



DOI: 10.24835/1607-0763-2017-5-56-65

Новая методика количественной оценки постлучевых изменений в легких у онкологических больных на основании данных динамической КТ

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

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

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

A new Method of Quantitative Estimation of Radiation-Induced Lung Damage in Oncological Patients on the CT in Dynamics

Nudnov N.V.^{1*}, Sotnikov V.M.¹, Ledenev V.V.²

¹ Russian Scientific Center of Roentgenradiology, Moscow, Russia

² Central Clinical Military Hospital, Moscow, Russia

Цель исследования: разработать методику количественной оценки изменений плотностных показателей легочной ткани на основании данных динамической КТ, позволяющую оценить наличие зависимости изменений в легочной ткани от величины дозы, объема облученной легочной ткани и времени, прошедшего после лучевой терапии (ЛТ).

Материал и методы. Используя данные отобранных 11 пациентов со злокачественными лимфомами, нами была разработана новая диагностическая методика количественного анализа, в основе которой лежит анализ плотностных показателей легочной ткани до и после ЛТ в областях с выбранным диапазоном доз по всему объему легкого.

Все отобранные пациенты получали ЛТ на область грудной клетки с использованием 3D-планирования фракциями по 2 Гр и суммарными очаговыми дозами 13–56 Гр. Также у каждого пациента имелось как минимум два КТ-исследования (всего 25 исследований в DICOM-формате). Первое КТ-исследование обязательно выполнялось до ЛТ, повторное – через 2–7 мес после окончания ЛТ.

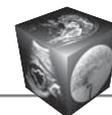
Результаты. У 6 пациентов контрольные КТ-исследования были выполнены через 2,1–2,8 мес после ЛТ. У всех этих пациентов отмечался отличный от контрольных областей количественный рост плотностных показателей в диапазоне от +12 до +62 ед.Н в областях легких, облученных в дозе более 19 Гр. Объем этих областей легких составил от 16 до 30% общего объема

легких, а объем областей с максимальными значениями роста плотности – от 7 до 14%. Данные изменения плотности находятся ниже “визуального” порога. В контрольных областях изменение плотности варьировало от –15 ед.Н (повышение воздушности) до +8 ед.Н. По данным остальных КТ-исследований, выполненных позже 3 мес после ЛТ, наблюдалось обратное развитие изменений, характеризующих ранние лучевые повреждения легких.

Выводы. Серия КТ-исследований, выполненных до и в различные интервалы после ЛТ, позволяет количественно оценить динамику показателей плотности облученной легочной ткани, что необходимо для объективной оценки степени тяжести ранних лучевых повреждений различных участков легочной ткани, в зависимости от полученной ими дозы. Изучение динамики этих изменений плотности легочной ткани во времени при терапевтическом облучении и связи данного показателя с исходными данными, возможно, позволит, с одной стороны, предсказывать лучевые повреждения легких, а с другой – объективизировать индивидуальную радиочувствительность.

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

Ссылка для цитирования: Нуднов Н.В., Сотников В.М., Леденев В.В. Новая методика количественной оценки постлучевых изменений в легких у онкологич-



ческих больных на основании данных динамической КТ. *Медицинская визуализация*. 2017; 21 (5): 56–65. DOI: 10.24835/1607-0763-2017-5-56-65.

Objective: to develop a methodology for quantitative assessment of changes in density parameters of pulmonary tissue on the basis of dynamic CT data, which makes it possible to assess the presence of the dependence of changes in lung tissue on the time elapsed after radiation therapy (RT), the dose and volume of irradiated pulmonary tissue.

Materials and methods. Using the data collected by 11 patients with malignant lymphomas, we developed a new diagnostic technique for quantitative analysis, which is based on the analysis of the density of pulmonary tissue before and after RT in areas with a selected range of doses throughout the lung volume.

All selected patients received LT in the chest region, using 3D-planning, fractions of 2Gy and total focal doses of 13–56 Gy. Also, each patient had at least two CT examinations (a total of 25 studies in the Dicom-format). The first CT scan was performed before LT, repeated – within 2–7 months after the end of RT.

Results. In 6 patients, control CT examinations were performed 2.1–2.8 months after RT. As a result, a quantitative increase in the density indices in the range from +12 to +62 HU in regions of the lungs irradiated at a dose of more than 19 Gy was noted, different from the control areas. The volume of these areas of the lungs was from 16% to 30% of the total lung volume, and the volume of regions with the maximum values of density growth – from 7% to 14%. These changes in density are below the “visual” threshold. In control areas, the density change varied from –15 HU (increased airiness) to + 8 HU. According to the data of other CT studies performed later than 3 months after RT, the reverse development of changes characterizing the early radiation reaction was observed.

Conclusions. A series of CT studies performed before and at various intervals after RT allows quantitative assessment of the dynamics of the indices of the density of irradiated pulmonary tissue, which is necessary for an objective assessment of the severity of early radiation-induced injuries of pulmonary tissue sites, depending on the dose. A study of the dynamics of these changes in pulmonary tissue density over time with RT and the connection of this indicator with the baseline data may allow one to predict radiation-induced damage to the lungs on the one hand, and on the other, to evaluate individual radiosensitivity.

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

Recommended citation: 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; 21 (5): 56–65. DOI: 10.24835/1607-0763-2017-5-56-65.

Введение

Химиолучевая программа широко используется при лечении злокачественных лимфом и опухолей торакальной локализации. Однако, как и при химиотерапии, при лучевой терапии (ЛТ) возникают повреждения здоровых тканей, попавших в зону облучения. Клинически значимыми при ЛТ на область грудной клетки являются лучевые (радиационно-индуцированные) повреждения легких, которые могут значительно снизить качество жизни пациентов [1]. Лучевые повреждения легких подразделяют по времени их развития на ранние (лучевой пневмонит), возникающие в период с 1-го по 3-й месяц после ЛТ, и поздние (постлучевой фиброз) – с 3-го до 12-й месяц после ЛТ [2, 3]. При этом частота ранних лучевых повреждений легких колеблется от 6 до 62%, однако клинически значимый (симптоматический) пульмонит развивается только в 10–12% случаев [4–6].

Вследствие этого исследования лучевых повреждений легких являются актуальными и направлены на обнаружение неизвестных факторов, ответственных за их развитие. В первой из предшествующих наших статей [7] был показан “классический” качественный подход к анализу изображений, а также его усовершенствованный вариант – полуколичественный анализ. Данные методы визуальной оценки ранних и поздних постлучевых изменений обычно приводят к утрате невидимой глазом диагностической информации, что в свою очередь снижает значимость КТ-исследования, как метода диагностики, в целом.

Перспективной альтернативой может стать количественный метод анализа изображений.

Для корреспонденции*: Нуднов Николай Васильевич – 117997 Москва, ГСП-7, ул. Профсоюзная, д. 86. ФГБУ “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 ФГБУ “Российский научный центр рентгенорадиологии” МЗ РФ, Москва; **Сотников Владимир Михайлович** – доктор мед. наук, профессор, заведующий лабораторией лучевой терапии ФГБУ “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.

Contact*: Nikolai V. Nudnov – 117997 Moscow, GSP-7, str. Profsoyuznaya, d. 86. Russian Scientific Center of Roentgenradiology. Phone: +7-495-334-29-60. E-mail: nudnov@rncrr.ru

Nikolai V. Nudnov – doct. of med. sci., professor, Deputy Director of Russian Scientific Center of Roentgenradiology, Moscow; **Vladimir M. Sotnikov** – doct. of med. sci., professor, Head of the Laboratory of radiation therapy of Russian Scientific Center of Roentgenradiology, Moscow; **Vasily V. Ledenev** – radiologist, branch of CT-MRI department radiological methods of Central Clinical Military Hospital, Moscow.



Современные перспективы развития данного метода были также нами освещены во второй из предшествующих статей [8]. Возможности и подходы к количественному анализу повреждений легких после ЛТ в последние годы активно изучаются несколькими группами зарубежных авторов, что дополнительно указывает на значимость и актуальность данной проблемы.

Цель исследования

Разработать методику количественной оценки изменений плотностных показателей легочной ткани на основании данных динамической КТ, позволяющую оценить наличие зависимости изменений в легочной ткани от величины дозы, объема облученной легочной ткани и времени, прошедшего после ЛТ.

Материал и методы

Нами была разработана новая методика количественной оценки изменений в легочной ткани, отличная от методик, описанных нами в предшествующей статье [8].

Первоначально был решен вопрос о виде, в котором будут представлены дозовые карты 3D-планирования ЛТ, так как имеющаяся у нас программа 3D-планирования ЛТ Eclipse (Varian Medical Systems, Пало-Альто, США) не позволяет получить данную информацию в универсальном формате Dicom. Поэтому в программе Eclipse для каждого из выбранных для исследования пациентов были выставлены линии изодоз с шагом 5 Гр от максимальной до минимальной абсолютной дозы. После этого с помощью стандартных средств работы с изображениями Windows были получены “картинки” (в bmp-формате) для каждого среза (с шагом 3 или 5 мм в зависимости от имевшейся исходно информации) всего объема грудной клетки.

Далее был решен вопрос “что с чем сравнивать?”, так как при количественном сравнении КТ-изображений легких у одного и того же пациента, но выполненных в разные даты (а иногда и при одном и том же исследовании), вследствие физиологии легочной ткани имеются объективные трудности, связанные с подвижностью данного органа. Поэтому для решения этой проблемы нами были выбраны относительно постоянные (малоподвижные) ориентиры – это бифуркация трахеи, крупные бронхи и сосуды. Основываясь на этих ориентирах, каждому срезу при КТ-исследовании до ЛТ был подобран аналогичный срез при КТ-исследовании после ЛТ, а также соответствующий срез объемного плана ЛТ (дозовые карты 3D-планирования ЛТ).

Количественный анализ плотности легочной ткани проводили в условиях программы “Dicom Viewer” Видар (ПО Видар, Москва, Россия), где легочная ткань была разделена вручную на указанные выше зоны, соответствующие участкам легочной ткани между линиями абсолютных изодоз дозовых карт объемного (3D) планирования ЛТ. Для этого с помощью программных инструментов для оконтуривания (“карандаш”) в “Dicom Viewer” Видар последовательно обводились участки легкого между полученными при планировании линиями изодоз на всех срезах КТ-исследований до и после ЛТ. В результате программа рассчитывала заданные параметры (среднюю плотность, медиану плотности, среднеквадратичное отклонение плотности и площадь легочной ткани) для легочной ткани, получившей облучение в указанном диапазоне доз.

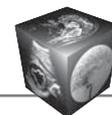
Из полученного объема данных о количественных плотностных показателях легочной ткани до и после ЛТ, выраженных в единицах Хаунсфилда (ед.Х = HU), определялась величина изменения данных показателей по формуле:

$$dHU = HU_{\text{лт}} - HU_0,$$

где dHU – величина изменения плотности легочной ткани, HU_{лт} – плотность легочной ткани после ЛТ, HU₀ – плотность легочной ткани до ЛТ. Участки легких, облученные в дозе 2 Гр и менее, считались “необлученными” и использовались в качестве контрольных.

Вследствие того, что распределение величины плотности по данным КТ для легочной ткани не является нормальным, т.е. наиболее часто встречаемая величина плотности (медиана) значительно отличается от величины среднего арифметического значения плотности, для представления результатов исследования нами была выбрана медиана, как наиболее точно характеризующая изменение плотности в легочной ткани. Помимо этого она еще и менее чувствительная к неточностям при проведении контуров области интереса (попадания в область интереса тканей с плотностью, значительно выше легочной).

Данная методика была проверена на ретроспективной выборке пациентов, получавших ЛТ на область грудной клетки в РНЦРР в 2014–2016 гг. Были отобраны 12 пациентов: 6 мужчин и 5 женщин в возрасте от 26,7 до 60,4 года (средний возраст $38,4 \pm 12,1$ года) со злокачественными лимфомами средостения, а также одна женщина в возрасте 52,5 лет, получившая послеоперационную ЛТ на правую подмышечную область и грудную стенку в плане комбинированного лечения (мастэктомия + ПХТ + ЛТ) по поводу опухоли правой молочной железы.



Первым условием отбора являлось обязательное наличие у пациента как минимум двух КТ-исследований в формате Dicom, выполненных перед ЛТ и через 2–7 мес после нее (всего имелось 28 исследований у данных пациентов). Второе условие – наличие дозовой карты 3D-планирования ЛТ фракциями по 2 Гр с суммарной очаговой дозой (СОД) 13–56 Гр, построенной с помощью программы Eclipse. Помимо этого, у всех отобранных пациентов по клиническим данным и данным качественного анализа КТ-изображений постлучевых изменений в легких во время лечения не выявлялось.

Результаты

Контрольные КТ-исследования (общее число исследований – 14) у данной выборки пациентов выполняли в период от 2,1 до 7,2 мес после ЛТ, что позволило разделить исследуемых на 3 группы по выявленным при количественном анализе изменениям в легочной ткани.

К 1-й группе относятся 6 пациентов, контрольные КТ-исследования которых были выполнены через 2,1–2,8 мес после окончания ЛТ. При сравнении с КТ-данными о плотности легочной ткани до ЛТ, а также в сравнении с контрольными областями отмечался рост медианы плотности легочной ткани у данных пациентов в диапазоне от +15 до +62 ед.Н в областях легких, облученных в СОД более 19 Гр (рис. 1). На эти области легких приходилось от 16 до 30% от общего относительного объема данного легкого, а максимальные значения изменения плотности были выявлены в областях, относительный объем которых составил от 7 до 14%.

При этом следует отметить наличие “исключения” в виде увеличения плотности легочной ткани на 62 ед.Н в области легкого, облученной в диапазоне доз всего лишь 8–10 Гр и с относительным объемом около 8% у мужчины в возрасте 26,7 года через 2,8 мес после ЛТ (см. рис. 1, д). Это косвенно указывает на то, что выявляемые при количественном анализе изменения плотности, обусловленные патофизиологическими механизмами реакции легочной ткани на облучение, зависят не только от дозы и объема, но и от индивидуальной радиочувствительности пациента, которая, по данным литературы, может существенно различаться [9–12].

Для лучшего представления о величине выявленных изменений, а следовательно, и о чувствительности количественного метода анализа изображений в сравнении с качественным на рис. 2 представлены КТ-изображения (см. рис. 2, а), план ЛТ (см. рис. 2, б) и результаты количествен-

ного анализа (см. рис. 2, в) пациента с изменениями в легочной ткани после ЛТ по поводу оперированной опухоли правой молочной железы. Зеленым и фиолетовым маркерами отмечены зоны с “видимыми” и “невидимыми” лучевыми изменениями легочной ткани, облученной в дозе 35–45 Гр и 19–35 Гр соответственно. Разница в величине изменений плотности между этими участками легких составила порядка 100 ед.Н, а объем области лучевых изменений с учетом “невидимых зон” увеличился на 41,6%.

Во 2-й группе было 3 пациента, контрольные КТ-исследования которых были выполнены через 3,2–4,0 мес после ЛТ. У них также наблюдали аналогичную тенденцию к повышению плотности легочной ткани, но только в областях с более высокими дозами (более 27 Гр) (рис. 3). Однако в сравнении с контрольными областями легкого эти изменения плотности легочной ткани не могут считаться достоверно отличными, так как имеет место “пересечение” доверительных интервалов величин среднеквадратичных отклонений для соответствующих величин изменения плотности.

В 3-й группе, состоящей из 5 пациентов, контрольные КТ-исследования были выполнены через 4,8–7,2 мес после ЛТ. У них были выявлены только стойкие изменения плотности в областях легких, облученных в дозе более 32 Гр, что, очевидно, можно уже расценивать как формирование постлучевого фиброза (рис. 4). Остальные же области легких, которые получили меньшие дозы, существенно друг от друга и от контрольных областей по плотности не отличаются. В некоторых областях изменение плотности легочной ткани даже имело отрицательные значения, что можно расценить как компенсаторное повышение воздушности.

В данной группе также имеется исключение в виде пациента (мужчина в возрасте 48,7 года через 5,4 мес после ЛТ), у которого было выявлено относительно гомогенное (по типу “матового стекла”) повышение плотности (т.е. снижение воздушности) около +30 - +40 ед.Н по всем областям (в том числе и контрольным). Данные изменения в легких у пациента сохранялись и при контрольном КТ-исследовании через 13,8 мес после ЛТ, что, с одной стороны, может указывать на наличие повышенной индивидуальной радиочувствительности пациента, а с другой – на возможность наличия кумулятивного токсического эффекта от последовательной химиотерапии и ЛТ, использовавшихся при лечении данного больного.

В 3-ю группу также вошло 3 пациента из 1-й группы, у которых контрольные КТ-исследования были выполнены и через 5,4–7,2 мес после ЛТ. В сравнении с данными ранее выполненного

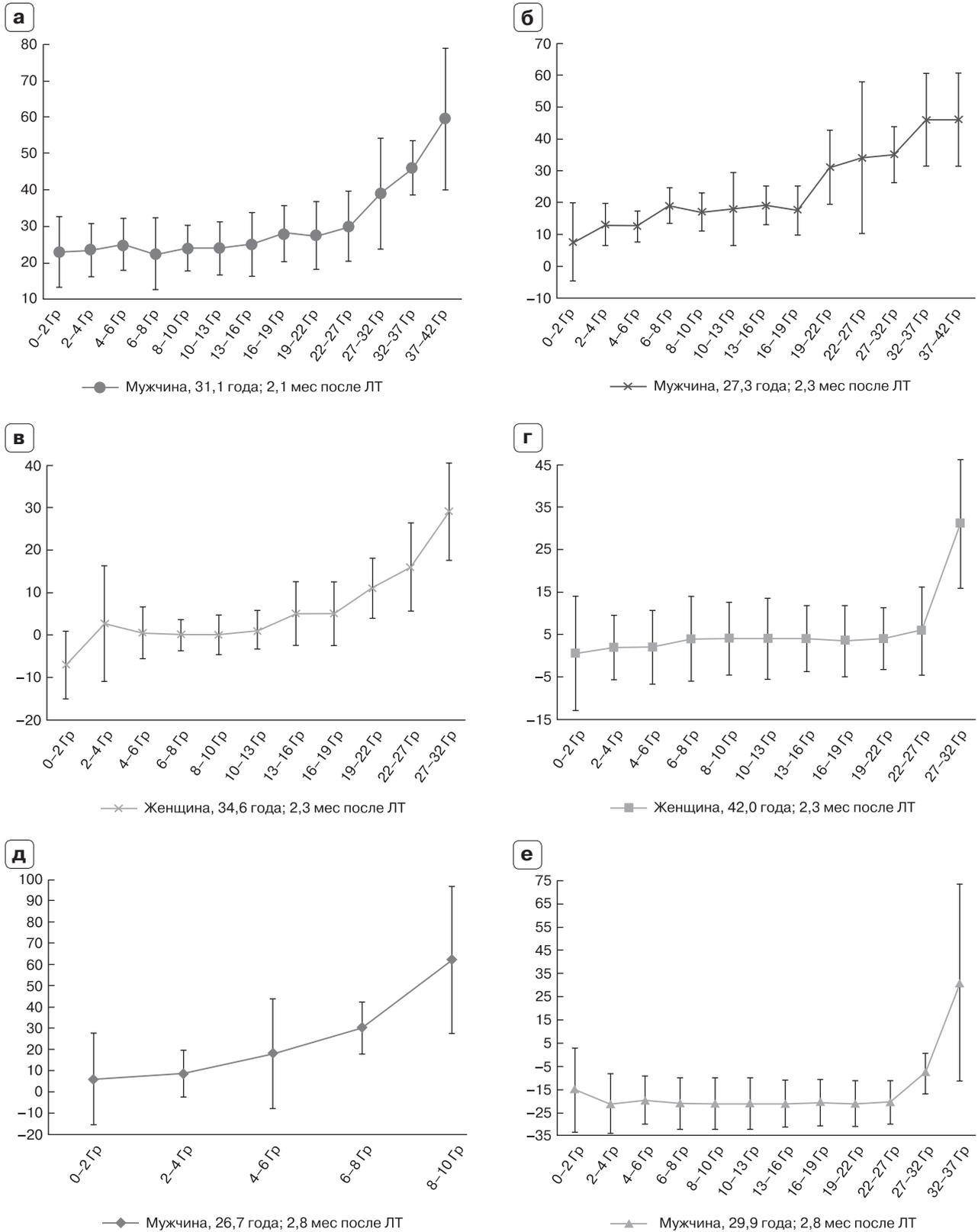


Рис. 1. Графики зависимости величины изменения медианы плотности легочной ткани от дозы облучения с указанием среднеквадратичного отклонения плотности. а – мужчина 31,1 года через 2,1 мес после ЛТ; б – мужчина 27,3 года через 2,3 мес после ЛТ; в – женщина 34,6 года через 2,3 мес после ЛТ; г – женщина 42,0 года через 2,3 мес после ЛТ; д – мужчина 26,7 года через 2,8 мес после ЛТ; е – мужчина 29,9 года через 2,8 мес после ЛТ.

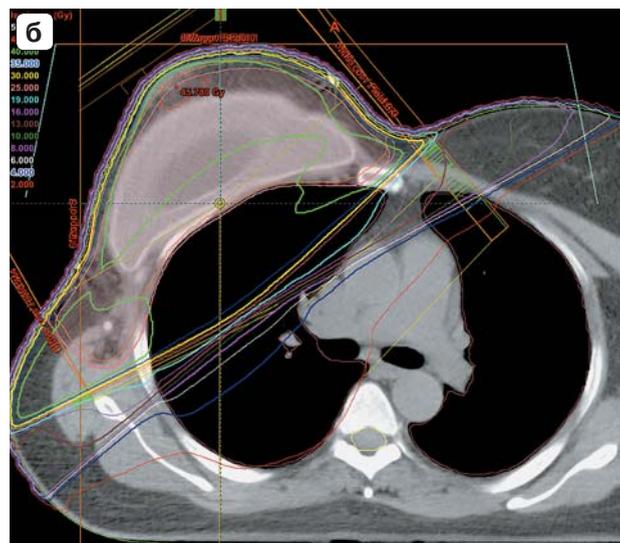
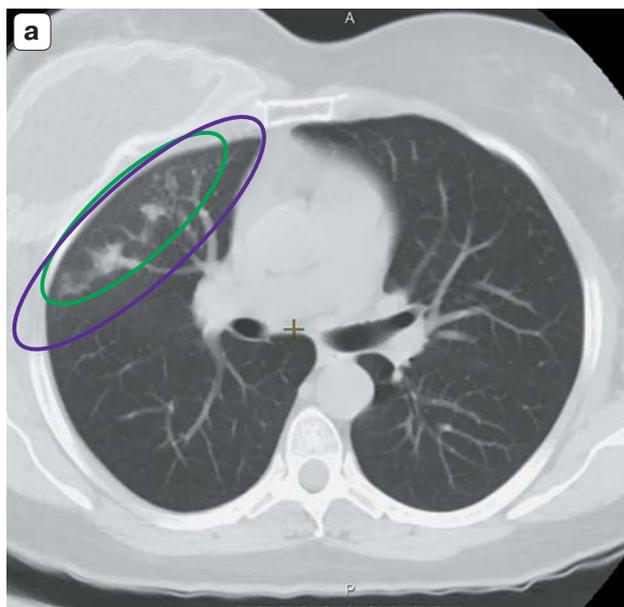
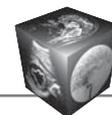
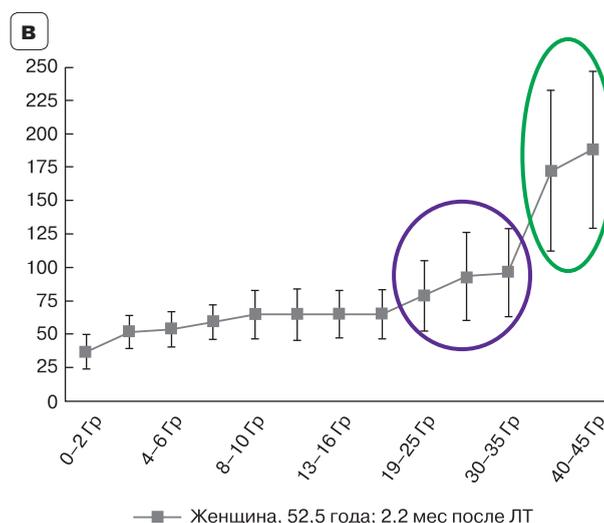


Рис. 2. Сравнение чувствительности качественного анализа КТ-изображений с количественным. а – КТ-исследование органов грудной клетки женщины 52,5 года через 2,2 мес после ЛТ; б – план ЛТ с диапазонами доз от 0 до 45 Гр с шагом 5 Гр; в – график зависимости доза-эффект для изменения плотности легочной ткани в выбранных диапазонах изодоз. Зеленым маркером отмечена область “видимых” изменений: величина изменения медианы плотности легочной ткани в данной области 172–188 ед.Н, объем области 558 см³ (24,0% от объема легкого). Фиолетовым маркером отмечена область “невидимых” изменений: величина изменения медианы плотности легочной ткани в данной области 79–96 ед.Н, объем области 232 см³ (10,1% от объема легкого).



КТ-исследования был выявлен регресс изменений плотности легочной ткани до значений, неотличимых от контрольных областей значений, что обусловлено обратным развитием ранней лучевой реакции в легочной ткани (рис. 5).

У всех этих пациентов максимальная СОД облучения легочной ткани не превысила 32 Гр (10, 32 и 32 Гр соответственно), при этом относительный объем легких, облученных в этой дозе, составил 8, 11 и 14% соответственно.

Полученные результаты можно сопоставить с данными других авторов [13–17]. Так, в 2011 г. были опубликованы две статьи, посвященные количественному анализу изменения величины плотности легочной ткани у пациентов, подвергшихся ЛТ и химио-ЛТ по поводу немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) [13, 14]. На основании полученных данных авторы сделали выводы, что, с одной стороны, плотность легочной ткани начи-

нала увеличиваться через 3–6 мес после ЛТ в областях, получающих 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”. При этом представленные авторами графики этих зависимостей позволяют усомниться в данных выводах, так как представленные доверительные интервалы “не перекрываются” только в областях, получивших дозу более 30–40 Гр и более.

Аналогичные результаты были получены еще двумя коллективами авторов в 2014 г. [15] и 2015 г. [16]. Первая группа количественно исследовала изменения плотностных показателей легочной ткани по данным КТ у пациентов с раком легкого, получавших разные комбинации химио-ЛТ [15]. Вторая группа сравнивала изменения плотности легочной ткани при обычном режиме фракционирования и при гипофракционировании [16].

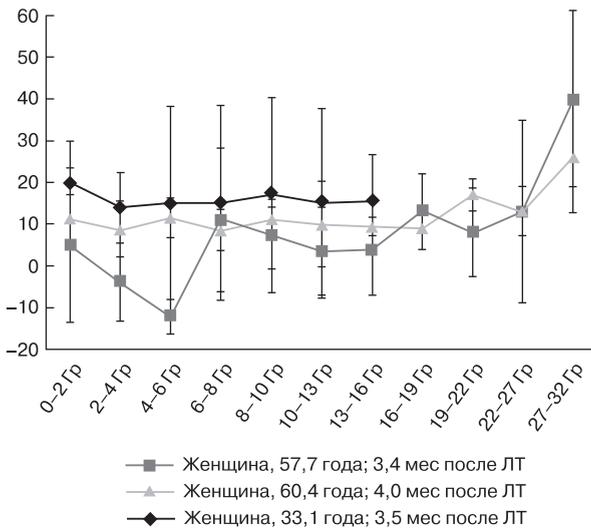


Рис. 3. График зависимости величины изменения медианы плотности легочной ткани от дозы облучения с указанием среднеквадратичного отклонения плотности: красный – женщина 57,7 года через 3,4 мес после ЛТ; синий – женщина 33,1 года через 3,5 мес после ЛТ; зеленый – женщина 60,4 года через 4,0 мес после ЛТ.

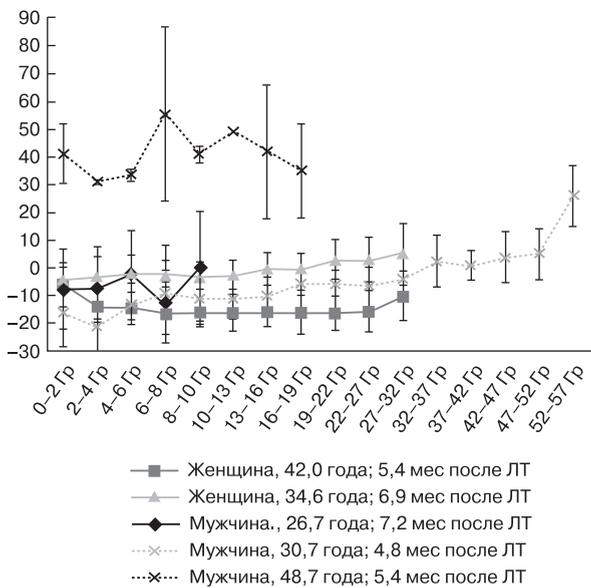


Рис. 4. График зависимости величины изменения медианы плотности легочной ткани от дозы облучения с указанием среднеквадратичного отклонения плотности: синий – мужчина 26,7 года через 7,2 мес после ЛТ; красный – женщина 42,0 года через 5,4 мес после ЛТ; зеленый – женщина 34,6 года через 6,9 мес после ЛТ; фиолетовый – мужчина 30,7 года через 4,8 мес после ЛТ; голубой – мужчина 48,7 года через 5,4 мес после ЛТ.

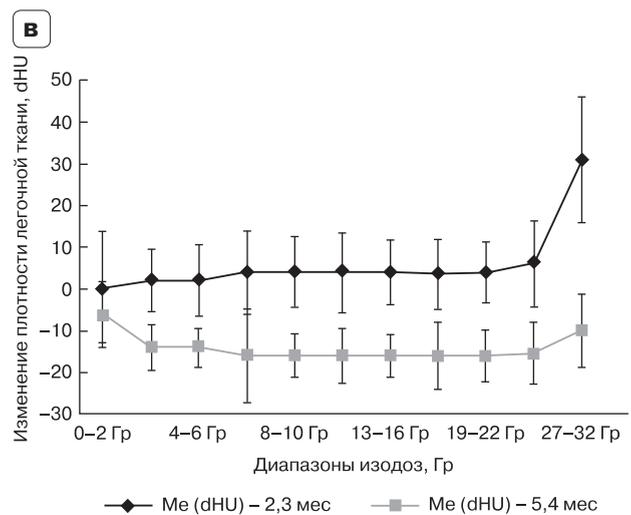
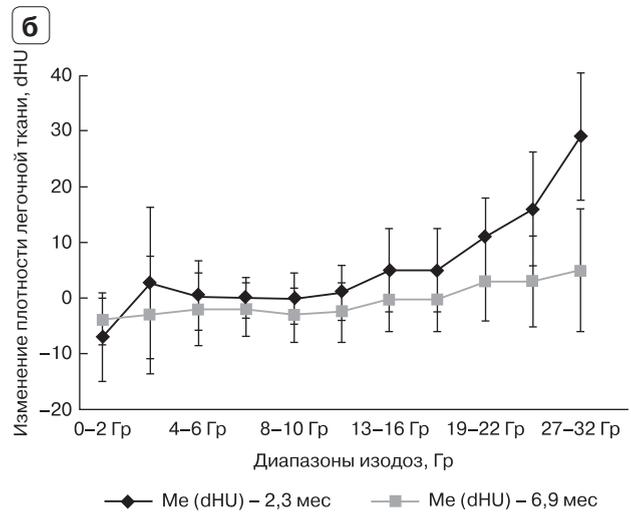
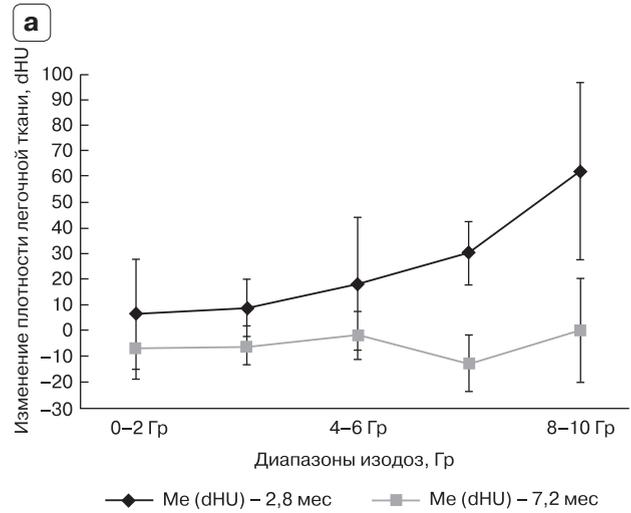
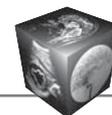


Рис. 5. Графики зависимости величины изменения медианы плотности легочной ткани от дозы облучения и времени, прошедшего после ЛТ. а – мужчина 26,7 года через 2,8 и 7,2 мес после ЛТ; б – женщина 34,6 года через 2,3 и 6,9 мес после ЛТ; в – женщина 42,0 года через 2,3 и 5,4 мес после ЛТ. Интервалами показаны среднеквадратичные отклонения плотности.



В сравнении со всеми этими статьями наша методика позволила выявить достоверно отличные от “контрольных областей” изменения плотности в зонах легких, облученных преимущественно в дозе от 19 Гр в период времени 2–3 мес после ЛТ.

Помимо этого, авторы вышеописанных первых двух статей [13, 14] также делают вывод о том, что у пациентов с планируемым целевым объемом (PTV) более 100 см³ отмечалось более выраженное увеличение плотности легких при более низких дозах, чем у пациентов с меньшим PTV. Это косвенно соответствует нашим данным о наличии некой зависимости от относительного объема облученной легочной ткани, так как чем больше PTV, тем большая часть легочной ткани получит более высокую дозу.

На этом фоне нельзя не отметить работу еще одного коллектива авторов (Ghobadi G. et al.), которые в 2015 г. [17] предложили помимо измерения величины изменения плотности легких оценивать величину локальных структурных изменений легочной ткани (ΔSL). ΔSL основана на величине локального среднего в исследуемом подобъеме и его стандартного отклонения, измеренной в единицах Хаунсфилда в 1 мм³. Однако вследствие отсутствия автоматизированного программного алгоритма для количественного анализа КТ-данных в нашей методике на данный момент нет аналогичной величины, с которой можно было бы сопоставить ΔSL . В дальнейшем при разработке программного алгоритма планируется решить вопрос о расчете величины неоднородности изучаемой области.

В итоге на данный момент наша методика отличается от описанных в литературе [13–17] по следующим особенностям:

- способу получения данных о плотности легочной ткани: мы проводили анализ плотности легочной ткани зонально на каждом срезе с последующей интеграцией по всему объему легкого. При этом мы также получали данные об исходных плотностных показателях всего объема легочной ткани, что в последующем может быть использовано для поиска параметров, указывающих на повышенную или пониженную индивидуальную радиочувствительность;

- способу представления результатов: для каждой зоны каждого среза получали данные по средней плотности, медиане плотности, среднеквадратичному отклонению плотности и объему легочной ткани, облученному в данном диапазоне доз. Все эти параметры для каждого пациента были совместно проанализированы, и медиана плотности была выбрана как наиболее точный и досто-

верный параметр, отражающий лучевую реакцию легочной ткани при КТ-исследовании;

- наличию данных об объемах легочной ткани, облученной в разных диапазонах доз, что дает возможность визуализировать зависимость доза-объем-эффект в каждом конкретном случае. Эти данные также были получены по всему объему легкого, что позволило рассчитать процент легочной ткани, облученной в заданном диапазоне доз, и сравнить с аналогичными расчетными кривыми, полученными при планировании ЛТ.

Помимо этого, наша методика является легко и точно воспроизводимой на основании представленного описания. В дальнейшем планируется разработка программного алгоритма, который бы в автоматическом или полуавтоматическом режиме выполнял бы все вышеописанные “рутинные” действия в нашей методике, что значительно ускорило бы анализ КТ-данных пациентов в динамике.

Выводы

1. Серия КТ-исследований, выполненных до и в различные интервалы после ЛТ, позволяет количественно оценить динамику изменения плотности облученной легочной ткани, что необходимо для объективной оценки степени тяжести лучевых повреждений различных участков легочной ткани в зависимости от дозы.

2. Изучение динамики изменений плотности легочной ткани во времени при терапевтическом облучении и связи данного показателя с исходными значениями плотности имеет целью как объективную диагностику лучевых повреждений легких, так и количественную оценку вариабельности индивидуальной радиочувствительности у онкологических больных.

3. Очевидно, что представленная методика универсальна и может быть использована как при терапевтическом облучении, так и при радиационных авариях как метод реконструкции дозы облучения по степени лучевого повреждения легких. Возможности использования данной методики для дифференциальной диагностики диффузных изменений в легких у онкологических больных (лекарственные повреждения, инфекции) также перспективны для изучения.

Список литературы

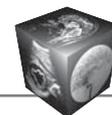
1. Kwa S.L., Lebesque J.V., Theuws J.C., Marks L.B., Munley M.T., Bentel G., Oetzel D., Spahn U., Graham M.V., Drzymala R.E., Purdy J.A., Lichter A.S., Martel M.K., Ten Haken R.K.. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 42 (1): 1–9. DOI: 10.1016/S0360-3016(98)00196-5.



2. Ярмоненко С.П., Вайсон А.А. Радиобиология человека и животных М.: Высшая школа, 2004: 173–209.
3. Джойнер М.С., ван дер Когель А. Основы клинической радиобиологии. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015: 430–441.
4. McDonald S., Rubin P., Phillips T.L., Marks L.B. Injury to the lung from cancer therapy: clinical syndromes, measurable endpoints, and potential scoring systems. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 31 (5): 1187–1203. DOI: 10.1016/0360-3016(94)00429-0.
5. MacKenzie R.G., Franssen E., Wong R., Sawka C., Berinstein N., Cowan D.H., Senn J., Poldre P. Risk-adapted therapy for clinical stage I-II Hodgkin's disease: 7-years results of radiotherapy alone for low-risk disease, and ABVD and radiotherapy for high-risk disease. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol)*. 2000; 12 (5): 278–288. DOI: 10.1053/clon.2000.9174.
6. Афанасьев Б.П., Акимов А.А., Николаева Е.Н., Козлов А.П., Ильин Н.В. Радиобиологический анализ частоты лучевых повреждений легких после облучения средостения у больных лимфомой Ходжкина. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2005; 2: 34–40.
7. 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.
8. Нуднов Н.В., Сотников В.М., Леденев В.В., Барышникова Д.В. Возможности количественной оценки лучевых повреждений легких методом компьютерной томографии. *Медицинская визуализация*. 2016; 3: 85–94.
9. Distel L.V., Neubauer S., Keller U., Sprung C.N., Sauer R., Grabenbauer G.G. Individual differences in chromosomal aberrations after in vitro irradiation of cells from healthy individuals, cancer and cancer susceptibility syndrome patients. *Radiother. Oncol.* 2006; 81 (3): 257–263. DOI: 10.1016/j.radonc.2006.10.012.
10. De Ruyscher D., Sharifi H., Defraene G., Kerns S.L., Christiaens M., De Ruyck K., Peeters S., Vansteenkiste J., Jeraj R., Van Den Heuvel F., van Elmp W. Quantification of radiation-induced lung damage with CT scans: the possible benefit for radiogenomics. *Acta Oncol.* 2013; 52(7): 1405–1410. DOI: 10.3109/0284186X.2013.813074.
11. Defraene G., van Elmp W., Crijs W., Slagmolen P., De Ruyscher D. CT characteristics allow identification of patient-specific susceptibility for radiation-induced lung damage. *Radiother. Oncol.* 2015; 117 (1): 29–35. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.07.033.
12. Lobachevsky P., Leong T., Daly P., Smith J., Best N., Tomaszewski J., Thompson E.R., Li N., Campbell I.G., Martin R.F., Martin O.A. Compromized DNA repair as a basis for identification of cancer radiotherapy patients with extreme radiosensitivity. *Cancer Lett.* 2016; 383 (2): 212–219. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.09.010.
13. Palma D.A., van Sörnsen de Koste J., Verbakel W.F., Vincent A., Senan S. Lung density changes after stereotactic radiotherapy: a quantitative analysis in 50 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011; 81 (4): 974–978. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.07.025.
14. Phernambucq E.C., Palma D.A., Vincent A., Smit E.F., Senan S. Time and dose-related changes in radiological lung density after concurrent chemoradiotherapy for lung cancer. *Lung. Cancer.* 2011; 74 (3): 451–456. DOI: 10.1016/j.lungcan.2011.05.010.
15. Diot Q., Marks L.B., Bentzen S.M., Senan S., Kavanagh B.D., Lawrence M.V., Miften M., Palma D.A. 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. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.03.022.
16. Sharifi H., van Elmp W., Oberije C., Nalbantov G., Das M., Öllers M., Lambin P., Dingmans A.C., De Ruyscher D. 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. DOI: 10.3109/0284186X.2015.1080856
17. Ghobadi G., Wiegman E.M., Langendijk J.A., Widder J., Coppes R.P., van Luijk P. A new CT-based method to quantify radiation-induced lung damage in patients. *Radiother. Oncol.* 2015; 117 (1): 4–8. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.07.017.

References

1. Kwa S.L., Lebesque J.V., Theuws J.C., Marks L.B., Munley M.T., Bentel G., Oetzel D., Spahn U., Graham M.V., Drzymala R.E., Purdy J.A., Lichter A.S., Martel M.K., Ten Haken R.K.. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 42 (1): 1–9. DOI: 10.1016/S0360-3016(98)00196-5.
2. Yarmonenko S.P., Vaynson A.A. Radiobiology of humans and animals. М.: Vishaya shkola, 2004: 173–209. (In Russian)
3. Joiner M.S., van der Kogel A. Basic clinical radiobiology. М.: БИНОМ. Laboratoriya znaniy, 2015: 430–441. (In Russian)
4. McDonald S., Rubin P., Phillips T.L., Marks L.B. Injury to the lung from cancer therapy: clinical syndromes, measurable endpoints, and potential scoring systems. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 31 (5): 1187–1203. DOI: 10.1016/0360-3016(94)00429-0.
5. MacKenzie R.G., Franssen E., Wong R., Sawka C., Berinstein N., Cowan D.H., Senn J., Poldre P. Risk-adapted therapy for clinical stage I-II Hodgkin's disease: 7-years results of radiotherapy alone for low-risk disease, and ABVD and radiotherapy for high-risk disease. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol)*. 2000; 12 (5): 278–288. DOI: 10.1053/clon.2000.9174.
6. Afanasyev B.P., Akimov A.A., Nikolaev E.N., Kozlov A.P., Il'in N.V. Radiobiological analysis of the frequency of the radial light damage after mediastinal irradiation in patients with Hodgkin's lymphoma. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2005; 2: 34–40. (In Russian)
7. Nudnov N.V., Sotnikov V.M., Ledenev V.V., Baryshnikova D.V. Quantitative estimation of radiation-induced lung damage by CT. *Medical Visualization*. 2016; 1: 39–47. (In Russian)
8. Nudnov N.V., Sotnikov V.M., Ledenev V.V., Baryshnikova D.V. Quantitative estimation of radiation-induced lung damage by CT. *Medical Visualization*. 2016; 3: 85–94. (In Russian)
9. Distel L.V., Neubauer S., Keller U., Sprung C.N., Sauer R., Grabenbauer G.G. Individual differences in chromosomal aberrations after in vitro irradiation of cells from healthy individuals, cancer and cancer susceptibility syndrome patients. *Radiother. Oncol.* 2006; 81 (3): 257–263. DOI: 10.1016/j.radonc.2006.10.012.



10. De Ruyscher D., Sharifi H., Defraene G., Kerns S.L., Christiaens M., De Ruyck K., Peeters S., Vansteenkiste J., Jeraj R., Van Den Heuvel F., van Elmpt W. Quantification of radiation-induced lung damage with CT scans: the possible benefit for radiogenomics. *Acta Oncol.* 2013; 52(7):1405–1410. DOI:10.3109/0284186X.2013.813074.
11. Defraene G., van Elmpt W., Crijns W., Slagmolen P., De Ruyscher D. CT characteristics allow identification of patient-specific susceptibility for radiation-induced lung damage. *Radiother. Oncol.* 2015; 117 (1): 29–35. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.07.033.
12. Lobachevsky P., Leong T., Daly P., Smith J., Best N., Tomaszewski J., Thompson E.R., Li N., Campbell I.G., Martin R.F., Martin O.A. Compromized DNA repair as a basis for identification of cancer radiotherapy patients with extreme radiosensitivity. *Cancer Lett.* 2016; 383 (2): 212–219. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.09.010.
13. Palma D.A., van Sörnsen de Koste J., Verbakel W.F., Vincent A., Senan S. Lung density changes after stereotactic radiotherapy: a quantitative analysis in 50 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011; 81 (4): 974–978. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.07.025.
14. Phernambucq E.C., Palma D.A., Vincent A., Smit E.F., Senan S. Time and dose-related changes in radiological lung density after concurrent chemoradiotherapy for lung cancer. *Lung. Cancer.* 2011; 74 (3): 451–456. DOI: 10.1016/j.lungcan.2011.05.010.
15. Diot Q., Marks L.B., Bentzen S.M., Senan S., Kavanagh B.D., Lawrence M.V., Miften M., Palma D.A. 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. DOI:10.1016/j.ijrobp.2014.03.022.
16. Sharifi H., van Elmpt W., Oberije C., Nalbantov G., Das M., Öllers M., Lambin P., Dingmans A.C., De Ruyscher D. 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. DOI: 10.3109/0284186X.2015.1080856
17. Ghobadi G., Wiegman E.M., Langendijk J.A., Widder J., Coppes R.P., van Luijk P. A new CT-based method to quantify radiation-induced lung damage in patients. *Radiother. Oncol.* 2015; 117 (1): 4–8. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.07.017.

Поступила в редакцию 08.08.2017.
Принята к печати 11.09.2017.

Received on 08.08.2017.
Accepted for publication on 11.09.2017.