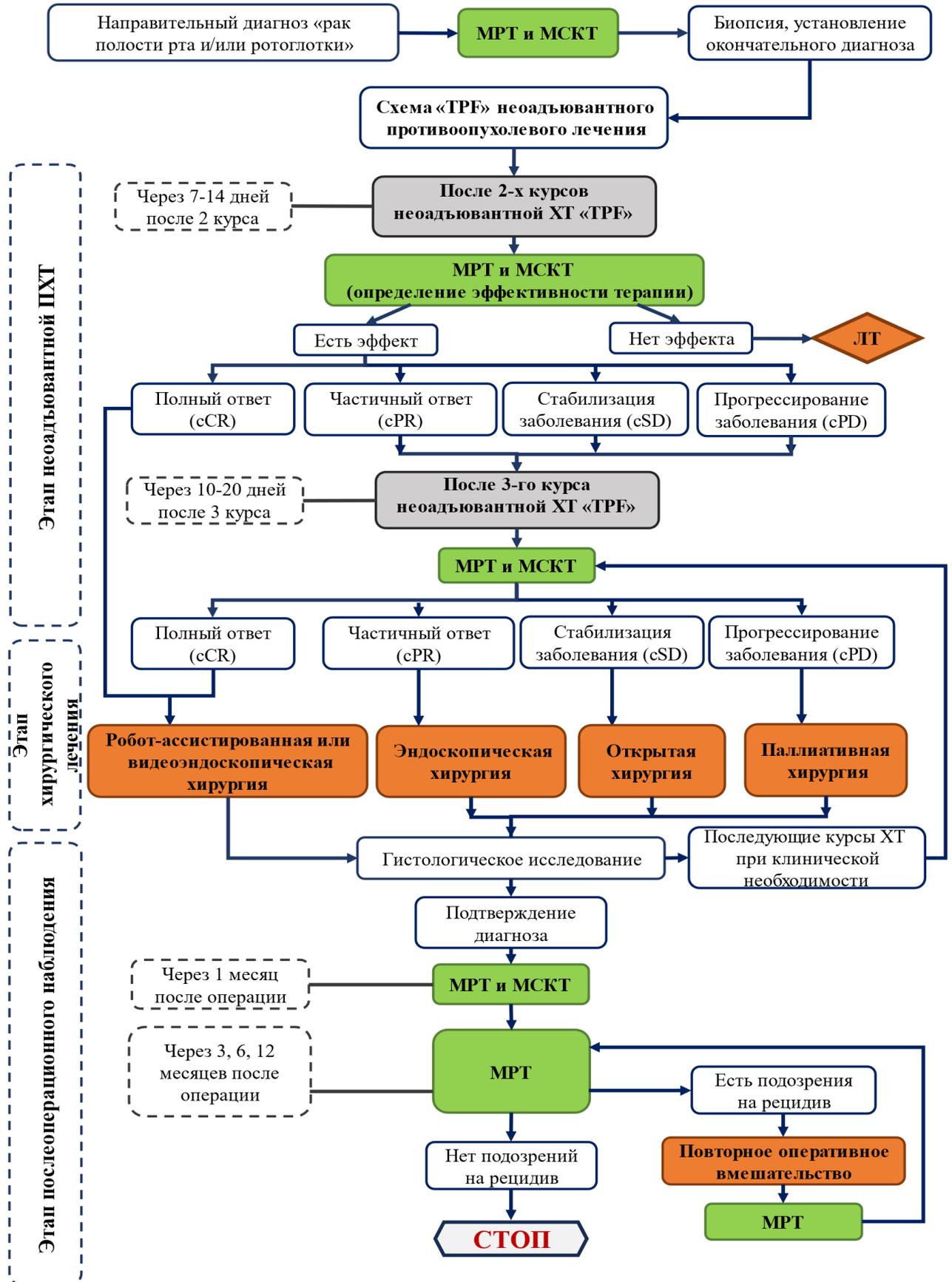


Рисунок 34 – Алгоритм клинично-лучевого обследования пациентов с опухолями полости рта и ротоглотки

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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Абс. – абсолютное число

ВИ – взвешенное изображение

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВПЧ – вирусы папилломы человека

Гц – герц

ДВ-МРТ – диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография

ДИ – доверительный интервал

ЗНО – злокачественное новообразование

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

ИКД – измеряемый коэффициент диффузии

ИмП – импульсная последовательность

ИО – истинно отрицательное

ИП – истинно положительное

КВ – контрастное вещество

ЛО – ложноотрицательное

ЛП – ложноположительное

ЛУ – лимфатический узел

МПР – мультипланарная реконструкция

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НАПХТ – неoadъювантная полихимиотерапия

Отн. – относительный показатель

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата

ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата

ПХТ – полихимиотерапия

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией

РФП – радиофармпрепарат

СЛП – степень лечебного патоморфоза

УЗИ – ультразвуковое исследование

Т – тесла

ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия

ADC – apparent diffusion coefficient (ИКД)

Ах – axial (аксиальный срез)

cCR – clinical complete response (клинический полный ответ)

Cor – coronal (корональный срез)

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)

ERCC1 – excision repair cross-complementing (кросс-комплементация эксцизионной репарации)

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group (оценка общего состояния больного с использованием шкалы)

HBV – hepatitis B virus (вирус гепатита В)

HCV – hepatitis C virus (вирус гепатита С)

HU – Hounsfield Units (шкала Хаунсфилда)

N – абсолютное количество

pCR – pathological complete response (патоморфологический полный ответ)

pPD – pathological progressive disease (патоморфологический продолженный рост)

pPR – pathological partial response (патоморфологический частичный ответ)

PROPELLER/ BLADE – periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction (реконструкция артефактов движений пациента, потока и магнитной восприимчивости)

pSD – pathological stable disease (отсутствие патоморфологического ответа/ стабилизация)

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

Sag – sagittal (сагиттальный срез)

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

TPF2 – cisplatin and 5-fluorouracil plus docetaxel

Tra – transverse (аксиальный срез)

TSE – turbo spin echo (турбо спин-эхо)

18F-ФДГ – 18-фтор-деоксиглюкоза

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Васильев, А. Ю. Сравнительный анализ возможностей мультиспиральной компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии в диагностике опухолей полости рта и ротоглотки. / А. Ю. Васильев, Т. К. Дудицкая, Ю. В. Викулова // Радиология практика. – 2013. – № 1. С. 4-10.
2. Викулова, Ю.В. Томографические технологии в диагностике злокачественных опухолей полости рта и ротоглотки. Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13 – Н. Новгород.; – 2013. – 133 с.
3. 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):103-110.
4. Возможности мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике рака ротовой полости и языка / Р. А. Щетинин, А. Л. Юдин, Е. А. Юматова, Н. И. Афанасьева // Медицинская визуализация. – 2016. – № 6. – С. 33-40.
5. Возможности МСКТ и МРТ в диагностике рака полости рта и орофарингеальной области / Т. В. Остринская, А. М. Жуманкулов, Н. А. Добромыслова [и др.] // Российская оториноларингология. – 2014. – Т 2. – №69. – С. 53-59.
6. Возможности терапии плоскоклеточного рака головы и шеи в зависимости от молекулярных особенностей опухоли (обзор литературы) / А.И. Стукань, Р.А. Мурашко, В.Н. Бодня [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2017. – №. 3. – С. 66-73.
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. – Т. 12, № 3. – С. 63–69.

8. Гельфанд, И.М. Тактика лечения локализованных форм рака слизистой оболочки полости рта / И.М. Гельфанд, И.С. Романов, Д.Б. Удинцов // Опухоли головы и шеи. – 2016. – Т. 6. – №1. – С.43-45.
9. Давыдов, М.И. Статистика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в 2007 году / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2009. – Т.20. – № 3 (77). Приложение 1. – С. 8-138.
10. Диагностика опухолевой патологии языка и дна полости рта с использованием малоинвазивных и ультразвуковых методик / А.И. Соловьев, Л.А. Митина, С.О. Степанов [и др.] // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2018. – Т. 2. – №. 1 (20). – С. 90-91.
11. Диагностическая эффективность мультidetекторной компьютерной томографии у пациентов, страдающих раком языка. / В.Е. Синицын, В.С. Петровичев, П.В. Васильев [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2014. – № 4. – С. 20-25.
12. Евдокимов, Б. С. Комплексная лучевая диагностика новообразований орофарингеальной зоны / Б. С. Евдокимов, А. В. Брюханов, И. В. Вихлянов // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2012. – № 2. – С. 24-28.
13. Зиматкин, С. Гистология, цитология и эмбриология. Атлас учебных препаратов / Histology, Cytology, Embriology. Atlas of practice preparations. – Litres, 2018.
14. Злокачественные опухоли челюстно-лицевой области. / И.М. Федяев, И.М. Байриков, Л.П. Белова, Т.В. Шувалова // – М. – 2000. Медицинская книга, Н. Новгород: Изд-во НГМД, – С. 71-74.
15. Игнатова, А.В. Прогностическое значение биомаркеров при плоскоклеточном раке полости рта. Обзор литературы / А.В. Игнатова, А.М. Мудунов, М.Н. Нариманов // Опухоли головы и шеи. – 2014. – №. 4. – С. 28-33.
16. Использование однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc -МИБИ и ^{199}Tl -хлоридом в диагностике и оценке эффективности химиотерапии первичных и рецидивных опухолей гортани и гортаноглотки / Р.В.

Зельчан, В.И. Чернов, А.А. Медведева [и др.] // Евразийский онкологический журнал. – 2016. – Т. 4. – №. 1. – С. 9-16.

17. Комплексная лучевая диагностика у пациентов с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) / В.И. Польшина, И.В. Решетов, Н.С. Серова [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2021. – Т. 11. – №. 1. – С. 88-102.

18. Костина, И.Н. Структура, локализация опухолевых и опухолеподобных заболеваний полости рта / И.Н. Костина // Проблемы стоматологии. – 2014. – №4. – С. 33-39.

19. Лучевая диагностика рака языка. / В.С. Петровичев, П.В. Васильев, Е.А. Мершина, В.Е. Сеницын // Лучевая диагностика и терапия. –2013. – №2. – 4. – С. 34-37.

20. Любаев, В. Л. Тактика хирургического вмешательства на регионарных зонах при местнораспространенном раке слизистой оболочки полости рта и ротоглотки с регионарными метастазами // Стоматология. — 1988. — №2. — С. 43—45.

21. МСКТ диагностика амелобластомы нижней челюсти на до-и послеоперационных этапах лечения (многолетнее наблюдение) / Н.С. Серова, А.А. Бабкова, Е.С. Пшеничникова [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2020. – Т. 10. – №. 3. – С. 135-142.

22. 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.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики – 2023. – Т. 13. – №. 1. – С. 30-37.

23. Некоторые молекулярно-биологические маркеры (P53, KI-67, CD34) при раке органов полости рта / П.В. Светицкий, И.А. Новикова, Г.П. Нистратов, [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2-1. – С. 34.

24. Оценка информативности лучевых методов исследования при лечении опухолей головы и шеи с использованием неoadьювантной химиотерапии / И. В. Решетов, В. Д. Володина, Н. С. Серова, Ю. С. Романко // Head and Neck/Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации

- Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи. – 2023. – Т. 11, № 2. – С. 75-80.
25. Перфузионная КТ: исследование мозговой гемодинамики в норме. / И.Н. Пронин, Л.М. Фадеева, Н.Е. Захарова [и др.] // Медицинская визуализация. – 2007. – № 3. – С. 8-12.
26. Петровичев, В.С. Мультирядная компьютерная томография в диагностике и оценке результатов лечения рака языка. Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13. – М.; – 2014. – 126 с.
27. Письменный, И.В. Рак языка: хирургическое лечение / И.В. Письменный // Известия Самарского научного центра РАН. – 2015. – Т. 17. – №2(3). – С. 633-637.
28. Практические рекомендации по общим принципам проведения противоопухолевой лекарственной терапии / А.А. Трякин, Н.С. Бесова, Н.М. Волков // Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 11. – №. 3S2-1. – С. 23-35.
29. Предиктивное значение маркеров клеточного цикла при раке слизистой оболочки полости рта / Р.К. Дибиров, А.И. Яременко, Н.Н. Хромов-Борисов [и др.] // Ученые записки СПбГМУ им. ИП Павлова. – 2014. – Т. 21. – №. 1. – С. 33-36.
30. Применение магнитно-резонансной томографии и мультиспиральной компьютерной томографии для уточнения клинической стадии опухолевого процесса полости рта и ротоглотки. / Т. В. Остринская, А. М. Жуманкулов, Н. А. Добромыслова [и др.] // Радиология — практика. – 2014. – № 5. 47. – С. 44-52.
31. Прогностическая роль лабораторных и иммуногистохимических маркеров в рецидивировании плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта / С.И. Кутукова, Г.М. Манихас, А.И. Яременко [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2014. – №. 3. – С. 47-50.
32. Прогностическая роль лабораторных и иммуногистохимических маркеров в рецидивировании плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта / С.И. Кутукова, Г.М. Манихас, А.И. Яременко [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2014. – №3. – С.47-50.

33. Рецидивы рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки: клиника, диагностика, лечение / И.А. Задеренко, С.Б. Алиева, А.Ю. Дробышев [и др.] // Клиницист. – 2013. – №1. – С. 48-54.
34. Сложный клинический случай диагностики рака гортани / Д.В. Гаврилюк, М.В. Авдеенко, Р.А. Зуков [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2016. – Т. 15. – №. 5. – С. 99-103.
35. Стукань, А.И. Клиническая значимость P16-позитивного статуса и высокой пролиферативной активности у пациентов с орофарингеальной плоскоклеточной карциномой / А.И. Стукань, В.А. Порханов, В.Н. Бодня // Сибирский онкологический журнал. – 2020. – Т. 19. – №. 2. – С. 41-48.
36. Татчихин, В. В. Функциональные результаты эндооральных резекций при раке языка и слизистой оболочки дна полости рта / В. В. Татчихин, В. В. Аничкин // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – Беларусь. –2015. – №1(13) – С.125-131.
37. Ультразвуковая диагностика опухолевого поражения языка и дна полости рта / С.О. Степанов, Л.А. Митина, В.В. Ратушная [и др.] // Онкохирургия. – 2013; – №5, – спецвыпуск №1. – С. 72-73.
38. Факторы прогноза и выбор тактики лечения при локализованном (T1) раке слизистой оболочки полости рта. / Л.П. Яковлева, М.А. Кропотов, А.М. Мудунов [и др.] // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2015. – №11-7.
39. Хирургическое лечение метастаза рака языка в сонную артерию. / Ю.В. Белов, Р.Н. Комаров, С.В. Чернявский [и др.] // Хирургия. – 2013; – №10. – С. 43-45.
40. Юдин, А. Л. Рак языка и дна полости рта: современные аспекты диагностики / А. Л. Юдин, Р. А. Щетинин, Н. И. Афанасьева // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2015. – № 5. – С. 42-48.
41. Яковлева, Л.П. Лечение рака слизистой оболочки полости рта / Л.П. Яковлева // Опухоли головы и шеи. – 2013. – №3. – С. 20-25.

42. 18-FDG PET/CT assessment of basal cell carcinoma with vismodegib / C.A. Thacker, G.J. Weiss, R. Tibes [et al.] // *Cancer medicine*. – 2012. – Vol. 1. – №. 2. – P. 230-236.
43. Accuracy of diagnosis of salivary gland tumors with the use of ultrasonography, computed tomography, and magnetic resonance imaging: a meta-analysis / Y. Liu, J. Li, Y. Tan, P. Xiong, [et al.] // *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 119(2), 238-245.
44. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. / T. Beyer, D.W. Townsend, T. Brun, [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2000. – Vol.41. – №8. – P.1369–1379.
45. A potential pitfall of MR imaging for assessing mandibular invasion of squamous cell carcinoma in the oral cavity / A. Imaizumi, N. Yoshino, I. Yamada [et al.] // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 2006. – Vol. 27. – P. 114-122.
46. Advanced clinical usefulness of ultrasonography for diseases in oral and maxillofacial regions / N. Wakasugi-Sato, M. Kodama, K. Matsuo [et. al.] // *Intern. J. Dent.* – 2010; – ID 639382. – P. 1-10.
47. Alberico, R.A. Imaging in head and neck oncology / R.A. Alberico, S.H. Husain, I. Sirotkin // *Surg. Oncol.Clin. N. Am.* – 2004. – Vol. 13. – P. 13-35.
48. Badger, D., Aygun N. Imaging of perineural spread in head and neck cancer / D. Badger, N. Aygun // *Radiologic Clinics.* – 2017. – Vol. 55. – №. 1. – P. 139-149.
49. Beil, C. M. Oral and oropharyngeal tumors / C. M. Beil, M. Keberle // *Eur. J. Radiol.* – 2008. – Vol. 66. – P. 448-459.
50. Bernstein, L. The epidemiology of AIDS-related malignancies / L. Bernstein A.S. Hamilton // *Curr. Opin. Oncol.* – 1993. – Vol. 5. – P. 822-830.
51. Boellaard, R. Need for standardization of 18F-FDG PET/CT for treatment response assessments / R. Boellaard // *Journal of Nuclear Medicine.* – 2011. – Vol. 52. – №. Supplement 2. – P. 93S-100S.
52. Bowden, L. The principle and techniques of resection of soft parts of sarcoma / L. Bowden, R.J. Booher // *Surgery.* – 1958. – Vol. 44. – P. 963-977.

53. Burden and geographic distribution of oral cavity and oropharyngeal cancers in the Russian Federation / A. Muntyanu, V. Nechaev, E. Pastukhova, J. Logan, [et al.] // *Front. Oncol.* – 2023. – Vol. 30. – №13. – P. 72-87.
54. Cabezas-Camarero, S. Neoadjuvant immunotherapy in head and neck cancer: Rationale, current evidence and future perspective / S. Cabezas-Camarero, P. Pérez-Segura // *Critical Reviews in Oncology // Hematology.* – 2022. – Vol. 169. – P. 103569.
55. Cancer statistics, 2022 / R.L. Siegel, K.D. Miller, H.E. Fuchs [et al.] // *CA: a cancer journal for clinicians.* – 2022. – Vol. 72. – №. 1.
56. Cervical lymph node metastasis: assessment of radiologic criteria / M.W. Van den Brekel, H.V. Stel, J.A. Castelijns [et al.] // *Radiology.* – 1990. – Vol. 177. – №2. – P. 379–384.
57. Cervical lymphadenopathy: ratio of long- to short-axis diameter as a predictor of malignancy. / H.J. Steinkamp, M. Cornehl, N. Hosten [et al.] // *Br J Radiol.* – 1995. – Vol. 68. № 807. – P. 266-270.
58. Characterization of bone and soft-tissue tumors with in vivo ¹H MR Spectroscopy: Initial Results / C.K. Wang, C.W. Li, T.J. Hsieh [et al.] // *Radiology.* – 2004. – Vol. 232. – P. 599-605.
59. Chemotherapy-induced tumor necrosis as a prognostic factor in localized Ewing's sarcoma of the extremities / P. Picci, T. Bohling, G. Bacci [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 15. – P.1553-1559.
60. Choi, H. Response evaluation of gastrointestinal stromal tumors / H. Choi // *The oncologist.* – 2008. – Vol. 13. – №. S2. – P. 4-7.
61. Cohen, N. Epidemiology and demographics of the head and neck cancer population / N. Cohen, S. Fedewa, A.Y. Chen // *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics.* – 2018. – Vol. 30. – №. 4. – P. 381-395.
62. Comparison of WHO, RECIST 1.1, EORTC, and PERCIST criteria in the evaluation of treatment response in malignant solid tumors / M. Aras, T.Y Erdil, F. Dane // *Nuclear medicine communications.* – 2016. – Vol. 37. – №. 1. – P. 9-15.

63. Computed tomography and ultrasonography of metastatic cervical lymphnodes in oral squamous cell carcinoma / K. Yuasa, T. Kawazu, T. Nagata [et al.] // *Ultrasound Q.* – 2010. – Vol. 26. – №1. – P. 45–51.
64. Computed tomography appearance of marked keratinization of metastatic cervical lymph nodes: a case report. / E. Nakayama, E. Ariji, M. Shinohara [et al.] // *Oral Surg. Oral Med., Oral Pathol., Oral Radiol. Endod.* – 1997. – Vol. 84. – №3. – P. 321-326.
65. Connolly, M. Diffusion-weighted imaging in head and neck cancer: technique, limitations, and applications / M. Connolly, A. Srinivasan // *Magnetic Resonance Imaging Clinics.* – 2018. – Vol. 26. – №. 1. – P. 121-133.
66. CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: a quantitative analysis correlated with FDG PET findings / H. Choi, C. Charnsangavej, S.D.C. Faria [et al.] // *American Journal of Roentgenology.* – 2004. – Vol. 183. – №. 6. – P. 1619-1628.
67. CT Mucosal Window Settings: A Novel Approach to Evaluating Early T-Stage Head and Neck Carcinoma / J.K. Hoang, C.M. Glastonbury, L.F. Chen [et al.] // *AJR.* – 2010. – Vol. 195. – P. 1002-1006.
68. CT perfusion in oncologic imaging: a useful tool? / R. García-Figueiras, V.J. Goh, A.R. [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2013. – Vol. 200. №1. – P. 8-19.
69. CT scan is a valuable tool to detect mandibular involvement in oral cancer patients / C. Naujoks, R.A. Depprich, N.R. Kubler [et al.] // *Oral Oncol.* – 2012. – Vol. 48. – №4. – P. 361-366.
70. CT versus FDG-PET/CT response evaluation in patients with metastatic colorectal cancer treated with irinotecan and cetuximab / K. Skougaard, H.H. Johannesen, D. Nielsen [et al.] // *Cancer medicine.* – 2014. – Vol. 3. – №. 5. – P. 1294-1301.
71. Curtin, H.D. Detection of perineural spread: fat suppression versus no fat suppression / H.D. Curtin // *AJNR: American Journal of Neuroradiology.* – 2004. – Vol. 25. – №. 1. – P. 1-3.
72. Depth of invasion is the most significant histological predictor of subclinical cervical lymph node metastasis in early squamous carcinomas of the oral cavity.= / S.V.

Kane, M. Gupta, A.C. Kakade [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2006. – Vol. 32. – №7. – P. 795-803.

73. Detection of head and neck squamous cell carcinoma with diffusion weighted MRI after (chemo) radiotherapy: correlation between radiologic and histopathologic findings. / V. Vandecaveye, F. De Keyzer, S. Nuyts [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2007. – Vol. 67. – №4. – P. 960-971.

74. Detection of lymph node metastases in head and neck cancer: A meta-analysis comparing US, USgFNAC, CT and MR imaging. / R.B. De Bondt, P.J. Nelemans, P.A. Hofman [et al.] // *Eur. J. Radiol.* –2007; –Vol.64. – P. 266-272.

75. Diffusion weighted imaging in predicting progression free survival in patients with squamous cell carcinomas of the head and neck treated with induction chemotherapy / S. Berrak, S. Chawla, S. Kim [et al.] // *Academic radiology.* – 2011. – Vol. 18. – №. 10. – P. 1225-1232.

76. Diffusion-Weighted Imaging (DWI) derived from PET/MRI for lymph node assessment in patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) / O. Freihat, T. Pinter, A. Kedves [et al.] // *Cancer Imaging.* – 2020. –Vol. 20. – P. 1-12.

77. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging allows monitoring of anticancer treatment effects in patients with soft-tissue sarcomas / O. Dudeck, M. Zeile, D. Pink [et al.] // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 2008. –Vol. 27, N5. – P.1109-1113.

78. Distension Technique to Improve Computed Tomographic Evaluation of Oral Cavity Lesions / G.M. Fatterpekar, B.N. Delman, M.M. Shroff [et al.] // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2003. – Vol. 129. – №2. – P. 229-232.

79. Early Detection of Oral Cancer – Guidelines for Dental Practitioners / K. H. Awan, Pati Shankargouda, S. A. Islam [et al.] // *J. of Int. Oral Health.* – 2016. – Vol. 8. – №3. – P. 399-403.

80. Enhanced neoepitope-specific immunity following neoadjuvant PD-L1 and TGF- β blockade in HPV-unrelated head and neck cancer / J.M. Redman, J. Friedman, Y. Robbins [et al.] // *The Journal of clinical investigation.* – 2023. – Vol. 132. – №. 18.

81. Evaluation of some prognostic factors in small squamous cell carcinoma of the mobile tongue: a multicenter study in Sweden. / A. Nathanson, K. Agren, A. Biorklund, [et al.] // *Head Neck*. – 1989. – Vol. 11. – №5. – P. 387-392.
82. Franceschi, S. Comparison of cancers of the oral cavity and pharynx worldwide: etiological clues / S. Franceschi, E. Bidoli, R. Herrero [et al.] // *Oral Oncol*. – 2000. – Vol. 36. – P. 106-115.
83. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors / R.L. Wahl, H. Jacene, Y. Kasamon [et al.] // *Journal of nuclear medicine*. – 2009. – Vol. 50. – №. Suppl 1. – P. 122S-150S.
84. Functional imaging of head and neck cancers / P. Emonts, P. Bourgeois, M. Lemort, P. Flamen // *Current Opinion in Oncology*. – 2009. – Vol. 21. – P. 212-217.
85. Functional imaging for radiation treatment planning, response assessment, and adaptive therapy in head and neck cancer / P. Bhatnagar, M. Subesinghe, C. Patel [et al.] // *RadioGraphics*. – 2013. – Vol. 33. – №7. – P. 1909-1929.
86. Galloway, D.A. The oncogenic potential of herpes simplex viruses: evidence for a «hit-and-run» mechanism / D.A. Galloway, J.K. Mc Dougall // *Review. Nature*. – 1983. – Vol. 302. – P. 21-24.
87. Ganly, I. Early-stage squamous cell cancer of the oral tongue –clinicopathologic features affecting outcome / I. Ganly, S. Patel, J. Shah. // *Cancer*. – 2012. – Vol. 118. – №1. – P. 101-112.
88. Gauze Padding: A Simple Technique to Delineate Small Oral Cavity Tumors. / J.K. Dillon, C.M. Glastonbury, F. Jabeen [et al.] // *Am. J. Neuroradiol*. – 2011. – Vol. 32. – №. 5. – P. 934-937.
89. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J. Ferlay, R. Siegel, M. Laversanne, [et al.]// *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249.
90. Guidi, A. Chemotherapy and immunotherapy for recurrent and metastatic head and neck cancer: a systematic review / A. Guidi, C. Codecà, D. Ferrari // *Medical Oncology*. – 2018. – Vol. 35. – №. 3. – P. 37.

91. Head and neck squamous cell carcinoma: CT perfusion can help noninvasively predict intratumoral microvessel density / L. Ash, T.N. Teknos, D. Gandhi [et al.] // *Radiology*. – 2009. – Vol. 251. – №2. – P. 422-430.
92. Henrot, P. Dynamic maneuvers in local staging of head and neck malignancies with current imaging techniques: principles and clinical applications / P. Henrot, A Blum, B. Toussaint [et al.] // *Radiographics*. – 2003. – Vol. 23. – №. 5. – P.1201-1213.
93. High-grade soft-tissue sarcomas: tumor response assessment—pilot study to assess the correlation between radiologic and pathologic response by using RECIST and Choi criteria / S. Stacchiotti, P. Collini, A. Messina [et al.] // *Radiology*. – 2009. – Vol. 251. – №. 2. – P. 447-456.
94. Høxbroe Michaelsen S, Grønhøj C, Høxbroe Michaelsen J, Friborg J, von Buchwald C. Quality of life in survivors of oropharyngeal cancer: A systematic review and meta-analysis of 1366 patients. *Eur J Cancer*. 2017 Jun;78:91-102. doi: 10.1016/j.ejca.2017.03.006. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28431302.
95. Huang, S.H. Predictive value of tumor thickness for cervical lymph-node involvement in squamous cell carcinoma of the oral cavity / S.H. Huang, D. Hwang, G. Lockwood // *Cancer*. 2009. – Vol. 115. – №7. – P. 1489-1497.
96. Human papillomavirus and Epstein-Barr virus in epithelial carcinomas of the head and neck region / S. Atula, E. Auvinen, R. Grénman [et al.] // *Anticancer. Res.* – 1997. – Vol. 17. – №6 D. – P. 4427-4434.
97. IASLC multidisciplinary recommendations for pathologic assessment of lung cancer resection specimens after neoadjuvant therapy / W.D. Travis, S. Dacic, I. Wistuba [et al.] // *Journal of Thoracic Oncology*. – 2020. – Vol. 15. – №. 5. – P. 709-740.
98. Induction chemotherapy in head and neck cancers: Results and controversies / M. Gau, A. Karabajakian, T. Reverdy [et al.] // *Oral Oncology*. – 2019. – Vol. 95. – P. 164-169.
99. Intraoral ultrasonography is useful to evaluate tumor thickness in tongue carcinoma / S. Shintani, B. Nakayama, H. Matsuura, [et al.] // *American Journal of Surgery*. – 1997. – Vol. 173. – №4. – P. 345-347.

100. Jaffe, C.C. Response assessment in clinical trials: implications for sarcoma clinical trial design / C.C. Jaffe // *The Oncologist*. – 2008. – Vol. 13. – №. S2. – P. 14-18.
101. Kim, D. Contemporary treatment of locally advanced oral cancer / D. Kim, R. Li // *Current treatment options in oncology*. – 2019. – Vol. 20. – №. 4. – P. 32.
102. Lymph node metastasis of early oral tongue cancer after interstitial radiotherapy. / H. Yamazaki, T. Inoue, K. Yoshida, [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Physm.* – 2004. – Vol. 58. – №1. – P. 139–46.
103. Mazanet, R. Sarcomas of soft tissues and bone / R. Mazanet, K. Antman // *Cancer*. – 1991. – Vol. 68. – P. 463-473.
104. Measuring response in solid tumors: comparison of RECIST and WHO response criteria / J.O. Park, S.I. Lee, S.Y. Song [et al.] // *Japanese journal of clinical oncology*. – 2003. – Vol. 33. – №. 10. – P. 533-537.
105. Meta-analysis of diffusion-weighted imaging for predicting locoregional failure of chemoradiotherapy in patients with head and neck squamous cell carcinoma / Q. Zhou, F. Zeng, Y. Ding, C. Fuller, J. Wang // *Mol Clin Oncol*. 2018 Jan;8(1):197-203.
106. Meta analysis: HPV and p16 pattern determines survival in patients with HNSCC and identifies potential new biologic subtype / A.E. Albers, X. Qian, A.M. Kaufmann [et al.] // *Scientific reports*. – 2017. – Vol. 7. – №. 1. – P. 16715.
107. Metastatic squamous cell carcinoma presenting as diffuse and punctate cervical lymph node calcifications: sonographic features and utility of sonographically guided fine-needle aspiration biopsy / L.K. Shin, N.J. Fischbein, M.J. Kaplan [et al.] // *Journal of Ultrasound in Medicine*. – 2009. – Vol. 28. – №12. – P. 1703-1707.
108. Min, S.J. Comparison of the RECIST and PERCIST criteria in solid tumors: a pooled analysis and review / S.J. Min, H. J. Jang, J.H. Kim // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7. – №. 19. – P. 27848.
109. Multi-detector row computed tomography (MDCT) and magnetic resonance imaging (MRI) in the evaluation of the mandibular invasion by squamous cell carcinomas (SCC) of the oral cavity. Correlation with pathological data. / A. Vidiri, A. Guerrisi, R. Pellini [et al.] // *J. Exp. Clin. Cancer Res*. – 2010. – Vol. 29. – №73. – P. 1-8.

110. Multiparametric functional MRI and 18 F-FDG-PET for survival prediction in patients with head and neck squamous cell carcinoma treated with (chemo) radiation / R.M. Martens, T. Koopman, C. Lavini [et al.] // *European Radiology*. – 2021. – Vol. 31. – P. 616-628.
111. Neoadjuvant chemoimmunotherapy for the treatment of locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: a single-arm phase 2 clinical trial / Z. Zhang, B. Wu, G. Peng [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2022. – Vol. 28. – №. 15. – P. 3268-3276.
112. Neoadjuvant immunoradiotherapy results in high rate of complete pathological response and clinical to pathological downstaging in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma / R. Leidner, M. Crittenden, K. Young [et al.] // *Journal for immunotherapy of cancer*. – 2021. – Vol. 9. – №. 5.
113. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) / E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts [et al.] // *European journal of cancer*. – 2009. – Vol. 45. – №. 2. – P. 228-247.
114. PET/CT evaluation of response to chemotherapy in non-small cell lung cancer: PET response criteria in solid tumors (PERCIST) versus response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) / Q. Ding, X. Cheng, L. Yang [et al.] // *Journal of thoracic disease*. – 2014. – Vol. 6. – №. 6. – P. 677.
115. Predictive markers for late cervical metastasis in stage I and II invasive squamous cell carcinoma of the oral tongue / S.C. Lim, S. Zhang, G. Ishii [et al.] // *Clin. Cancer Res*. – 2004. – Vol. 10. – P. 166-172.
116. Preoperative cervical lymph node size evaluation in patients with malignant head/neck tumors: comparison between ultrasound and computer tomography. / B. Hohlweg-Majert, M.C. Metzger, P.J. Voss, [et al.] // *J. Cancer Res. Clin. Oncol*. – 2009; – №135. – P. 753-759.
117. Preoperative measurement of tumor thickness of oral tongue carcinoma with intraoral ultrasonography / A. P. Yuen, R. W. Ng, P. K. Lam [et al.] // *Head and Neck*. – 2008. – Vol. 30. – №2. – P. 230–234.

118. Preradiotherapy computed tomography as a predictor of local control in supraglottic carcinoma / A.A. Mancuso, S.K. Mukherji, I. Schmalfluss [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 17. – №2. – P. 631-637.
119. Pretreatment intra-voxel incoherent motion diffusion-weighted imaging (IVIM-DWI) in predicting induction chemotherapy response in locally advanced hypopharyngeal carcinoma / W. Guo, D. Luo, M. Lin [et al.] // *Medicine.* – 2016. – Vol. 95. – №. 10. – P. e3039.
120. Priante, A.V.M. Segundo tumor primário em pacientes com câncer de vias aerodigestivas superiores / A.V.M. Priante, A.L. Carvalho, L.P. Kowalski // *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology.* – 2010. – Vol. 76. – P. 251-256.
121. Prognostic impact of initial maximum standardized uptake value of 18F-FDG PET/CT on treatment response in patients with metastatic lung adenocarcinoma treated with erlotinib / T. Kus, G. Aktas, A. Sevinc [et al.] // *OncoTargets and therapy.* – 2015. – P. 3749-3756.
122. Reporting results of cancer treatment / A. B. Miller, B.F. Hoogstraten, M.F. Staquet // *Cancer.* – 1981. – Vol. 47. – №. 1. – P. 207-214.
123. Response evaluation of cervical lymph nodes after chemoradiation in patients with head and neck cancer-does additional [18F] FDG-PET-CT help? / D. Dejaco, C. Uprimny, G. Widmann [et al.] // *Cancer Imaging.* – 2020. – Vol. 20. – P. 1-11.
124. Revisiting the concept of neoadjuvant and induction therapy in head and neck cancer with the advent of immunotherapy / D. Smussi, D. Mattavelli, A. Paderno [et al.] // *Cancer Treatment Reviews.* – 2023. – P. 102644.
125. Risk factors for cancer of the tongue and the mouth. / S. Franceschi, S. Barra, C. La Vecchia [et al.] // *Cancer.* – 1992. – Vol. 70. – P. 2227-2233.
126. Rumboldt, Z. Imaging of oral cavity cancer / Z. Rumboldt, T.A. Day, M. Michel // *Oral oncology.* – 2006. – Vol. 42. – №. 9. – P. 854-865.
127. Rutkowski, T. The role of tumor volume in radiotherapy of patients with head and neck cancer. / T. Rutkowski // *Oncology.* – 2014. – Vol. 9. – №23. – P. 1-9.
128. Saba, L. Multi-Detector CT imaging: principles, head, neck, and vascular systems. / L. Saba, S. Jasjit Suri. (edited by). // USA. Florida. CRC Press. – 2014. – P.160-172.

129. Siegel, R. Cancer statistics, 2014 / R. Siegel, J. Ma, Z. Zou // *CA: a cancer journal for clinicians*. – 2014. – Vol. 64. – №. 1.
130. Singer, S. New diagnostic modalities in soft tissue sarcoma / S. Singer // *Semin. Surg. Oncol.* – 1999. – Vol. 17. – P. 11-22.
131. Smoking, gender, and age as risk factors for site-specific intraoral squamous cell carcinoma. A case-series analysis / A. Barasch, D.E. Morse, D.J. Krutchkoff, E. Eisenberg // *Cancer*. – 1994. – Vol. 73. – P. 509-513.
132. Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck: a population-based case-referent study in Sweden / F. Lewin, S.E. Norell, H. Johansson [et. al.] // *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. – 1998. – Vol. 82. – №. 7. – P. 1367-1375.
133. Som, P.M. Head and neck imaging. / P.M. Som, H.D. Curtin // *Mosby-Year Book*, – 2003. – Vol. 2. – P.1361-1374.
134. Staging of the neck in patients with oral cavity squamous cell carcinoma: a prospective comparison of PET, ultrasound, CT and MRI / T. Stuckensen, A. F. Kovács, S. Adams [et al.] // *J. Craniomaxillofac Surg.* – 2000. – Vol. 28. – №6. – P. 319–324.
135. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging / M.B. Amin, F.L. Greene, S.B. Edge [et al.] // *CA: a cancer journal for clinicians*. – 2017. – Vol. 67. – №. 2. – P. 93-99.
136. The outcome of advanced soft tissue sarcoma patients with complete tumour regression after either chemotherapy alone or chemotherapy plus surgery. The Scandinavian Sarcoma Group experience / T. Wiklund, G. Saeter, H. Strander [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 1997. – Vol. 33. – №. 3. – P. 357-361.
137. Tobacco (kretek) smoking, betel quid chewing and risk of oral cancer in a selected Jakarta population / R. Amtha, I.A. Razak., B. Basuki [et al.] // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2014. – Vol.15. – №20. – P.8673-8681.
138. Treatment of inoperable elderly head and neck cancer patients / J. Guigay, H. Le Caer, C. Ortholan [et al.] // *Current opinion in oncology*. – 2019. – Vol. 31. – №. 3. – P. 152-159.

139. Treatment-induced pathologic necrosis: a predictor of local recurrence and survival in patients receiving neoadjuvant therapy for high-grade extremity soft tissue sarcomas / F.C. Eilber, G. Rosen, J. Eckardt [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 19, N 13. – P.3203–3209.
140. Tumor thickness and paralingual distance of coronal MR imaging predicts cervical node metastases in oral tongue carcinoma / M. Okura, S. Iida, T. Aikawa [et al.] // *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* – 2008. – Vol. 29. – №1. – P. 45-50.
141. Tumor thickness as a predictor of neck node metastasis at presentation in early T stage squamous cell carcinoma of oral tongue. / A. Jamshed, R. Hussain, M. Azam [et al.] // *J. of Clin. Oncol. (Meeting Abstracts).* – 2006. – Vol. 24. – P. 18S.
142. Tumor thickness as predictor of prognosis in carcinoma of tongue / Nair Sudhir, Kumar Shiv, Nair Deepa [et al.] // *Oral Oncol.* –2013. – Vol. 49. – Supp. 1. – P. S11-S12.
143. Tumor volume as a prognostic factor in oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with primary radiotherapy. / M.J. Been, J. Watkins, R.M. Manz [et al.] // *Laryngoscope.* – 2008. – Vol. 118. – №8. – P. 1377-1382.
144. Tumors of the oral cavity: the usefulness of dynamic CT / M. Crespo Martínez, M. Navarro Navarro, C. Castro [et al.] // *Radiologia.* – 2008. – Vol. 50. – №6. – P. 509-516.
145. Utility of preoperative imaging diagnosis for a malignant tumor of the mandible: a malignant tumor of the mandible is difficult to discriminate from bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw / T. Kamio, A. Imaizumi, K. Nishikawa, [et al.] // *Oral Radiol* 30, P 236–242 (2014).
146. Utility of response assessment PET-CT to predict residual disease in neck nodes: A comparison with the Histopathology / K.S. Fatehi, S.Thiagarajan, H. Dhar [et al.] // *Auris Nasus Larynx.* – 2019. – Vol. 46. – №. 4. – P. 599-604.
147. Van den Brekel, M.W. Lymph node metastases: CT and MRI. / M.W. Van den Brekel // *Eur. J. Radiol.* – 2000. – Vol. 33. – №3. – P. 230-238.
148. Weissman, J.L. “Puffed-cheek” CT improves evaluation of the oral cavity / J.L Weissman, R.L. Carrau // *Am. J. Neuroradiol.* – 2001. – Vol. 22. – №. 4. – P. 741-744.

149. Westra, W.H. The changing face of head and neck cancer in the 21st century: the impact of HPV on the epidemiology and pathology of oral cancer / W.H. Westra // Head and Neck Pathol. – 2009. – Vol. 3. – №1. – P.78-81.