



Специальная сессия под редакцией профессора Н.В. Нуднова
Special session edited by professor N.V. Nudnov

ISSN 1607-0763 (Print); ISSN 2408-9516 (Online)
<https://doi.org/10.24835/1607-0763-1182>

Количественные характеристики лучевого повреждения легочной ткани у онкологических пациентов при лучевой терапии на основании данных РКТ

© Леденев В.В.^{2*}, Солодкий В.А.¹, Нуднов Н.В.¹, Сотников В.М.¹

¹ ФГБУ “Российский научный центр рентгенодиагностики” Минздрава России; 117997 Москва, ул. Профсоюзная, д. 86, Российская Федерация

² ФГКУ “Центральный клинический военный госпиталь”, 123182 Москва, ул. Щукинская, д. 20, Российская Федерация

Цель исследования: сопоставление величины изменения плотности легочной ткани и объемов этих изменений после лучевой терапии (ЛТ) с течением времени на основании данных, получаемых с помощью разработанной нами новой методики количественного анализа и при обычной визуальной оценке данных РКТ.

Материал и методы. Использовались данные динамического наблюдения 90 пациентов, которым была проведена ЛТ по поводу опухолей торакальной локализации за период с 2014 по 2021 г. в ФГБУ “Российский научный центр рентгенодиагностики”. У всех этих пациентов имелись РКТ-исследования, выполненные до и после ЛТ. Контрольные исследования выполнялись через 1–237 сут после ЛТ (средний интервал контроля $96 \pm 64,3$ сут). Всего было проанализировано 238 РКТ-исследований со средним количеством РКТ-исследований на одного пациента 2,6. Среди отобранных пациентов было 36 (40,0%) мужчин и 54 (60,0%) женщины в возрасте от 23 до 86 лет (средний возраст $51,9 \pm 15,6$ года).

Результаты. Предлагаемая методика количественного анализа данных РКТ выявляет увеличение плотности облученных участков легкого начиная с величины от 20 НУ и объема от 3,2% для раннего периода (15–35 сут) после окончания ЛТ. Начиная с 25-х по 50-е сутки после окончания ЛТ количественный анализ позволяет выявить первичные изменения в легочной ткани, в том числе и не определяемые визуально по сравнению с исходной плотностью от 20 до 80 НУ, и предположить дальнейшую динамику этих изменений в зависимости от методики проведенной ЛТ. С 50-х по 80-е сутки количественный анализ выявляет реальный объем лучевого пневмонита за счет учета невидимых при визуальном анализе изменений плотности легочной ткани, облученной в дозе от 20 до 30 Гр. С 80-х по 120-е сутки – позволяет оценить наличие и динамику изменений в легочной ткани, облученной в дозе более 30–35 Гр. Начиная со 120-х суток и далее количественный анализ РКТ данных, как и визуальная оценка, выявляет формирование стойкого постлучевого пневмофиброза в участках легких, облученных в дозе более 30–35 Гр. На основе полученных количественных данных о лучевом повреждении легочной ткани была рассчитана математическая закономерность развития этого процесса с учетом временного и дозовых факторов.

Заключение. Количественная оценка изменения плотности легких по данным РКТ в динамике по разработанной нами методике является радиомическим показателем их лучевого повреждения при терапевтическом облучении онкологических пациентов, который в сочетании с представленной математической моделью может быть использован в диагностических целях для количественной оценки степени тяжести и прогнозирования динамики лучевого повреждения легких в целом, а также выявления индивидуальной радиочувствительности.

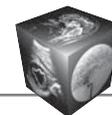
Полученные результаты могут быть представлены не только в виде графиков, но и в виде цветовых карт с сохранением анатомических ориентиров, что удобно для использования в клинической практике с целью поддержки принятия врачебных решений по ведению пациентов.

Ключевые слова: лучевые повреждения легких, лучевая терапия, лучевая диагностика, рентгеновская компьютерная томография, количественная оценка

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Леденев В.В., Солодкий В.А., Нуднов Н.В., Сотников В.М. Количественные характеристики лучевого повреждения легочной ткани у онкологических пациентов при лучевой терапии на основании данных РКТ. *Медицинская визуализация*. 2022; 26 (4): 60–74. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-1182>

Поступила в редакцию: 16.04.2022. **Принята к печати:** 22.07.2022. **Опубликована online:** 20.10.2022.



Quantitative characteristics of radiation-induced lung damage in oncological patients during radiotherapy based on RCT data

© Vasily V. Ledenev^{2*}, Vladimir A. Solodkiy¹, Nikolai V. Nudnov¹, Vladimir M. Sotnikov¹

¹ Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 86, Profsoyusnaya str., Moscow 117997, Russian Federation

² Central Clinical Military Hospital; 20, Shchukinskaya str., Moscow 123182, Russian Federation

Objective. Comparison of the magnitude of the change in the density of lung tissue and the volume of these changes after radiation therapy over time based on the data obtained using the new method of quantitative analysis developed by us and with the usual visual assessment of the CT data.

Materials and methods. We used the data of dynamic observation of 90 patients who underwent RT for the tumors of thoracic localization during the period from 2014 to 2021 at the Federal Institution “Russian Scientific Center of Roentgenoradiology”. These patients had CT examinations performed before and after RT. Control CT studies were performed 1–237 days after RT (mean control interval 96 ± 64.3 days). A total of 238 CT studies of these patients were analyzed, with an average number of RCT studies per patient of 2.6. Among the selected patients, there were 36 (40%) men and 54 (60%) women aged 23 to 86 years (the average age was 51.9 ± 15.6 years).

Results. Radiation damage in the lungs using the method of quantitative analysis of CT data is detected starting from the value of $\Delta HU = 20$ and volume from 3.2% for the early period (15–35 days) after the end of treatment. Starting from 15–25 to 50 days after the end of RT, quantitative analysis reveals primary changes in the lung tissue, incl. and undetectable visually (from 20 to 80 HU), and to suggest further dynamics of these changes depending on the characteristics of the performed RT. From 50 to 80 days – reveals the real volume of radiation pneumonitis by taking into account the changes invisible during visual analysis in the lung tissue irradiated at a dose of 20 Gy to 30 Gy. From 80 to 120 days – allows you to assess the presence and dynamics of changes in the lung tissue with the threshold radiation dose in the lung tissue 30–35 Gy. From 120 onwards, quantitative analysis of CT data, as well as visual assessment, reveals damage in areas of the lungs with the dose of more than 30–35 Gy, which is caused by post-radiation pneumofibrosis. On the basis of the obtained quantitative data on radiation lung damage, the mathematical regularities of the development of this process were calculated, taking into account the time and dose factors.

Conclusions. Quantitative assessment of changes in lung density according to CT data in dynamics, carried out using the technique developed by us, is a radiomic indicator of their radiation damage during therapeutic irradiation in cancer patients, which, in combination with the presented mathematical model, can be used for diagnostic purposes to quantify the severity and predicting the dynamics of radiation damage to the lungs in general, as well as identifying individual radiosensitivity.

The results obtained can be presented not only in the form of graphs, but also in the form of color maps with preservation of anatomical landmarks, which is convenient for use in clinical practice to support medical decision-making on patient management.

Keywords: radiation-induced lung damage, radiation pneumonitis, diagnostics, CT, quantitative assessment

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. The study had no sponsorship.

For citation: Ledenev V.V., Solodkiy V.A., Nudnov N.V., Sotnikov V.M. Quantitative characteristics of radiation-induced lung damage in oncological patients during radiotherapy based on RCT data. *Medical Visualization*. 2022; 26 (4): 60–74. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-1182>

Received: 16.04.2022.

Accepted for publication: 22.07.2022.

Published online: 20.10.2022.

Введение

Основной задачей лучевой терапии (ЛТ) у онкологических пациентов является эрадикация всех опухолевых клеток либо подавление их клоногенной способности [1]. При этом неизбежно в здоровых тканях происходят повреждение и гибель части клеток, а следовательно, возникает их лучевое повреждение.

За последние 10–15 лет в ЛТ опухолей торакальной локализации появились протоколы, позволяющие увеличивать в несколько раз суммарную очаговую дозу (СОД) в сочетании с параллельным сокращением сроков лечения с полутора месяцев до трех дней [2], протоколы лечения рака легкого крупными фракциями (до 12–20 Гр) [3], а также сочетание лучевой и иммунотерапии



с применением блокаторов PD-1 или PD-1 лиганда [4]. Вследствие этого становятся неприменимы общепризнанные количественные параметры облучения легких (MLD, V5, V20), являющиеся предикторами пульмонита при ЛТ стандартными фракциями, что вынуждает исследователей определять предел толерантных доз сугубо эмпирическим путем [5]. Клинические и рентгенологические проявления лучевого повреждения легочной ткани при этом также могут варьировать от незначительных до значительно выраженных в зависимости от локализации и размеров опухоли, а также параметров ЛТ [6]. Все это указывает на необходимость максимально раннего выявления лучевых повреждений легких и надежного прогнозирования степени их тяжести. Но классическая визуальная оценка ранних и поздних лучевых повреждений легких по данным РКТ вследствие индивидуальной субъективности восприятия изображения в целом и шкалы серого в частности [7] приводит к утрате части диагностической информации, что снижает значимость данного метода диагностики в целом.

Поэтому на смену обычной визуальной оценке данных лучевых методов диагностики в современных исследованиях приходит метод радиомики, суть которого заключается в обработке и анализе медицинских изображений с целью создания биомаркеров визуализации, которые могут быть использованы в клинической практике для поддержки принятия решений [8–10]. Прямым следствием радиомики является количественный анализ радиационно-индуцированных повреждений в легких. Возможности и подходы к количественному анализу повреждений в легких после ЛТ в последние годы активно изучаются несколькими группами зарубежных авторов [11–14].

Объективный количественный анализ данных РКТ с целью ранней диагностики лучевого пневмонита на доклинической стадии позволяет своевременно начать его лечение и, возможно, изменить методику ЛТ у остальных подобных пациентов. Это в совокупности может помочь предотвратить развитие клинически значимых, тяжелых лучевых пневмонитов, а значит, улучшит качество жизни пациентов, а также непосредственные и отдаленные результаты их противоопухолевого лечения. Единой стандартной методики для количественного анализа на настоящий момент не предложено, что делает разработку новых технических подходов к количественной оценке изменений в легочной ткани на основе данных РКТ актуальным и перспективным направлением исследований.

Цель исследования

Сопоставление величины изменения плотности легочной ткани и объемов этих изменений после ЛТ с течением времени на основании данных, получаемых с помощью разработанной нами новой технологии количественного анализа и при обычной визуальной оценке данных РКТ.

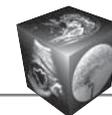
Материал и методы

Для решения поставленных задач были использованы результаты динамического обследования 90 пациентов, которым была проведена ЛТ по поводу опухоли торакальной локализации (рак легкого, лимфома средостения, рак молочной железы, злокачественная тимома) за период с 2014 по 2021 г. в ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России. Всем пациентам выполнялись контрольные РКТ-исследования в интервале от 1 до 237 сут после окончания ЛТ (средний интервал $96 \pm 63,3$ сут). Всего было проанализировано 238 РКТ-исследований со средним количеством 2,6 РКТ-исследования на пациента. Среди обследованных пациентов было 36 (40%) мужчин и 54 (60%) женщины в возрасте от 23 до 86 лет (средний возраст $51,9 \pm 15,6$ года).

До ЛТ 77 (85,6%) пациентам было выполнено от 1 до 16 курсов различных вариантов химиотерапии (ХТ) по соответствующим заболеваниям стандартным схемам лечения, а еще у 13 (14,4%) пациентов ХТ проводилась также и после ЛТ. Контрольные исследования у пациентов с ХТ после ЛТ, выполненные после начала курса ХТ, не анализировались вследствие невозможности дифференцировать постлучевое повреждение легочной ткани от возможного лекарственного повреждения. Интервал между окончанием ХТ и началом проведения ЛТ составил $67,4 \pm 38,6$ дня (минимальный – 11 дней, максимальный – 166 дней).

Всем пациентам проводилась конформная ЛТ с объемным планированием и ограничением СОД для критических органов согласно рекомендациям QANTEC [15]. Методика ЛТ определялась заболеванием пациента, его стадией и локализацией опухоли с учетом ее соседства с жизненно важными органами. Режим ЛТ – ежедневно, по 5 фракций в неделю.

Данные РКТ-исследований пациентов были подвергнуты визуальной оценке и количественному анализу с применением разработанной нами новой оригинальной методики. Сущность ее заключается в следующем. Для проведения количественного анализа необходимо наличие РКТ-исследований органов грудной полости до и после ЛТ, выполненных на вдохе в положении лежа на спине, а также наличие карт 3D-планирования ЛТ.



Первоначально проводилось сопоставление данных РКТ легких до и после ЛТ, а также карт планирования ЛТ с использованием анатомических ориентиров в условиях программы *Dicom Viewer* от компании Видар (версия 3.2.9.0240 от 25.01.2022). Далее с помощью подпрограммы “Субстракции” (вычитания исследования) выполнялось вычитание РКТ-исследований до ЛТ из РКТ-исследования после ЛТ с последующим оконтуриванием объемов легочной ткани, облученных в заданном диапазоне изодоз от 0–2 Гр до максимальных значений дозы в легких. Рассчитывались величины среднего изменения плотности, медианы изменения плотности и статистического отклонения для легочной ткани в объемах, облученных в заданных диапазонах изодоз с параллельным определением этих объемов. На основе полученных данных для каждого больного строились графики зависимости изменения плотности от дозы, при этом за ноль принимались значения величины изменения плотности в участках легких с дозой не более 0–2 Гр, что заведомо ниже предела толерантности легочной ткани. В последующем проводился математический анализ и поиск зависимостей изменения плотности легочной ткани от дозы и времени контрольного исследования. Более подробно суть, отличия и первоначальные результаты предложенной методики количественного анализа опубликованы нами ранее [16, 17].

Результаты

У 9 пациентов первое контрольное РКТ-исследование выполнялось в интервале от 1 до 23 сут после окончания ЛТ. При визуальной оценке изменения в легочной ткани были выявлены у 3 пациентов с контрольными РКТ на 15, 19 и 21-е сутки после ЛТ с СОД 72 Гр-экв, 52 и 67 Гр соответственно. Визуально изменения у этих пациентов определялись в участках легких, облученных в дозе более 20 Гр, более 30 Гр и более 20 Гр соответственно. Объем изменений визуально составил 27,1, 8,7 и 53,9% от объема облученного легкого соответственно. Наша методика количественного анализа позволила выявить статистически значимые величины медианы изменения плотности легочной ткани (ΔHU) величиной от $54 \pm 19,0$ HU ($p = 0,038$). При этом количественно лучевые повреждения были выявлены у 3 пациентов (пациент М., 86 лет, пациентка Р., 58 лет и пациент Х., 67 лет) в участках легких с дозой облучения, ниже общепринятого порога толерантности для легочной ткани в 20 Гр (5–7 Гр-экв, 10–13 и 13–16 Гр соответственно), а объем их составил 43,5, 34,2 и 80,2% от объема облученного легкого соответственно. Для этих пациентов также были отмече-

ны несколько более высокие значения медианы исходной плотности легочной ткани по всему объему облученного легкого: $-873 \pm 17,0$, $-847 \pm 9,8$ и $-875 \pm 12,5$ HU соответственно (при медиане значений плотности у остальных пациентов $-886 \pm 18,7$ HU). Все это может указывать на наличие у них повышенной индивидуальной радиочувствительности (РЧ) [17]. У остальных 6 пациентов количественный анализ не выявил изменений плотности легких в данном временном периоде, однако они выявлялись при последующих РКТ-исследованиях.

На основании полученных данных можно предположить, что временной интервал с момента окончания ЛТ и как минимум до 25 сут требуется лучевому повреждению легкого для достижения величины нижней границы чувствительности нашей методики количественного анализа, что сочетается с клиническими проявлениями пульмонита. Исключение составляют пациенты с повышенной индивидуальной РЧ, у которых изменения количественно могут быть выявлены начиная с 15 сут после окончания ЛТ (рис. 1).

У 25 пациентов контрольные РКТ-исследования были выполнены на 28–50-е сутки после окончания ЛТ. При количественном анализе РКТ-исследований 20 пациентов, получавших ЛТ с РОД до 3 Гр, были выявлены статистически значимые ΔHU в областях легких, облученных в дозе 22–27 Гр, в диапазоне от 20 до 61 HU с медианой $25 \pm 19,2$ HU ($p = 0,039$). Данные значения ниже условной величины для визуальной оценки наличия изменений плотности, которая индивидуальна и субъективна, но для легочной ткани располагается на уровне 80–100 HU и более. Это подтверждается сравнением визуально определяемого среднего объема постлучевых изменений у данной группы пациентов, составившего $3,6 \pm 10,0\%$ от объема легкого (диапазон 0,7–22,0%) со средним объемом их при количественном анализе $-14,6 \pm 11,5\%$ от объема легкого (диапазон 3,2–28,4%) (рис. 2).

Отдельно следует отметить данные количественного анализа исследований остальных 5 пациентов этой группы, которые получали ЛТ с РОД от 3 до 4,4 Гр и эквивалентной СОД от 38 до 84 Гр. У них изменения плотности легочной ткани были более выраженными и имели величину ΔHU от $23 \pm 7,5$ HU до $404 \pm 232,2$ HU. При этом достоверные количественно определяемые ΔHU у 3 пациентов (пациент М., 86 лет, пациент У., 75 лет, пациент Н., 84 лет) были выявлены в участках легких, облученных в дозах, всегда считавшихся ниже порога толерантности (5–7, 9–11 и 15–20 Гр-экв), что может указывать на их повышенную индиви-

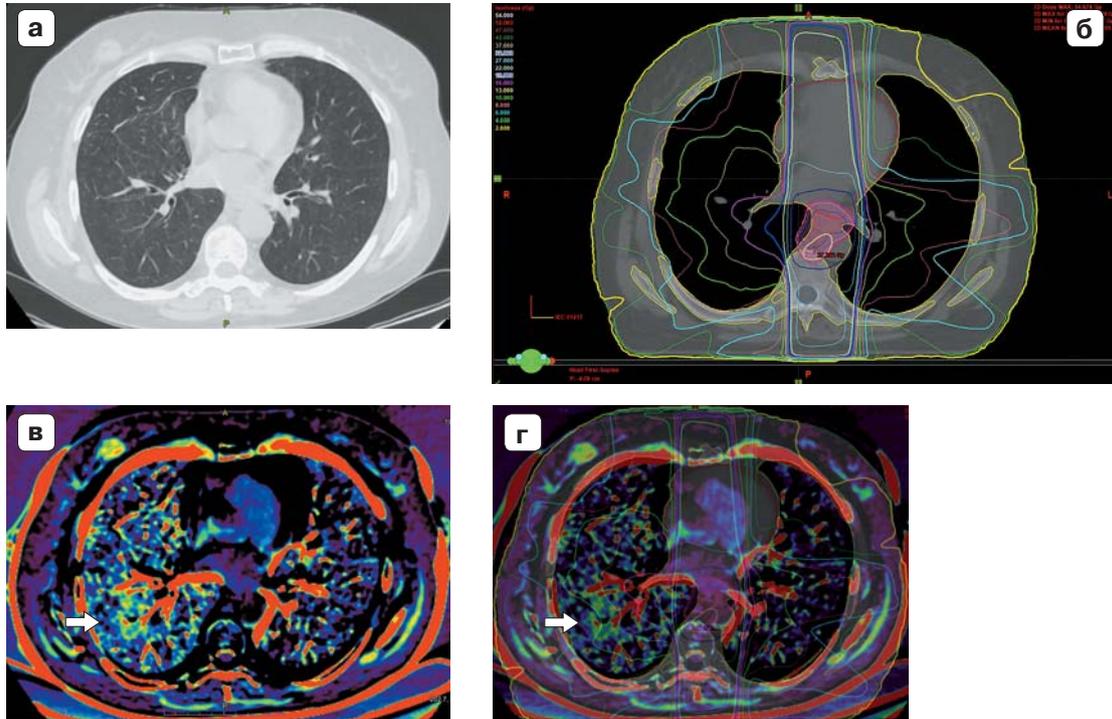


Рис. 1. а – контрольное РКТ-исследование грудной полости при нативном сканировании в аксиальной плоскости пациентки Р., 58 лет, с раком правого легкого на 19-е сутки после окончания ЛТ. Парамедиастинально в обоих легких определяются линейно-тяжистые участки консолидации легочной ткани в сочетании со слабовыраженным “матовым стеклом”;

б – аксиальный срез 3D-плана ЛТ этого же пациента на уровне, аналогичном рис. 1а, проведенной с РОД 2 Гр и СОД до 52 Гр в легочной ткани;

в – результирующая количественного анализа РКТ-исследования этого пациента с цветовым картированием в аксиальной проекции на срезе, аналогичном рис. 1а. Отмечается наличие зоны изменений плотности в легочной ткани при цветовом картировании с достаточно четкой границей, проходящей по линии изодоз, соответствующей 10 Гр (область изменений отмечена стрелкой);

г – результирующая количественного анализа РКТ-исследования этого пациента с цветовым картированием в аксиальной проекции на срезе, аналогичном уровню рис. 1а, с наложением карты 3D-планирования ЛТ (рис. 1б) (область изменений отмечена стрелкой).

Fig. 1. а – control CT examination of the chest cavity with native scanning in the axial plane of patient R., 58 years old with cancer of the right lung on the 19th day after the end of RT. Paramediastinally in both lungs, linear-stranded areas of consolidation of the lung tissue are determined in combination with a mild “ground glass”;

б – axial section of the 3D plan of RT of the same patient at a level similar to Fig. 1a, performed with 2 Gy and SOD up to 52 Gy in the lung tissue;

в – “Substraction” CT scan of this patient with color mapping in the axial projection on a section similar to Fig. 1a. The presence of a zone of changes in density in the lung tissue is noted in color mapping with a fairly clear boundary passing along the line of isodoses corresponding to 10 Gy (the area of changes is marked with an arrow);

г – “Substraction” of the CT scan of this patient with axial color mapping on a slice similar to the level of Fig. 1a, with a 3D RT planning map overlaid (Fig. 1б) (the area of changes is marked with an arrow).

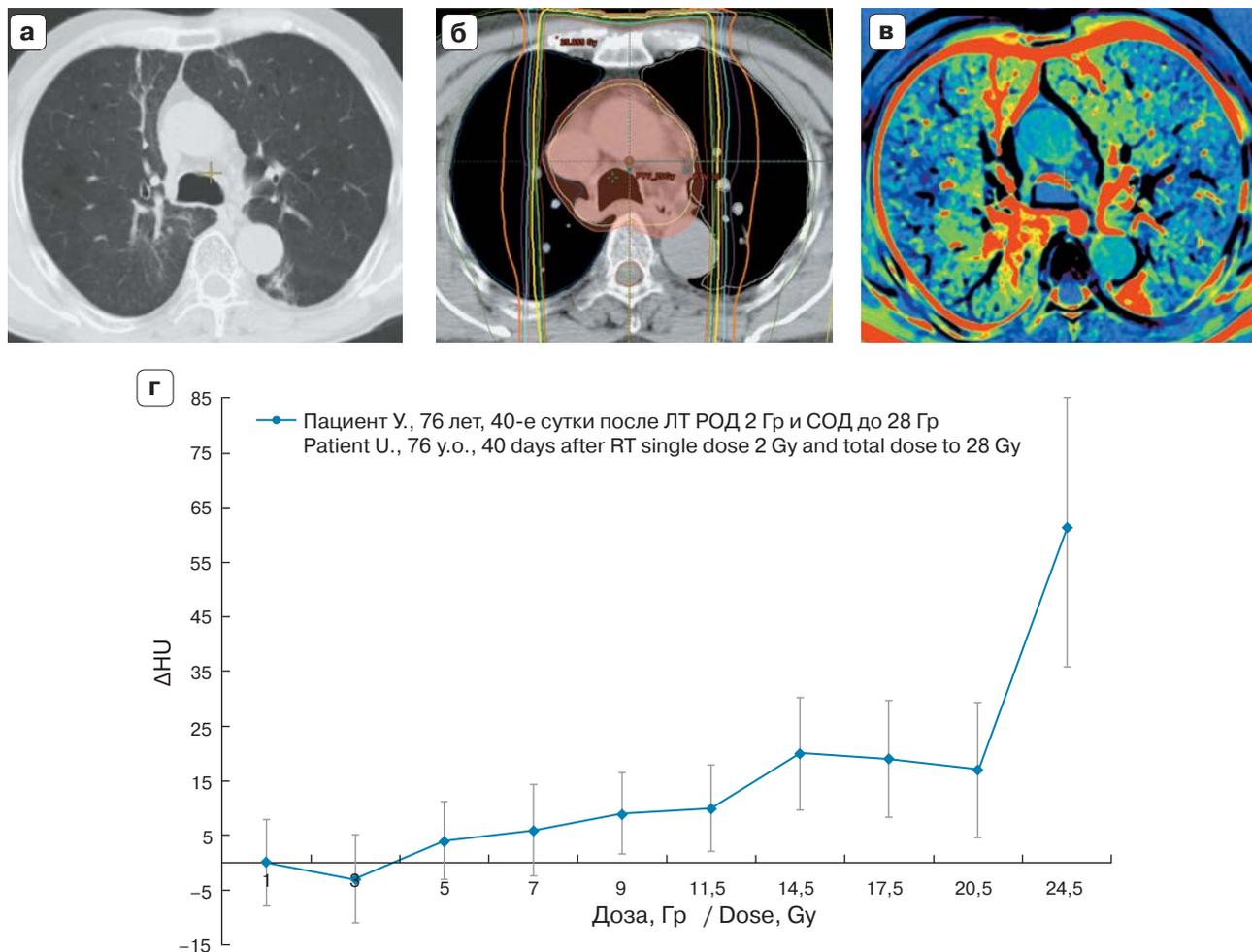
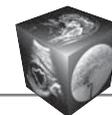


Рис. 2. а – контрольное РКТ-исследование грудной полости при нативном сканировании в аксиальной плоскости пациента У., 76 лет, с лимфомой Ходжкина на 40-е сутки после окончания ЛТ. Парамедиастинально в обоих легких определяются линейно-тяжистые участки консолидации легочной ткани в сочетании со слабовыраженным “матовым стеклом”;

б – аксиальный срез 3D-плана ЛТ этого же пациента на уровне, аналогичном рис. 2а, проведенной с РОД 2 Гр и СОД до 28 Гр в легочной ткани;

в – результирующая количественного анализа РКТ-исследования этого пациента с цветовым картированием в аксиальной проекции на срезе, аналогичном рис. 2а. Отмечается наличие зоны изменений плотности в легочной ткани при цветовом картировании с достаточно четкой границей, проходящей по линии изодоз, соответствующей 20 Гр (рис. 2б);

г – данные количественного анализа контрольного РКТ-исследования этого же пациента (рис. 2а), представленные в виде графика зависимости величины изменения плотности легочной ткани (в HU) от величины дозы (в Гр) с планками погрешностей, соответствующих доверительным интервалам для каждого значения. Статистически достоверные изменения плотности в легочной ткани определяются при дозах более 20 Гр.

Fig. 2. а – control CT examination of the chest cavity with native scanning of a patient in the axial plane U. 76 years old with Hodgkin’s lymphoma on day 40 after the end of RT. Paramediastinally in both lungs, linear-stranded areas of lung tissue consolidation in combination with a “ground glass”;

б – axial section of the 3D plan of RT of the same patient at a level similar to Fig. 1a, which was performed with single focal dose 2 Gy and total dose to 28 Gy in the lung tissue;

в – “Substraction” CT scan of this patient with color mapping in the axial projection in a similar Fig. 2a. The presence of a zone of changes in density in the lung tissue is noted in color mapping with a fairly clear boundary passing along the line of isodoses corresponding to 20 Gy in accordance with Fig. 2б;

г – data of quantitative analysis of the control CT study of the same patient, shown in Fig. 2a, presented as a plot of the magnitude of the change in lung tissue density (in HU) on the dose (in Gy) with error bars corresponding to confidence intervals for each value. Statistically significant changes in density in the lung tissue are determined at doses of more than 20 Gy.



дуальную РЧ [17]. Визуально определяемый объем лучевого пульмонита у этих пациентов составил 35,1, 5,4 и 29,3% от объема облученного легкого, а по данным количественного анализа – 54,4, 14,0 и 32,6% от объема облученного легкого (рис. 3).

С 54-х по 79-е сутки после окончания ЛТ контрольное РКТ-исследование выполнялось у 26 пациентов. У 5 пациентов уже имелись ранее выполненные РКТ (с 31-х по 42-е сутки после ЛТ), в сравнении с которыми количественный анализ выявил статистически значимую динамику Δ НУ, выраженность которой зависела от характеристик проведенной ЛТ. Так, у пациентов с РОД 3 Гр и более отмечалась частичная регрессия ранее выявленных изменений (в том числе и у пациента М., 86 лет, и пациента У., 75 лет с признаками повышенной РЧ). Для пациентов с РОД от 2 до 3 Гр, наоборот, было характерно нарастание величины Δ НУ и объема изменений. Так, у пациента К., 41 года, получавшего ЛТ на ложе удаленной тимомы с РОД 2,5 Гр и СОД 47 Гр-экв, в период между контрольными РКТ-исследованиями, выполненными на 35-е и 66-е сутки, при визуальном анализе отмечается появление минимальных изменений по типу слабоинтенсивного “матового стекла” (величиной около 90 НУ) в параперикардиальной легочной ткани левого легкого, соответствующей зоне облучения в дозе более 32 Гр (35 Гр-экв), величиной около 4,7% от объема левого легкого. При количественном анализе этих же исследований определяется статистически значимое увеличение Δ НУ (с $20 \pm 7,9$ НУ до $138 \pm 35,8$ НУ ($p = 0,041$)) и объема этих изменений с 3,2 до 35,0% от объема легких (рис. 4).

Для 21 пациента контрольное исследование, выполненное на 54–79-е сутки после окончания ЛТ, являлось первичным. Визуально выявлялись изменения в участках легких, облученных в дозе более 30 Гр и медианой объема этих изменений $5,7 \pm 5,9\%$ от объема облученного легкого. При количественном анализе дополнительно выявлялись визуально невидимые, статистически значимые Δ НУ величиной $39 \pm 35,3$ НУ ($p = 0,042$) в областях легких, облученных в дозе от 20 до 30 Гр. При этом у 4 пациентов (пациент П., 32 года, пациентка П., 48 лет, пациентка К., 56 лет, пациентка К., 33 года) изменения при количественном анализе выявлялись в участках легких с дозой от 8 Гр со статистически значимым Δ НУ, величиной

$22 \pm 8,2$ НУ ($p = 0,035$). Медиана объема выявляемых при количественном анализе изменений составила $10,4 \pm 12,9\%$ объема легких ($p = 0,054$).

С 82-х по 113-е сутки после окончания ЛТ контрольные РКТ-исследования были выполнены у 29 пациентов. Двое пациентов (пациентка Л.Е., 33 года и пациентка Е., 33 года), получавших ЛТ по поводу лимфом с СОД до 30 Гр, в легочной ткани не имели изменений, определяемых ни визуально, ни количественно. У остальных 27 пациентов визуальные изменения определялись в участках легких, облученных в дозе более 30 Гр, медиана объема $2,5 \pm 1,9\%$ в диапазоне от 1,0 до 6,7% от объема легкого, входившего в зону облучения. Количественный анализ у этих 27 пациентов дополнительно выявил статистически значимые Δ НУ в участках легких, облученных в дозе также только более 30 Гр, в диапазоне от 19 до 89 НУ с медианой $57 \pm 27,5$ НУ ($p = 0,045$). Исключением являлись 2 пациента (пациентка Л.Ю., 33 года и пациентка С., 24 года) с признаками повышенной индивидуальной РЧ, у которых изменения при количественном анализе выявлялись в участках легких с дозой от 8 Гр. Объем количественно выявляемых изменений имел медиану $8,6 \pm 15,9\%$ в диапазоне от 2,4 до 55,4% от объема легкого. У 12 из этих 27 пациентов имелись ранее выполненные контрольные РКТ-исследования (с 29-х по 45-е сутки и с 56-х по 78-е сутки), на основе которых количественный анализ в данном временном периоде выявил регресс имевшихся изменений плотности легочной ткани, облученной в диапазоне 20–30 Гр (рис. 5).

С 119 до 237 сут после окончания ЛТ контрольные РКТ-исследования были выполнены у 63 пациентов. При этом 37 пациентов уже имели ранее выполненные РКТ-исследования, в сравнении с которыми количественный анализ выявил полный регресс изменений плотности легочной ткани, облученной в дозе менее 30–35 Гр. Статистически значимые изменения Δ НУ плотности сохранялись только в участках легких, облученных в дозе более 30–35 Гр, величиной от $18 \pm 7,4$ НУ до $81 \pm 27,1$ НУ ($p = 0,047$). Величина Δ НУ в эти сроки также сочеталась с высокими значениями среднеквадратичного отклонения (σ), как характеристики неоднородности плотности легочной ткани, что при отсутствии клинической картины лучевого пульмонита можно трактовать как постлучевой пневмофиброз (рис. 6).

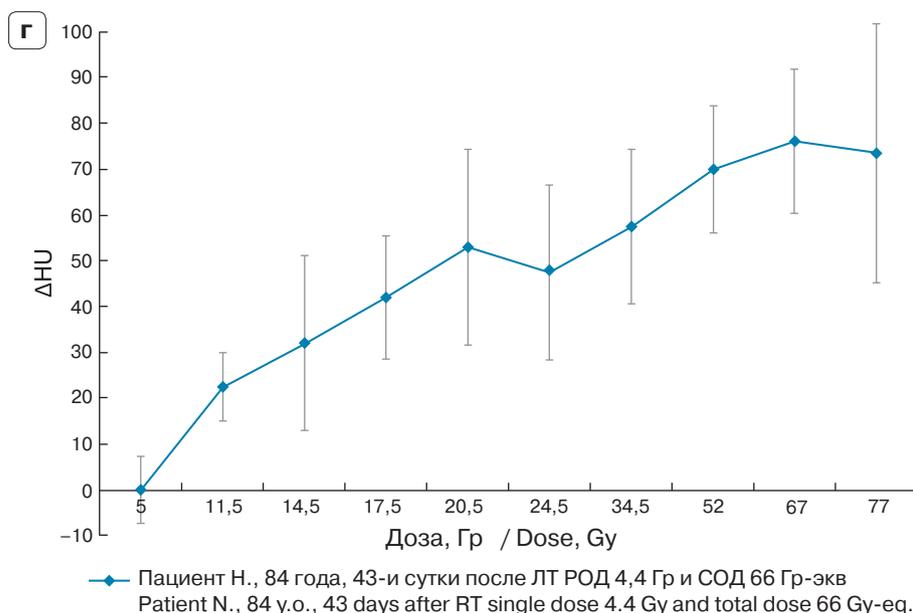
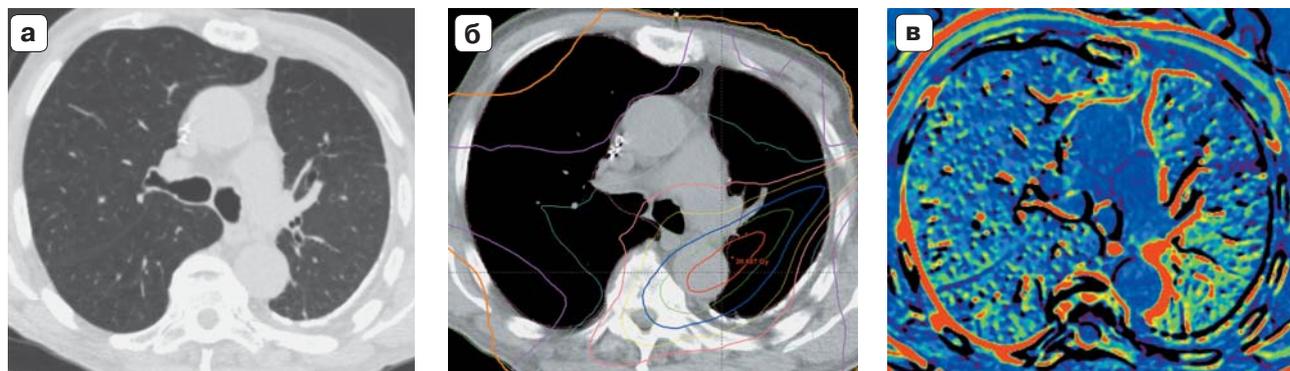
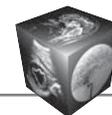


Рис. 3. а – контрольное РКТ-исследование грудной полости при нативном сканировании в аксиальной плоскости пациента Н., 84 лет, с раком Панкоста левого легкого, выполненное на 43-и сутки после окончания ЛТ. Визуально изменения на данном уровне не определяются (максимальная доза облучения в точке на данном уровне 20 Гр-экв);

б – аксиальный срез 3D-плана ЛТ на уровне, аналогичном рис. 3а, проведенной с РОД 4,4 Гр и СОД до 44 Гр (66 Гр-экв);

в – результирующая количественного анализа РКТ-исследования этого пациента с цветовым картированием в аксиальной проекции на уровне, аналогичном рис. 3а. Имеет место наличие зоны изменений плотности в легочной ткани при цветовом картировании с достаточно четкой границей, проходящей по линии изодоз, соответствующей 15 Гр-экв в соответствии с рис. 3б, что в сочетании с показателями исходной плотности легочной ткани указывает на его повышенную индивидуальную РС;

г – данные количественного анализа контрольного РКТ-исследования пациентов, представленные в виде графика зависимости величины изменения плотности легочной ткани (в HU) от величины дозы (в Гр) с планками погрешностей, соответствующих доверительным интервалам для каждого значения. Статистически достоверные изменения плотности в легочной ткани определяются при дозах от 15 Гр-экв и более.

Fig. 3. a – control CT examination of the chest cavity with native scanning in the axial plane of patient N., 84 years old, with Pancoast cancer of the left lung, performed on the 43rd day after the end of RT. Visually, changes at this level are not determined (the maximum dose of radiation at a point at this level is 20 Gy-eq);

б – axial section of the 3D plan of LT at a level similar to Fig. 3a, carried out with single focal dose 4.4 Gy and total dose to 44 Gy (66 Gy-eq);

в – “Substraction” of the CT scan of this patient with color mapping in the axial projection at a similar level Fig. 3a. There is a zone of changes in density in the lung tissue in color mapping with a fairly clear boundary passing along the line of isodoses corresponding to 15 Gy-eq in accordance with Fig. 3b, which, combined with the initial lung tissue density, indicates its increased individual radiosensitivity (RS);

г – data of a quantitative analysis of the control CT study of patients, presented as a graph of the dependence of the change in lung tissue density (in HU) on the dose value (in Gy) with error bars corresponding to confidence intervals for each value. Statistically significant changes in density in the lung tissue are determined at doses from 15 Gy-eq and more.

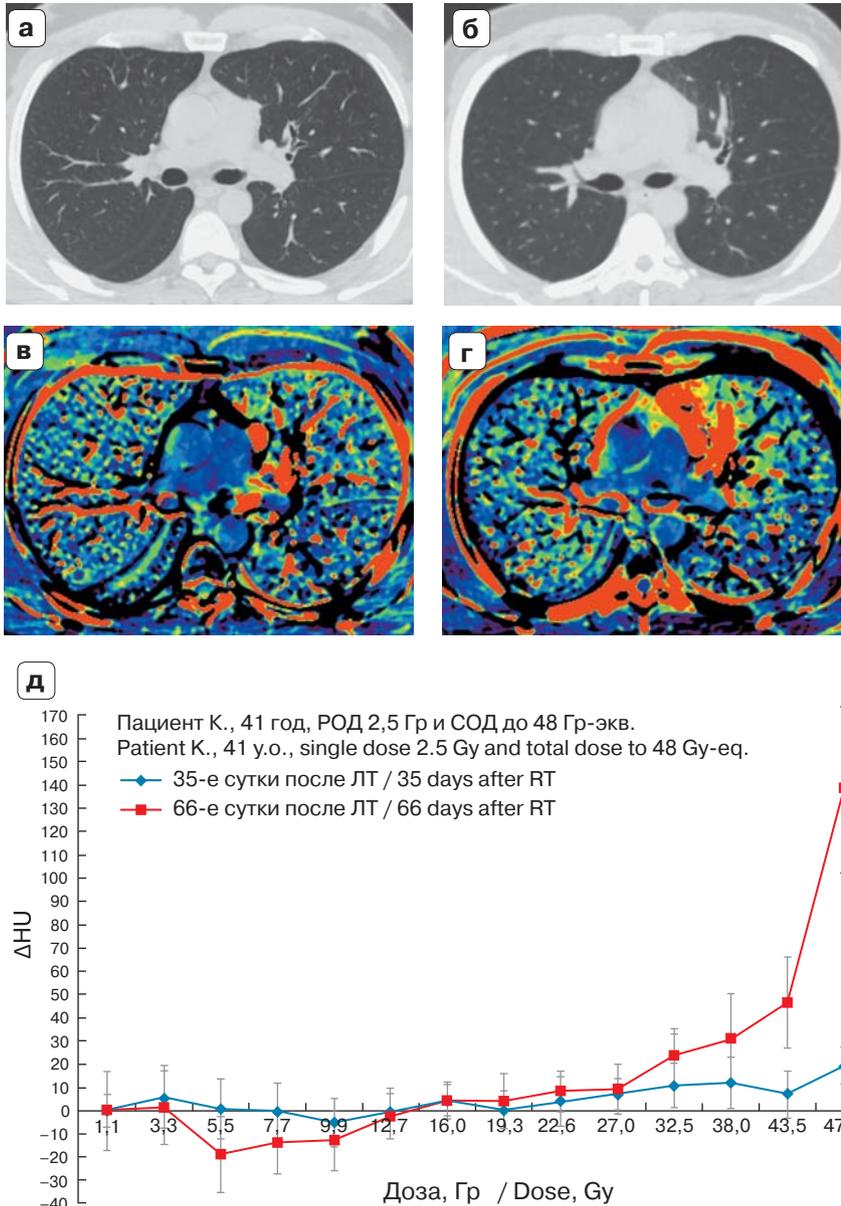


Рис. 4. а – контрольное РКТ-исследование органов грудной полости при нативном сканировании в аксиальной плоскости пациента К., 41 года, выполненное на 35-е сутки после окончания ЛТ ложа тимомы переднего средостения (после удаления) с РОД 2,5 Гр и СОД в легочной ткани до 44 Гр (48 Гр-экв). Визуально изменений в легочной ткани на момент исследования не определяется;

б – контрольное РКТ-исследование органов грудной полости при нативном сканировании в аксиальной плоскости этого же пациента К. на уровне, аналогичном рис. 4а, выполненное на 66-е сутки после окончания ЛТ. Минимальные изменения по типу слабоинтенсивного “матового стекла” (величиной около 90 HU) определяются в параперикардальной легочной ткани левого легкого, соответствующей зоне облучения от 38 Гр-экв и более;

в – результирующая количественного анализа РКТ-исследований этого же пациента в аксиальной плоскости на уровне, аналогичном рис. 4а, на 35-е сутки после окончания ЛТ с цветовым картированием. Имеет место количественно выявляемое увеличение плотности в легочной ткани в параперикардальной области левого легкого, соответствующего зоне 46–48 Гр-экв;

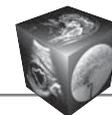
г – результирующая количественного анализа РКТ-исследований этого же пациента в аксиальной плоскости на уровне, аналогичном рис. 4в, на 66-е сутки после окончания ЛТ с цветовым картированием. Отмечается нарастание объема и интенсивности плотности легочной ткани в параперикардальной области левого легкого уже в областях от 20–24 Гр-экв и более;

д – данные количественного анализа контрольных РКТ-исследований пациента К., выполненных на 35-е (синий) и 66-е (красный) сутки после окончания ЛТ, представленные в виде графиков зависимости изменений плотности (в HU) от дозы (в Гр) с планками погрешностей, соответствующих доверительным интервалам для каждого значения. Отмечается нарастание статистически значимых изменений плотности легочной ткани в виде увеличения их величины и расширения объема области изменений от участка с дозой 46–48 Гр-экв на 35-е сутки до участков с дозой от 20–24 Гр-экв и до 46–48 Гр-экв на 66-е сутки.

Fig. 4. а – control CT examination of the chest organs with native scanning in the axial plane of patient K., 41 years old, performed on the 35th day after the end of RT of the anterior mediastinal thymoma bed (after removal) with single focal dose 2.5 Gy and total dose to 44 Gy (48 Gy-eq). Visual changes in the lung tissue at the time of the study is not determined;

б – control CT examination of the chest organs with native scanning in the axial plane of the same patient K. at a level similar to Fig. 3a, performed on the 66th day after the end of RT. Minimal changes in the type of low-intensity “ground glass” (about 90 HU) are determined in the parapericardial lung tissue of the left lung, corresponding to the irradiation zone from 38 Gy-eq or more;

в – “Substraction” CT studies of the same patient in the axial plane at a level similar to Fig. 4a on the 35th day after the end of RT with color mapping. There is a quantitatively detectable increase in density in the lung tissue in the parapericardial region of the left lung, corresponding to the zone 46–48 Gy-eq;



г – “Substraction” CT studies of the same patient in the axial plane at a level similar to Fig. 4в on the 66th day after the end of RT with color mapping. There is an increase in the volume and intensity of the increase in density in the lung tissue in the parapericardial region of the left lung already in the areas from 20–24 Gy-eq and more;

д – Results of the quantitative analysis of control CT-studies of patient K., performed on days 35 (blue) and 66 (red) after the end of RT, presented as graphs of the dependence of changes in density (in HU) on the dose (in Gy) with bars errors corresponding to the confidence intervals for each value. Reliable changes in lung tissue density increased in the form of an increase in the size and volume of the area of changes from the area irradiated at a dose of 46–48 Gy-eq on the 35th day to the area with a radiation dose of 20–24 Gy-eq and more for 66 days.

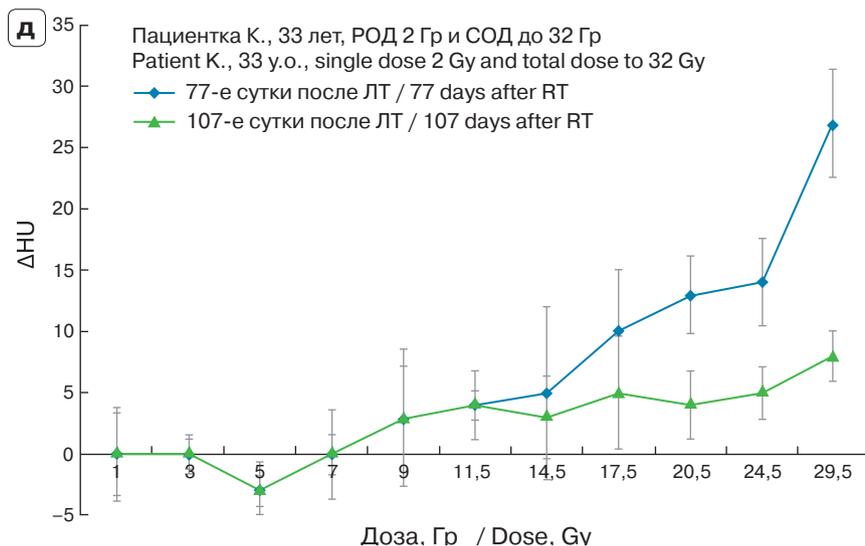
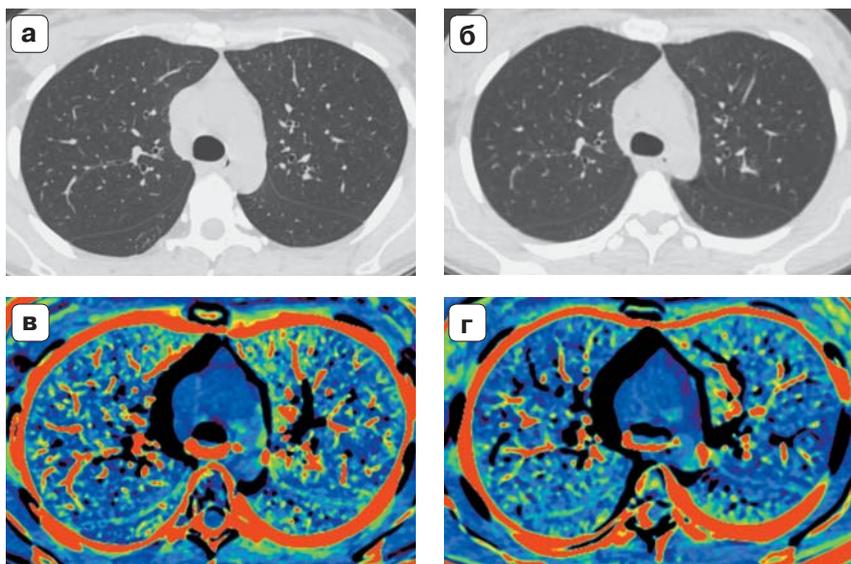


Рис 5. а – контрольное РКТ-исследование органов грудной клетки при нативном сканировании в аксиальной плоскости пациентки К., 33 лет, выполненное на 77-е сутки после окончания ЛТ по поводу лимфомы Ходжкина с РОД 2 Гр и СОД 32 Гр. Визуально изменений в легочной ткани на момент исследования не определяется;

б – контрольное РКТ-исследование органов грудной полости при нативном исследовании в аксиальной плоскости на том же уровне, аналогичном рис. 4а, пациентки К., выполненное на 107-е сутки после окончания ЛТ. Визуально изменений в легочной ткани по-прежнему не определяется;

в – результирующая количественного анализа РКТ-исследования в аксиальной плоскости на уровне, аналогичном рис. 4а, этой же пациентки на 77-е сутки после окончания ЛТ. Имеет место наличие повышения плотности легочной ткани в парамедиастинальных областях обоих легких, несколько более выраженное слева, величиной $27 \pm 4,4$ HU;

г – результирующая количественного анализа РКТ-исследований в аксиальной плоскости на уровне, аналогичном рис. 4б, этой же пациентки на 107-е сутки после окончания ЛТ. Отмечается регресс в виде уменьшения величины и интенсивности изменений плотности в парамедиастинальных областях обоих легких до $8 \pm 2,0$ HU;

д – данные количественного анализа РКТ-исследований пациентки К. на 77-е (синий) и 107-е (зеленый) сутки после окончания ЛТ,

представленные в виде графиков зависимости изменений плотности (в HU) от величины дозы (в Гр) с планками погрешностей, соответствующих доверительным интервалам для каждого значения. Отмечается частичный регресс изменений с достоверным сохранением последних только в участках легких, облученных в дозе от 27 32 Гр и более.

Fig. 5. а – control CT-examination of the chest organs with native scanning in the axial plane of the patient K., 33 years old, performed on the 77th day after the end of RT for Hodgkin’s lymphoma with single focal dose 2 Gy and total dose 32 Gy. Visual changes in the lung tissue at the time of the study are not determined;

б – control CT a study of the organs of the chest cavity during a native study in the axial plane at the same level, similar to Fig. 4A of patient K., performed on the 107th day after the end of RT. Visually, changes in the lung tissue are still not determined;



в – “Substraction” CT scan in the axial plane at a level similar to Fig. 4a of the same patient on the 77th day after the end of RT. There is an increase in the density of the lung tissue in the paramediastinal areas of both lungs ($27 \pm 4,4$ HU), somewhat more pronounced on the left;

г – “Substraction” CT studies in the axial plane at a level similar to Fig. 4б of the same patient on the 107th day after the end of RT. There is a regression in the form of a decrease in the magnitude and intensity of density changes in the paramediastinal region of both lungs ($8 \pm 2,0$ HU);

д – data of quantitative analysis of CT studies of patient K. on days 77 (blue) and 107 (green) after the end of RT, presented as graphs of the dependence of changes in density (in HU) on the dose (in Gy) with error bars corresponding to confidence intervals for each value. There is a partial regression of changes, with a significant preservation of the latter only in areas of the lungs, irradiated at a dose of 27–32 Gy or more.

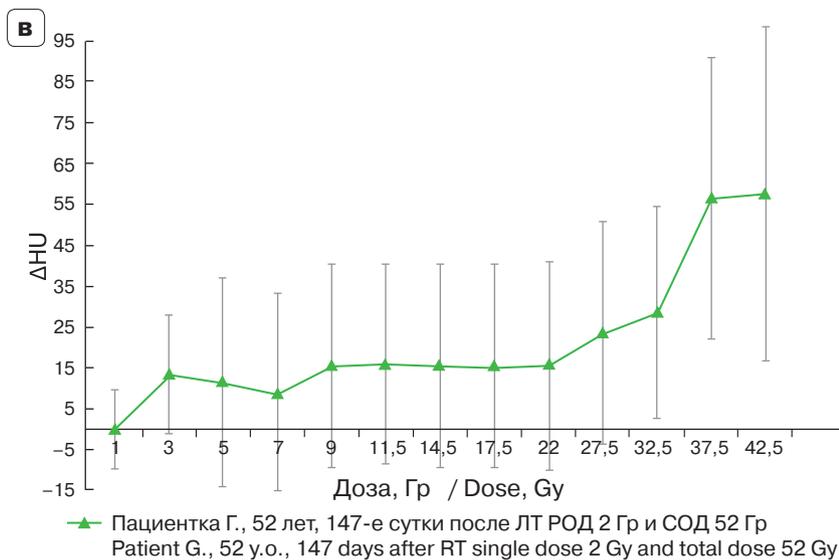
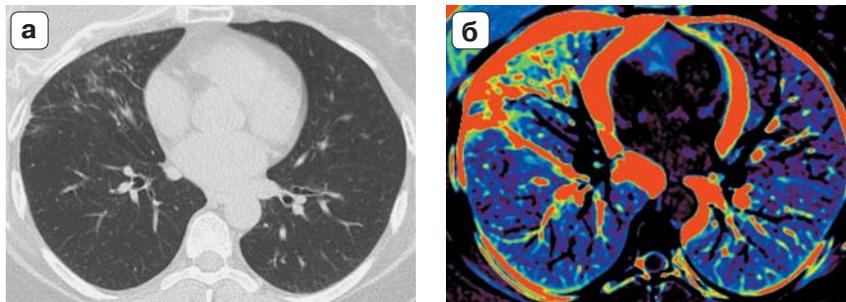


Рис 6. а – контрольное РКТ-исследование органов грудной клетки при нативном сканировании в аксиальной плоскости пациентки Г., 52 лет, выполненное на 147-е сутки после окончания ЛТ на область правой молочной железы после мастэктомии с одновременной пластикой и последовательным проведением ПХТ и ЛТ РОД 2 Гр и СОД 52 Гр. Линейно-тяжистые фиброзные изменения в субплевральных отделах верхней и средней доли правого легкого, обусловленные ЛТ тангенциальными полями облучения;

б – результирующая количественного анализа РКТ-исследования в аксиальной плоскости на уровне, аналогичном рис. 6а, этой же пациентки Г. на 147-е после окончания ЛТ с цветовым картированием. Визуально определявшиеся на рис. 6а фиброзные изменения имеют красную гамму, визуально не определяемые изменения имеют более яркую желто-салатовую гамму на общем синем фоне (неизменная легочная ткань);

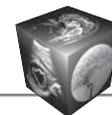
в – данные количественного анализа РКТ-исследования этой же пациентки на 147-е сутки после окончания ЛТ, представленные в

виде графика зависимости изменений плотности (в HU) от величины дозы (в Гр) с планками погрешностей, соответствующих доверительным интервалам для каждого значения. Достоверные количественно определяющиеся изменения сохраняются в участках легких, облученных в дозе 35–40 Гр.

Fig. 6. а – control CT examination of the chest organs with native scanning in the axial plane of patient G., 52 years old, performed on the 147th day after the end of RT. RT was performed on the area of the right mammary gland after combined treatment (mastectomy with simultaneous plastic and sequential conduction chemotherapy and RT) single focal dose 2 Gy and total dose 52 Gy. Linear-strand fibrotic changes in the subpleural sections of the upper and middle lobe of the right lung, caused by RT with tangential radiation fields;

б – “Substraction” CT scan in the axial plane at a level similar to Fig. 6a of the same patient G. at 147 after the end of RT with color mapping. Fibrous changes visually determined in Fig. 6a have a red range, visually undetectable changes have a brighter yellow-green range, against a general blue background (unchanged lung tissue);

в – Data of the quantitative analysis of the CT study of the same patient on the 147th day after the end of RT, they are presented as a graph of the dependence of density changes (in HU) on the dose value (in Gy) with error bars corresponding to confidence intervals for each value. Reliable quantifiable changes persist in the areas of the lungs irradiated at a dose of 35–40 Gy.



Обсуждение

Представленная методика количественной оценки ΔNU в легочной ткани по данным динамического РКТ позволила получить результаты, свидетельствующие о возможности использовать ее (ΔNU) как маркер лучевого повреждения легкого. Помимо этого, наши данные дают основания предполагать, что исходная плотность легких может являться радиомическим маркером, указывающим на возможную повышенную индивидуальную РЧ отдельных онкологических больных [17], однако эта проблема требует дальнейшего изучения.

Количественный метод анализа лучевых повреждений легких позволяет выявить их в ранний период после окончания лечения. Однако лучевому повреждению требуется 15–25 сут после окончания ЛТ для достижения величины, достаточной для выявления его данной методикой у пациентов с обычной РЧ. Исключением в этот период являются пациенты с индивидуальной РЧ, у которых выявляются и визуальные, и количественные изменения плотности облученных участков легкого в объемном соотношении от $1/1,5$ до $1/3,9$ раза. Длительность данного временного интервала, по представленным данным, обратно пропорциональна величинам СОД в легочной ткани. В период с 25–30-х по 50-е сутки после окончания ЛТ количественный анализ позволяет выявить первичные, в том числе и невидимые глазом, изменения плотности легочной ткани и предположить дальнейшую динамику этих изменений в зависимости от особенностей проведенной ЛТ. С 50-х по 80-е сутки после окончания ЛТ представленная методика позволяет выявить реальный объем лучевого пульмонита за счет учета невидимых при визуальном анализе изменений в легочной ткани, облученной в дозе от 20 до 30 Гр. Исключение составляют пациенты с повышенной индивидуальной РЧ, у которых могут возникать изменения и при меньших, чем 20 Гр, дозах. Наличие более ранних контрольных исследований в сочетании с количественным анализом позволяет оценить, пройден ли “пик” в динамике лучевого поражения в легких. С 80-х по 120-е сутки после окончания ЛТ количественный анализ позволяет оценить наличие и динамику изменений в легочной ткани при ЛТ с СОД в легочной ткани более 30 Гр. Лучевой пульмонит в этот период при дозах менее 30–35 Гр регрессирует и не определяется даже при количественном анализе. Исключение составляют пациенты с повышенной индивидуальной РЧ, у которых количественный анализ позволяет выявить в этот временной период изменения плотности в участках легких, облученных в дозах 20–30 Гр

ниже субъективной границы визуализации при РКТ (около 80–100 НУ).

Начиная со 120-х суток и далее (в нашем исследовании до 237 сут) после окончания ЛТ контрольное РКТ-исследование и при визуальном, и при количественном анализе выявляет персистенцию изменений плотности в участках легких, облученных в дозе более 30–35 Гр, обусловленных уже постлучевым пневмофиброзом, который может сочетаться с участками эмфиземы и бронхоэктазами. Данные изменения более характерны для среднетозового фракционирования с высокими значениями СОД. В данном временном интервале количественный метод анализа не дает дополнительной информации по объему и величине изменений.

На основе полученных количественных данных о лучевом повреждении легочной ткани был проведен поиск математических закономерностей развития повреждения легкого с учетом временного и дозовых факторов. Нами было установлено, что полином второго порядка (или квадратичная функция) вида $y = a \cdot x^2 + b \cdot x + c$ наиболее точно аппроксимирует экспериментально полученные графики зависимости величины изменений плотности легочной ткани от дозы. Коэффициент аппроксимации (R^2) для такой функции составил от 0,467 до 0,985 с медианой $0,903 \pm 0,128$.

Коэффициент “с” в данной квадратичной функции математической модели характеризует изменение величины плотности легочной ткани при контрольном исследовании в необлученных участках легких. Данное изменение плотности может иметь место при разной глубине вдоха во время сканирования. Поэтому “с” можно представить, как функцию вида:

$$c = k(t) \cdot \Delta V,$$

где $k(t)$ – коэффициент, отличающийся в зависимости от времени контроля, а

$$\Delta V = V_{\text{контр.}} - V_{\text{исх.}}$$

где $V_{\text{контр.}}$ – это объем легкого при контрольном исследовании после ЛТ, а $V_{\text{исх.}}$ – объем этого же легкого при исходном исследовании до ЛТ. Коэффициент “к” в зависимости от времени имел значения:

на 33–45-е сутки	–	–0,079;
на 57–68-е сутки	–	–0,093;
на 73–103-е сутки	–	–0,101;
на 132–147-е сутки	–	–0,053.

Величина данного коэффициента свидетельствует об ожидаемой обратной зависимости величины изменения плотности от изменения объема



легкого в сочетании с наличием временной связи, как следствие влияния динамики лучевого повреждения в легочной ткани.

Коэффициенты “а” и “b” в данной квадратичной функции математической модели характеризуют динамику лучевых изменений в легочной ткани в зависимости от дозы. При этом зависимость для коэффициентов и “а”, и “b” при выполнении контроля позднее 120 сут после окончания ЛТ асимптотически приближается к оси времени. Для описания такой динамики требуется полином более высокого порядка, что еще более усложнило вид искомой математической закономерности. Вследствие этого данные исследований позднее 120 сут после окончания ЛТ были исключены из дальнейшего математического анализа.

Временная зависимость для коэффициентов “а” и “b” в каждой из групп путем аппроксимации также была приведена к квадратичной функции вида: $a(t) = k_1 \cdot t^2 + k_2 \cdot t + k_3$ и $b(t) = k_4 \cdot t^2 + k_5 \cdot t + k_6$ соответственно, где k_1, k_2, k_3, k_4, k_5 и k_6 – постоянные коэффициенты.

Коэффициенты k_1, k_2 и k_3 , отвечающие за временную динамику изменения “а” ($a(t)$), отличаются для пациентов с разной РЧ:

обычная РЧ	–0,00007, 0,0090 и –0,219;
повышенная РЧ	–0,00004, 0,0063 и –0,171

соответственно.

Значения этих коэффициентов свидетельствуют, что на степень тяжести лучевых повреждений легких влияет наличие у пациентов повышенной РЧ: изменения у них появляются раньше, более

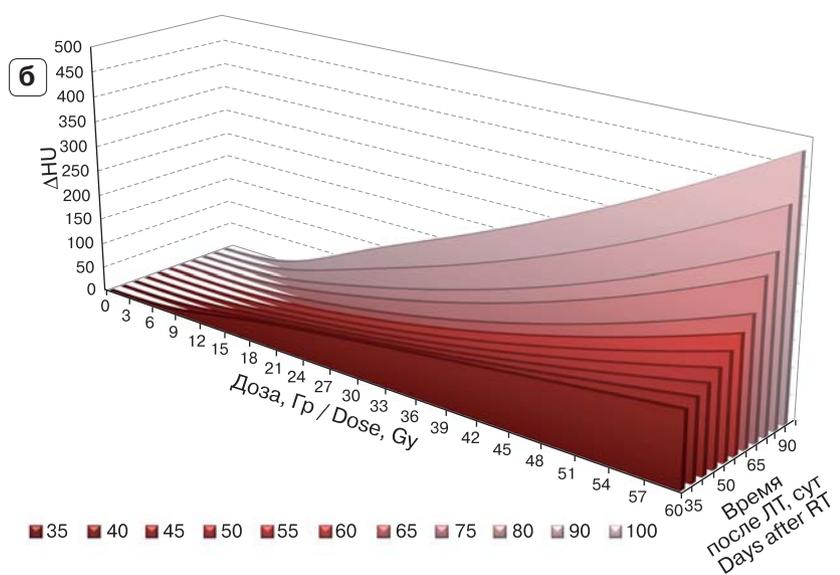
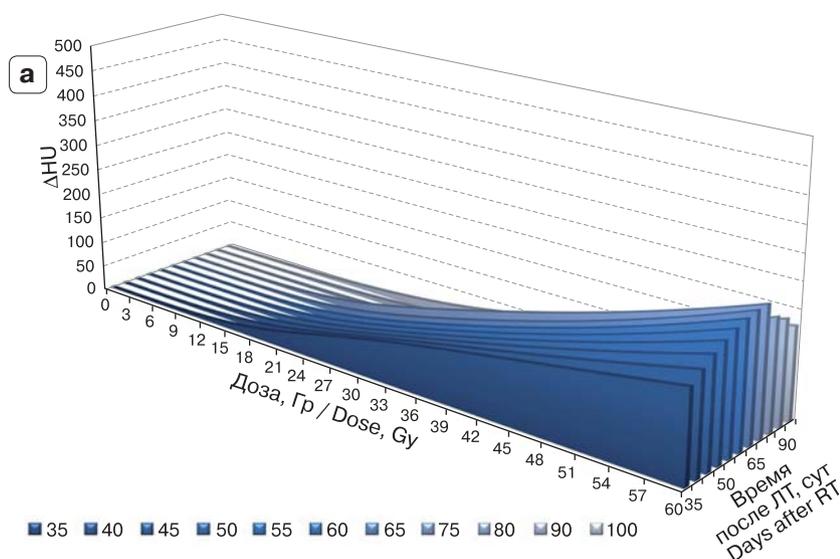


Рис 7. а – графическое представление данных математической модели лучевых повреждений в легочной ткани, отражающих зависимость величины изменений плотности (в HU) от дозы (в Гр) и от времени с момента окончания ЛТ (в сутках) для пациентов с обычной РЧ;

б – графическое представление данных математической модели лучевых повреждений в легочной ткани, отражающих зависимость величины изменений плотности (в HU) от дозы (в Гр) и от времени с момента окончания ЛТ (в сутках) для пациентов с повышенной индивидуальной РЧ.

Fig. 7. а – graphical representation of the data of the mathematical model of radiation damage in the lung tissue, reflecting the dependence of the magnitude of changes in density (in HU) on the dose (in Gy) and on the time since the end of RT (in days) for patients with normal radio sensitivity;

б – graphical representation of the data of the mathematical model of radiation damage in the lung tissue, reflecting the dependence of the magnitude of changes in density (in HU) on the dose (in Gy) and on the time since the end of RT (in days) for patients with increased individual radiosensitivity.



четко проявляются к 60-м суткам после окончания ЛТ и регрессируют медленнее.

Набор коэффициентов k_4 , k_5 и k_6 , отвечающих за временную динамику коэффициента “b” ($b(t)$), существенно не отличается для пациентов с разной РЧ:

обычная РЧ	0,0033, -0,414 и 12,902;
повышенная РЧ	0,0032, -0,409 и 12,447

соответственно.

Их можно усреднить для обеих групп до значений: 0,0033, -0,412 и 12,675. Следовательно, коэффициент “b” не имеет связи с индивидуальными особенностями пациентов и может рассматриваться как параметр, указывающий на общие патофизиологические механизмы развития и репарации лучевого пульмонита у всех пациентов.

В результате формула, описывающая динамику изменения плотности легочной ткани в зависимости от дозы в разные временные интервалы после окончания ЛТ, имеет вид:

$$\Delta NU = (k_1 \cdot t^2 + k_2 \cdot t + k_3) \cdot D^2 + (k_4 \cdot t^2 + k_5 \cdot t + k_6) \cdot D + k(t) \cdot \Delta V,$$

где ΔNU – величина медианы изменения плотности легочной ткани в участке легкого, облученного в дозе D;

$k(t)$ – коэффициент соотношения величины ΔNU от ΔV для участков легких, где $D = 0$ Гр, и зависящий от времени после окончания ЛТ;

ΔV – величина изменения объема легкого при контрольном исследовании в сравнении с исходным объемом до ЛТ.

Данная квадратичная модель достоверно работает во временном интервале от 35 до 100 сут после окончания ЛТ. Ранее 15 сут изменения в легких после ЛТ не были выявлены. Для временного интервала 15–25 сут имеются единичные данные по пациентам с повышенной РЧ, что не позволяет достоверно экстраполировать математическую динамику изменений. Для данных же после 100 сут требуется построение иной модели вследствие иного характера изменений из-за формирующегося постлучевого фиброза.

Полученная формула может быть использована для индивидуального прогнозирования степени тяжести и динамики лучевых повреждений легких в диагностических (выбор оптимальных индивидуальных интервалов для РКТ-контроля) и клинических целях (принятие решения о необходимости дополнительных лечебных мероприятий) целях (рис. 7).

Заключение

Количественная оценка изменения плотности легких по данным РКТ в динамике, осуществляемая с помощью разработанной нами методики, является радиомическим показателем их лучевого повреждения при терапевтическом облучении у онкологических пациентов, который в сочетании с представленной математической моделью может быть использован в диагностических целях для количественной оценки степени тяжести и прогнозирования динамики лучевого повреждения легких в целом, а также выявления индивидуальной радиочувствительности.

Полученные результаты могут быть представлены не только в виде графиков, но и в виде цветowych карт с сохранением анатомических ориентиров, что удобно для использования в клинической практике с целью поддержки принятия врачебных решений по ведению пациентов.

Участие авторов

Леденев В.В. – сбор и обработка данных, проведение исследования, анализ и интерпретация полученных данных.

Солодкий В.А. – утверждение окончательного варианта статьи.

Нуднов Н.В. – концепция и дизайн исследования, ответственность за целостность всех частей статьи.

Сотников В.М. – участие в научном дизайне, подготовка и редактирование текста.

Authors' participation

Ledenev V.V. – collection and analysis of data, conducting research, analysis and interpretation of the obtained data.

Solodkiy V.A. – approval of the final version of the article.

Nudnov N.V. – concept and design of the study, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Sotnikov V.M. – participation in scientific design, text preparation and editing.

Список литературы [References]

1. Джойнер М.С., ван дер Когель А. Основы клинической радиобиологии. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015: 430–441.
Joiner M.S., van der Kogel A. Basic clinical radiobiology. M.: BINOM. Laboratoriya znaniy, 2015: 430–441. (In Russian)
2. Grills I.S., Hope A.J., Guckenberger M. et al. A collaborative analysis of stereotactic lung radiotherapy outcomes for early-stage non-small-cell lung cancer using daily online cone-beam computed tomography image-guided radiotherapy. *J. Thorac. Oncol.* 2012; 7 (9): 1382–1393. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318260e00d>
3. Oskan F., Becker G., Bleif M. Specific toxicity after stereotactic body radiation therapy to the central chest: A comprehensive review. *Strahlenther. Onkol.* 2017; 193 (3): 173–184. <https://doi.org/10.1007/s00066-016-1063-z>



4. Shanbhag S., Ambinder R.F. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68 (2): 116–132. <https://doi.org/10.3322/caac.21438>
5. Onimaru R., Onishi H., Shibata T. et al. Phase I study of stereotactic body radiation therapy for peripheral T2N0M0 non-small cell lung cancer (JCOG0702): Results for the group with PTV \geq 100 cc. *Radiother. Oncol.* 2017; 122 (2): 281–285. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.11.022>
6. Takeda A., Ohashi T., Kunieda E. et al. Comparison of clinical, tumour-related and dosimetric factors in grade 0–1, grade 2 and grade 3 radiation pneumonitis after stereotactic body radiotherapy for lung tumours. *Br. J. Radiol.* 2012; 85 (1013): 636–642. <https://doi.org/10.1259/bjr/71635286>
7. Faruqi S., Giuliani M.E., Raziee H. et al. Interrater reliability of the categorization of late radiographic changes after lung stereotactic body radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014; 89 (5): 1076–1083. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.04.042>
8. Aerts H.J., Velazquez E.R., Leijenaar R.T. et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat. Commun.* 2014; 5: 4006. <https://doi.org/10.1038/ncomms5006>
9. Nie K., Al-Hallaq H., Li X.A. et al. NCTN Assessment on Current Applications of Radiomics in Oncology. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2019; 104 (2): 302–315. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.01.087>
10. Wu J., Tha K.K., Xing L., Li R. Radiomics and radiogenomics for precision radiotherapy. *J. Radiat. Res.* 2018; 59 (Suppl_1): i25–i31. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrx102>
11. Defraene G., La Fontaine M., van Kranen S. et al. Radiation-Induced Lung Density Changes on CT Scan for NSCLC: No Impact of Dose-Escalation Level or Volume. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2018; 102 (3): 642–650. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.06.038>
12. Ghobadi G., Hogeweg L.E., Faber H. et al. Quantifying local radiation-induced lung damage from computed tomography. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010; 76 (2): 548–556. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.08.058>
13. Ghobadi G., Wiegman E.M., Langendijk J.A. et al. A new CT-based method to quantify radiation-induced lung damage in patients. *Radiother. Oncol.* 2015; 117 (1): 4–8. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.07.017>
14. Phernambucq E.C., Palma D.A., Vincent A. et al. Time and dose-related changes in radiological lung density after concurrent chemoradiotherapy for lung cancer. *Lung Cancer.* 2011; 74 (3): 451–456. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2011.05.010>
15. Marks L.B., Yorke E.D., Jackson A. et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010; 76 (3, Suppl.): S10–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.07.1754>
16. Нуднов Н.В., Сотников В.М., Леденев В.В. Новая методика количественной оценки постлучевых изменений в легких у онкологических больных на основании данных динамической КТ. *Медицинская визуализация.* 2017; 5: 56–65. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2017-5-56-65>
Nudnov N.V., Sotnikov V.M., Ledenev V.V. A new Method of Quantitative Estimation of Radiation-Induced Lung Damage in Oncological Patients on the CT in Dynamics. *Medical Visualization.* 2017; 5: 56–65. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2017-5-56-65> (In Russian)
17. Леденев В.В., Нуднов Н.В., Сотников В.М., Барышникова Д.В. Результаты количественной оценки постлучевых изменений в легких у онкологических пациентов, полученные с помощью новой методики анализа динамически выполненных РКТ-исследований органов грудной клетки. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2020; 101 (1): 30–38. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2020-101-1-30-38>
Ledenev V.V., Nudnov N.V., Sotnikov V.M., Baryshnikova D.V. The results of quantitative evaluation of postradiation changes in lung cancer patients, which were obtained using a new procedure for analysis of dynamic X-ray computed tomography imaging of thoracic organs. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* 2020; 101 (1): 30–38. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2020-101-1-30-38> (In Russian)

Для корреспонденции*: Леденев Василий Владимирович – 123182 Москва, ул. Щукинская, д. 20. ФГКУ “Центральный клинический военный госпиталь”. Тел.: +7-499-740-07-31. E-mail: ledenevv007@gmail.com

Леденев Василий Владимирович – врач-рентгенолог отделения РКТ-МРТ отдела лучевых методов диагностики ФГКУ “Центральный клинический военный госпиталь”, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-2856-2107>

Солодкий Владимир Алексеевич – академик РАН, доктор мед. наук, профессор, директор ФГБУ “Российский научный центр рентгенодиагностики” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-1641-6452>

Нуднов Николай Васильевич – доктор мед. наук, профессор, заместитель директора ФГБУ “Российский научный центр рентгенодиагностики” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-5994-0468>

Сотников Владимир Михайлович – доктор мед. наук, профессор, заведующий отделом методического аккредитационно-симуляционного центра по специальности “радиотерапия” ФГБУ “Российский научный центр рентгенодиагностики” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-498-314X>

Contact*: Vasily V. Ledenev – 20, Shchukinskaya str., Moscow 123182, Russian Federation. Central Clinical Military Hospital. Phone: +7-499-740-07-31. E-mail: ledenevv007@gmail.com

Vasily V. Ledenev – radiologist of RCT-MRI department radiological methods of Central Clinical Military Hospital, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-2856-2107>

Vladimir A. Solodkiy – Russian Academy of Sciences (RAS) full member, Doct. of Sci. (Med.), Professor, Director of Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-1641-6452>

Nikolai V. Nudnov – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Vice-Director (Science) of Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-5994-0468>

Vladimir M. Sotnikov – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of the Methodological Accreditation and Simulation Center for the specialty “Radiotherapy”, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow. <https://orcid.org/0000-0003-498-314X>