

Возможности количественной оценки лучевых повреждений легких методом компьютерной томографии

Нуднов Н.В.¹, Сотников В.М.¹, Леденев В.В.², Барышникова Д.В.¹

¹ ФГБУ “Российский научный центр рентгенодиагностики” Минздрава России, Москва, Россия

² ФГКУ “Центральный клинический военный госпиталь”, Москва, Россия

Quantitative Estimation of Radiation-induced Lung Damage by CT

Nudnov N.V.¹, Sotnikov V.M.¹, Ledenev V.V.², Baryshnikova D.V.¹

¹ Russian Scientific Center of Roentgenodiagnosis, Moscow Russia

² Central Clinical Military Hospital, Moscow, Russia

Риск развития радиационно-индуцированных повреждений легких является основной причиной ограничения дозы облучения при различных вариантах лучевой терапии области грудной клетки. Исследования этих повреждений направлены на обнаружение неизвестных факторов, ответственных за их развитие. Однако, как уже описывалось, современные подходы к оценке повреждений легких носят в основном качественный или полуквантитативный характер. Это приводит к диагностической неопределенности при оценке ранних и поздних постлучевых изменений и, следовательно, к недостаточной стандартизации исследований. Соответственно это в свою очередь снижает значимость визуализации при КТ-исследовании непрерывного спектра тяжести основных биологических проявлений лучевых повреждений в виде спектра изменения плотности легочной ткани.

Все эти недостатки устраняются при количественном анализе КТ-данных. Основной пик исследований в данном направлении приходится на последние 5–6 лет. Для описания постлучевых повреждений разные авторы использовали различные количественные подходы. Это и временные зависимости изменений, и изменения средней плотности легких от дозы, и вариабельность величины стандартного отклонения средней плотности, и количественная оценка локальных структурных изменений и даже программный анализ изображений. При этом также имели место вариабельность контингента пациентов по основному заболеванию, различие методов и методик лучевой терапии, а также комбинация облучения с химиотерапевтическими препаратами. Во всех исследованиях отмечался большой разброс межиндивидуальных значений величины “эффекта”, который самими авторами проанализирован не был, но мог быть обусловлен как генетическими особенно-

стями пациентов, так и индуцированной гистопатологией самих осложнений, что в свою очередь подтверждает значимость и актуальность количественного анализа при КТ-исследовании лучевых повреждений легких.

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

The risk of radiation-induced lung injury is a major cause of limitation of radiation dose in different types of radiation therapy of the chest area. Studies of these injuries are aimed at the detection of unknown factors responsible for their development. However, as already described, modern approaches to the assessment of lung lesions are mainly qualitative or semi-quantitative. This leads to uncertainty in the diagnosis of early and late post-radiation changes and hence a lack of standardization studies. Accordingly, this in turn reduces the importance of imaging in CT study a continuous spectrum of gravity of basic biological manifestations of radiation damage in the form of spectral density changes of the lung tissue.

All these drawbacks are eliminated in the quantitative analysis of CT data. The main peaks of research in this area accounts for the last 5–6 years. To describe the post-radiation damage to different authors used different quantitative approaches. This time dependence of the changes, and changes in the average density of the light dose, and the variability of the standard deviation of average density, and quantitative assessment of local structural changes and even a software image analysis. This also occurred variability patients contingent on the underlying disease, the difference of methods and techniques of radiation therapy, and combination of radiation with chemotherapy drugs. In all studies, there was a large interindividual variation mag-



nitudes of “effect”, which has not been analyzed by the authors themselves, but can be caused by both genetic characteristics of patients and histopathology induced complications themselves, which in turn confirms the importance and relevance of the quantitative analysis in CT ray study of lung damage.

Key words: radiation-induced lung damage; radiation pneumonitis, diagnostics; CT scan; quantitative assessment.

В предыдущей статье [1] нами было показано, что КТ-визуализация изменений в легких после курса лучевой терапии (ЛТ) по поводу опухолей органов грудной полости необходима, но использование только качественных критериев интерпретации выявленных изменений приводит к утрате части получаемой при исследовании информации. Количественная же оценка радиационно-индуцированных изменений легких по данным КТ в дальнейшем позволит улучшить понимания зависимости доза–эффект для нормальной легочной ткани, что особенно важно для дальнейшего снижения токсичности ЛТ.

Начиная описание современных тенденций количественной оценки лучевых повреждений легочной ткани на основе данных КТ нельзя не вспомнить первые научные изыскания по этому вопросу. Первой публикацией можно считать экспериментальную статью J. Van Dyk и R.P. Hill, опубликованную в 1983 г. и посвященную пострадиационным изменениям показателей плотности легочной ткани у мышей линии LAF1, подвергшихся облучению, а затем обследованных с помощью КТ [2]. Через год (в 1984 г.) в американском журнале “Компьютерная томография” (Journal of computer assisted tomography) была напечатана статья, посвященная анализу изменений плотности легких по данным КТ у пациентов, перенесших тотальное облучение тела перед трансплантацией костного мозга. Авторами была посчитана величина средней плотности легочной ткани и выявлена прямая зависимость поздних легочных осложнений от величины

изменения данного параметра [3]. Похожее исследование было опубликовано в 1989 г. и по его результатам также отмечалось увеличение плотности легочной ткани еще до начала респираторных осложнений [4]. После этого про данное направление исследований было забыто практически на 10 лет.

В 2000 г. группа немецких ученых предложила методику количественной оценки радиационных поражений легких, основанную на тесте областей интереса (test-ROI), облученных в высокой дозе, и расчете разности плотностей их в динамике (ΔHU_{rel}) [5]. Однако дальнейшего развития этой методики от данной группы авторов так и не последовало.

Новый пик интереса к данной проблеме приходится на последние 5–6 лет, когда появились работы, которые по способу анализа КТ-данных можно условно разделить на 3 типа. К первому типу количественного анализа КТ-данных можно отнести несколько различных научных работ. Это и 4 статьи канадско-нидерландской группы исследователей, возглавляемых D.A. Palma, A. Vincent и S. Senan, вышедших в 2011–2012 гг. [6–9]. Авторы на 50 пациентах, подвергшихся стереотаксической ЛТ (SBRT) по поводу немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), показали увеличение плотности легких по данным КТ в динамике (рис. 1), зависящее от дозы, объема облучения и времени после ЛТ. Плотность легких начинала увеличиваться в областях, получивших более 6 Гр, ее повышение визуально определялось в областях с дозой более 20 Гр, а при дозе 40 Гр – динамика этих изменений выходила на “плато”. Особо было отмечено, что у пациентов с планируемым объемом облучения (PTV) более 100 см³ отмечали более выраженное увеличение плотности легких при более низких дозах, чем у пациентов с меньшим PTV (рис. 2). В контралатеральном легком с установленной поглощенной дозой около 3 Гр увеличения плотности не наблюдалось [6]. Также на основе КТ-данных

Для корреспонденции: Нуднов Николай Васильевич – 117997 Москва, ГСП-7, ул. Профсоюзная, д. 86. ФБГУ “Российский научный центр рентгенорадиологии” МЗ РФ. Тел. 8-495-334-29-60. E-mail: nudnov@rncrr.ru

Нуднов Николай Васильевич – доктор мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФБГУ “Российский научный центр рентгенорадиологии” МЗ РФ, Москва; **Сотников Владимир Михайлович** – доктор мед. наук, профессор, заведующий лабораторией лучевой терапии ФБГУ “Российский научный центр рентгенорадиологии” МЗ РФ, Москва; **Леденев Василий Владимирович** – врач-рентгенолог отделения КТ-МРТ отдела лучевых методов исследования ФГКУ “Центральный клинический военный госпиталь”, Москва; **Барышникова Дарья Владимировна** – канд. мед. наук, заведующая рентгеновским отделением с кабинетами КТ и МРТ ФБГУ “Российский научный центр рентгенорадиологии” МЗ РФ, Москва.

Contact: Nudnov Nikolai Vasilievich – 117997, Moscow, GSP-7, Profsoyuznaya str., d. 86. “RSCRR”. Phone +7-495-334-29-60. E-mail: nudnov@rncrr.ru

Nudnov Nikolai Vasilievich – doct. of med. sci., professor, Deputy Director for Science of “RSCRR”, Moscow; **Sotnikov Vladimir Mikhailovich** – doct. of med. sci., professor, Head of the Laboratory of radiation therapy of “RSCRR”, Moscow; **Ledenev Vasily Vladimirovich** – radiologist branch of CT-MRI department radiological methods FGKU “Central Clinical Military Hospital”, Moscow; **Baryshnikov Darya Vladimirovna** – cand. of med. sci., Head of the Department of X-ray with CT and MRI rooms of “RSCRR”, Moscow.

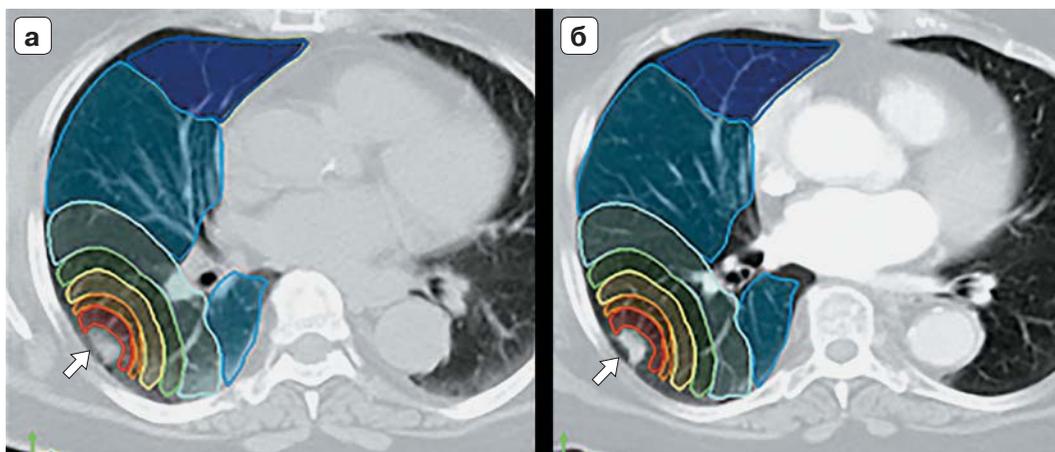
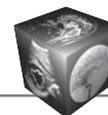


Рис. 1. Пример регистрации изображений с наложением линий изодоз. а – исходное планировочное сканирование; б – последующее сканирование после ЛТ, отмечается улучшение. Изодозы показаны в диапазоне от темно-синего (3–6 Гр) до красного (>50 Гр). Мишень обозначается белой стрелкой [6].

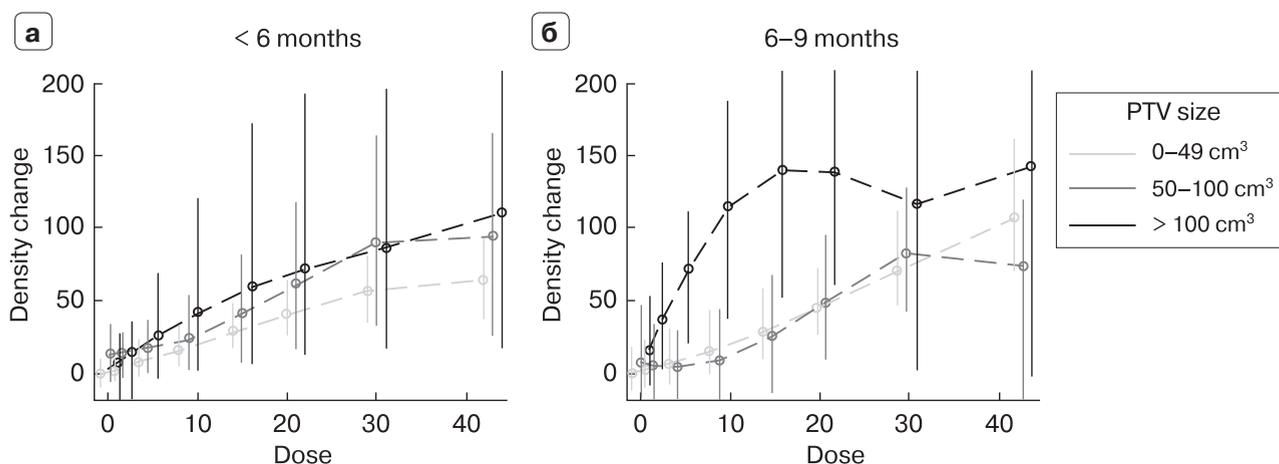


Рис. 2. Средние значения и 95% доверительные интервалы (ДИ) для величины изменения плотности нормальной легочной ткани после ЛТ в зависимости от полученной дозы и размера планируемого целевого объема (PTV) [6].

25 пациентов с НМРЛ, подвергшихся химиолучевой терапии (CCRT), был проведен анализ плотностных характеристик легких за период до 24 мес и в результате выявлено статистически значимое их увеличение в период 3–12 мес с последующей стабилизацией после 1 года (рис. 3) [7]. Они же показали, что использование контраста статистически значимо увеличивает среднюю плотность легких на 18 ед.Н, а разница, обусловленная техническими различиями диагностической КТ и КТ при планировании ЛТ, составляет в среднем 57 ед.Н при сравнении контралатеральных легких [8]. Последняя их статья была посвящена дифференциальной диагностике постлучевых изменений в легких после стереотаксической абляционной ЛТ (SABR) раннего НМРЛ рака легкого и рецидива основного заболевания. Авторы на 22 случайно

выбранных пациентах с 24 поражениями после SABR (с рецидивом опухоли – 11, с существенным лучевым фиброзом – 13) по данным КТ, выполненных через 9 мес после SABR, отметили, что плотность легких у пациентов с рецидивом была достоверно выше плотности легких у пациентов с лучевым фиброзом (в среднем через 9 мес $96,4 \pm 32,7$ ед.Н против $143,2 \pm 28,4$ ед.Н). Также у пациентов с рецидивом в областях “матового стекла” отмечалась значимая вариабельность текстуры (рис. 4), величины плотности и величины ее стандартного отклонения (SD) (SD через 9 мес $210,6 \pm 14,5$ ед.Н против $175,1 \pm 18,7$ ед.Н для лучевого фиброза) (рис. 5) [9]. Однако ввиду неслучайного состава данной выборки в дальнейшем потребуется более полное и глубокое исследование в этом направлении.

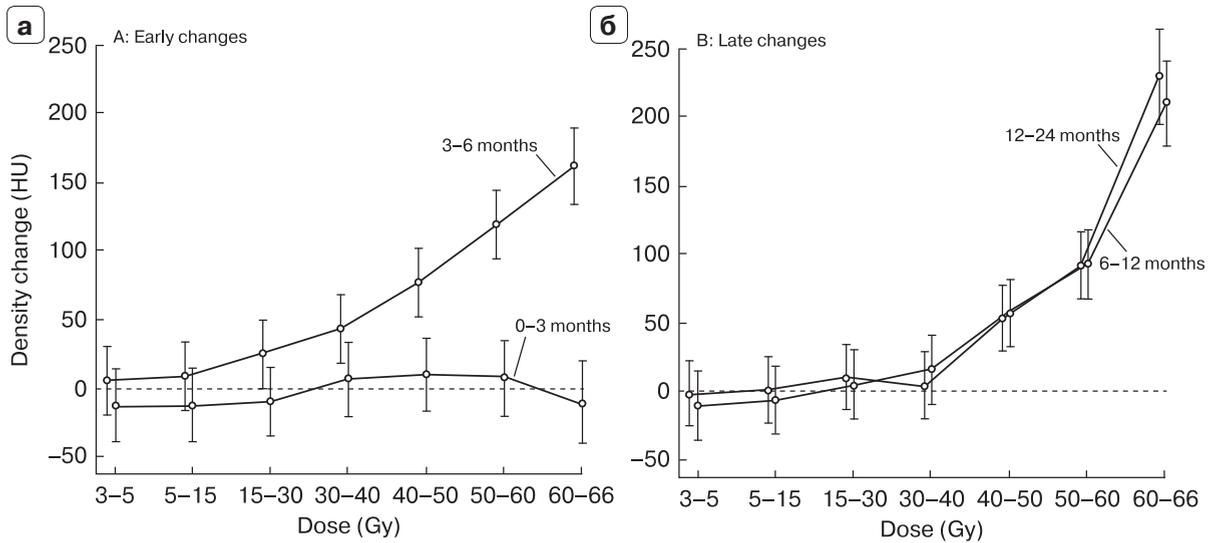


Рис. 3. Ранние (0–3 и 3–6 мес) постлучевые изменения плотности легких (а) и поздние (6–12 и 12–24 мес) изменения (б) в зависимости от полученной дозы в Гр. Представлены средние значения и 95% ДИ, оцененные в ед.Н [7].

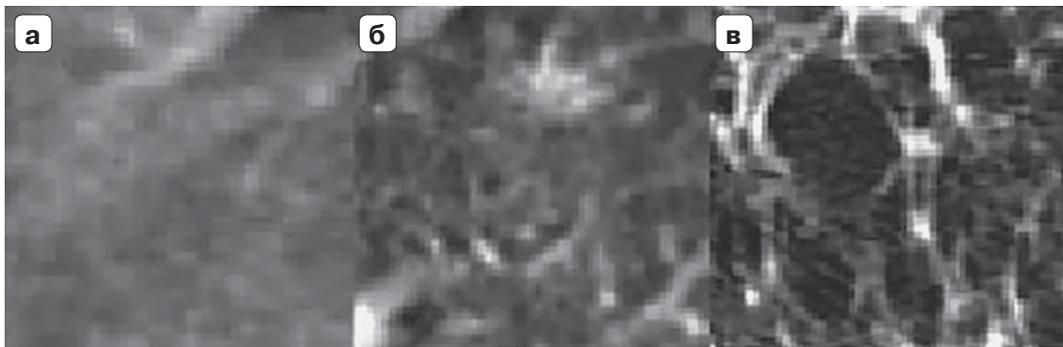


Рис. 4. Измерение стандартного отклонения (SD) плотности по данным КТ как базовой меры текстуры. В качестве примера представлены области “матового стекла” с различной величиной SD: а – 50,1 ед.Н; б – 85,8 ед.Н; в – 123,4 ед.Н [9].

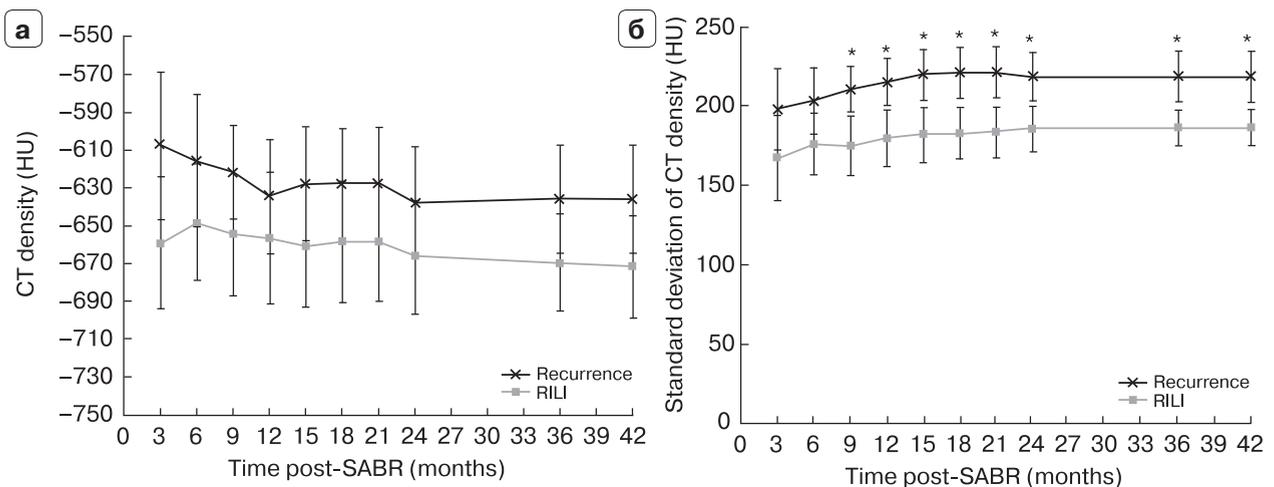


Рис. 5. Совокупные появления изменений в областях “матового стекла” в динамике после SABR у пациентов с рецидивом (recurrence) и с постлучевыми изменениями (RILI). а – средняя плотность ($\pm 95\%$ ДИ) по КТ; б – стандартное отклонение ($\pm 95\%$ ДИ) по КТ. * – указывает статистически значимые величины при $p \leq 0,05$ [8].

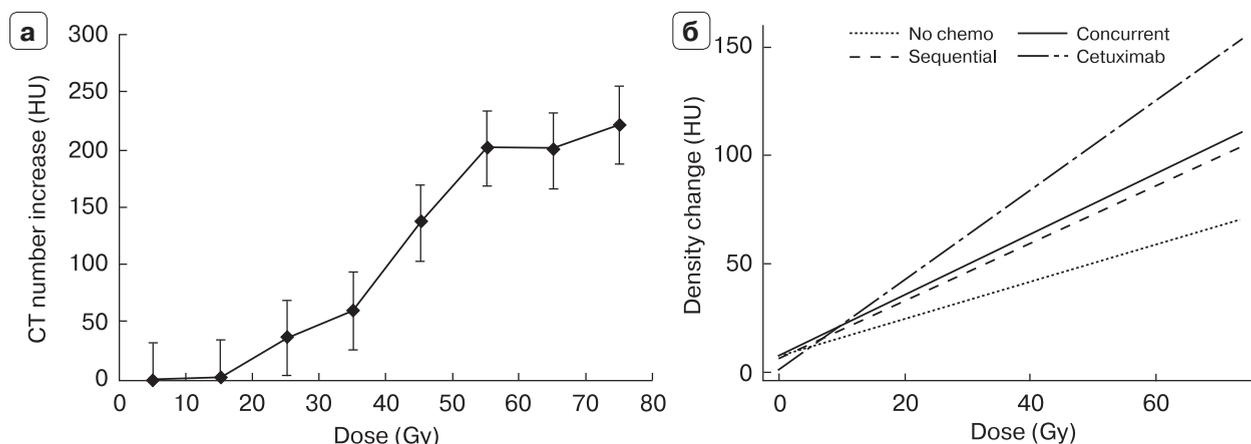
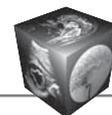


Рис. 6. Зависимость плотности легочной ткани от дозы ЛТ для 4 групп лечения (только ЛТ, последовательная ХТ-ЛТ, одновременная ХТ+ЛТ и одновременная ХТ+ЛТ+цетуксимаб). а – график увеличения средней плотности по областям с разными поглощенными дозами с указанием стандартной ошибки средней плотности для каждой такой области; б – линейно-смешанная модель, отражающая линейное увеличение плотности в зависимости от дозы для всех групп лечения. Наибольший рост плотности наблюдался в группе, получавшей цетуксимаб [11].

Аналогичной по типу анализа КТ-данных была также работа 2013 г., выполненная группой ученых из Бельгии, Нидерландов и США. Они по данным КТ 95 пациентов с раком легкого (НМРЛ $n = 71$ и МКРЛ $n = 24$), прошедших либо изолированно SABR ($n = 19$), либо одновременную химиолучевую терапию (CCRT – concurrent chemoradiation therapy; $n = 76$), проанализировали изменение плотности легких в зонах, отличных по поглощенной дозе. В результате получившаяся кривая доза–эффект путем линейной регрессии выявила рост плотности (ед.Н/Гр) и индивидуальный 20-кратный разброс, не укладывающийся в параметры лечения [10]. Поэтому в 2015 г. ими были опубликованы результаты продолжения исследования в виде анализа данных 117 пациентов с раком легкого, разделенных на 4 группы по типу лечения: только ЛТ ($n = 19$), последовательная химиолучевая терапия ($n = 30$), CCRT ($n = 49$) и CCRT с цетуксимабом ($n = 19$). Кривые доза–эффект при этом исследовании демонстрировали увеличение плотности легких в диапазоне доз от 0 до 65 Гр (с шагом 5 Гр) во всех группах пациентов (рис. 6, а), а пациенты, получавшие CCRT с цетуксимабом, имели двукратное увеличение крутизны кривой доза–эффект (ед.Н/Гр) в сравнении с остальными типами лечения (рис. 6, б) [11].

Ко второму типу количественного анализа можно отнести исследование, опубликованное группой нидерландских ученых в 2010 г., в основе которого лежало облучение различных объемов легких у крыс (100, 75, 50 и 25%) с последующим КТ-исследованием [12]. Авторы предложили совместно с наиболее часто используемым в совре-

менных исследованиях измерением величины изменения плотности легких ($\Delta \text{ед.Н}$) оценивать величину локальных структурных изменений легочной ткани (ΔS_L) по величине локального среднего в исследуемом малом объеме (1 мм^3), измеренного в единицах Хаунсфилда, и его стандартного отклонения (рис. 7). При этом у крыс наблюдалась четкая взаимосвязь доза–эффект с ΔS_L через 8 и 26 нед после облучения (рис. 8). Кроме того, ΔS_L сильно коррелировала с гистологическими конечными точками (инфильтрацией и воспалительными клетками) и частотой дыхательных движений. На основе этих данных ими в 2015 г. был предложен новый метод количественной оценки лучевых повреждений легких по данным КТ [13]. Они сравнили данные средней плотности легких с результатами другой группы исследователей E.C. Phernambucq и соавт. [6] и высказали предположение, что ΔS_L является более чувствительным критерием для обнаружения радиационного повреждения по данным КТ, нежели использование одного $\Delta \text{ед.Н}$. Методика исследования была аналогичной вышеописанному исследованию на крысах [12] (рис. 9). Однако следует отметить, что исследование было выполнено на маленькой ($n = 20$) и не вполне репрезентативной выборке пациентов с НМРЛ, прошедших последовательную химиолучевую терапию.

Третий тип анализа был предложен группой авторов из США, возглавляемой A.R. Cunliffe [14, 15]. Начиная с 2012–2013 гг. ими была разработана программа анализа изображений, показавшего высокую точность объемного соответствия анатомических ориентиров при сравнении данных КТ



Рис. 7. Математическое представление принципа расчета величины локальной структуры. а – при первичном КТ-исследовании зоны интереса по легочным полям разбивались на малые объемы в виде кубов размерами $3 \times 3 \times 3$ мм; б – при КТ-исследовании после облучения каждый такой куб характеризовался локальным средним значением (μ_L) и стандартным отклонением (σ_L) величины плотности; в – количественное представление локальной структуры (S_L) при КТ-исследовании, выполненное после облучения [12].

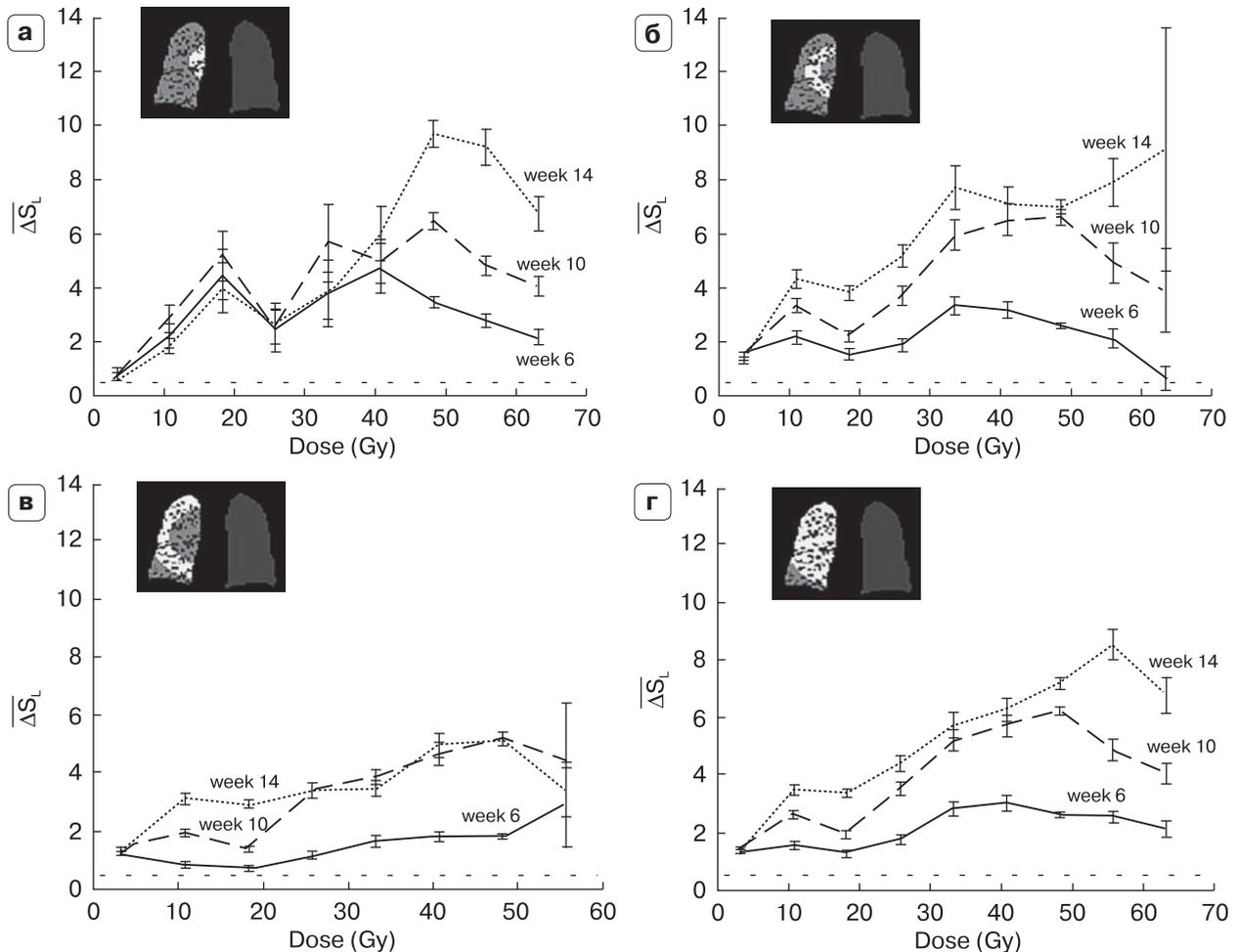
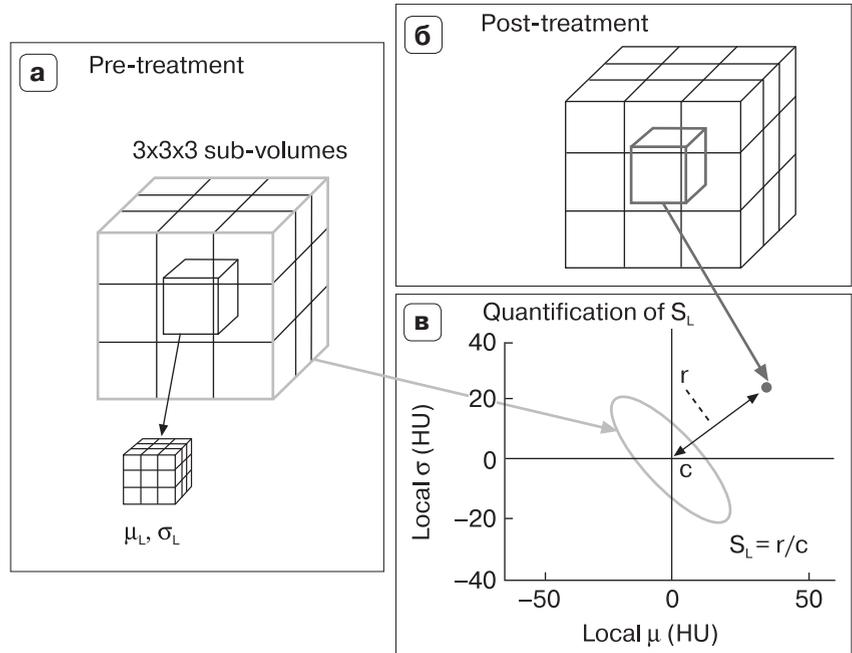


Рис. 8. Доза-эффект-зависимость локальных структурных изменений (ΔS_L) от величины расстояния (d) от планируемого объема мишени. а-г $d = 0-6,6$ см; б $d = 6,6-8,4$ см; в $d = 8,4-11$ см, г $d = 0-11$ см. Пунктирная линия указывает на базовый уровень. Градиент серого на верхней левой части каждого рисунка представляет различные регионы дозы-эффекта, рассчитанные в Гр [12].

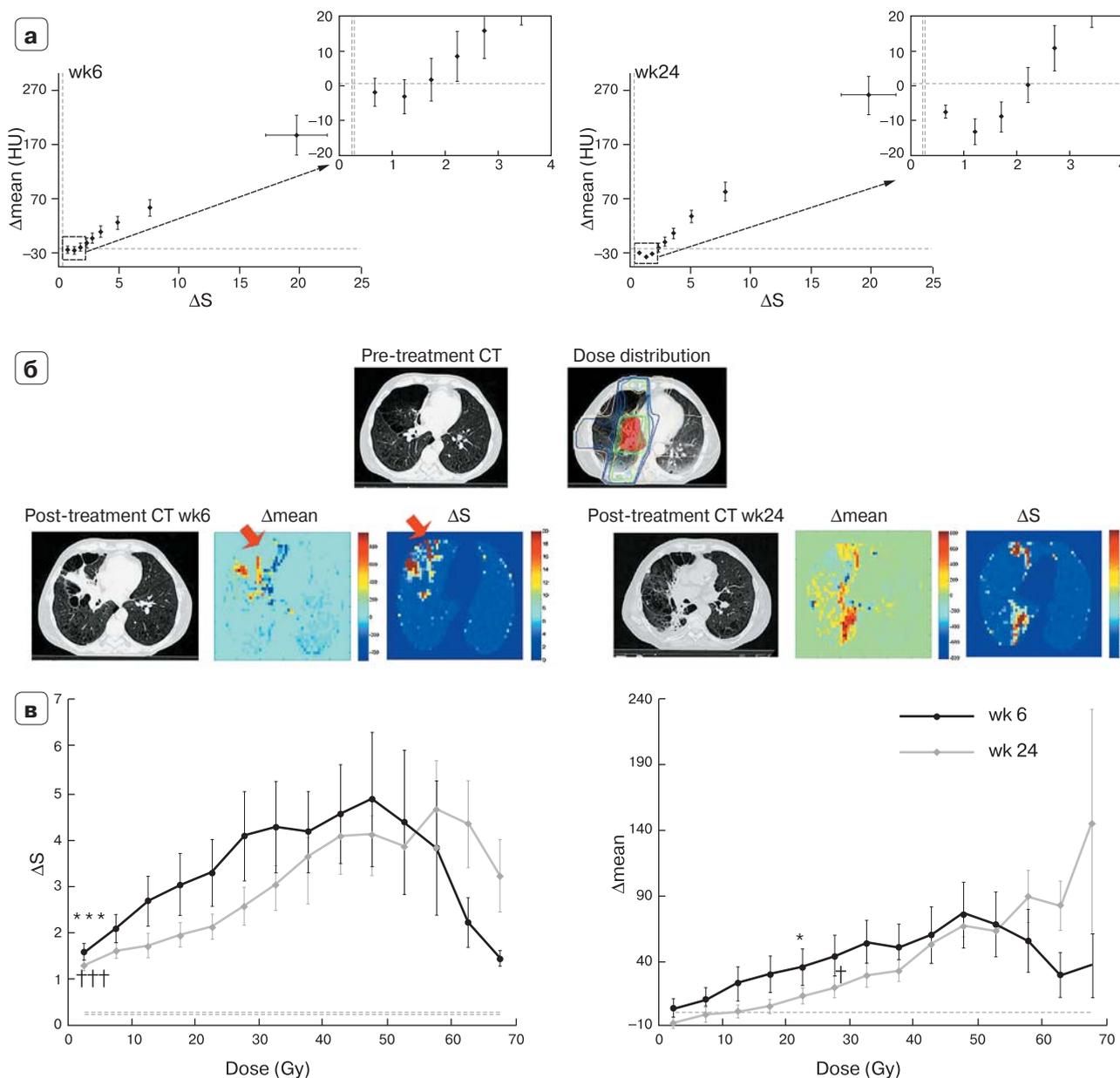
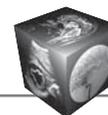


Рис. 9. Чувствительность метода локальных структурных изменений (ΔS) и метода средних значений плотности ($\Delta mean$). а – сравнение чувствительности методов $\Delta mean$ и ΔS относительно друг друга в виде количественного порога обнаружения, независящего от полученной дозы, по данным КТ на 6-й неделе (слева) и 24-й неделе (справа) после ЛТ. Горизонтальные и вертикальные пунктирные линии соответствуют порогам обнаружения повреждений с помощью метода $\Delta mean$ и ΔS соответственно; б – визуализация чувствительности ΔS и $\Delta mean$ методов при обнаружении повреждений на примере КТ-данных пациента №4, выполненных через 6 нед после ЛТ (слева) и через 24 нед (справа). Через 6 нед отмечается консолидация легочной ткани как проявление лучевого пневмонита (слева), который разрешился через 24 нед в виде трансформации в фиброз, соответствующий пучкам облучения (справа). ΔS через 6 нед после ЛТ выявляет неравномерность плотности и обнаруживает структурные изменения, которые не обнаруживаются методом $\Delta mean$ (на основе только изменения плотности) – данные различия отмечены красными стрелками; в – кривые доза–эффект для метода ΔS (слева) и метода $\Delta mean$ (справа) по КТ-данным у данной выборки пациентов через 6 нед (черная кривая) и 24 нед (серая кривая) после ЛТ. При этом наблюдается четкая дозовая зависимость увеличения ΔS с порогом обнаружения (пунктирная линия) в области 0–2,5 Гр при обоих временных интервалах. Аналогичная зависимость для $\Delta mean$ наблюдаются выше порога в 7,5 Гр (статистически значимые) [13].

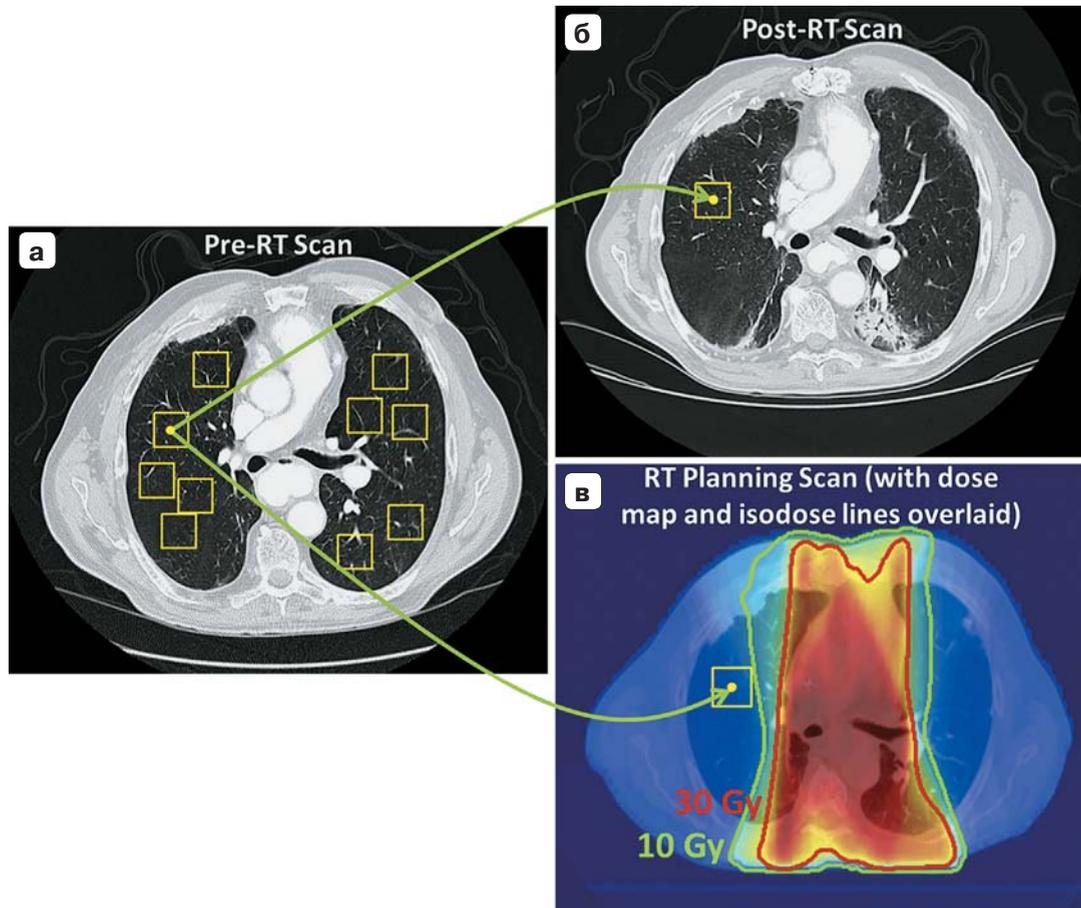
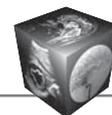


Рис. 10. Способ отображения центров каждого ROI (желтый квадрат). а – при КТ-сканировании до ЛТ; б – при КТ-сканировании после ЛТ; в – карта доз при планировании ЛТ. ROI – области интереса [17].

органов грудной клетки в динамике у 27 пациентов без патологических изменений в легких. На основе этого исследования ими было выделено 19 текстурных признаков, оставшихся относительно стабильными, которые при комбинированном использовании точной деформируемой регистрации и текстурного анализа могли позволить количественно оценить локальные изменения в легочной ткани, обусловленные регрессией или прогрессией рака легкого [14, 15]. Эти результаты были использованы в исследованиях 2014–2015 гг., проведенных по данным КТ 25 пациентов с раком легкого [16] и 106 пациентов с раком пищевода [17]. Предложенная этой группой авторов программа автоматически обрабатывала изображения, сравнивая денситометрические показатели плотности легочной ткани и их пространственное распределение по областям интереса (размер области 32 × 32 пикселя) в виде “текстур” до и после ЛТ (рис. 10). В итоге они наблюдали “прирост” разностей по всем видам ранее отобранных “текстур” с преобладанием 12 из них, как наиболее

характерных для развития постлучевого пневмонита. Также была выявлена связь данных изменений с дозой. Нельзя не отметить также, что 2 работы этих авторов, опубликованные в 2015 г., были посвящены исключительно поиску и оценке наилучшего алгоритма анализа КТ-данных с помощью программы, описанной выше [18, 19].

Особняком в данной теме стоит исследование ученых из Дании, посвященное поиску ранних маркеров ответа у 135 пациентов с НМРЛ после ЛТ путем анализа ранних изменений в плотности легких с помощью конусно-лучевой КТ (КЛКТ) во время 10, 20 и 30-й фракции курса ЛТ. Ими была исследована значимость факторов предварительной обработки и маркеров КЛКТ в прогнозировании изменения плотности легких, вызванных ЛТ. При многофакторном анализе было показано, что у молодых пациентов без реакции легочной ткани на ранней стадии курса лечения в дальнейшем наблюдалось меньшее радиационно-индуцированное изменение плотности легочной ткани в течение первых 6 мес после окончания ЛТ [20].



В качестве наиболее наглядного практического примера ценности количественной оценки лучевых повреждений следует привести межцентровую работу 2014 г. Q. Diot и соавт., посвященную сравнению постлучевых изменений в легких на основе динамического изменения плотности при КТ у пациентов после ЛТ с обычным режимом фракционирования ($n = 118$) и при гипофракционировании ($n = 111$). В результате были выявлены статистически значимые количественные различия, доказывающие, что гипофракционирование в сравнении с обычным фракционированием более токсично для нормальной легочной ткани, что не всегда проявляется клинически при небольшом размере облучаемой опухоли, но может стать серьезной проблемой при больших опухолях [21].

В качестве свидетельства существования индивидуальных различий в радиочувствительности нормальных тканей следует привести исследование бельгийских ученых 2015 г. [22], которыми были изучены 130 пациентов с раком легкого: получили стереотаксическую аблятивную радиотерапию (SABR) – 60; лучевую терапию в конвенциональном режиме – 70. Авторы провели количественный анализ разности плотности легочной ткани по данным КТ до и через 3 мес после курса ЛТ в областях легких, получивших дозу в диапазоне от 0 до 55 Гр с шагом 5 Гр у всех 130 больных. Дед.Н был смоделирован, как функция локальной дозы, с использованием линейной и сигмовидной экстраполяции. Распределение по Дед.Н_{max} (saturation level) и D₅₀ (дозы, соответствующей 50% от Дед.Н_{max}) имело большой разброс между пациентами. Большая исходная плотность легочной ткани была статистически значимо связана с большей Дед.Н в группе SABR, на основе чего был сделан вывод о возможности использования исходных КТ-характеристик в качестве прогностического критерия радиочувствительности легочной ткани.

Заключение

Ввиду всего вышесказанного очевидно, что разработка объективных критериев степени тяжести лучевых повреждений легких, основанных на динамических количественных показателях плотности легочной ткани, определяемых по данным КТ, является очень важной и актуальной проблемой. Изучение динамики изменений и связи данного показателя с радиационно-индуцированными изменениями легочной ткани в дальнейшем позволит как предсказывать появление осложнений ЛТ, так и объективно изучить весь спектр индивидуальной радиочувствительности на модели лу-

чевых повреждений легких с использованием непрерывной, количественной шкалы. А временно-пространственная динамика изменений позволит в дальнейшем сравнивать и количественно оценивать повреждения легких при исследовании новых методик ЛТ и новых программ химиолучевого лечения опухолей грудной клетки, включающих и таргетные препараты.

Список литературы / References

1. Нуднов Н.В., Сотников В.М., Леденев В.В., Барышникова Д.В. Возможности качественной оценки лучевых повреждений легких методом компьютерной томографии. Медицинская визуализация. 2016; 1: 39–47.
Nudnov N.V., Sotnikov V.M., Ledenev V.V., Baryshnikova D.V. Features a qualitative assessment of radiation-induced lung damage by CT. Meditsinskaya vizualizatsiya. 2016; 1: 39–47. (In Russian)
2. Van Dyk J., Hill R.P. Post-irradiation lung density changes measured by computerized tomography. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1983; 9 (6): 847–852.
3. Lee J.Y., Shank B., Bonfiglio P., Reid A. CT analysis of lung density changes in patients undergoing total body irradiation prior to bone marrow transplantation. J. Comput. Assist. Tomogr. 1984; 8 (5): 885–891.
4. el-Khatib E.E., Freeman C.R., Rybka W.B. et al. The use of CT densitometry to predict lung toxicity in bone marrow transplant patients. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1989; 16 (1): 85–94.
5. Bogner L., Schiessl I., Spiegler W. et al. Diagnostic methods for the quantification of radiation injuries of the lungs. Rofo. 2000; 172 (5): 472–476.
6. Palma D.A., van Sörnsen de Koste J., Verbakel W.F. et al. Lung density changes after stereotactic radiotherapy: a quantitative analysis in 50 patients. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2011; 81 (4): 974–978.
7. 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.
8. Palma D.A., van Sörnsen de Koste J.R., Verbakel W.F., Senan S. A new approach to quantifying lung damage after stereotactic body radiation therapy. Acta Oncol. 2011; 50 (4): 509–517.
9. Mattonen S.A., Palma D.A., Haasbeek C.J. Distinguishing radiation fibrosis from tumour recurrence after stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for lung cancer: a quantitative analysis of CT density changes. Acta Oncol. 2013; 52 (5): 910–918.
10. De Ruyscher D., Sharifi H., Defraene G. et al. Quantification of radiation-induced lung damage with CT scans: the possible benefit for radiogenomics. Acta Oncol. 2013; 52 (7): 1405–1410.
11. Sharifi H., van Elmpt W., Oberije C. et al. Quantification of CT-assessed radiation-induced lung damage in lung cancer patients treated with or without chemotherapy and cetuximab. Acta Oncol. 2015; 23: 1–7.
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.



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.
14. Cunliffe A.R., Al-Hallaq H.A., Labby Z.E. et al. Lung texture in serial thoracic CT scans: assessment of change introduced by image registration. *Med. Phys.* 2012; 39 (8): 4679–4690.
15. Cunliffe A.R., Armato S.G. 3rd, Fei X.M. et al. Lung texture in serial thoracic CT scans: registration-based methods to compare anatomically matched regions. *Med. Phys.* 2013; 40 (6): 061906.
16. Cunliffe A.R., Armato S.G. 3rd, Straus C. et al. Lung texture in serial thoracic CT scans: correlation with radiologist-defined severity of acute changes following radiation therapy. *Phys. Med. Biol.* 2014; 59 (18): 5387–5398.
17. Cunliffe A.R., Armato S.G. 3rd, Castillo R. et al. Lung texture in serial thoracic computed tomography scans: correlation of radiomics-based features with radiation therapy dose and radiation pneumonitis development. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2015; 91 (5): 1048–1056.
18. Cunliffe A.R., Contee C., Armato S.G. 3rd et al. Effect of deformable registration on the dose calculated in radiation therapy planning CT scans of lung cancer patients. *Med. Phys.* 2015; 42 (1): 391–399.
19. Cunliffe A.R., White B., Justusson J. et al. Comparison of Two Deformable Registration Algorithms in the Presence of Radiologic Change Between Serial Lung CT Scans. *J. Digit. Imaging.* 2015; 28 (6): 755–760.
20. Bernchou U., Hansen O., Schytte T. et al. Prediction of lung density changes after radiotherapy by cone beam computed tomography response markers and pre-treatment factors for non-small cell lung cancer patients. *Radiother. Oncol.* 2015; 117 (1): 17–22.
21. Diot Q., Marks L.B., Bentzen S.M. et al. Comparison of radiation-induced normal lung tissue density changes for patients from multiple institutions receiving conventional or hypofractionated treatments. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014; 89 (3): 626–632.
22. Defraene G., van Elmpt W., Crijns W. et al. CT characteristics allow identification of patient-specific susceptibility for radiation-induced lung damage. *Radiother. Oncol.* 2015; 117 (1): 29–35.