

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научный центр рентгенорадиологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

ЛЕДЕНЕВ Василий Владимирович

**МЕТОДИКА КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ ЛУЧЕВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ
ЛЕГКИХ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ ПО ДАННЫМ
РЕНТГЕНОВСКОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ**

3.1.25. – Лучевая диагностика

3.1.6. – Онкология, лучевая терапия

Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор
Нуднов Николай Васильевич
доктор медицинских наук, профессор
Сотников Владимир Михайлович

Москва - 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ЛУЧЕВЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИХ ВИЗУАЛИЗАЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).	11
1.1. Лучевые повреждения здоровых тканей при лучевой терапии.	11
1.2. Лучевые повреждения легочной ткани при терапевтическом облучении....	13
1.3. Визуализация лучевых повреждений легочной ткани.....	17
1.3.1. Классическая рентгенография органов грудной клетки как метод визуализации повреждений легочной ткани после лучевой терапии.....	17
1.3.2. Рентгеновская компьютерная томография как метод визуализации повреждений легочной ткани после лучевой терапии.	19
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	31
2.1. Общая характеристика пациентов.	31
2.2. Методики лучевой терапии.....	34
2.3. Методика лучевой диагностики.	38
2.4. Количественный анализ изменений плотности легочной ткани.	39
2.5. Статистическая обработка и математический анализ полученных данных.	40
ГЛАВА 3. КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ЛУЧЕВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ (РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ).....	42
3.1. Новая методика количественной диагностики лучевых повреждений легочной ткани.	42
3.2. Анализ зависимости изменения плотности легочной ткани от дозы излучения.....	48
3.3. Анализ динамики изменения плотности легочной ткани с течением времени после завершения лучевой терапии.	65
3.4. Сравнительный анализ объемов лучевых повреждений легочной ткани, выявляемых визуальным и количественным методами.	85
3.5. Математический анализ количественных данных динамики лучевых повреждений легочной ткани.	91

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	101
ВЫВОДЫ.	113
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	119

ВВЕДЕНИЕ.

По различным оценкам до 50-70% онкологических пациентов нуждаются в различных вариантах лучевой терапии (ЛТ) [43]. Основной задачей ЛТ у онкологических пациентов является эрадикация всех опухолевых клеток [12]. В зависимости от размеров и локализации очага она решается путем подведения к нему однократной или фракционированной дозы облучения. При этом в зоне облучения неизбежно оказываются здоровые ткани, в которых происходит повреждение и гибель части клеток, и возникают обусловленных этим лучевые повреждения.

За последние 10-15 лет технологии ЛТ значительно изменились. Появились протоколы лечения рака легкого и ряда опухолей других локализаций крупными фракциями (до 12-20Гр), при которых не применимы общепризнанные количественные параметры облучения легких (MLD, V5, V20), являющиеся предикторами пульмонита при классическом фракционировании [105; 106]. Это вынуждает исследователей определять предел толерантных доз эмпирическим путем [105]. Ведутся исследования протоколов лечения злокачественных лимфом средостения и рака легкого, сочетающих ЛТ с иммунотерапией блокаторами PD-1 или PD-1 лиганда, обладающих самостоятельной легочной токсичностью [38; 117; 119; 127].

Клинические и рентгенологические проявления лучевых повреждений легких могут варьировать от незначительных до значительно выраженных в зависимости от локализации, размеров опухоли, параметров ЛТ [121]. Они могут не совпадать с полями облучения, что может привести к неправильной интерпретации их как инфекционной пневмонии или прогрессирования опухоли, с последующим назначением противоопухолевых препаратов, обладающих легочной токсичностью [83; 109; 120; 124]. Все этого указывает на необходимость раннего выявления лучевых повреждений легких и надежного прогнозирования степени их тяжести. Однако, при качественной визуальной оценке ранних и поздних лучевых повреждений легких по данным рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) часть диагностической информации утрачивается, в силу

особенностей человеческого глаза, который различает около 20 оттенков серого и улавливает различия в плотности легочной ткани при стандартном легочном окне (W/L 1600/-600) величиной не менее 80 единиц Хаунсфилда (HU).

Поэтому на смену обычной визуальной оценке данных лучевых методов диагностики (РКТ, МРТ, ПЭТ-КТ, ОФЭКТ и т.п.) приходят методы выбора количественных показателей с последующим программным соотнесением их с биологической информацией о пациенте и его заболевании. Прямым следствием этого является количественный анализ радиационных повреждений легких. Возможности количественного анализа повреждений легких после ЛТ в последние годы активно изучаются несколькими группами зарубежных авторов. В результате этих исследований были сделаны выводы о минимальной и максимальной значимых для легочной ткани величинах суммарной очаговой дозы (СОД) [58] и выявлены общие представления о временной динамике лучевых повреждений легких [73; 75; 110].

Объективный количественный анализ данных РКТ исследований в качестве ранней диагностики лучевого пневмонита на доклинической стадии позволяет своевременно начать его лечение и/или изменить методику ЛТ у аналогичных пациентов, что в совокупности позволит предотвращать развитие клинически значимых, тяжелых лучевых пневмонитов, а значит, улучшить качество жизни пациента, непосредственные и отдаленные результаты противоопухолевого лечения. При этом единой стандартной методики для количественного анализа на настоящий момент не предложено, что делает разработку новых технических подходов к количественной оценке изменений плотности легочной ткани, как маркера лучевого повреждения легких, на основе данных метода рентгеновской компьютерной томографии, актуальным и перспективным направлением исследований.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Совершенствование диагностики лучевых повреждений легких у онкологических пациентов на основе количественного анализа плотности легочной ткани по данным рентгеновской компьютерной томографии

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Разработать на основе данных рентгеновской компьютерной томографии новую методику количественной оценки изменения плотности легочной ткани, как маркера лучевых повреждений легких.
2. Определить по данным количественного анализа рентгеновских компьютерных томограмм зависимость изменения плотности легочной ткани от дозы излучения.
3. Изучить динамику лучевых повреждений легких по данным количественного анализа серийных рентгеновских компьютерных томограмм.
4. Провести сравнение результатов количественного и визуального анализа рентгеновских компьютерных томограмм при вычислении объема лучевого повреждения легких при лечении онкологических пациентов.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Разработана новая методика количественной оценки изменений плотности легочной ткани на основании данных РКТ как показателя лучевого повреждения легочной ткани. Процесс количественного анализа исследований, выполненных в динамике, был автоматизирован путем разработки специальной компьютерной программы для непосредственного вычитания данных исходного РКТ исследования из контрольного. Данные такого анализа могут быть представлены как в цифровом формате, так и в виде цветового картирования, что удобно для использования в клинической практике в плане поддержки принятия врачебных решений по ведению таких пациентов.

Выявлена величина, объем и временная динамика количественных показателей лучевых повреждений лёгочной ткани. На основе этих данных разработана математическая модель прогноза динамики повреждений легких после ЛТ.

При сопоставлении данных количественного анализа РКТ исследований в динамике с данными объемного планирования ЛТ выявлены изменения при облучении легочной ткани в дозах, ранее считавшихся толерантными. Эти данные могут указывать на аномальную радиочувствительность ряда пациентов, что целесообразно учитывать в клинической практике.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

Динамика изменения плотности легочной ткани с течением времени, прошедшего после лучевой терапии, и величина этих изменений способствуют расширению представлений о характере процессов индукции и репарации лучевых повреждений легких.

В практическом плане эти данные позволяют объективно и в оптимальные сроки мониторировать динамику и объем ранних и поздних лучевых повреждений легких как клинических, так и субклинических, и, следовательно, при необходимости начинать их своевременное лечение, что будет способствовать улучшению качества жизни пациентов после лучевого и комплексного лечения и увеличению продолжительности их жизни.

Непрерывная количественная шкала измерений временно-пространственной динамики лучевых повреждений легких позволит в дальнейшем сравнивать и количественно оценивать их при исследовании новых программ лучевого и комплексного лечения.

Выявленная связь количественного показателя изменения плотности легочной ткани с её исходными значениями позволит более объективно оценить аномальную радиочувствительность у онкологических пациентов и использовать этот фактор уже на этапе планирования ЛТ. Это, в свою очередь, в перспективе может способствовать выработке индивидуальных планов лечения.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. На основе данных рентгеновской компьютерной томографии разработана новая методика количественной оценки изменений плотности легочной ткани при терапевтическом облучении онкологических пациентов, способствующая устранению диагностического субъективизма обусловленного как индивидуальными особенностями зрительного восприятия врачом рентгеновских изображений, так и уровнем его профессиональной компетенции в диагностике лучевых повреждений легких.

2. Предложенная методика количественной оценки степени изменения плотности легочной ткани позволяет не только выявить, но также достаточно точно количественно охарактеризовать индивидуальные особенности реакции легких онкологических пациентов на терапевтическое облучение.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Предложенная методика внедрена в клиническую практику ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России.

АПРОБАЦИЯ МАТЕРИАЛОВ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы диссертации представлены на 5-ти всероссийских конгрессах по лучевой диагностике:

✓ в 2016 году выступление на VIII Всероссийском Научно-образовательном Форуме с международным участием «Медицинская диагностика – 2016» и X Юбилейном Всероссийском Национальном Конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2016» (24-26 мая 2016 года г. Москва) с докладом на тему «Современные тенденции количественной оценки лучевых повреждений легких после лучевой терапии у онкологических пациентов по данным КТ»;

✓ в 2017 году выступление на XI Всероссийском Национальном Конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2017» (23-25 мая

2017 года г. Москва) с докладом на тему «Количественная оценка ранних постлучевых повреждений легких у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями методом КТ»;

✓ в 2018 году выступление I Всероссийском Научно-образовательном Конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (16-17 февраля 2018 года г. Москва) с докладом на тему «Возможности диагностики радиационных повреждений легких методом количественной оценки изменения плотности легочной ткани по данным РКТ».

✓ в 2020 году выступление на XIV Всероссийском Национальном Конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2020» (16-18 сентября 2020 года г. Москва) с докладом на тему «Результаты количественная оценки постлучевых изменений в легких у онкологических пациентов по данным анализа РКТ-исследований органов грудной полости в динамике».

✓ в 2021 году выступление на Конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов (8-10 ноября 2021 года г. Москва) с докладом на тему «Математическое моделирование течения лучевого пульмонита у онкологических пациентов на основе данных количественной оценки изменений в легких при РКТ в динамике».

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании научно-практической конференции и совета по апробациям диссертаций ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России 05.12.2022г.

ПУБЛИКАЦИИ

По теме диссертации материалы опубликованы 8 печатных работ, в т.ч. 6 из них в ведущих научных журналах, рекомендуемых Высшей Аттестационной Комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени.

СТРУКТУРА И ОБЪЁМ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 7 таблицами и 27 рисунками (содержащими 31 график и 54 изображения). Список литературы состоит из 137 ссылок, в т.ч. 36 отечественных и 101 зарубежная публикации.

ГЛАВА 1. ЛУЧЕВЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИХ ВИЗУАЛИЗАЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).

1.1. Лучевые повреждения здоровых тканей при лучевой терапии.

Несмотря на успехи химиотерапии и появление таргетных препаратов, ЛТ по-прежнему остается одним из основных методов лечения опухолей, который обеспечивает до 40% излечений онкологических пациентов, в то время как на долю хирургического метода приходится 49% излечений, а химиотерапии – 11%, преимущественно при онкогематологических заболеваниях [88].

Основной задачей ЛТ у онкологических пациентов является инициация гибели всех опухолевых клеток в зоне облучения, либо подавление их клоногенной способности [12]. При этом неизбежно возникают и лучевые повреждения окружающих здоровых тканей.

Действие ЛТ на клетки обусловлено передачей энергии излучения ключевым структурам клетки - молекулам ДНК. При облучении в дозе 1Гр в молекулах ДНК клетки происходит до 10^5 актов ионизации, повреждается более 1000 оснований и столько же возникает одонитевых разрывов. Также возникает порядка 20-40 двунитевых разрывов. Все это далеко не всегда приводит к гибели подвергшейся облучению клетки [36], что объясняется наличием эффективных внутриклеточных систем репарации ДНК [37].

Помимо внутриклеточных механизмов восстановления от поражений, вызванных облучением, в тканях также имеет место восстановление и репопуляция за счет пролиферации сохранившихся клеток (преимущественно стволовых). Эти процессы для разных тканей и органов протекают с различной скоростью, что позволяет подразделить ткани на быстро и медленно обновляющиеся (или реагирующие). Но абсолютно полного восстановления органических и функциональных изменений ни при внутриклеточном, ни при тканевом механизмах не происходит [9; 11].

В большинстве случаев для получения 100% локального контроля опухоли при ЛТ требуется доза, значительно превышающая толерантность нормальных

тканей, а, следовательно, приводящая к осложнениям, определяемым величиной этой дозы, объёмом облученной ткани и величиной её индивидуальной радиочувствительности [44; 60; 128]. Успех ЛТ определяется возможностью достижения локального контроля роста опухоли при допустимом уровне повреждения нормальных тканей [36].

Летально пораженные клетки здоровых тканей либо могут погибнуть сразу, либо в течение определенного времени сохраняют жизнеспособность. При наступлении гибели пораженных клеток, возникают обусловленные этим эффекты, которые в зависимости от времени своего развития подразделяются на ранние и поздние [12; 36].

Ранние детерминированные эффекты облучения характерны для быстро обновляющихся популяций здоровых клеток и обусловлены гибелью наиболее радиочувствительных клеток – стволовых. Они возникают во время курса ЛТ или сразу же после его окончания, но только после естественной гибели, в соответствующие физиологические сроки [60], наиболее радиорезистентных клеток данной ткани - дифференцированных функциональных клеток. Это характерно для таких тканей, как костный мозг, эпителий тонкой кишки и сперматогенный эпителий [22].

Поздние детерминированные эффекты облучения являются следствием утраты клеток органов и тканей с низкой клеточной пролиферацией и развиваются спустя несколько месяцев или лет после проведенной ЛТ [12; 36]. В механизме их формирования, помимо поражения структурных и функциональных элементов самого органа, принимает участие лучевая активация фибробластов [101; 111] и лучевое поражение эндотелия сосудов [113; 134]. Поражение кровеносных и лимфатических сосудов приводит к нарушению трофики органа, что совместно с поражением паренхиматозных клеток и местными гуморальными реакциями [97], связанными с активацией провоспалительных/профиброгенных цитокинов (включая трансформирующий фактор роста β (TGF- β) и интерлейкин 6 (IL-6)) [48; 71], проявляется в развитии воспалительных реакций с последующим

образованием лучевого фиброза [84; 135]. Данные изменения носят необратимый характер, при этом со временем тяжесть данных реакций обычно увеличивается.

Время наступления поздних лучевых повреждений также обусловлено временем естественной гибели функциональных клеток данного органа. Так после облучения почек, их функция начинает снижаться только через 6-12 месяцев после ЛТ [26]. Поздние лучевые повреждения имеют место и у радиорезистентных тканей, таких как нервная и мышечная. Облучение участка спинного мозга в дозе 60Гр и более может привести к его необратимому повреждению вплоть до некроза [36; 115].

Одними из наиболее клинически значимых лучевых повреждений, возникающих при дистанционном облучении грудной полости, являются повреждения легких и сердца, приводящие к снижению качества и продолжительности жизни пациента [32; 47].

1.2. Лучевые повреждения легочной ткани при терапевтическом облучении.

Дистанционная ЛТ злокачественных опухолей торакальной локализации (рак легкого, молочной железы, опухоли средостения, пищевода, лимфомы средостения), предусматривает подведение высоких суммарных очаговых доз (30-60Гр и более) и неизбежно сопровождается облучением здоровой легочной ткани. Тяжесть лучевого повреждения легких зависит от вида ионизирующего излучения (его относительной биологической эффективности), суммарной дозы облучения, режима фракционирования, объема облучения, использования противоопухолевых химиопрепаратов, а также от наличия сопутствующих заболеваний легких, возраста пациента и его генетических особенностей [28]. У пациентов с лимфомой Ходжкина клинически значимые лучевые повреждения легких выявляются всего в 5-10% случаев [2; 46], но при их наличии на 20% снижается общая выживаемость и ухудшается качество жизни [3]. Для пациентов с раком молочной железы частота лучевых повреждений легких колеблется в пределах от 11 до 62% [33; 76], при этом клинические симптомы развиваются не более чем у 10% пациентов [33], но у 3,7% пациентов они являются причиной

смерти [32]. У пациентов, получавших ЛТ по поводу рака легкого, симптоматические лучевые повреждения в легких диагностируются в 16,6%-31,7% [81]. При этом 12% таких пациентов в последующем необходимо длительное и интенсивное лечение [124]. Средняя продолжительность жизни этих пациентов также снижается в 2-4 раза [13].

Впервые местная лучевая реакция лёгочной ткани после рентгенотерапии больных туберкулёзом, по данным рентгенографии, описана ещё в 1898 году [39]. В первой отечественной монографии по лучевой терапии [30] Решетило Д.Ф. в 1906 году описал частые лучевые повреждения легких и плевры, как осложнения, препятствующие «полному успеху раковой терапии». В 1925 году Evans W.A. и Leucutia T. описали, различия между ранними (пневмонит) и поздними (фиброзом) лучевым повреждениям легких [67].

Первая отечественная классификация лучевых повреждений легких предложена Зедгенидзе Г.А. в 1962 году, на базе которой Бардычев М.С. и Цыб А.Ф. в 1985 году сделали клинико-рентгенологическую классификацию лучевых повреждений легких [14]. В 1995 году было предложено подразделять острые лучевые повреждения легких на две формы по типу их дальнейшей эволюции [98]:

а. «классический» пневмонит, который ведет к фиброзу легких, соответствующему полю облучения.

б. «спорадический» лучевой пневмонит, который является иммунологически опосредованным процессом, патогенетически сходен с аллергическим альвеолитом и проявляется скоплением в легких Т-лимфоцитов, которые в свою очередь активированы повреждением легочной ткани. При этой форме рентгенологические изменения наблюдаются и в поле облучения, и вне его. Мигрирующие пневмониты распределяются преимущественно в средних и нижних отделах легких и определяются через 4 месяца после ЛТ [5; 16; 72; 83].

Однако, в настоящее время, международно признанными, являются следующие системы классификации и оценки степени тяжести лучевых повреждений нормальных тканей:

- I. Система RTOG/EORTC [27].
- II. Система CTCAE v.4 (The Common Terminology Criteria for Adverse Events (Общие терминологические критерии для побочных эффектов)) [100].
- III. Система LENT/SOMA (Late Effects in Normal Tissue/Subjective Objective Management Analytic - Поздние эффекты в нормальной ткани/Субъективный объективный управляемый анализ) [27].

Все эти системы сопоставимы ввиду использования балльной оценки лучевых повреждений здоровых тканей (и в частности легких) с градацией от 0 до 5 [27], где 0 – отсутствие клинических проявлений, а 5 – летальный исход.

Следует учитывать, что на вероятность возникновения и выраженность ранних и поздних лучевых повреждений легких влияют следующие факторы:

✓ дозиметрические факторы (СОД, V5, V20 и MLD) [44; 78; 105; 106; 125]. Толерантная доза для нормальной легочной ткани при локальном облучении определяется в интервале 20-30 Гр [85]. В настоящее время при планировании программ ЛТ используются данные QUANTEC [91], согласно которым объём легких, получивший дозу 20Гр (V20), не должен превышать 30%. В таком случае вероятность развития пневмонита с клиническими симптомами будет менее 20%. Моделирование на крысах показало, что ранние изменения обусловлены ремоделированием сосудов и воспалительной реакцией, которые зависят как от дозы, так и от объема облученной ткани. Поздние изменения – коррелируют с воспалением и фиброзом, но зависят только от дозы [128].

✓ факторы, связанные с лечением (одновременный или последовательный режим проведения полихимиотерапии в сочетании с ЛТ), так как химиопрепараты могут либо иметь собственную легочную токсичность, либо потенцировать развитие лучевых повреждений в лёгких [27; 33].

✓ факторы, связанные с пациентом (возраст, привычка к курению, наличие хронических лёгочных заболеваний, генетически обусловленные дефекты репарации ДНК) [35; 46; 59; 80; 86; 116; 132].

В ходе ЛТ на первом этапе под действием облучения происходит поражение клеток альвеолярного эпителия и эндотелия капилляров. Результатом повреждения

альвеолоцитов II типа является уменьшение синтеза сурфактанта, повышение поверхностного натяжения альвеол и спадение альвеолярных стенок [133]. Параллельно происходит повреждение и ранняя гибель эндотелиальных клеток сосудов, приводящая к нарушению сосудистой проницаемости и переваскулярному отеку [74]. В результате развиваются нарушения тканевой и регионарной микроциркуляции, обусловленные ремоделированием и гистологическими изменениями в стенках сосудов, сходными с изменениями при артериальной легочной гипертензии, причем как в зоне облучения, так и в необлученных областях [130]. В конечном итоге происходит развитие легочной дисфункции, обусловленной дегенерацией стенок и обструкцией просвета сосудов [64]. Все это, на фоне подавления репаративных процессов и нарушения свертывающих и фибринолитических систем, ведет к развитию застойных явлений в малом круге кровообращения, кровоизлиянию и набуханию слизистой оболочки бронхов [32].

Выраженность этих нарушений коррелирует с дозо-зависимым снижением перфузии по данным ОФЭКТ, прогрессирующим в течение ~ 18 месяцев и в итоге выходящим на «плато» [137], а время проявления данных изменений имеет обратную связь с вероятностью развития лучевого пневмонита [68]. Совместное применение методов РКТ, ОФЭКТ и методов диагностики функции внешнего дыхания (ФВД) выявило слабую, но статистически значимую, корреляцию между ростом средней плотности легких, снижением их перфузии и снижением общей легочной функции после ЛТ [90].

Для оценки общей легочной функции, помимо указанных выше методов (ФВД и ОФЭКТ), в настоящее время также стали использовать 4Д-РКТ [131] и МРТ с контрастным усилением на основе препаратов с гадолинием (для оценки перфузии) или с гиперполяризованным гелием (^3He -для оценки вентиляции) [93]. Причем результаты исследований показали значительную корреляцию данных вентиляции и перфузии в легких с легочной функцией [45; 135]. Помимо этого, сочетание вентиляции и перфузии также значительно коррелирует с дозиметрическими факторами, клиническими показателями и функциональными

тестами легких, причем пациенты с низким коэффициентом соотношения вентиляция/перфузия (величины газового обмена к величине удельного кровотока в этом же участке легкого) подвергаются риску развития тяжелого лучевого пневмонита, даже при небольших дозах облучения [82].

Фиброзные изменения, при использовании SABR, преимущественно развиваются радиально относительно объема опухоли и их протяженность в среднем составляет 2,6 см во всех направлениях [130]. Эти изменения приводят к снижению показателей ФВД в динамике через 12 месяцев после ЛТ, при этом данные изменения наиболее характерны для пациентов с изначально нормальной функцией легких или легкой степенью ХОБЛ, а для пациентов с изначально тяжелым ХОБЛ значимых изменений этих показателей не отмечается [121]. Исследования же, выполненные у аналогичных пациентов через 3 года и более после ЛТ, не обнаружили корреляции между величиной лучевых повреждений легких по данным РКТ и ОФЭКТ и величиной снижения общей функции легких [126].

Все это указывает на необходимость постоянного визуального контроля состояния легких. Количественное же понимание зависимости доза-эффекта для нормальной легочной ткани, важно для снижения токсичности ЛТ, особенно в тех случаях, когда происходит лечение крупных опухолевых образований.

1.3. Визуализация лучевых повреждений легочной ткани.

1.3.1. Классическая рентгенография органов грудной клетки как метод визуализации повреждений легочной ткани после лучевой терапии.

X-лучи, открытые W. C. Röntgen [103], уже через 3 года применялись для диагностики и лечения. Так рентгенографически было диагностировано лучевое повреждение лёгочной ткани после рентгенотерапии больных туберкулёзом [39]. Но основная волна исследований возможностей рентгенографии в диагностике лучевых повреждений легких приходится на 50-80е годы прошлого века. Картина ранних и поздних лучевых повреждений, по данным традиционной рентгенографии, была хорошо изучена и при этом

достаточно разнообразна [8; 17; 18; 33]. В ней можно выделить основные, наиболее типичные, этапы развития.

Первый этап наступает спустя 3-4 недели после ЛТ и характеризуется небольшой деформацией легочного рисунка в виде уплотнения межлочковой ткани и нежной фиброзной тяжистости с наличием малоинтенсивных очаговых теней без четких контуров, периваскулярной и перибронхиальной инфильтрации в облученных областях легкого. Важным рентгенологическим симптомом является обеднение бронхо-сосудистого рисунка плащевого слоя легкого [8; 17; 18; 33].

Через 1,5-2,0 месяца начинается II этап - определяется снижение прозрачности легочной ткани за счет слившихся участков инфильтрации вплоть до тотального затемнения доли или всего легкого. Отчетливо выявляются симптом «воздушной бронхограммы» в сочетании с неравномерным утолщением паракостальной и междолевой плевры [8; 17; 18; 33].

Через 3-6 месяцев фиброзные изменения начинают преобладать над инфильтративными – это соответствует III этапу. В этот период времени ткань легкого неоднородно затемнена, объем облученного легкого уменьшен, корень легкого фиброзирован, подтянут кверху, приподнят купол диафрагмы, подвижность его при дыхании ограничена. Имеют место плевральные наслоения и плевродиафрагмальные спайки [8; 17; 18; 33].

Постлучевой фиброз в легком начинает образовываться через 3-9 месяцев после окончания ЛТ и стабилизируется в течение 2-х лет. Его не всегда легко диагностировать, так как его контуры могут не вполне соответствовать границам полей облучения. Пневмосклероз может привести к уменьшению объема легкого, ателектазам на пораженной стороне, циррозу или карнификации отдельных сегментов или долей. Средостение смещается в сторону пораженного легкого, нередко наблюдается деформация и поднятие диафрагмы, развитие компенсаторной эмфиземы в сохранной ткани легкого. В плевральных полостях, перикарде и междолевой щели может накапливаться жидкость, отражающая плевральную реакцию на облучение. Иногда, в течение 2-12 месяцев

после проведения ЛТ, возникают спонтанные пневмотораксы, которые могут быть рецидивирующими и двухсторонними. В последующем в результате смещения трахеи возможно развитие ее стеноза. Диафрагма, фиброзируясь, теряет подвижность. Спустя годы после окончания ЛТ в плевральных полостях появляется жидкость и кальцинированные участки плевры [14; 15; 30; 57; 67].

Лучевые повреждения легких является одной из важнейших проблем ЛТ, а классическая рентгенография, даже после перехода на цифровое представление снимков, не может дать нам полной информации о характере и распространенности этих изменений в виду наличия эффекта суммации пораженных и непораженных участков легочной ткани.

1.3.2. Рентгеновская компьютерная томография как метод визуализации повреждений легочной ткани после лучевой терапии.

Альтернативой классической рентгенографии стал, другой метод исследования внутренних органов человека с использованием рентгеновского излучения, предложенный в 1972 году Хаунсфилдом Г.Н. и Кормаком А.М. - компьютерная томография (КТ или РКТ) [102].

Первая публикация по КТ-диагностике радиационных поражений легких после ЛТ появилась уже в 1981 году [99]. А в 1984 году Libshitz H.I. и Shuman L.S. обобщили КТ-признаки лучевых повреждений легких и выделили ряд симптомо-комплексов, таких как: симптом «матового стекла» (или гомогенные инфильтраты); неоднородная инфильтрация в пределах облученного легкого и поля фиброза в зоне облученной легочной ткани [87]. Использование РКТ для выявления признаков лучевого пневмонита позволяет их визуализировать уже через 6-12 недель после завершения ЛТ, что позволяет намного раньше и более полно оценивать объем поражения, нежели при обычной рентгенографии [33; 34].

За прошедшие более чем 35 лет, с момента первых публикаций, визуальная КТ-картина ранних и поздних лучевых повреждений была достаточно хорошо изучена. В ней выделяются аналогичные рентгенографии этапы течения. Спустя

3-4 недели после ЛТ появляется симптом «матового стекла». Почти у 50% пациентов пневмонит начинается с усиления легочного рисунка за счет уплотнения интерстиция, межальвеолярных перегородок, экссудативных изменений в альвеолярной ткани. Через 1,5-2,0 месяца изменения эволюционируют в инфильтраты с неправильной формой, местами сливающиеся, с фиброзными тяжами от корня к периферии. На этом фоне отмечается расширение бронхов с утолщением стенок, их деформация, сближение и образование симптома «воздушной бронхограммы». Четко выявляются границы поражения, соответствующие полям облучения. У части пациентов отмечается реакция плевры в виде небольшого количества выпота. Затем на 3-6 месяцев при РКТ фиброзные изменения начинают преобладать над инфильтративными, а также имеет место сочетание симптома «воздушной бронхограммы» с буллезной трансформацией. Через 6-12 месяцев после ЛТ в данных областях развивается рубцовые тракционные бронхоэктазы и деформация сегментарных и субсегментарных бронхов [122].

Все вышеописанные КТ-изменения характерны для классического пульмонита в поле облучения [98]. Однако, изменения в легких после ЛТ, в редких случаях, определяются вне прямого поля облучения в виде мигрирующих очагов альвеолярного воспаления. В материале бронхоальвеолярного лаважа отмечается лимфоцитоз, а при биопсии легочной ткани – картина облитерирующего бронхиолита с организуемой пневмонией или BOOP (*bronchiolitis obliterans organizing pneumonia*) [66].

По аналогии с классической рентгенографией, выявляемые лучевые повреждения легких при РКТ исследовании в большинстве работ также продолжают качественно оцениваться и классифицироваться. Авторы этих работ оценивают лучевые повреждения исходя из их формы (клиновидная, округлая, неправильная форма) или распространенности (на периферии, центральное, смешанное или мигрирующие поражение) [40; 114].

Но если перенос принципа качественной оценки на данные РКТ был естественен, то новшеством явилась работа Van Dyk J и Hill R.P., которая была

опубликована в 1983 году. Данная работа посвящена лучевым повреждениям легочной ткани и их денситометрическим показателям при РКТ у облученных мышей линии LAF1 [129]. А уже через год была напечатана статья, посвященная анализу изменений плотности легких при РКТ у пациентов с лейкемией, перенесших тотальное облучение тела перед трансплантацией костного мозга. Авторы установили, что средняя плотность легких до облучения для возрастной группы 0-10 лет выше, чем для группы 21-40 лет и составляют $-638 \pm 39\text{HU}$ против $-739 \pm 53\text{HU}$. Причем особо отмечалось, что у пациентов с отклонением средней плотности от этих значений в дальнейшем после ЛТ отмечались более поздние легочные осложнения [85]. Похожее исследование было выполнено в 1989 году по данным 26 пациентов в возрасте от 3 лет до 61 года с различными гематологическими заболеваниями, которым была проведена пересадка костного мозга после тотального облучения тела. Авторы также отметили значительно большее увеличение плотности легочной ткани еще до начала респираторных осложнений [65]. Это были первые попытки использовать количественные показатели плотности легочной ткани, как предиктор её лучевого повреждения. Однако, учитывая малый объем обеих выборок и несовершенство аппаратов того времени (толщина срезов 10мм), сегодня их результаты, можно рассматривать лишь как предварительные.

Вновь о количественной оценке вспомнили только через 10 лет, в 1998 году в работе, посвященной ранним лучевым повреждениям легких у пациентов с лимфомами и раком молочной железы, прошедших курс химиолучевой терапии. Была установлена на основе сопоставления данных КТ и ОФЭКТ почти линейная зависимость доза-эффект для показателей перфузии и вентиляции при повреждении легочной ткани. Также было выявлено статистически достоверное снижение наполнения воздухом легких у курящих и молодых пациентов, нежели у остальных групп пациентов, без указания конкретных величин. При этом авторы в своей работе не приводят каких-либо количественных величин, на которые могли бы опираться в дальнейшем врачи в клинической практике.

В 2000 году группа немецких ученых предложила методику количественной оценки лучевых повреждений легких, основанную на тесте областей интереса (test-ROI) по данным РКТ высокого разрешения (толщина среза 1мм) с расчетом гистограмм и разности плотностей до и после лечения (ΔHU_{rel}) [42]. Исследование было показано на данных одного пациента с центральным раком левого легкого, получавшего комбинированную химиолучевую терапию. Авторы в данной работе указывают, что для доказательства клинической ценности методики, необходим обзор большей группы пациентов. Дальнейшего развития этой методики так и не последовало.

За последние 10-15 лет достигнут значительный прогресс в ЛТ рака легкого с появлением технологии конформного облучения, основанной на трехмерном (3D) планировании и визуализации опухоли в процессе облучения [89]. Помимо этого, появились протоколы лечения периферического рака легкого крупными фракциями с кратным увеличением эквивалентной СОД, подводимой к опухоли, которые позволяют достигнуть 90% локального контроля [77; 116]. Выявить лучевое повреждение легочной ткани в процессе такого лечения невозможно, в силу описанной выше специфики временных параметров их развития. Поэтому проблема надежного прогнозирования степени тяжести лучевых повреждений легких на этапе планирования становится актуальной как никогда ранее, и решение ее невозможно без выявления надежных количественных критериев, которые могут быть разработаны на основе данных РКТ.

На этом фоне особенно актуальны работы, по количественной оценке, лучевых повреждений легких, опубликованные за последние 10-12 лет. Первой из них следует отметить экспериментальную работу 2010 года Ghobadi G. et.al. по облучению легких у крыс в объеме 100%, 75%, 50% и 25% соответственно. Авторами был предложен метод количественной оценки местных лучевых повреждений легочной ткани с использованием РКТ. Они предлагают использовать не только величину изменения плотности легких ($\Delta mean$), но и оценивать величину локальных структурных изменений легочной ткани (ΔS). ΔS основана на величине локального среднего в исследуемом подобъеме

и его стандартного отклонения, измеренную в единицах Хаунсфилда в 1мм^3 . При этом у крыс, наблюдалась четкая взаимосвязь доза-эффект с ΔS через 8 и 26 недель после облучения. Кроме того, ΔS сильно коррелировала с гистологическими параметрами (инфильтрацией и воспалительными клетками) и частотой дыхания крыс. Этот способ, по мнению авторов, обеспечивает получение необходимой информации о зависимости доза-эффект, а также может послужить для разработки более точных прогностических моделей [73]. Логическим продолжением этого исследования стало представление этими же исследователями нового метода КТ-количественного определения лучевых повреждений легких. На основе сравнения данных средней плотности легких и результатов исследования Phernambucq E.C., Palma D.A. et al. [110], авторы утверждают, что ΔS является более чувствительным критерием для обнаружения радиационного повреждения по данным РКТ, нежели Δmean . Методика анализа РКТ данных пациентов была аналогичной выше описанной методике анализа РКТ данных для крыс. По мнению авторов, такой подход является более чувствительным для определения лучевого пневмонита и в дальнейшем может повысить качество оценки лучевой легочной токсичности, что позволит разработать более точную прогностическую модель. Однако, следует отметить, что исследование выполнено на маленькой ($n=20$) выборке пациентов с НМРЛ, которым проводилась одновременная химиолучевая терапия [75]. В свете токсического воздействия ПХТ на легочную ткань и вероятного потенцирования этого действия при комбинации с облучением, полученные авторами зависимости изменения плотности от дозы могут быть несколько некорректными, особенно в областях с малыми дозами (для ΔS 0 - 2,5 Гр в обе временные точки; для Δmean – с 7,5 Гр), которые были указаны в качестве порога статистически значимых изменений. Отдельно следует отметить наличие всего двух контрольных точек на 8 и 26 неделях (что соответствует 56 и 182 суткам) после окончания ЛТ, вследствие чего невозможно достоверно и полностью оценить динамику выявленных повреждений легких.

В 2011-2012 годах были опубликованы 4 научные статьи с исследованиями Palma D.A., Vincent A. et. al.. В первой, на основе данных 50 пациентов, подвергшихся стереотаксической ЛТ (SBRT) по поводу НМРЛ, была выявлена увеличенная плотность легких по данным РКТ в динамике с контролем через 1,8-5,6 месяцев после ЛТ. Повторный контроль выполнялся только 30 пациентам через 5,7-9,3 месяцев. Повышение плотности легочной ткани имело связь с дозой, целевым объемом ткани и временем после ЛТ [108]. Плотность легких начинала увеличиваться в областях, получивших дозу более 6 Гр, её повышение визуально определялось в областях с дозой более 20 Гр, а при дозе 40 Гр – динамика этих изменений выходила на «плато» (другой группой авторов было установлено, что «плато» начинается при дозе 60Гр и более [58]). Особо было отмечено, 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. В контралатеральном легком, с установленной поглощенной дозой около 3 Гр, увеличения плотности не наблюдалось [108]. Требуется отметить, что в данных работах использовалась величина среднего значения изменения плотности в заданной области интереса (ROI), а не по всему объему, облученному в заданном диапазоне доз. Также не было подробного исследования область малых доз (до 20Гр с шагом 2-3Гр), так как используемый шаг доз облучения был 5Гр для всего диапазона.

Во втором исследовании на основе РКТ данных 25 пациентов с НМРЛ, подвергшихся одновременной химиолучевой терапии, был проведен анализ плотностных характеристик легких за период до 24 месяцев (до 720 суток). Наблюдалось статистически значимое увеличение плотности легких в периоды 3-6 месяцев (90-180 сутки) и 6-12 месяцев (180-360 сутки) с её последующей стабилизацией после 1 года в областях, получающих дозу более 30Гр. В областях с более низкими дозами, изменения плотности были незначительными. Размер планируемого объема мишени (PTV) был связан с развитием лучевых повреждений легких. На основе всего этого было сделано предположение, что ограничение дозы легких менее 30Гр при химиолучевой терапии может снизить риск клинически

значимых повреждений легких [110]. Учитывая токсичность ПХТ для легочной ткани, использование «большого шага» доз и величины изменения средней плотности в определенных областях интереса, полученные авторами закономерности могут оказаться иными при более детальном аналогичном исследовании.

Третье исследование было направлено на демонстрацию корреляции измерения плотности легких у 25 пациентов после SBRT по данным РКТ с использованием деформирующего алгоритма регистрации и с «врачебной» оценкой пневмонита. В остальном результаты согласуются с предыдущими данными и показывают наличие корреляции измерения плотности легких с дозой облучения. Исследование показало, что использование контрастного вещества статистически значимо увеличивает среднюю плотность легких на 18HU (диапазон 16-20 HU), разница, обусловленная техническими различиями диагностического аппарата РКТ и аппарата РКТ при планировании, составляет в среднем 57HU при сравнении контралатеральных легких. В заключении авторы работы делают вывод, что измерение плотности легких является допустимым и точным методом, позволяющим количественно и объективно сравнивать рентгенологически выявляемые повреждения после ЛТ [108]. Недостатки в проведении исследования аналогичны вышеуказанным.

Четвертая работа была посвящена дифференциальной диагностике лучевых повреждений легких после стереотаксической абляционной ЛТ (SABR) НМРЛ и рецидивом рака легкого. Авторы использовали для исследования 22 неслучайно выбранных пациента (11 с рецидивом, 13 с существенным лучевым фиброзом). По данным РКТ исследований, выполненных через 9 месяцев после SABR, плотность легких у пациентов с рецидивом была достоверно выше плотности легких у пациентов с лучевым фиброзом (в среднем через 9 месяцев $96,4 \pm 32,7$ HU против $143,2 \pm 28,4$ HU). При рецидиве также имелась повышенная вариабельность HU, текстуры метрики, стандартного отклонения HU в областях с «матовым стеклом» (стандартное отклонение HU через 9 месяцев $210,6 \pm 14,5$ HU против $175,1 \pm 18,7$ HU для лучевого фиброза). Исследование показывает,

что использование изменения плотности легких по данным РКТ, а также текстурного анализа, в областях с изменениями по типу «матового стекла», может позволить раньше дифференцировать лучевой фиброз от рецидива опухоли [95]. На основании этих данных авторами была разработана полуавтоматическая программа оценки плотностных и текстурных изменений среди 45 пациентов (15 с рецидивом, 30 с лучевым фиброзом) в области SABR, позволяющая уже через 6 месяцев после окончания ЛТ заподозрить рецидив опухоли. При этом врачи, участвовавшие в исследовании, визуально заподозрили рецидив только через 15,5 месяцев после ЛТ [94; 95; 96]. Однако, учитывая неслучайный состав выборки, данная тема требует более полных исследований. Следует отметить, что по всем выше приведенным исследованиям анализ изменений плотности в период от окончания ЛТ и минимум до 60 суток не проводился.

В 2013 году De Ruyscher D., Sharifi H. et. al. провели исследование 95 пациентов с раком легкого, прошедших либо SBRT (n=19), либо химиолучевую терапию (n=76). Ими была посчитана плотность легких в зонах, отличных по полученной дозе, до и после ЛТ. Получившаяся кривая доза-эффект путем линейной регрессии выявила рост плотности (HU / Гр) и индивидуальный 20-ти кратный разброс, не укладывающийся в особенности лечения [55]. Эта же группа ученых в 2015 году провела исследование 117 пациентов с раком легкого, разделенных на 4 группы по типу лечения: только ЛТ (n=19), последовательная химиолучевая терапия (n=30), одновременная химиолучевая терапия (n=49) и одновременно химиолучевая терапия с цетуксимабом (n=19). Кривые доза-эффект при этом исследовании показали увеличение плотности легких в диапазоне доз от 0 до 65Гр (с шагом 5 Гр) во всех группах пациентов. Пациенты, получавшие химиолучевую терапию с цетуксимабом, имели двукратное увеличение крутизны кривой доза-эффект (HU / Гр) в сравнении с остальными типами лечения [118], что трактуется авторами как более высокий уровень токсичности такого вида лечения. Оба исследования не содержат четких указаний на временные рамки выполнения контрольных РКТ: в первом такая информация отсутствует, а во втором указан лишь диапазон 3-6 месяцев после ЛТ, что снижает

значимость этих данных. Анализ изменений плотности проводился по областям, а не по всему объему, облученному в определенной дозе. В анализе использовался метод линейной регрессии, что для зависимости «изменение плотности/доза» может быть упрощенным подходом.

В качестве наглядного практического примера значимости количественной оценки лучевых повреждений следует привести работу коллектива авторов при межцентровом исследовании 2014 года [61]. Данная работа посвящена сравнению лучевых повреждений легких на основе динамического изменения плотности при РКТ у пациентов, получивших ЛТ с обычным режимом фракционирования (n=118) и при гипофракционировании (n=111). В результате были выявлены статистически значимые различия, указывающие на большую токсичность гипофракционирования в сравнении с обычным фракционированием для легочной ткани, которая не всегда проявляется при небольшом размере облучаемой опухоли, но может стать серьезной проблемой при больших опухолях [61]. Однако, данное исследование также имеет ограниченные данные по временной динамике: контрольные интервалы после ЛТ менее 6 месяцев, 6-12 месяцев и более 12 месяцев. Такой анализ не содержит данные о ранних (до 3-х месяцев после ЛТ) лучевых повреждениях легких при разных типах лечения.

На основе существования различий в степени повреждения легочной ткани у пациентов с похожими планами лечения, группой бельгийских ученых в 2015 году был проведен количественный анализ разности плотности легочной ткани по данным РКТ до и через 3 месяца после курса ЛТ в областях, облученных в диапазоне от 0Гр до 55Гр с шагом 5Гр у 130 пациентов. Этим пациентам разделили на 4 группы по методу лечения: 1-я группа «SABR1» (40 пациентов), облученных методом 3D-комформной ЛТ; 2-я группа «SABR2» (20 пациентов) из которых 8 - облучены с помощью 3D-комформной ЛТ и 12 – по методике RapidArc; 3-я группа «CONV1» (40 пациентов), из которых 24 - облучены с помощью 3D-комформной ЛТ, 12 - с помощью IMRT и 4 - с помощью RapidArc; 4-я группа «CONV2» (30 пациентов), из которых 14 - облучено с помощью 3D-CRT и 16 - с помощью IMRT. DHU был смоделирован, как функция локальной дозы

(приведенной к эквивалентной дозе при стандартном режиме фракциями по 2Гр (EQD2), с использованием линейной и сигмовидной аппроксимации. Распределение по $\Delta\text{HU}_{\text{max}}$ (максимальный уровень изменений) и D50 (доза, соответствующая 50% от $\Delta\text{HU}_{\text{max}}$) имели большой разброс между пациентами. Статистически значимое повышение плотности легких было выявлено только в группе SABR1, на основе чего был сделан вывод о возможности использовать изначальные КТ-характеристики, как прогностический критерий определения радиочувствительности легких [56]. Такие результаты могут быть обусловлены неоднородностью групп по типу лечения в сочетании с анализом плотности в областях интереса, а не по всему объему легочной ткани, в результате чего часть информации, получаемой при количественном анализе, может быть утрачена. Далее этими же авторами было проведено исследование, направленное на выявление связи исходной легочной плотности со степенью лучевого повреждения. В результате, менее выраженное легочное повреждение при ЛТ проявлялось в виде меньшего повышения плотности в участках легких с меньшей исходной плотностью (ΔHU 13-24HU против 43-46HU), что в дальнейшем может обосновать перераспределение дозы на участках легкого с более низкой плотностью для уменьшения величины лучевых осложнений [57]. При этом авторы не приводят конкретных значений исходной плотности, при которых по их данным радиочувствительность легочной ткани была меньше.

Но, несмотря на явные преимущества, а главное возможности, количественного описания лучевых повреждений легких, в большинстве работ, посвященных ЛТ и/или лучевым повреждениям легких, описание последних преимущественно носит качественный характер. Так в 2014 году была предпринята еще одна попытка качественно классифицировать поздние лучевые повреждения легких у 77 пациентов с НМРЛ на ранних стадиях, подвергшихся SABR. Однако, предложенная система классификации показала низкое межэкспертное согласование [69].

Нельзя не отметить наличие в научных работах промежуточных вариантов классификации лучевых повреждений легких - качественно-количественное

измерение повреждений, примерами которых можно считать работы американских и нидерландских исследователей. Ученые из Нидерландов в 2014 году разработали автоматическую систему, анализирующую динамику и указывающую на необходимость изменения или сохранения плана облучения на основе данных конуснолучевой КТ (СВСТ), использовавшихся при планировании ЛТ у пациентов с раком легкого. Система была опробована на 177 пациентах, но её исходной основной целью является только оценка совпадения запланированной области облучения с расположением опухоли, учитывая динамику за неделю лечения [82]. А уже в 2015 году канадские ученые также на СВСТ у 135 пациентов попытались оценить динамику изменения плотности легочной ткани при 10, 20 и 30-е фракциях, как прогностического фактора развития лучевых повреждений и их выраженности. При этом коэффициенты корреляции для моделей составлял всего 0,35, 0,35 и 0,39 соответственно [41]. Клинической значимости ни первого, ни второго метода выявлено не было.

Особняком стоят публикации группы авторов из США (Cunliffe A.R. et. al). Начиная с 2012-2013 годов ими был предложен программный алгоритм регистрации, показавший высокую точность объемного соответствия анатомических ориентиров при сравнении РКТ данных органов грудной полости в динамике у 27 пациентов без патологии легких. Было выделено 19 текстурных признаков, остававшихся относительно стабильными, которые при комбинированном использовании точной деформируемой регистрации и текстурного анализа позволили количественно оценить локальные изменения в легочной ткани, как вследствие регресса, так и прогресса основного заболевания [49; 50]. В последующих исследованиях на 25 пациентах с раком легкого [51] и 106 пациентах с раком пищевода [53] их программа автоматической обработки изображений сравнивала денситометрические показатели плотности легочной ткани и их пространственное распределение по областям интереса (размер области 32×32-пикселя) в виде «текстур» до и после ЛТ. В итоге наблюдался «прирост» разностей по всем видам ранее отобранных «текстур», с преобладанием 12-ти из них, как наиболее характерных для развития лучевого пневмонита

и зависимость их от дозы. Последние две работы этих авторов были посвящены исключительно поиску и оценке наилучшего алгоритма анализа РКТ данных для программы, описанной выше [52; 54], клинически применимых результатов данной исследовательской группой представлено не было.

Вторая группа авторов Diot Q. et. al. использовала аналогичный подход к изучению лучевых повреждений легких. Их целью был поиск наилучшего алгоритма программного анализа РКТ изображений для дифференциальной диагностики постлучевого фиброза от развившегося на его фоне ателектаза [62]. Клинических рекомендаций по анализу изменений у пациентов после ЛТ авторами представлено не было.

Ввиду всего выше сказанного очевидно, что возможность использования в диагностической и клинической практике динамических количественных показателей плотности легочной ткани, определяемых по данным РКТ, является очень важной и актуальной проблемой. Особенно этот вопрос актуален и мало изучен для раннего (до 30-60 суток) периода после окончания ЛТ. Непрерывная, количественная шкала изменений поможет более надежно и точно диагностировать лучевые повреждения в легочной ткани. Представление о временно-пространственной их динамике позволит в дальнейшем количественно оценивать и сравнивать повреждения легких при исследовании новых технологий лучевого лечения и программ химиолучевого лечения. Полученная на основе количественных данных математическая модель, позволит спрогнозировать дальнейшее течение лучевых повреждений легочной ткани и наличие аномальной индивидуальной радиочувствительности.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1. Общая характеристика пациентов.

Материалом для настоящей работы послужили результаты динамического обследования 90 пациентов, которым была проведена ЛТ за период с 2014г. по 2021г. в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ. Использовались следующие критерии отбора:

- пациент со злокачественной опухолью торакальной локализации (таблица 1), которому проводилась ЛТ в плане самостоятельного лечения, либо в рамках комбинированного или комплексного лечения. При этом в облучаемый объем попадали клинически значимые объемы легочной ткани.
- отсутствие легочной токсичности, обусловленной проведенной до ЛТ химиотерапией, подтвержденное независимым экспертом на основании РКТ исследований.
- наличие у этого пациента в базе данных РНЦРР цифровой дозовой карты 3D-планирования ЛТ, построенной с помощью программы Eclipse (Varian Medical Systems, Пало-Альто, США).
- наличие у пациента как минимум двух РКТ исследований в формате DICOM, выполненных перед и после ЛТ.

Для анализа использовались РКТ исследования, выполненные до проведения ЛТ и после нее в период с 1 до 240 суток после её окончания. Таким образом, проанализировано было 237 РКТ исследований.

Среди отобранных 90 пациентов присутствовали пациенты с раком легкого (25 пациентов – 27,8%), раком молочной железы (28 пациентов – 31,1%), злокачественными лимфомами средостения (29 пациентов – 32,2%), злокачественной тимомой (8 пациентов – 8,9%) (таблица 1).

Таблица 1.

Распределение пациентов по основному диагнозу

<i>МКБ-10</i>	<i>Диагноз</i>	<i>Кол-во</i>	<i>%</i>
C34	Рак легкого	25	27,8
C37	Злокачественная тимома	8	8,9
C50	Рак молочной железы	28	31,1
C81	Лимфома Ходжкина	17	18,9
C82-C85	Неходжкинские лимфомы средостения	12	13,3

Наблюдаемые пациенты были в возрасте от 23 до 86 лет, средний возраст - $51,9 \pm 15,6$ лет. Среди них женщины – 54 человека (60,0%), мужчины - 36 человек (40,0%).

Курение табака в анамнезе отмечено у 22 пациентов (24,4%), стаж курения 20-50 лет. Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались заболевания сердечно-сосудистой системы (35 пациентов – 38,9%), заболевания органов пищеварения (22 пациента – 24,4%) и дыхательной системы (22 пациента – 24,4%) (таблица 2).

Таблица 2.

Распределение пациентов по сопутствующим заболеваниям

Основное Заболевание		Рак легкого	Злокачественная тимома	Рак молочной железы	Лимфома Ходжкина	Неходжкинские лимфомы	
Сопутствующие заболевания	Легкие	Всего	10	4	2	4	
		Без легочной недостаточности	7	4	2	1	4
		С легочной недостаточностью	3	0	0	1	0
	Сердечно-сосудистая система	Всего	15	5	10	3	2
		Без сердечной недостаточности	11	4	10	3	1
		С сердечной недостаточностью	4	1	0	0	1

Стадия заболевания у пациентов с раком лёгкого, злокачественной тимомой и раком молочной железы классифицирована по системе TNM [4] и была следующей: T1-4N0M0 – 14 пациентов; T1-4N1M0 – 14 пациентов;

T1-4N2M0 – 18 пациентов; T1-4N3M0 – 12 пациентов; T1-2N0-1M1 – 3 пациента.

Злокачественные лимфомы стадированы по классификации Ann-Arbor (1971г.) в модификации Cotswold [31]: I стадия – 1 пациент; II стадия – 12 пациентов, III стадия – 4 пациента, IV стадия – 12 пациентов.

До проведения ЛТ 77 пациентам (85,6%) было выполнено от 2 до 19 курсов ПХТ по стандартным схемам, соответствующим их заболеваниям. Так 20 пациентам с раком легкого проводилось 2-9 курсов ПХТ по схемам: Гемцитабин + Карбоплатин (8 пациентов), Паклитаксел + Карбоплатин (7 пациентов), Цисплатин + Этопозид (5 пациентов). Имели место единичные добавления к этим схемам препаратов: Авастин, Алимпта и Китруда.

Двум пациентам со злокачественной тимомой была проведена ПХТ до ЛТ по схеме: 7 курсов Доксорубин + Циклофосфамид + Цисплатин и 3 курса Цисплатин + Этопозид соответственно.

До ЛТ 26 пациенткам с раком молочной железы проводились 4-16 курсов ПХТ, преимущественно с использованием схемы AC (Доксорубин + Циклофосфан) – у 21 пациентки, из них 16 пациенткам был добавлен Паклитаксел и 11 пациенткам был добавлен ещё Герцептин (Трастузумаб или Пертузумаб).

Всем пациентам со злокачественными лимфомами проводилась ПХТ по следующим схемам в единичном варианте или в последовательной комбинации: BEACOPP-14 - 14 пациентов; ABVD - 4 пациента; R-CHOP - 4 пациента; R-EPOCH - 6 пациентов; единичные случаи использования схем (ALL-2009 и NHL-BFM-90). В качестве ПХТ 2 линии применялись схемы: DHAP - 3 пациента; IGEV - 3 пациента, единичные случаи использования схем (B-GDP, VBR и RB).

Представленные выше схемы химиотерапии потенциально способны в большей или меньшей степени вызвать повреждения легких, однако, по данным историй болезни легочной токсичности при ПХТ не выявлено.

Средняя величина интервала между окончанием ПХТ и ЛТ составила $67,4 \pm 38,6$ дней. Минимальный интервал 11 дней, максимальный – 166 дня. Помимо этого, 10 пациентам (11,1%) ПХТ проводилась и после ЛТ, из-за развития рецидива

заболевания в сроки от 106 до 227 суток после окончания ЛТ. Контрольные РКТ исследования у таких пациентов, выполненные после начала проведения ПХТ, в анализ не включались.

Средний период наблюдения пациентов после ЛТ составил $108,6 \pm 64,5$ дней. Максимальный период наблюдения – 237 суток после ЛТ.

2.2. Методики лучевой терапии.

Вследствие наличия патогенетической связи лучевых повреждений легких с параметрами ЛТ, знание этих параметров крайне важно для анализа изменений, выявляемых у пациентов, получивших данный вид лечения.

Современным методом лучевого лечения онкологических пациентов является 3D-конформная ЛТ. Данная методика, при планировании, позволяет увидеть опухоль и критические органы в объеме, создать необходимое распределение дозы по всему объему мишени с максимумом в зоне опухоли и резким снижением до минимума дозовых нагрузок на здоровые ткани, окружающие опухоль. При 3D планировании используется серия параллельных РКТ сканов, где анатомические структуры и планируемый объем мишени определяются на каждом из сканов вручную или с помощью автоматической математической программы. Лучевой этап лечения выполняется согласно рекомендациям Международной комиссии по радиационным единицам и измерениям МКРЕ-62, МКРЕ-83, которые вводят определения лечебных объемов, методы нормировки и предписания дозы, принципы разработки лечебного плана, необходимого для выполнения предписаний [31, 79]. Согласно данным рекомендациям выделяются следующие объемы облучения:

GTV (Gross Tumor Volume) - макроскопический объем опухоли - представляет собой пальпируемый или визуализируемый инструментально объем опухоли. Макроскопический объем может состоять из первичной опухоли, метастазов в лимфатических узлах или других метастазов. Если опухоль была удалена хирургически, определить данный объем невозможно.

CTV (Clinical Target Volume) - клинический объем мишени - включает

все объемы, в которых необходимо ликвидировать макроскопические и/или микроскопические очаги злокачественной опухоли: макроскопический объем опухоли и ткани вокруг нее, в которых имеется вероятность микроскопической опухолевой инвазии.

PTV (Planning Target Volume) - планируемый объем мишени - включает клинический объем с добавлением дополнительного отступа, что связано с возможным изменением положения органов при дыхании пациента, подвижностью определенных органов, особенностями оборудования (в частности, отсутствием возможности жесткой фиксации пациента) и с учетом погрешностей при укладке пациента. Это геометрическое понятие принимает во внимание суммарный эффект всех возможных геометрических неточностей и позволяет выбрать наиболее подходящие размеры и конфигурацию полей облучения.

TV (Treated Volume) - объем, подвергаемый лечебному воздействию, - определяется как объем, ограниченный изодозной кривой, выбранной радиотерапевтом как наиболее подходящий для достижения цели лечения.

IV (Irradiated Volume) - облучаемый объем - объем тканей, к которому подводится доза, способная повлиять на толерантность нормальных тканей. Расчет дозового распределения в этом объеме, необходимом для определения дозы, получаемой в процессе лечения окружающими опухоль здоровыми тканями и критическими органами, чья высокая радиочувствительность может существенно влиять на планирование лечения и/или величину дозы.

Для определения толерантных доз на нормальные ткани в настоящее время чаще всего пользуются рекомендациями QUANTEC [91], согласно которым средняя доза на весь объем легких (MLD) не должна превышать 20Гр, объем легких, облученный в дозе 20Гр и выше (V20) не должен превышать 30% объема легких. Предел: для пищевода менее 34Гр в сочетании с объемом, получившим 35Гр, менее 50%, для спинного мозга – 50Гр и для сердца – менее 26Гр в сочетании с объемом, получившим 30Гр, менее 46%.

Методика ЛТ определяется заболеванием пациента, его стадией, локализацией

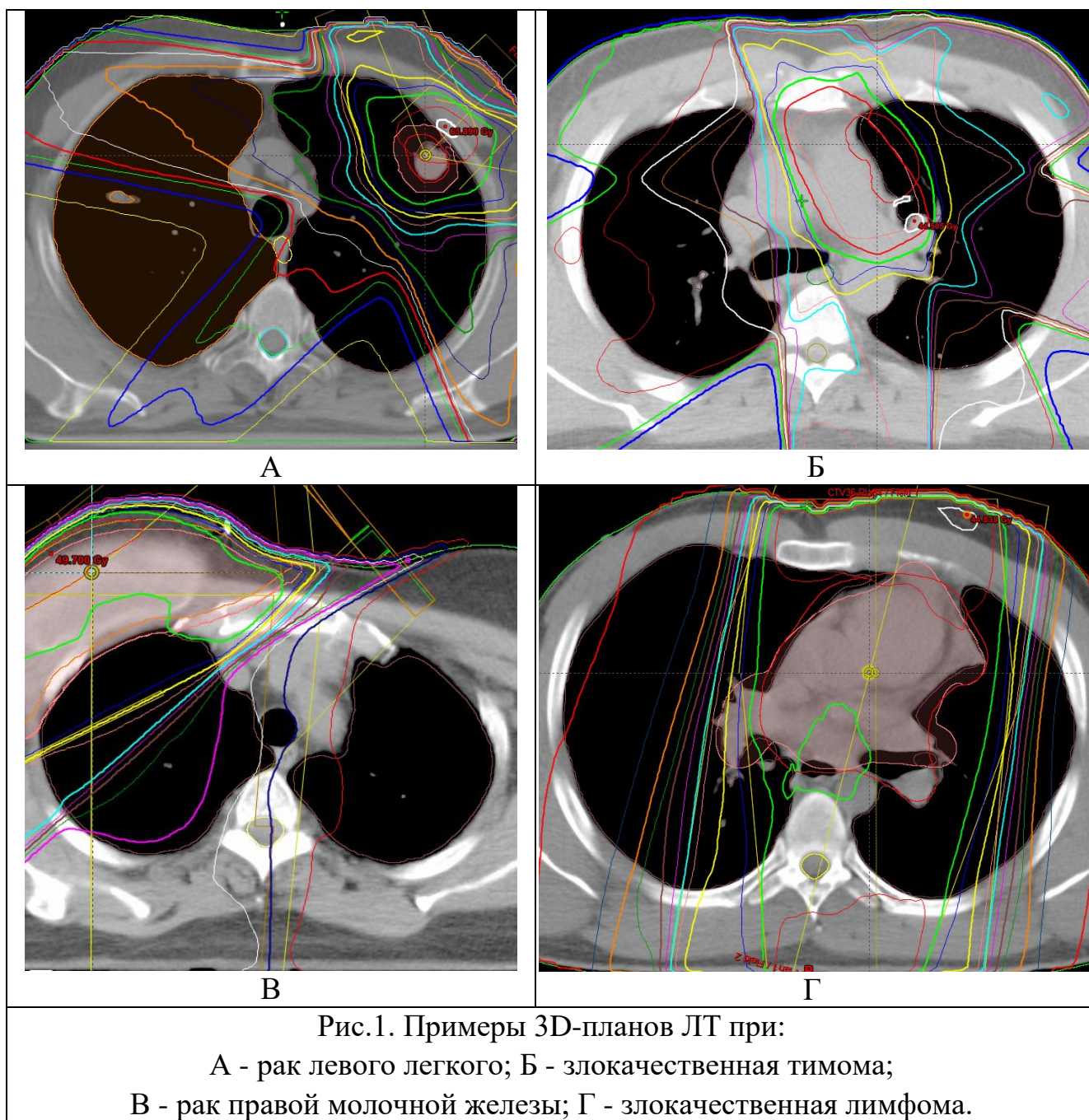
и соотношением ее положения с критическими органами: легкими, пищеводом, спинным мозгом, сердцем, плечевым сплетением.

При раке легкого СТВ включал опухоль, размеры и положение которой определялись по разметочным РКТ-граммам, и плюс 1 см легочной ткани вокруг нее в связи с наличием опухолевых клеток в этой зоне [123]. При отсутствии регионарных метастазов (N0) в СТВ включалась только сама опухоль, без регионарных лимфатических коллекторов (рис.1А).

При злокачественной тимоме, особенно в случае ЛТ ложа удаленной опухоли, СТВ размечается аналогично раку легкого (рис.1Б).

При послеоперационной ЛТ рака молочной железы все послеоперационные рубцы, а также границы молочной железы или грудная стенка в пределах удаленной железы, должны войти в СТВ. Границы облучаемой области: медиальная – грудина; латеральная – средняя подмышечная линия (на 2см от пальпируемой ткани молочной железы); верхняя – верхний край ключицы; нижняя граница – 2см вниз от пальпируемой ткани молочной железы [104]. Региональные лимфоузлы (уровень I-III аксилярных лимфоузлов, надключичные лимфоузлы, парастернальные лимфоузлы), пути регионарного лимфатического оттока, а также мышцы/кожа грудной клетки были определены как риск для микроскопического распространения, соответственно включаются в СТВ. кривой. (рис.1В).

При злокачественных лимфомах средостения после завершения программы химиотерапии проводится 3D конформная ЛТ на зону исходной локализации пораженных лимфатических узлов + дополнительное локальное облучение остаточных лимфатических узлов. Оптимальный интервал между окончанием ПХТ и ЛТ – 4 недели (но не более 6 недель) [31] (рис.1Г).



У всех пациентов перед ЛТ было выполнено 3D-планирование с помощью программы Eclipse. При этом вводились ограничения суммарной очаговой дозы для критических органов: пищевода, спинного мозга, сердца, легких согласно рекомендациям QANTEC [91].

При ЛТ рака легкого, злокачественной тимомы и рака молочной железы (37 пациентов - 41,1%) использовалось среднее фракционирование:

- разовая очаговая доза (РОД) от 2,2Гр до 2,5Гр - 23 пациента (25,6%);
- РОД 3Гр - 12 пациентов (13,3%);

- РОД 4Гр и 4,4Гр - 2 пациента с раком легкого (2,2%).

Эквивалентность режима облучения средними фракциями классическому фракционированию по 2Гр ежедневно, 5 фракций в неделю определялась согласно рекомендациям M.Joiner [12] по формуле $EQD2 = D(d+\alpha/\beta)/(2+\alpha/\beta)$, где EQD2 – СОД, подведенная фракциями по 2Гр и эквивалентная по биологическому эффекту суммарной очаговой дозе D режима облучения фракциями по dГр, при α/β для легочной ткани равной 3. У остальных 53 пациентов (58,9%) РОД была стандартной - 2Гр.

Суммарная очаговая доза (СОД) на область опухоли в зависимости от заболевания составляла: рак легкого - 44-94Гр-экв. (средняя - $66\pm 12,5$ Гр); злокачественная тимома – 44-66Гр-экв. (средняя - $53\pm 8,9$ Гр); молочная железа - 33-60Гр (средняя - $50\pm 4,1$ Гр); злокачественные лимфомы – 20-57Гр (средняя - $33\pm 8,3$ Гр).

Ритм облучения всех пациентов - ежедневный, 5 фракций в неделю. Из 90 пациентов 68 (76%) получили ЛТ в виде непрерывного курса, у 22 пациентов (24%) ЛТ была разделена на два этапа с интервалом от 10 до 39 суток со средней величиной $14\pm 6,0$ суток.

ЛТ проводилась на аппаратах: а) линейный ускоритель UNIQUE и линейный ускоритель TRUE BEAM фирмы Varian (Varian Medical Systems, Пало-Альто, США); б) гамма-терапевтический комплекс РОКУС-АМ фирмы "Гранит-Электрон, Санкт-Петербург, Россия).

2.3. Методика лучевой диагностики.

Обязательным условием, включения пациента в исследование, было наличие РКТ исследования в универсальном формате DICOM, выполненного до начала ЛТ. Исследования выполнялись в положении лёжа на спине, руки подняты вверх и уложены за головой на подголовнике, при задержке дыхания на глубине вдоха. РКТ исследование могло быть выполнено только в нативном режиме или с последующим внутривенным контрастным усилением. Для количественного анализа использовались изображения в нативном режиме. Полученные

РКТ-граммы анализировались в лёгочном окне при параметрах ширины окна (W) -1600HU и центра окна (L) -650HU.

Для пациентов, получавших химиотерапию, в качестве исходного РКТ исследования органов грудной полости выбиралось исследование, выполненное после завершения этапа химиотерапии (либо в конце этапа) и до начала ЛТ.

Контрольное РКТ органов грудной полости повторно выполнялось один или несколько раз после полного курса ЛТ в период времени с 1 по 237 сутки. Исследования, выполненные позднее 240 суток после окончания ЛТ, в анализ не включались.

РКТ исследования органов грудной полости пациентам были выполнены на мультиспиральных РКТ аппаратах следующих фирм:

- Siemens (Siemens Healthcare, Эрланген, Германия): SOMATOM Sensation 64; SOMATOM Definition AS; PERSPECTIVE; BIOGRAPH.

- Philips (Philips Healthcare, Бест, Нидерланды): INGENUITY; BRILIANCE; GEMINI TF.

- Toshiba (Toshiba Medical Systems, Отавара, Тотиги, Япония): AQUILION; AQUILION ONE; ALEXION.

- GE (GE Healthcare, Бостон, Массачусетс, США): OPTIMA CT660.

Всего в исследование было включено и проанализировано 237 исследований органов грудной полости в формате DICOM. Анализ проводился по разработанной нами методике количественного анализа.

2.4. Количественный анализ изменений плотности легочной ткани.

Для проведения количественного анализа изменений плотности легочной ткани на основании данных динамического РКТ исследования нами была разработана новая методика оценки изменений плотности в легких после ЛТ. РКТ изображения легких до и после ЛТ, а также данных 3D-плана ЛТ у каждого из пациентов, которые были исходно сопоставлены.

3D-план ЛТ для каждого из пациентов в программе Eclipse был приведен к единому виду - выставлены одинаковые диапазоны линии изодоз

от максимальной до минимальной абсолютной дозы.

Количественный анализ РКТ-данных легочной ткани проводился в условиях программы «Dicom Viewer» в легочном окне (W/L – 1600/-600). По данным карт 3D-планирования ЛТ, легочная ткань делилась на зоны, соответствующие участкам между линиями с заданными абсолютными значениями изодоз. Из полученного объема данных о плотностных показателях легочной ткани до и после ЛТ, выраженных в единицах Хаунсфилда (ед.Х.=НУ), определялась величина изменения данного показателя по формуле:

$$\Delta\text{НУ}=\text{НУ}_{\text{ЛТ}} - \text{НУ}_0,$$

где $\Delta\text{НУ}$ - величина изменения плотности легочной ткани;

$\text{НУ}_{\text{ЛТ}}$ - плотность легочной ткани после ЛТ;

НУ_0 - плотность легочной ткани до ЛТ.

2.5. Статистическая обработка и математический анализ полученных данных

Поскольку распределение плотности в легочной ткани по данным РКТ не соответствует нормальному распределению Гаусса, значения медианы и среднего арифметического могут значительно отличаться. Вследствие этого в первичный количественный анализ, помимо среднего арифметического и среднеквадратичного отклонения изменения плотности в легочной ткани, была включена величина изменения медианы плотности легочной ткани.

В участках легких, облученные в дозе от 0Гр до 3Гр, по данным литературы [58, 108], лучевые повреждения не выявлялись, поэтому в нашем исследовании они считались условно необлученными и использовались в качестве контрольных для сравнения. В литературе описаны редкие случаи развития в легких после лучевой терапии лимфоцитарного альвеолита и облитерирующего бронхиолита, отличающихся локализацией от классического лучевого пульмонита - проявляются в необлученных участках легкого [6; 17; 29; 72; 98]. Среди анализируемых 90 пациентов таких наблюдений не было выявлено.

Для статистической оценки достоверности и значимости полученных

результатов использовался метод доверительных интервалов [7; 21]. Мы использовали определение доверительного интервала через медиану и среднеквадратическое отклонение ($m \pm sd$). Достоверными выявленные изменения плотности считались, если отсутствовало пересечение доверительного интервала медианы изменения плотности в легочной ткани, облученной в заданном диапазоне доз, с доверительным интервалом медианы изменения плотности в контрольном участке легочной ткани.

Полученные графики зависимости изменения плотности в легочной ткани от дозы облучения были математически проанализированы путем интерполяции данных и построения по ним линий тренда [1]. Исходя из принципа от простого к сложному, выбор функции для построения линии тренда был ограничен линейной функцией (полином первого порядка) и квадратичной функцией (полиномом второго порядка).

Полином или многочлен одной переменной - это сумма одночленов вида:

$c_0 + c_1x^1 + \dots + c_mx^m$, где c_i - фиксированные коэффициенты, а x - переменная.

Соответственно линейная функция имеет вид $y = c+bx$, а полином второго порядка или квадратичная функция имеет вид $y = c+bx+ax^2$.

Данные функции путем аппроксимации проверялись на величину совпадения с исходной зависимостью [6]. В нашем случае, мы проводили аппроксимацию сложной функции до более простой функции, чтобы попытаться проанализировать данную закономерность. Для подтверждения точности аппроксимации был использован коэффициент аппроксимации (R^2).

Математический анализ и статистические вычисления проводилась с использованием MS Excel и STATISTICA 10.0.

ГЛАВА 3. КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ЛУЧЕВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ (РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ).

3.1. Новая методика количественной диагностики лучевых повреждений легочной ткани.

Основной задачей данного исследования являлась разработка методики объективной количественной оценки лучевых повреждений легких на основе данных РКТ. На основе обобщенных нами данных по современным исследованиям в области качественного и количественного анализа [19; 23; 24], мы сочли необходимым усовершенствовать методику количественного анализа путем выбора особого подхода к сравнению РКТ исследований легких у одного и того же пациента. Это было необходимо вследствие наличия объективных трудностей при сравнении серии РКТ изображений легких у одного и того же пациента, что обусловлено физиологической подвижностью легочной ткани.

Для решения этой проблемы среди структур грудной полости были выбраны относительно постоянные (малоподвижные) анатомические ориентиры – это бифуркация трахеи, крупные бронхи и сосуды легких, а также, в зависимости от конкретной ситуации, в качестве ориентиров могли быть использованы малоподвижные костные структуры или опухоль в легком. Основываясь на этих ориентирах, проводился подбор и синхронизация срезов РКТ исследований, выполненных до ЛТ, с аналогичными срезами дозовой карты 3D-планирования ЛТ и срезами контрольных РКТ исследования (рис.2.).

Такое решение определило вид, в котором должны быть представлены дозовые карты 3D-планирования ЛТ, так как исходная замкнутость программы Eclipse, не позволяет получить данную информацию в универсальном для диагностических исследований формате (DICOM-формате). Для каждого из отобранных пациентов в программе Eclipse вначале были выставлены одинаковые линии изодоз. Учитывая данные литературы о динамике изменения плотности в диапазоне больших доз [58] и малой изученности влияния низких доз,

было принято решение о вариабельном подходе к значению шага изодоз. Так шаг для доз от 0 до 10 Гр имел величину 2Гр; от 10 до 22Гр - 3Гр, а далее до максимальной дозы в легочной ткани - 5Гр. Такой подход был также обусловлен необходимостью получить участки легких между линиями изодоз (особенно для больших их значений), размеры которых позволяли бы их достоверно оконтурить.

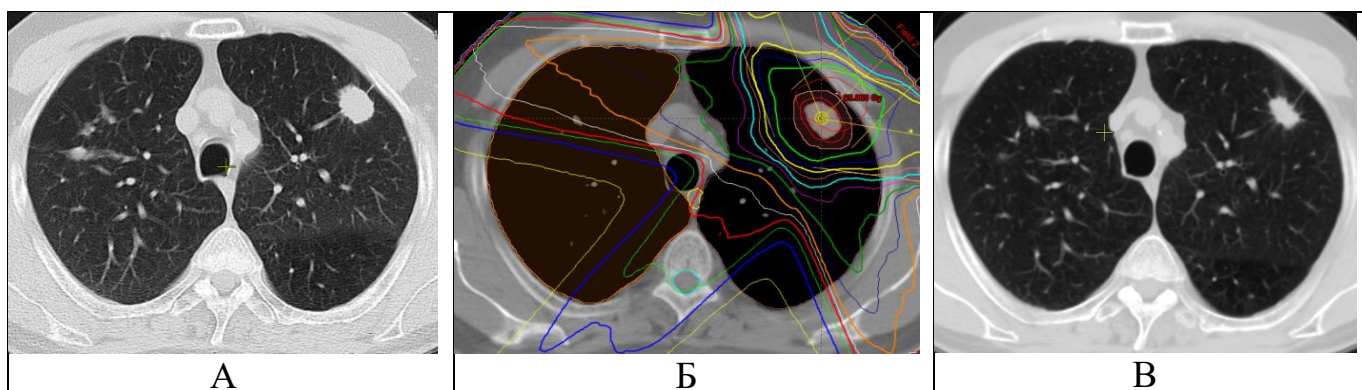


Рис.2. Пример подбора и синхронизации диагностической информации у пациента У., 75 лет с периферическим раком левого легкого.

А - аксиальный срез РКТ исследования в легочном окне на уровне периферического образования, выполненный до ЛТ.

Б - аксиальный срез 3D-плана ЛТ на уровне периферического образования.

В - аксиальный срез РКТ исследования в легочном окне на том же уровне периферического образования после ЛТ.

После этого, с помощью стандартных средств работы с изображениями Windows (PrintScreen и Paint) были получены «картинки» аксиальных КТ-срезов легких с линиями заданных изодоз в bmp-формате (рис. 2Б, 3В). Данный формат был выбран из-за наименьшей степени сжатия и меньшего искажения и/или потери информации. В результате были получены группы срезов карт 3D-планирования ЛТ, охватывающие весь объем легких (от верхушек до реберно-диафрагмальных синусов включительно), толщиной 3мм или 5мм, в зависимости от исходно имевшейся в базе информации.

В качестве информационной платформы для проведения количественного анализа была выбрана программа «DicomViewer» Видар (ПО Видар, Москва, Россия).

Для количественного анализа данных РКТ после их подбора и синхронизации с данными 3D-планирования ЛТ, требовался перенос линий изодоз, ограничивающих исследуемые участки легких, облученные в заданном диапазоне доз. Для более точного переноса в исходную, на тот момент, версию «Dicom Viewer» Видар специалистами компании была добавлена функция «Наложения изображений из файла», так как план ЛТ имеет вид серии отдельных bmp-изображений. После наложения аксиального среза плана ЛТ с линиями изодоз на аналогичный срез РКТ исследования (в легочном окне W/L= 1600/-600), производилось их сопоставление по анатомическим ориентирам путем изменения размеров, положения и «прозрачности» накладываемого изображения (рис. 3Г).

Затем, легочная ткань по всему объему разделялась на зоны, соответствующие участкам между линиями абсолютных изодоз на основе карт 3D-планирования ЛТ, и далее с помощью внутренних инструментов для объемного анализа программа «Dicom Viewer» рассчитывала заданные параметры для легочной ткани, получившей облучение в указанном диапазоне доз: среднюю плотность, медиану плотности, среднеквадратичное отклонение плотности и площадь/объем данного участка легочной ткани. Данная процедура повторялась для всех участков легочной ткани, облученных в заданных диапазонах доз: от наибольшей дозы до минимальной (0-3Гр). Участки легких, облученные в дозах до 3Гр, считались условно необлученными и использовались в качестве контрольных областей для сравнения, поскольку эти дозы заведомо толерантны для легочной ткани [58; 92; 108]. Наличие таких контрольных данных у каждого из пациентов позволило проанализировать вариативность плотностных показателей легочной ткани в зависимости от разной глубины вдоха при различных исследованиях, это будет более подробно описано при математическом анализе (Глава 3.5). Данные о величине колебаний плотности в необлученных участках легких у одного и того же пациента при равных объемах легких на этих исследованиях, но при выполнении их на разных РКТ аппаратах, были проанализированы и это величина составила $10 \pm 5\text{HU}$ ($p = 0,049$), что аналогично данным [107].

Разработанный алгоритм количественного анализа выполняется сначала

для исследований, выполненных до ЛТ а затем для всех контрольных РКТ исследований пациентов после ЛТ. Далее для всех пациентов из полученного объема данных о плотностных показателях легочной ткани, выраженных в единицах Хаунсфилда (ед.Х. = HU), до и после ЛТ, с учетом зонального распределения доз при ЛТ, определялась величина изменения этих показателей по формуле:

$$\Delta HU = HU_{\text{ЛТ}} - HU_0,$$

где ΔHU - величина изменения плотности легочной ткани;

$HU_{\text{ЛТ}}$ - плотность легочной ткани после ЛТ;

HU_0 - плотность легочной ткани до ЛТ.

Данный принцип количественного анализа изменения плотности в дальнейшем был перенесен в виде дополнительной функции «Substraction» (Вычитание) в «Dicom Viewer» Видар. С ее помощью, после синхронизации по анатомическим ориентирам РКТ исследований до и после ЛТ, проводилось непосредственное вычитание исходного исследования из контрольного. В результате были получены графические отображения величин изменений плотности в связке с анатомическим распределением по легочной ткани. Эти данные становятся более наглядными при цветовом картировании с помощью палитры perfusion и параметрами окна W/L - 300/60 (рис.3Е).

Вследствие того, что распределение величины плотности в легочной ткани по данным РКТ не имеет структуры «нормального» распределения (распределения Гаусса), для анализа и представления результатов количественного анализа нами была выбрана величина медианы плотности. Она менее чувствительна к неточностям при проведении контуров области интереса (например, при попадании в область интереса тканей значительно плотнее легочной) и более точно характеризует изменение плотности в легочной ткани после ЛТ, чем среднее арифметическое значение плотности.

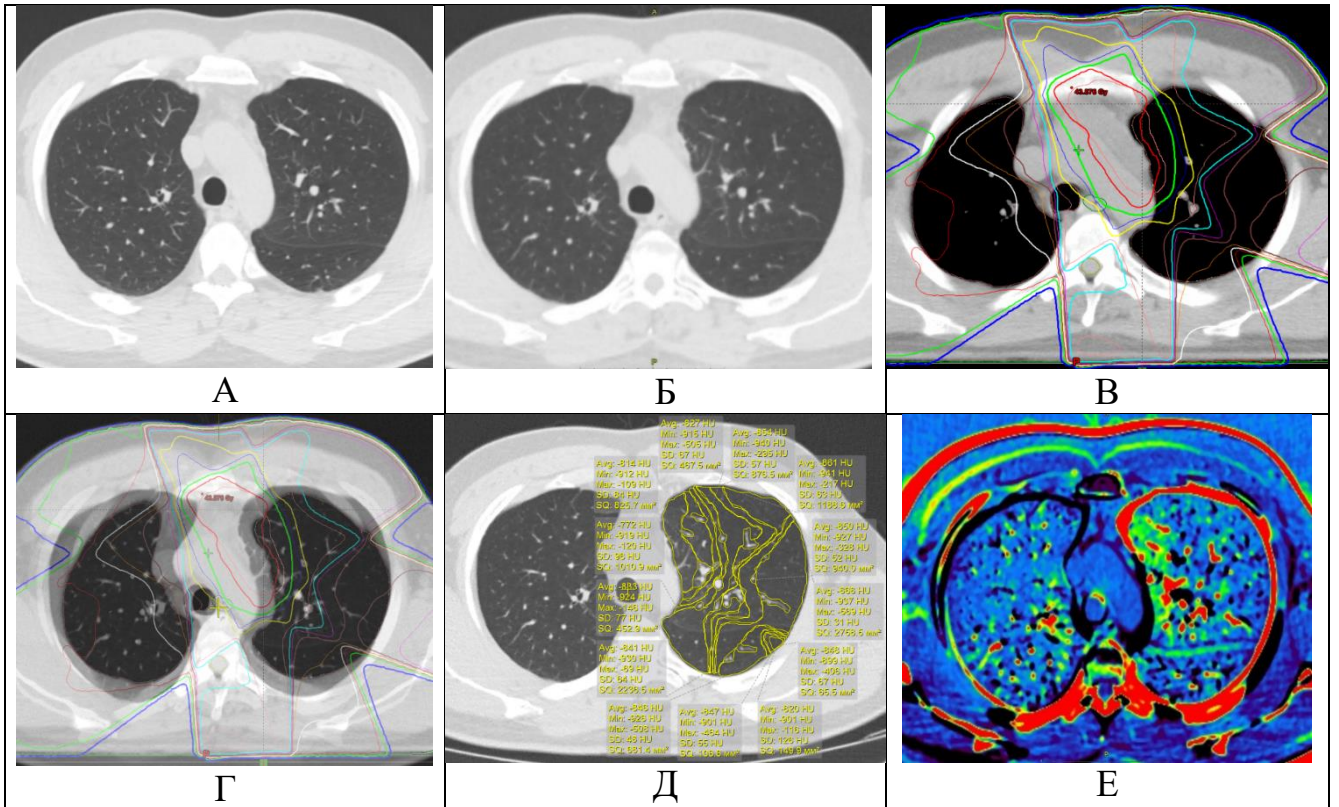


Рис. 3. Пример последовательности количественного анализа РКТ - исследований пациентов после ЛТ в динамике.

А, Б – РКТ органов грудной полости при нативном исследовании в аксиальной проекции пациента К. 41 год с оперированной тимомой переднего средостения до ЛТ и на 66 сутки после окончания ЛТ.

В - аксиальный срез 3D-плана ЛТ на уровне аналогичном данным РКТ.

Г - наложение аксиального среза 3D-плана ЛТ на аналогичный срез РКТ.

Д - последовательное оконтуривание всех участков между линиями выбранных изодоз на данном срезе РКТ-данных с помощью инструментов для анализа плотностных показателей.

Е - "Substraction" РКТ исследований этого же пациента с цветовым картированием в аксиальной проекции на том же уровне. В передней парамедиастинальной части левого легкого определяются лучевые повреждения четко визуализирующиеся при цветовом картировании данных количественного анализа изменений плотности.

Полученные данные представлялись в виде графиков зависимости величины изменения плотности в HU от полученной дозы облучения в Гр. В качестве величины дозы для участка легочной ткани, облученного в выбранном диапазоне изодоз, принималось среднее её значение в данном диапазоне изодоз. У некоторых пациентов имелись изменения плотности в участках легких с минимальными дозами облучения (0-3Гр), которые были обусловлены разной глубиной вдоха

во время исследования, что подтверждалось при вычислении общего объема легкого для каждого из них. Зависимость величины изменения плотности в «необлученных» участках легких от общего объема легкого была также доказана при математическом анализе полученных данных (глава 3.5, рис.24).

На основании вышесказанного, величины значений изменений плотности в тексте работы и при графическом представлении результатов, в виде графиков зависимости плотности от дозы, были «нормализованы» по дыханию. Для этого значения изменения плотности, для «необлучённых» участков легких, были приняты равные «0» с соответствующим сдвигом всех остальных выявленных значений изменений плотности в облученных участках легких (рис.4). Данная процедура была выполнена для всех пациентов, включенных в исследование. В отечественных и зарубежных публикациях, посвященных лучевым повреждениям в легких, описания подобной методики для представления данных нами не найдено. Но учитывая графическое представление данных в этих работах, следует сделать вывод, что использовалось аналогичный подход.

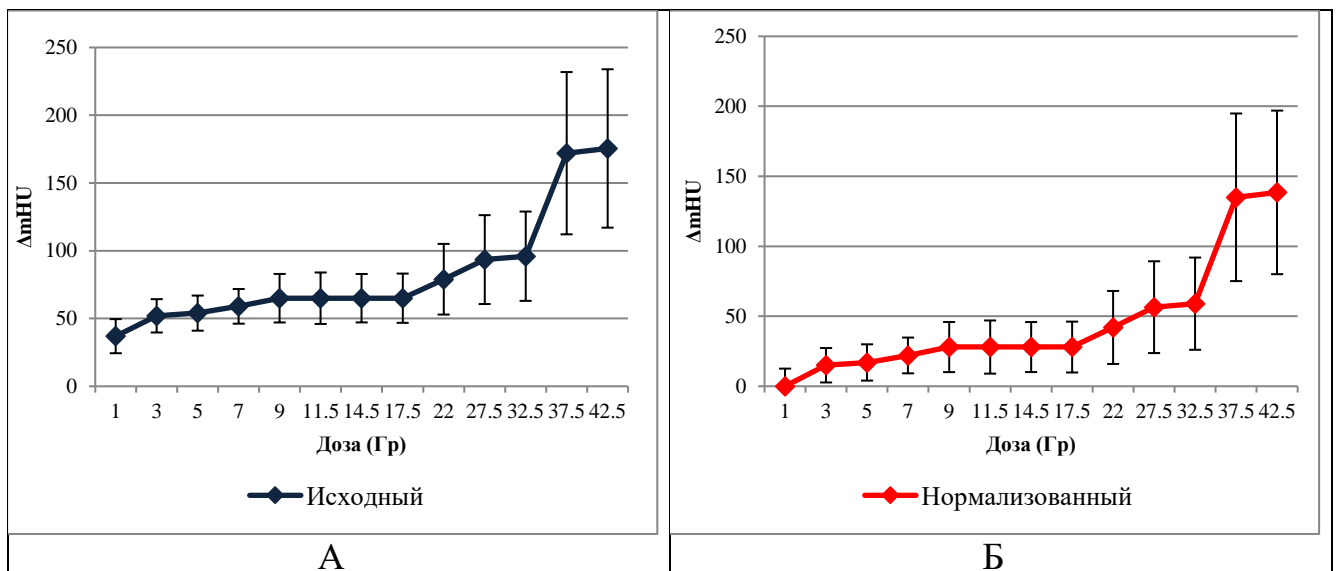


Рис.4. Пример «нормализации» по дыханию графика количественного анализа зависимости величины изменений плотности (ΔmHU) от дозы с планками погрешностей, соответствующих доверительным интервалам для каждого значения.

Разработанная нами новая методика количественного анализа изменений плотности легочной ткани на основании данных динамического РКТ [25], имеет следующие отличия от описанных ранее в литературе методик количественного анализа [53; 55; 56; 75; 96; 108; 110; 118]:

- по способу получения данных о плотности легочной ткани - зональное определение плотности легочной ткани по всему объему легкого при каждом из исследований. При этом были получены данные об исходных плотностных показателях всего объема легочной ткани и показателей плотности этой же легочной ткани в различные сроки после ЛТ;
- по критерию оценки величины изменения плотности - для каждой зоны каждого среза были получены данные о средней плотности, медиане плотности, среднеквадратичному отклонению плотности и объему легочной ткани, облученному в данном диапазоне доз. Все эти параметры для каждого пациента были проанализированы, в результате чего медиана плотности оказалась более чувствительным, точным, достоверным и репрезентативным параметром (в сравнении со средней плотностью), отражающим лучевое повреждение легочной ткани при количественном анализе РКТ-данных;
- по способу представления результатов – был разработан алгоритм сопоставления разных по времени исследований одного пациента, на основе которого был создан программный комплекс, позволяющий проводить непосредственное вычитание исследований с последующим цветовым картированием величины изменений плотности. Данный подход облегчает и ускоряет процесс количественного анализа, а также делает его более наглядным, что очень важно в клинической практике.

3.2. Анализ зависимости изменения плотности легочной ткани от дозы излучения.

С помощью, разработанной нами методики количественного анализа была рассчитана величина изменения плотности легочной ткани после ЛТ в зависимости от полученной дозы для всех пациентов. Для более точного представления

результатов этой зависимости мы первично разделили пациентов на три группы в зависимости от характеристик ЛТ (РОД и СОД):

- пациенты после ЛТ фракциями по 2Гр и СОД от 20Гр до 71Гр (среднее значение $45 \pm 14,9$ Гр) - n=53;
- пациенты с фракциями от 2,2Гр до 2,5Гр с СОД от 33Гр-экв. до 70Гр-экв. (среднее значение $50 \pm 8,9$ Гр-экв.) - n=23;
- пациенты с фракциями 3Гр и более с СОД в легочной ткани от 43,2 Гр-экв. до 94Гр-экв. (среднее значение $57,5 \pm 16,5$ Гр-экв.) - n=14.

Впоследствии, по результатам количественного анализа существенного различия между группами выявлено не было. Величина изменений в легочной ткани зависела от СОД в легочной ткани и не зависела от РОД. Преимущественно имел место единый дозовый порог лучевого повреждения, соответствующий дозе от 20Гр и более, со статистически значимой медианой изменения плотности в легочной ткани (ΔmHU), которая варьировала в диапазоне от 10 ± 5 HU до 42 ± 26 HU ($p=0,045$). Максимальная величина ΔmHU в легких достигала 932 ± 208 HU в участках легких с дозой 60-65Гр в единичном КТ-исследовании, выполненном на 56 сутки после окончания ЛТ. Такой разброс величин количественных показателей требовал более тщательного анализа и поиска вероятных причин.

Для этого потребовалось отделить ранние лучевые повреждения легких от поздних, поэтому все имеющиеся исследования были разделены по времени после окончания ЛТ. Условным порогом были выбраны 120 сутки после окончания ЛТ, т.к. после этого времени отмечался спад выраженности лучевого повреждения по сравнению с ранее выполненными контрольными РКТ исследованиями:

- а) исследования с ранними лучевыми повреждениями в легких – выполненные с момента окончания ЛТ и до 120 суток (n=87);
- б) исследования с поздними лучевыми повреждениями в легких – выполненные на 120-240 сутки (n=66).

При этом медиана максимальных величин ранних ΔmHU в легких, выявленных при контрольных РКТ исследованиях, составляет 86 ± 234 HU,

а поздних $62 \pm 194 \text{HU}$, что подтверждает начало спада выраженности лучевого повреждения. Величина же стандартного отклонения значений в выборках, обусловлена особенностями проведенной ЛТ: преимущественно за счет вариабельности величин СОД и особенностей расположения облучаемого объема относительно легких. Вследствие этого для дальнейшего анализа все (ранние и поздние) исследования пациентов были разделены на группы по расположению облучаемого объема.

Первая группа характеризовалась расположением облучаемого объема внутри или по наружной поверхности одного из легких – 82 исследования у 50 пациентов с разными клиническими диагнозами после ЛТ с СОД от 24Гр до 84Гр-экв. (медиана дозы $50 \pm 12,6 \text{Гр}$). При этом ранние (до 120 суток выполнено исследований $n_{11}=45$) достоверные $\Delta m \text{HU}$ для этих пациентов варьировали от 27HU до 932HU (с медианой $168 \pm 264 \text{HU}$, $p=0,058$). Поздние (с 120 суток – $n_{12}=38$) - от 30HU до 814HU (с медианой $143 \pm 204 \text{HU}$, $p=0,056$). Данные этих пациентов представлены в таблице 3 (разным по времени исследованиям одного и того же пациента присвоены одинаковые порядковые номера).

Таблица 3

Данные 50 пациентов с внутрилегочным расположением облучаемого объема (одно легкое).

№	Пол	Возраст (лет)	Диагноз	РОД	СОД	Дней после ЛТ до 120	$\Delta m \text{HU}$ (max)	Sd	Дней после ЛТ после 120	$\Delta m \text{HU}$ (max)	Sd
1	М	86	С34.1	3	73	15	205	90	228	174	258
2	W	58	С34.1	2	52	19	462	198			
3	М	67	С34.3	2	67	21	575	190			
4	М	76	С34.0	2	62	29	689	181			
5	W	56	С34.0	3	56	32	89	115	163	814	231
6	М	68	С34.1	2	60	32	108	130			
7	W	70	С34.1	2,5	66	32	44	93			
8	М	75	С34.1	4	84	33	43	13	134	нет	нет
9	М	68	С34.2	2,5	66	34	207	223			
10	М	71	С34.0	2	66	35	165	116	154	275	216
1	М	86	С34.1	3	73	42	404	232	228	174	258
11	М	84	С34.1	4,4	66	43	76	16	211	785	116
12	М	64	С34.8	2,5	70	48	151	143			
13	М	64	С34.8	2,5	66	50	584	254			

продолжение таблицы 3.											
14	M	71	C34.0	2	70	56	932	208			
1	M	86	C34.1	3	73	75	295	129	228	174	258
15	W	62	C34.3	3	61	76	67	120	143	134	167
16	M	80	C34.3	2	70	78	534	215			
17	W	63	C34.3	3	54	82	404	284			
18	M	62	C34.0	2,5	66	96	113	200	183	144	231
18	M	62	C34.0	2,5	66	96	113	200	232	63	128
16	M	80	C34.3	2	70	98	614	228			
14	M	71	C34.0	2	70	112	878	286			
4	M	76	C34.0	2	62	112	867	197			
19	M	62	C34.1	3	61	119	609	303			
20	M	65	C34.3	2	67				132	60	66
21	W	69	C50.0	2	52	28	нет	нет	199	79	87
22	W	61	C50.0	2	50	63	144	131	153	486	185
23	W	47	C50.1	2,25	50	76	793	201	197	529	253
24	W	46	C50.2	2,5	50	72	129	99	223	84	64
25	W	46	C50.2	2,25	50	75	149	71			
26	W	46	C50.2	2,5	50	95	367	238			
27	W	54	C50.2	2,3	44	97	170	186			
28	W	60	C50.3	2	50				145	509	253
29	W	55	C50.4	2	52	19	нет	нет	228	290	266
30	W	43	C50.4	2,5	33	23	нет	нет	182	45	65
31	W	34	C50.4	2,25	47	29	80	67	211	111	82
32	W	58	C50.4	2	50	40	193	206	142	359	191
33	W	55	C50.4	2,25	50	63	59	41			
34	W	52	C50.4	2	45	67	139	58	147	57	34
35	W	81	C50.4	2,25	50	71	88	196	196	137	119
36	W	36	C50.4	2,2	48	79	101	55			
31	W	34	C50.4	2,25	47	92	80	68	211	111	82
30	W	43	C50.4	2,5	33	97	88	64	182	45	65
37	W	42	C50.4	2,5	50	104	217	224			
38	W	47	C50.4	2	50	116	276	229	196	165	121
39	W	39	C50.4	2	50				132	78	46
40	W	56	C50.4	2	60				139	46	125
41	W	53	C50.4	2,5	44				140	433	227
42	W	41	C50.4	2,5	50				163	334	156
43	W	46	C50.4	2	50				168	160	160
44	W	64	C50.4	2	50				188	78	131
45	W	45	C50.4	2,25	50				196	141	189
46	W	43	C50.4	2	50				209	30	54
47	W	55	C50.4	2,25	50				218	231	207
48	W	64	C50.9	2,33	50				168	104	133
49	W	56	C85.7	2	24	73	27	9	213	нет	нет
50	M	49	C85.7	2	24				162	нет	нет

Примечание: $\Delta mHU(\max)$ – медиана максимальных значений ΔmHU в данном исследовании у данного пациента; Sd – величина стандартного отклонения $\Delta mHU(\max)$.

Неоднородность состава первой группы требует разделения ее на подгруппы:

а. исследования 20 пациентов с раком легкого, получавших ЛТ РОД от 2Гр до 4,4Гр и с СОД от 52Гр до 84Гр-экв. (медиана дозы $66\pm 6,7$ Гр). При этом ранние (до 120 суток – 25 исследований) достоверные Δm НУ для этих пациентов варьировали от 35НУ до 932НУ (с медианой 295 ± 288 НУ, $p=0,047$). Поздние (с 120 суток – 11 исследований) - от 26НУ до 814НУ (с медианой 174 ± 281 НУ, $p=0,056$)

б. исследования 28 пациентов с раком молочной железы и 2 пациента с лимфомой, получавших ЛТ с РОД 2,0-2,5Гр СОД от 24Гр до 60Гр (медиана $50\pm 7,8$ Гр). При этом ранние (до 120 суток – 20 исследований) достоверные Δm НУ для этих пациентов варьировали от 27НУ до 793НУ (с медианой 139 ± 178 НУ, $p=0,049$). Поздние (с 120 суток – 27 исследований) - от 30НУ до 529НУ (с медианой 124 ± 162 НУ, $p=0,048$).

Вторая группа характеризовалась расположением облучаемого объема в средостении и прилежащих к нему участках легких – 73 исследования у 40 пациентов с разными клиническими диагнозами с СОД от 15Гр до 66 Гр-экв. (медиана 32 ± 12 Гр). При этом ранние (до 120 суток – $n_{21}=43$) достоверные Δm НУ для этих пациентов варьировали от 16НУ до 385НУ (с медианой 50 ± 62 НУ, $p=0,041$). Поздние (с 120 суток – $n_{22}=30$) - от 18НУ до 312НУ (с медианой 41 ± 66 НУ, $p=0,043$). Данные этих исследований представлены в таблице 4 (разным по времени исследованиям одного и того же пациента присвоены одинаковые порядковые номера).

Данные 40 пациентов с включением в облучаемый объем средостения
и парамедиастинальных участков легких.

№	П о л	Возр аст (лет)	Диагноз	РОД	СОД	Дней после ЛТ до 120	ΔmHU (max)	Sd	Дней после ЛТ после 120	ΔmHU (max)	Sd
1	М	61	С34.1	3	36	31	60	64			
2	М	77	С34.1	3	43	57	49	95			
1	М	61	С34.1	3	36	61	96	78			
1	М	61	С34.1	3	36	113	60	71			
3	W	68	С34.1	3	44				152	60	117
4	М	67	С34.1	3	44				207	35	62
5	М	55	С34.3	3	44	88	59	86			
6	М	68	С37	2	46	7	нет	нет	237	56	167
7	W	29	С37	2	66	21	нет	нет	140	312	211
8	М	41	С37	2,5	48	35	20	8	197	30	9
9	М	49	С37	2	60	49	385	248			
10	W	58	С37	2	56	49	72	107			
8	М	41	С37	2,5	48	66	138	36	197	30	9
11	W	56	С37	3	44	90	58	78	218	76	81
12	W	41	С37	3	66	98	123	154	197	60	198
8	М	41	С37	2,5	48	111	81	22	197	30	9
13	W	67	С37	2	56				129	73	191
14	W	33	С81.1	2	27	22	нет	нет	230	нет	нет
15	W	33	С81.1	2	27	33	25	9			
16	W	36	С81.1	2	32	34	24	11			
17	W	27	С81.1	2	31	45	16	3			
18	М	23	С81.1	2	20	49	52	55			
19	W	48	С81.1	2	27	65	24	13	162	нет	нет
20	W	33	С81.1	2	32	77	27	4	156	нет	нет
17	W	27	С81.1	2	31	84	48	11			
14	W	33	С81.1	2	27	85	нет	нет	230	нет	нет
15	W	33	С81.1	2	27	92	68	49			
20	W	33	С81.1	2	32	107	нет	нет	156	нет	нет
21	М	76	С81.7	2	26	40	61	25			
22	М	28	С81.7	2	30	49	33	115	167	35	95
23	М	33	С81.7	2,2	44	54	37	18	235	нет	нет
24	М	30	С81.7	2	37	83	89	42			
25	М	27	С81.7	2	39	83	39	15			
26	W	24	С81.7	2	22	95	82	14	222	81	27
27	W	58	С81.7	2	31	101	35	21			
28	М	37	С81.7	2	32				128	нет	нет
29	М	31	С81.7	2	55				145	46	11
30	W	52	С81.7	2	36				231	68	59
31	W	33	С82.2	2	20	104	нет	нет			
32	М	50	С83.3	2	30	33	50	62	170	35	54
32	М	50	С83.3	2	30	67	112	172	170	35	54

продолжение таблицы 4.											
33	W	47	C83.3	2	36	84	78	85	180	нет	нет
34	M	32	C85.7	2	22	57	38	9			
35	M	45	C85.7	2	37	61	25	12	188	18	7
36	M	31	C85.7	2	37	62	37	18			
37	W	42	C85.7	2	27	68	31	15	162	нет	нет
38	W	35	C85.7	2	30	68	36	11	207	нет	нет
39	M	27	C85.7	2	27	83	67	35	216	11	20
35	M	45	C85.7	2	37	103	24	14	188	18	7
40	W	60	C85.7	2	27				120	нет	нет

Примечание: $\Delta mHU(\max)$ – медиана максимальных значений ΔmHU в данном исследовании у данного пациента; Sd – величина стандартного отклонения $\Delta mHU(\max)$.

Неоднородность состава второй группы требует разделения ее на подгруппы:

а. исследования 5 пациентов с раком легкого, получавших послеоперационную ЛТ с РОД 3Гр и СОД от 36Гр до 44Гр (медиана $43 \pm 4,2$ Гр). Ранние (до 120 суток – 5 исследований) достоверные ΔmHU : от 49НУ до 96НУ (с медианой 60 ± 18 НУ, $p=0,018$). Поздние (с 120 суток – 2 исследования): от 35НУ до 60НУ (с медианой 48 ± 18 НУ, $p=0,022$);

б. исследования 8 пациентов с тимомами, получавших ЛТ с РОД 2Гр, 2,5Гр и 3Гр, СОД от 44Гр до 66Гр (медиана $52 \pm 8,2$ Гр). Ранние (до 120 суток – 9 исследований) достоверные ΔmHU : от 20НУ до 385НУ (медиана 81 ± 121 НУ, $p=0,055$). Поздние (с 120 суток – 8 исследований): от 30НУ до 312НУ (медиана 58 ± 94 НУ, $p=0,059$);

с. исследования 27 пациентов со злокачественными лимфомами средостения после ЛТ с РОД 2Гр и СОД от 20Гр до 55Гр (медиана $30 \pm 7,1$ Гр). Ранние (до 120 суток – 29 исследований) достоверные ΔmHU : от 16НУ до 112НУ (медиана 37 ± 24 НУ, $p=0,046$). Поздние (с 120 суток – 20 исследований): от 18НУ до 81НУ (медиана 35 ± 22 НУ, $p=0,044$).

В обеих группах выполнено 22 исследования у 18 пациентов (13 исследований из n_{11} , 8 из n_{12} и 1 из n_{22}) с значениями ΔmHU значительно отличающимися от ΔmHU остальных пациентов в данных группах, что может указывать на их аномальную чувствительность к облучению. Достоверные ΔmHU в ранний

период для этих пациентов варьировали от 367НУ до 932НУ (с медианой 609 ± 171 НУ, $p=0,031$), а в поздний - от 312НУ до 814НУ (с медианой 486 ± 183 НУ, $p=0,029$). При этом у 6 из этих пациентов следует отметить наличие короткого перерыва между окончанием ПХТ и началом проведения ЛТ, который составил от 12 до 26 суток (медиана $17 \pm 5,2$ суток), что может явиться потенцирующим фактором развития более выраженного раннего лучевого повреждения. Среди поздних исследований у 9 пациентов были наибольшие в группе значения величины Δm НУ: от 312НУ до 814НУ (медиана 486 ± 183 НУ, $p=0,039$). Величина S_d для этих пациентов Δm НУ: от 116НУ до 253НУ (медиана 211 ± 46 НУ, $p=0,020$). Наши данные о разных сроках выявления Δm НУ и нарастания величины S_d при этом показывают, что все это может «скрыть» изменения в областях ниже общепринятого порога толерантности для легочной ткани (20Гр). При этом у троих из этих 9 пациентов при количественном анализе имелись исследования в ранний период (на 21, 40 и 43 сутки), по данным которых такой степени выраженности Δm НУ не определялось. Еще у троих в ранний период контрольные исследования не выполнялись. Для этих 6 пациентов медиана Δm НУ 396 ± 82 НУ ($p=0,021$). При этом у них перерыв между окончанием ПХТ и началом проведения ЛТ составил от 44 до 135 суток (медиана $89 \pm 32,6$ суток). Все это позволяет нам предположить, что у этих 6 пациентов также имела место аномальная радиочувствительность и они могут быть включены, в дальнейшем, в соответствующую группу. Учитывая выше приведенные данные, для этих 18 пациентов требуется отдельный анализ, который будет проведен ниже. Первоначально требуется выявить общую зависимость изменений в легких от полученной дозы у остальных пациентов.

Для этого попробуем выявить зависимость величины максимальных Δm НУ легочной ткани от СОД в этих участках легких. Для этого, данные выше приведенных групп и подгрупп, отразим на соответствующих графиках с построением обобщающих линий зависимостей, проходящих через «0» (рис.5).

Полученные закономерности распределения ΔmHU_{max} от СОД для ранних и поздних лучевых повреждений легких не отличаются по динамике кривых экстраполяции. Для ранних изменений характерен более выраженный разброс величин, что обусловлено различиями во времени выполнения исследований. Выявляется уменьшение величин ΔmHU_{max} для поздних лучевых повреждений в сравнении с ранними, в результате чего происходит «спад» хода кривых экстраполяции. Так, для ранних изменений в подгруппе лимфом, при дозе 40Гр соответствует изменение порядка 100НУ, а для поздних – таким же изменениям соответствуют доза 50Гр. Статистических различий в динамике лучевых повреждений в зависимости от локализации отделов легких, включенных в облучаемый объем при ЛТ, выявлено не было. Графики ранних изменений при всех локализациях по подгруппам (рис.5А) в диапазоне до 30Гр имеют идентичный ход и величину изменений до 100НУ. Для поздних изменений по подгруппам (рис.5Б) отмечается «сдвиг вправо» в область 40Гр и более.

При этом графики пациентов с раком легкого (синяя линия) и тимомой (зеленая линия), а также графики лимфомы (фиолетовая линия) и рак молочной железы (черная линия) полностью совпадают. Различия в динамике графиков по группам для ранних изменений (рис.5В) также имеют «расхождение» при дозах от 30Гр. Графики по группам для поздних изменений (рис.5Г) аналогично графикам поздних изменений в подгруппах полностью совпадают. При статистической проверке выявленные «расхождения» полученных графиков по подгруппам и в группах при ранних изменениях оказались статистически недостоверными. Это дает нам право объединить обе группы пациентов и оценить динамику между ранними и поздними изменениями для всех пациентов на обобщенном графике (рис.6).

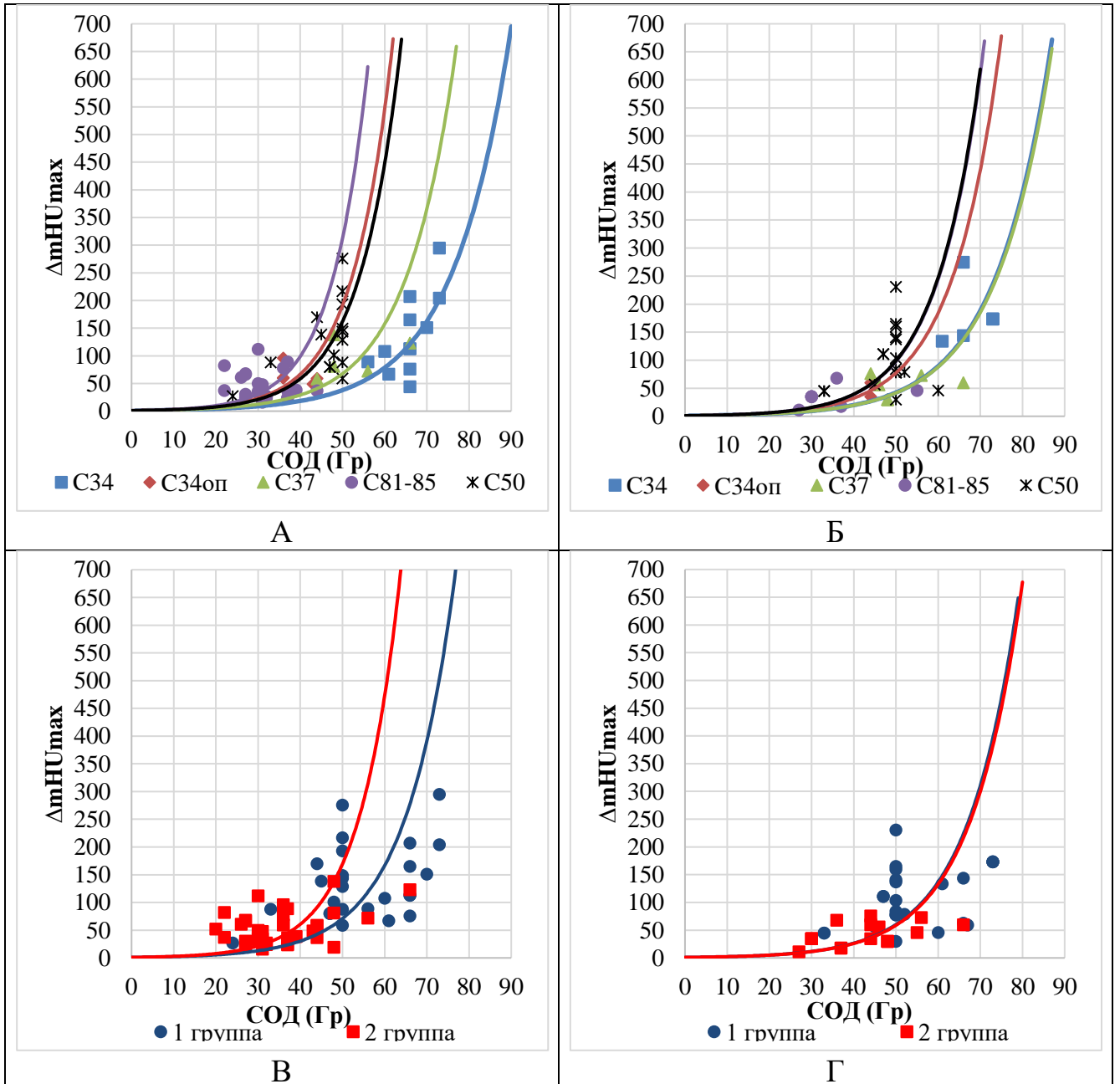


Рис.5. Графическое представление зависимости максимальной величины изменений плотности (ΔmHU_{max}) от величины СОД в легком для ранних (А, В) и для поздних (Б, Г) лучевых повреждений.

С34 – данные пациентов с раком легкого (лучевое лечение - синие квадраты и синяя линия). С34оп – рак легкого (послеоперационная ЛТ - красные ромбы и красная линия). С37 – тимома (зеленые треугольники и зеленая линия).

С81-85 – злокачественные лимфомы (фиолетовые круги и фиолетовая линия).

С50 – рак молочной железы (черный «*» и черная линия).

1-я группа - включает С34 и С50 (синие круги и синяя линия).

2-я группа – включает С34оп, С37 и С81-85 (красные квадраты и красная линия).

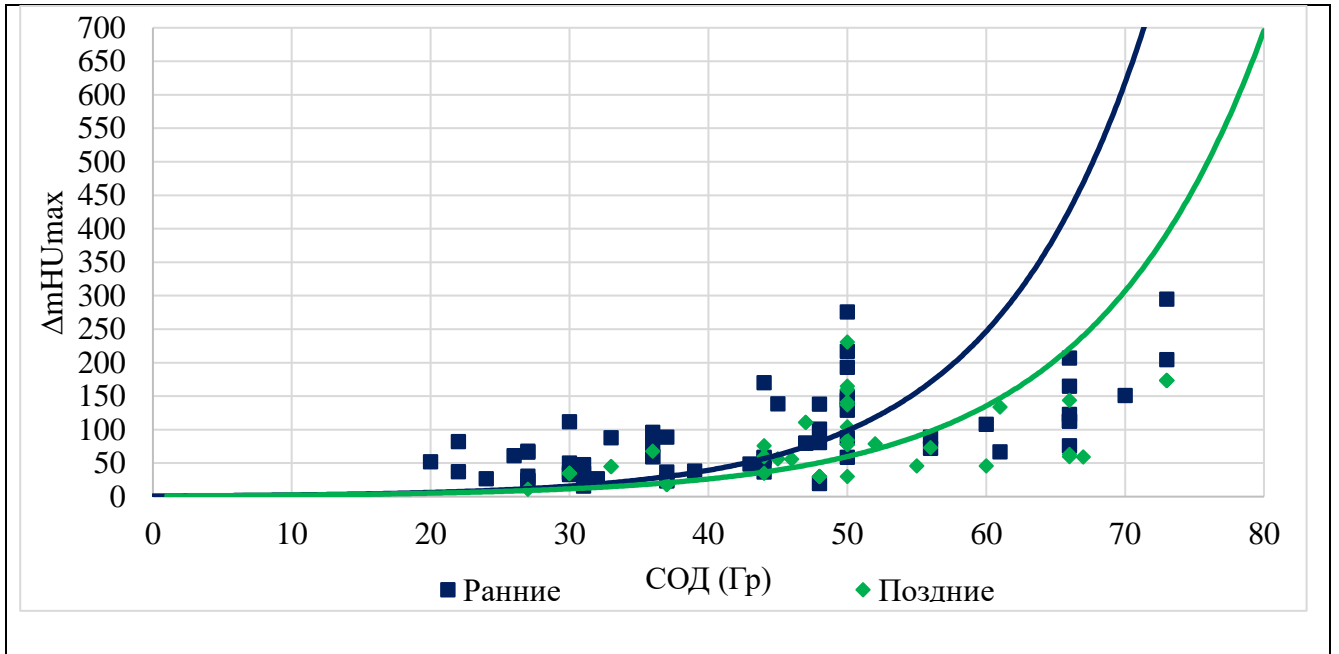


Рис.6. Обобщённое графическое представление зависимости максимальной величины изменений плотности (ΔmHU_{max}) от величины суммарной очпговой дозы в легком (СОД в Гр) для всех пациентов в ранний (синие квадраты и синяя линия) и поздний (зеленые ромбы и зеленая линия) периоды лучевых повреждений.

Обобщенная закономерность распределения ΔmHU_{max} от СОД для ранних (синяя линия) и поздних (зеленая линия) лучевых повреждений (рис.6) аналогично данным по группам и подгруппам показывает сочетание уменьшения величины ΔmHU_{max} и «сдвига» графика поздних лучевых повреждений вправо и вниз. Расхождение графиков начинается с дозы в 35Гр, но существенное различие начинается при величинах ΔmHU_{max} от 100НУ, которые для ранних - соответствуют дозе 50Гр (рис.6 – синяя линия), а для поздних – дозе более 56Гр (рис.6 – зеленая линия).

Представленные выше данные описывают зависимость $\Delta mHU/СОД$ в группе из 72 пациентов с обычной РЧ. Рассмотрим, как выглядит эта зависимость в группе из 18 пациентов с «аномальной» РЧ.

Сначала рассмотрим вопрос о пороговой величине дозы, при которой развиваются минимальные изменения в легочной ткани. Для этого начнем с троих пациентов (пациент М. 86 лет, пациентка Р. 58 лет и пациент Х. 67лет), которые вошли в ранее выделенных 18 пациентов с аномальной РЧ. ЛТ этим трем

пациентам проводилась по поводу рака легкого с РОД 3Гр, 2Гр и 2Гр и СОД 72Гр-экв., 52Гр и 67Гр соответственно. При количественном анализе контрольных РКТ этих пациентов (на 15, 19 и 21 сутки после окончания облучения соответственно) были выявлены изменения в участках легких с дозой облучения, ниже общепринятого порога толерантности для легочной ткани в 20Гр: 5-7Гр-экв., 10-13Гр и 13-16Гр соответственно.

Аналогичные статистически значимые ΔmHU в участках легких ниже порога толерантности определялись при количественном анализе еще у 15 других пациентов в нашем исследовании, что может указывать на их аномальную РЧ. Для всех вышеописанных пациентов, с выявленными изменениями в легочной ткани, облученной в дозах ниже порога толерантности (меньше 20Гр), а также для пациентов с выраженными поздними лучевыми повреждениями, мы предположили возможность наличия аномальной РЧ. Данные этих пациентов представлены в таблице 5.

Таблица 5.

Данные об изменениях в легких у пациентов с признаками аномальной радиоувствительности.

№	МКБ-10	Пол	Возраст (лет)	РОД (Гр)	СОД (Гр/Гр-экв.)	Контроль после ЛТ (сутки)	Пороговая доза изменений в легких (Гр/Гр-экв.)	ΔmHU при дозе менее 20Гр
1	C34.0	W	56	3	56	32	13-16	33±20
2	C34.1	M	84	4,4	66	43	10-13	23±8
3	C34.1	M	75	4	84	33	9-11	27±11
4	C34.1	M	86	3	72	15	5-7	58±14
5	C34.1	W	58	2	56	19	10-13	30±23
6	C34.3	W	67	2	70	21	13-16	40±30
7	C34.3	M	80	2	70	78	10-13	37±14
8	C50.2	W	46	2,5	50	95	13-16	41±20
9	C81.1	W	33	2	32	77	16-19	10±5
10	C81.1	W	33	2	30	92	8-10	19±7
11	C81.1	W	24	2	22	95	6-8	53±14
12	C85.7	W	56	2	19	73	13-16	27±9
13	C37	W	29	2	66	140	-	-
14	C50.4	W	58	2	50	142	-	-
15	C50.0	W	61	2	50	153	-	-
16	C50.4	W	53	2,5	44	140	-	-
17	C50.3	W	60	2	50	145	-	-
18	C50.4	W	41	2,5	50	163	-	-

В плане поисков факторов, указывающих на эту особенность пациентов, была проверена связь с полом, с возрастом и с сопутствующими заболеваниями и проведенной ранее ПХТ. Как видно из данных таблицы 5, связи возрастом не наблюдается. Связь с полом также мало вероятна, хотя в группе оказались 4 (22,2%) мужчин и 14 (77,8%) женщин, а среди остальных 72 пациентов 32 (44,4%) мужчин и 40 (55,6%) женщин соответственно, различия статистически не значимы ($P=0,086$). Сопутствующие заболеваний имелись только у 8 пациентов и были обусловлены их возрастом. ПХТ до ЛТ среди этих пациентов проводилась 15 пациентам (83,3%, против 86,1% для пациентов с обычной РЧ), при этом интервал между окончанием ПХТ и ЛТ был в среднем $68,7 \pm 37,0$ дней. Однако, в литературе были описаны случаи отсроченного (через несколько месяцев после окончания курса) токсического действия ПХТ на легочную ткань [10], вследствие этого полностью нельзя исключить влияние ПХТ на выявление аномальной индивидуальной РЧ у части этих пациентов.

Для этих пациентов с аномальной РЧ также были построены графики распределения ΔmHU_{max} от СОД для ранних и поздних лучевых повреждений, кривые экстраполяции для которых совпали (рис.7А). Для сравнения рядом был расположен график ранних и поздних лучевых повреждений у остальных наших пациентов (рис.7Б), повторяющий график на рисунке 6.

При сравнении обобщенных закономерностей распределения ΔmHU_{max} от СОД для ранних и поздних лучевых повреждений у пациентов с аномальной РЧ (рис.7А) и обычной реакцией на облучение (рис.7Б) отмечается следующее: во-первых, имеется наличие минимальных статистически достоверных ΔmHU при дозах менее 20Гр (ниже порога толерантности для легочной ткани). При этом линия экстраполяции графика ранних изменений проходит ниже этих точек, что указывает на различия в математических закономерностях динамики для минимальных и максимальных ΔmHU , это требует отдельного математического анализа, который будет рассмотрен ниже (глава 3.5). Во-вторых, величины ΔmHU_{max} для ранних и поздних лучевых повреждений у пациентов с аномальной РЧ преимущественно располагаются выше 200-250HU в сравнении

остальными пациентами нашей выборки. В-третьих, для пациентов с аномальной РЧ также отмечается уменьшение величины ΔmHU_{max} и «сдвиг» графика поздних лучевых повреждений вправо и вниз. Однако, этот «сдвиг» значительно меньше (графики практически совпадают).

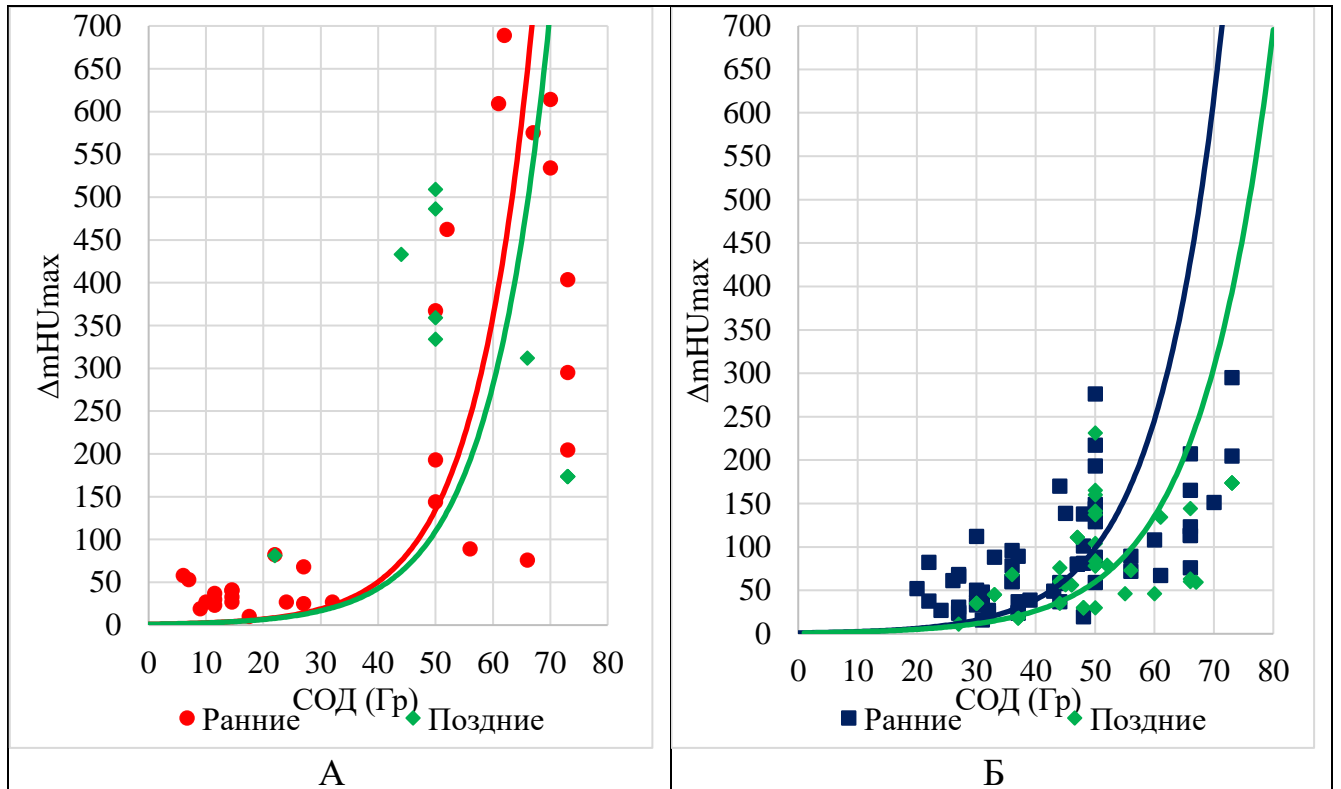


Рис.7. Обобщённое графическое представление зависимости максимальной величины изменений плотности (ΔmHU_{max}) от величины суммарной очаговой дозы в легком (СОД в Гр) для:

А – пациентов с аномальной РЧ в ранний (красные круги и красная линия) и поздний (зеленые ромбы и зеленая линия) периоды лучевых повреждений.

Б – всех остальных пациентов в ранний (синие квадраты и синяя линия) и поздний (зеленые ромбы и зеленая линия) периоды лучевых повреждений.

При дальнейшем поиске факторов, указывающих на аномальную индивидуальную РЧ этих пациентов, было сделано предположение о наличии связи с исходной плотностью легочной ткани по данным РКТ. Данное предположение основывалось на разной величине медианы исходной плотности у этих пациентов ($849 \pm 12 HU$) в сравнении с медианой исходной плотности у остальных пациентов ($882 \pm 12 HU$). Данные этих пациентов ($n=18$, что составляет 20,0%) представлены в таблице 6.

Таблица 6.

Данные о исходной плотности легочной ткани пациентов с признаками аномальной радиочувствительности.

№	МКБ-10	Пол	Возраст (лет)	РОД (Гр)	СОД (Гр/Гр-экв.)	Пороговая доза изменений в легких (Гр-экв.)	Исходная плотность легкого (НУ)	Sd исходной плотности легкого (НУ)
1	C34.0	W	56	3	56	13-16	-872	10
2	C34.1	M	84	4,4	66	10-13	-837	12
3	C34.1	M	75	4	84	9-11	-882	30
4	C34.1	M	86	3	72	5-7	-873	17
5	C34.1	W	58	2	56	10-13	-847	10
6	C34.3	W	67	2	70	13-16	-875	13
7	C34.3	M	80	2	70	10-13	-860	11
8	C50.2	W	46	2,5	50	13-16	-811	9
9	C81.1	W	33	2	32	16-19	-842	15
10	C81.1	W	33	2	30	8-10	-868	14
11	C81.1	W	24	2	22	6-8	-813	16
12	C85.7	W	56	2	19	13-16	-868	19
13	C37	W	29	2	66	-	-814	10
14	C50.4	W	58	2	50	-	-872	24
15	C50.0	W	61	2	50	-	-837	8
16	C50.4	W	53	2,5	44	-	-852	13
17	C50.3	W	60	2	50	-	-790	10
18	C50.4	W	41	2,5	50	-	-844	11

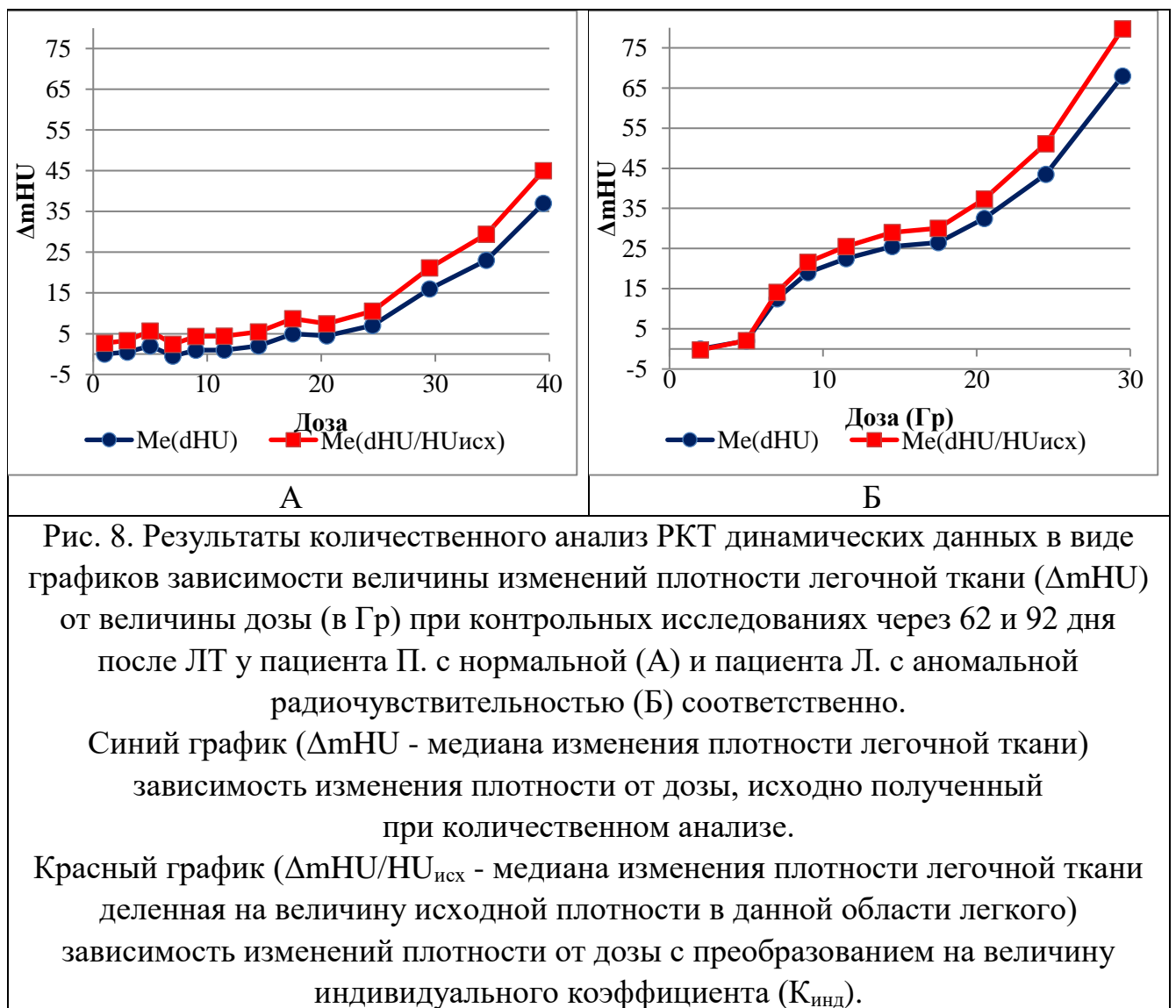
Для подтверждения этой гипотезы для всех обследованных пациентов величина изменения плотности, в анализированных участках легких, была разделена на величину исходной плотности в данном участке легкого. Однако, сравнить получившиеся данные в таком представлении было затруднительно, поэтому результат деления был умножен на "-1000". В результате ранее определенные величины изменения плотности легочной ткани были умножены на получившийся индивидуальный коэффициент:

$$K_{\text{инд}} = (-1000)/\text{НУ}_{\text{исх}},$$

где $\text{НУ}_{\text{исх}}$ - величина плотности данного участка легочной ткани до ЛТ.

Для всех пациентов таким образом были получены новые наборы данных, которые затем были представлены в виде новых графиков зависимости изменения плотности в легочной ткани от дозы. Для пациентов с обычной реакцией на облучение исходный график зависимости изменения плотности от дозы был

параллелен новому графику, учитывающему величину исходной плотности (рис.8А). Для пациентов, попавших в группу с аномальной РЧ, в области достоверных изменений отмечалось расхождение этих графиков (рис.8Б). Представленные графики специально выбраны с минимальными изменениями (ниже «порога» визуализации), чтобы показать, что «расхождение» графиков для аномальной РЧ начинается, как раз с дозы, где были выявленные минимальные статистически достоверные ΔmHU .



Данная особенность первоначально была представлена на меньшем материале в нашей статье [20] и может быть обусловлена только величиной исходной плотности, которая для этих пациентов была расположена в диапазоне от -882HU до -790HU. При этом у одного пациента с исходной плотностью -882HU

определяется и самая большая величина стандартного отклонения этой исходной плотности, что следует расценивать как возможность расположения величин плотности в диапазоне до -852HU , что уже не противоречит данным остальных пациентов. Данная особенность, учитывая характер формулы преобразования, может быть обусловлена только величиной исходной плотности в данных участках легких. Это согласуется с данными Defraene G. et al. [56; 57], которые выявили существование индивидуальных различий в РЧ у разных пациентов вследствие получения результатов, что меньшее повышение плотности происходит в участках легких с меньшей исходной плотностью (ΔHU 13-24HU против 43-46HU). Частота встречаемости, аномальной РЧ легочной ткани у пациентов, обнаруженных в нашем исследовании ($n=18$, что составляет 20,0%), что согласуется с данными литературы [63; 70]. Так по данным обзора функциональных тестов на индивидуальную РЧ [70], повышенная РЧ выявляется в 5-20% случаев. По данным исследования Distel L.V. et al. [63], при количественном анализе частоты хромосомных aberrаций в лимфоцитах у здоровых лиц и у онкологических пациентов, в обеих группах до 7% лиц имеют существенное повышение РЧ. При этом у 1/3 онкологических пациентов РЧ повышена умеренно, и в результате статистически значимо выше, чем в контроле ($p<0,001$). В результате выявленная связь изменения плотности легочной ткани с исходной величиной плотности также может быть обусловлена вариабельностью РЧ у онкологических пациентов, как индивидуального генетически обусловленного показателя.

Подводя итог, следует отметить, что полученные данные указывают, во-первых, на отсутствие связи величины РОД с ΔmHU в легочной ткани. Во-вторых, нами не была выявлена зависимость величины ΔmHU от включения в облучаемый объем различных участков легочной ткани. Это противоречит данным ранее выполненного метаанализа исследований [132], по которым было показано, что облучение средних или нижних отделов легких связано с повышенным риском лучевого пульмонита по сравнению с верхними отделами, равно как и облучение центральных отделов легких, по сравнению с периферическими. Однако, исследования, включенные в данный метаанализ

использовали только качественную оценку клинических проявлений степени выраженности лучевого повреждения легких. Более выраженная клиническая картина лучевого пульмонита может быть обусловлена одновременным облучением сердца при локализации опухоли в указанных отделах легких, что само по себе ухудшает клиническую картину пульмонита и вероятность исхода его в фиброз [46; 47].

В-третьих, величина ΔmHU в легочной ткани зависит от величины суммарной поглощенной дозы, но кратность данной зависимости индивидуальна и обусловлена вариабельностью РЧ у онкологических пациентов. Данная связь в перспективе требует подтверждения в виде поиска генетических маркеров.

Помимо величины СОД и индивидуальной вариабельности РЧ, существуют еще несколько факторов, влияющих на ΔmHU в легочной ткани после ЛТ. Они подробно будут разбираться в следующих разделах данной главы.

3.3. Анализ динамики изменения плотности легочной ткани с течением времени после завершения лучевой терапии.

Средний период наблюдения пациентов после ЛТ составил в нашем исследовании $108,6 \pm 64,5$ суток со средним количеством РКТ исследований на пациента 2,6. Медиана наблюдений приходится на 96 сутки после окончания ЛТ. Наиболее ранний РКТ контроль выполнялся на 1 сутки после окончания лечения, максимально поздний, включенный в исследование, на 237 сутки.

Все контрольные РКТ исследования в процессе анализа были объединены в 5 группы по времени с момента окончания ЛТ:

1. в интервале: с 1 по 23 сутки;
2. в интервале с 28 по 50 сутки;
3. в интервале с 54 по 79 сутки;
4. в интервале с 82 по 113 сутки;
5. в интервале с 119 по 237 сутки.

Преставляет интерес вопрос о сроках самого раннего выявления количественным методом изменений в легочной ткани после ЛТ. Среди

отобранных нами пациентов самое раннее контрольное исследование, которое было выполнено у пациента У. 75 лет на следующие сутки после окончания курса ЛТ (рис.9А,Б).

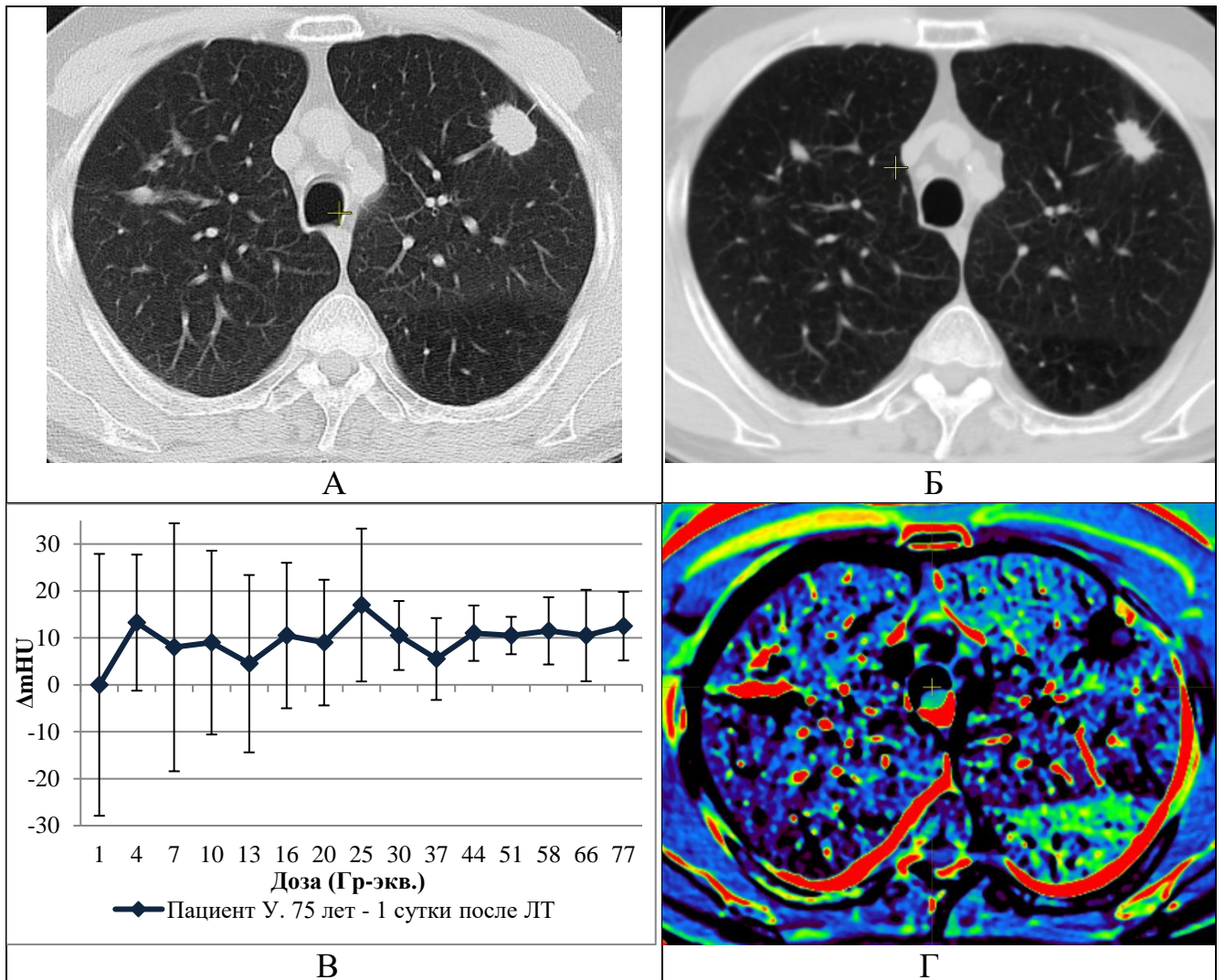


Рис. 9. А,Б - РКТ исследования пациента У.75 лет на уровне визуализации периферического рака левого легкого в аксиальной плоскости до ЛТ и сразу после её окончания соответственно.

В - данные количественного анализа контрольного РКТ исследования на 1 сутки после окончания ЛТ, представленные в виде графика зависимости величины изменения плотности легочной ткани (ΔmHU) от величины дозы (в Гр) с планками погрешностей, соответствующих доверительным интервалам для каждого значения. Достоверных изменений плотности в легочной ткани, отличных от необлученной легочной ткани, на момент исследования не определяются.

Г - "Substraction" РКТ исследований этого же пациента с цветовым картированием в аксиальной проекции на том же уровне. На фоне уменьшения размеров образования, изменений плотности, даже вокруг периферического образования, при данном контрольном исследовании не выявлено.

Данному пациенту ЛТ проводилась по поводу периферического рака левого легкого с СОД 60Гр фракциями по 4Гр 5 дней в неделю, что эквивалентно СОД 84Гр фракциями по 2Гр. Средняя доза на оба легких (MLD) составила 4,5Гр, V20 – 5,8%. ЛТ составила всего 15 фракций облучения и продлилась 21 дня. При этом изменений плотности легочной ткани отличных от необлученной ткани легкого, при данном контрольном исследовании ни визуально, ни при количественном анализе выявлено не было даже в областях, получивших максимальные дозы(70-84 Гр-экв.). Это наблюдение свидетельствует о наличии латентного периода в развитии лучевого повреждения в легких, даже при ЛТ средними фракциями в СОД 84Гр-экв., который для данного пациента превышает 21 день от начала ЛТ.

Положение о наличии некоторого количества времени, необходимого лучевому повреждению для достижения величины выше уровня чувствительности количественного анализа также подтверждается данными пациентки Л.Е. 33 лет, которой проводилось облучение средостения по поводу лимфомы Ходжкина. ЛТ проводилась с параметрами: РОД 2Гр, СОД до 30Гр (в легочной ткани точно до 27Гр), MLD 5,7Гр, V20 – 13,0%, что не превышает лимита доз для легочной ткани. Период облучения составил 20 дней. При контрольном РКТ исследовании на 22 сутки после окончания ЛТ (на 42 сутки от начала облучения) визуальный и количественный анализ не выявил достоверных изменений в легочной ткани (рис.10Б,В). Клинические симптомы пульмонита отсутствовали. Таким образом, при данных дозиметрических параметрах облучения легких ни на 22 сутки от окончания лечения, ни далее (последующие контрольные РКТ исследования выполнены на 85 и 230 сутки) лучевых повреждений легких ни визуальными, ни количественными методами анализа выявить не удалось, в т.ч. не было данных за формирование участков пневмофиброза.

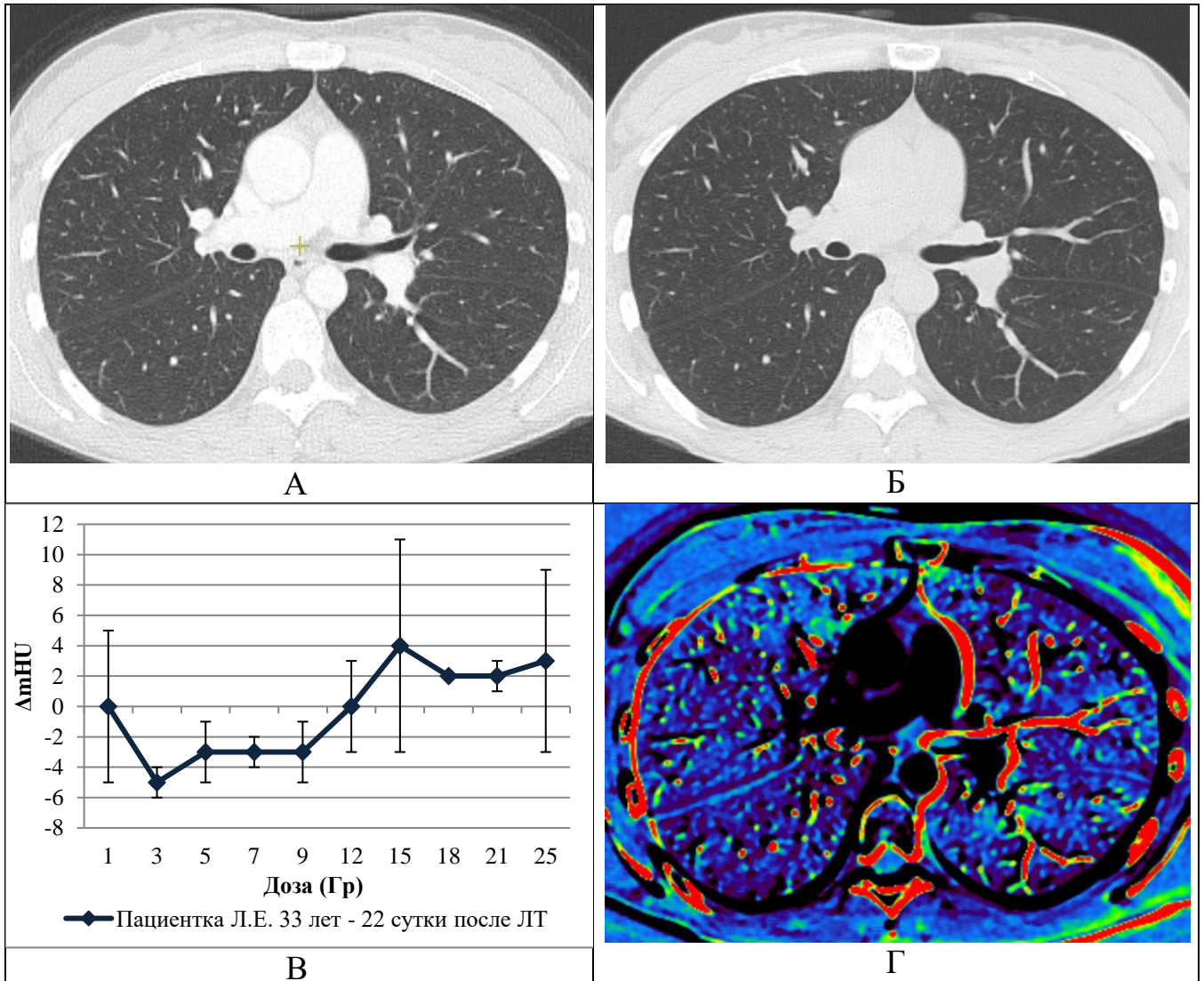


Рис. 10. А,Б - РКТ исследования пациентки Л.Е.33 лет в аксиальной плоскости на уровне бифуркации трахеи до и на 22 сутки после окончания ЛТ по поводу лимфомы Ходжкина соответственно.

В - данные количественного анализа контрольного РКТ исследования на 22 сутки после окончания ЛТ, представленные в виде графика зависимости величины изменения плотности легочной ткани (ΔmHU) от величины дозы (в Гр) с планками погрешностей, соответствующих доверительным интервалам для каждого значения. Достоверных изменений плотности в легочной ткани, отличных от необлученной легочной ткани, на момент исследования не определяется.

Г - "Substraction" РКТ исследований этой же пациентки с цветовым картированием в аксиальной проекции на том же уровне. Изменений плотности в легочной ткани при данном исследовании не выявлено.

В интервале с 1 по 23 сутки после окончания ЛТ мы наблюдали иную реакцию на ЛТ у троих пациентов с раком легкого, которым контрольным РКТ исследования выполнялись на 15, 19 и 21 сутки после ЛТ (СОД 72Гр-экв., 56Гр и 70Гр соответственно). Эти пациенты вошли в группу аномальной РЧ, описанную в Главе 3.2.

Самые ранние изменения в легких в нашем исследовании были выявлены у пациента М. 86 лет, которому проводилась ЛТ по поводу рака верхней доли левого легкого с параметрами: РОД 3Гр, СОД 72Гр-экв., MLD 10,7Гр, V20 17,0% (на левое легкое 36,0%), что уже превышает значения толерантных доз для легочной ткани. ЛТ составила 24 фракции облучения. Первое контрольное РКТ было выполнено на 15 сутки после окончания ЛТ. При этом визуально определяются изменения по типу «матового стекла» (что соответствует увеличению плотности на 85-180НУ) в участках легких, облученных в дозе от 19-22Гр (23-26Гр-экв.) (рис.11Б). Помимо этого, визуально в правом легком определялись дискретные изменения по типу фокусов слабоинтенсивного «матового стекла» (рис. 11В). При количественном анализе этих изменений в правом легком было выявлено диффузное повышение плотности легочной ткани в областях, соответствующих дозам от 4-6Гр (5-7Гр-экв.) до 10-13Гр (12-16 Гр-экв. – максимальная доза в контралатеральном легком). Количественный анализ выявляет статистически значимые ΔmHU от $54 \pm 19HU$ ($p=0,038$) в областях, облученных в дозе начиная с 4-6Гр (5-7Гр-экв.).

Таким образом, в данном наблюдении на 15 сутки от окончания облучения уже имелась достаточно выраженная рентгенологическая картина радиационного пульмонита. Клинически у пациента отмечался субфебрилитет, появление одышки при ходьбе и сухой кашель. Тяжесть состояния обусловлена наличием изменений в обоих легких, выявленных при количественном анализе.

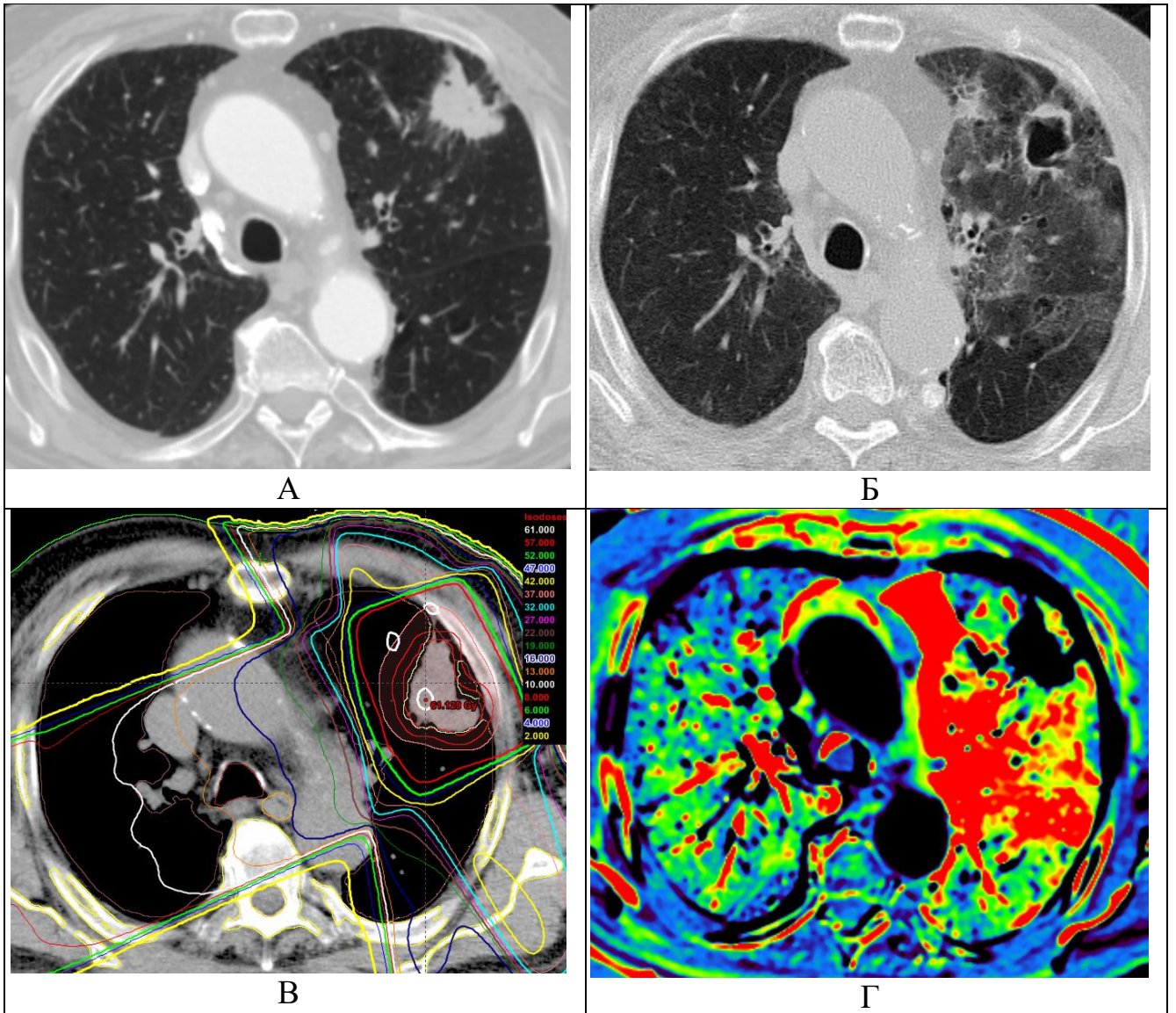


Рис. 11. А, Б - РКТ исследования пациента М. 86 лет на уровне визуализации периферического образования левого легкого в аксиальной плоскости до ЛТ и на 15 сутки после её окончания соответственно.

В - аксиальный срез 3D-плана ЛТ на уровне аналогичном данным РКТ.

Г - "Substraction" РКТ исследований этого же пациента с цветовым картированием в аксиальной проекции на том же уровне.

Достоверные изменения плотности легочной ткани, отличные от необлученной легочной ткани, определяются в участках легких, облученных в дозе от 4-6 Гр (5-7Гр-экв.), которые находились как в левом, так и в правом легком при данном плане лучевого лечения.

Аналогичные изменения определялись еще у двух пациентов с раком легкого: пациентки Р. 58 лет (РОД 2Гр, СОД 56Гр, MLD 19,3Гр, V20 32,8% (на правое легкое 50,6%)) и пациента Х. 67 лет (РОД 2Гр, СОД 70Гр, MLD 20,6Гр, V20 38,6% (на левое легкое 62,1%)) Визуально изменения у этих пациентов определялись

в участках легких, облученных в дозе более 30Гр и более 20Гр соответственно. Наша методика количественного анализа позволила выявить статистически значимые $\Delta\text{НУ}$, величиной от $54\pm 19\text{НУ}$ ($p=0,038$). При этом количественно лучевые повреждения выявлялись в участках легких с дозой облучения, ниже общепринятого порога толерантности для легочной ткани (10-13Гр и 13-16Гр соответственно).

У остальных 4 пациентов, которым первые контрольные РКТ исследования после ЛТ (РОД 2Гр и СОД от 46Гр до 66Гр) выполнялись на 7, 19, 21 и 23 сутки после окончания, ни визуальный, ни количественный анализ достоверных изменений в легочной ткани не выявил. Клинические симптомы пульмонита также отсутствовали. Однако, при последующих контрольных исследованиях на 237, 228, 140 и 97 сутки соответственно, изменения в легких у этих пациентов определялись и визуально, и количественно.

На основании представленных данных можно утверждать, что при облучении легких в дозах, существенно превышающих их толерантность, латентный период пульмонита, как по рентгенологическим, так и по клиническим данным не превышает двух-трех недель после окончания ЛТ. Это соответствует нашим данным, опубликованным ранее [20].

В интервале с 28 по 50 сутки после окончания ЛТ контрольные РКТ были выполнены у 25 пациентов. При количественном анализе исследований всех пациентов, получавших ЛТ $\text{РОД}\leq 3\text{Гр}$ (у одного пациента $\text{РОД}=3\text{Гр}$) и СОД от 27Гр до 52Гр ($n=14$), было выявлено наличие статистически значимых $\Delta\text{mНУ}$ в областях, облученных в дозе от 22-27Гр (MLD от 9,9Гр до 11,5Гр; $\text{V}20$ от 12,5% до 27,7%), величиной от $17\pm 13\text{НУ}$ до $61\pm 25\text{НУ}$ (медиана этих изменений $25\pm 19\text{НУ}$ ($p=0,039$)) (рис.12А,В). Для остальных пациентов ($n=11$) ЛТ проводилась с СОД от 56Гр до 84Гр-экв. (MLD от 9,9Гр до 25,5Гр; $\text{V}20$ от 14,1% до 31,3%) в те же временные сроки, изменения плотности были более выраженными: от $23\pm 8\text{НУ}$ до $404\pm 232\text{НУ}$ (рис.12Б,Г).

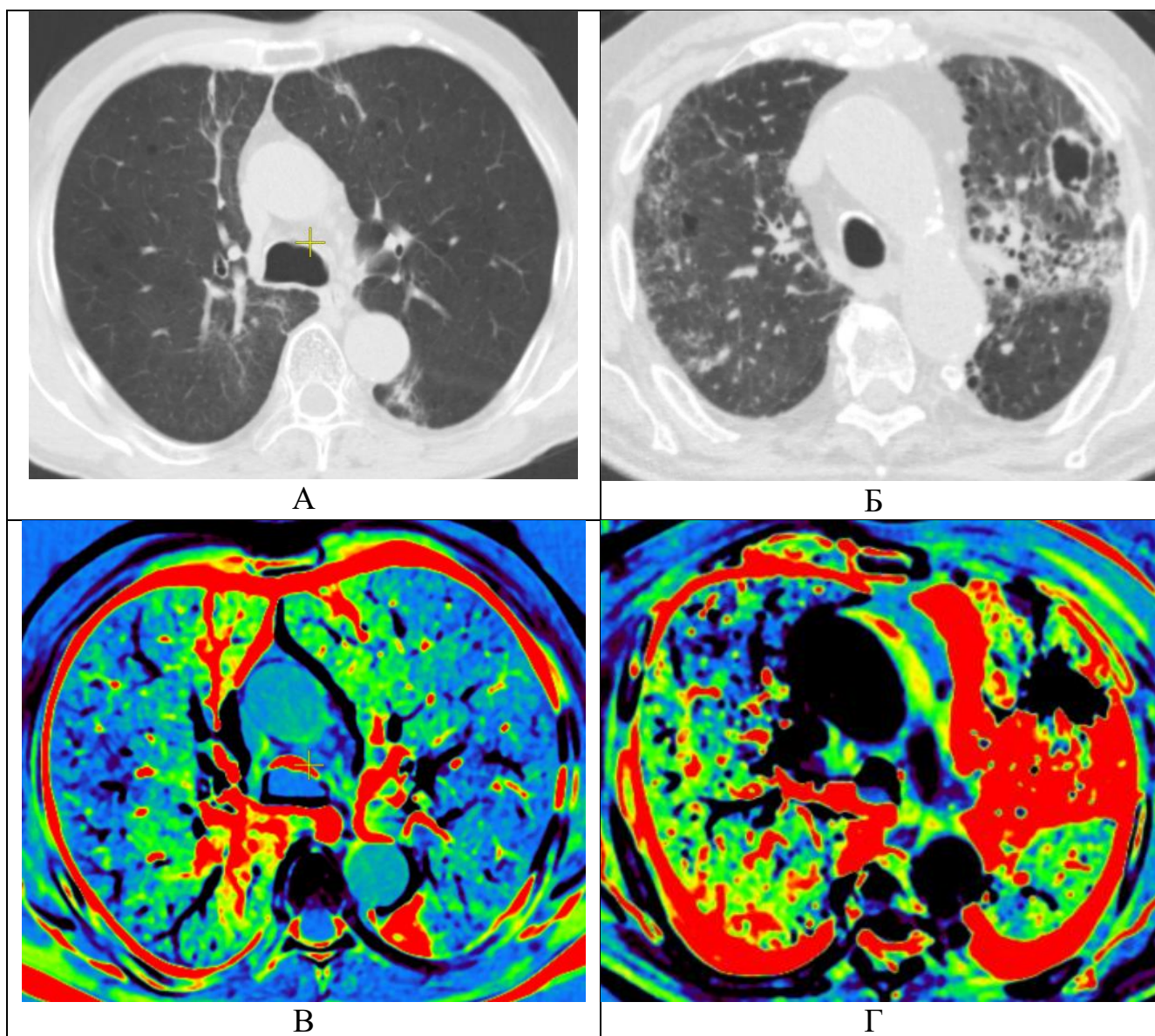


Рис. 12.А, Б - контрольные РКТ исследования в аксиальной плоскости пациента У. 76 лет с лимфомой Ходжкина и пациента М. 86 лет с периферическим раком левого легкого на 40 сутки и 42 сутки после окончания ЛТ соответственно.

В, Г - "Substraction" РКТ исследований этих же пациентов с цветовым картированием в аксиальной проекции на том же уровне.

Таким образом, количественный анализ контрольных РКТ исследований в период с 28 по 50 сутки после окончания ЛТ, выполненной с СОД 56Гр и более, позволяет выявить невидимые глазом изменения в легочной ткани даже при меньших СОД (СОД до 52Гр), на основе чего можно предположить дальнейшую динамику этих изменений. Это соответствует нашим данным, полученным и опубликованным ранее [20].

В интервале с 54 по 79 сутки после окончания ЛТ контрольное РКТ исследование было выполнено 26 пациентам. Характеристики ЛТ у этих пациентов варьировали: РОД от 2 до 4Гр, СОД в легочной ткани от 19Гр до 77Гр-экв.. У пяти пациентов уже имелись ранее выполненные РКТ исследования (с 31 по 42 сутки после ЛТ), в сравнении с которыми количественный анализ выявил статистически значимую динамику ΔmHU , выраженность которой зависела от характеристик проведенной ЛТ.

Так у пациентов М. 86 лет (РОД 3Гр, СОД 72 Гр-экв., MLD 10,7Гр, V20 17,0%) и У. 75 лет (РОД 4Гр, СОД 84 Гр-экв., MLD 4,5Гр, V20 5,8%) динамика заключалась в виде начавшегося регресса, выявленных изменений:

- у пациента У. 75 лет изменения регрессировали полностью и не определялись ни визуально, ни количественно (рис.13), что может быть обусловлено особенностями его плана ЛТ (низкие значения MLD и V20 – 4,5Гр и 5,8% соответственно).

- у пациента М. 86 лет изменения в легких частично регрессировали в виде сокращения объема и уменьшения величины изменений плотности легочной ткани с $404 \pm 232HU$ до $295 \pm 129HU$.

Иная динамика изменений отмечалась у пациента К. 41 года, которому проводилась ЛТ на ложе, удаленной тимомы. ЛТ имела параметры: РОД 2,5Гр и СОД 47Гр-экв., при этом MLD 11,5Гр и V20 20,0% от объема обоих легких (50,0% от объема левого легкого). В период между контрольными РКТ исследованиями, выполненными на 35 и 66 сутки при количественном анализе, отмечается появление минимальных изменений по типу слабоинтенсивного «матового стекла» (величиной около 90HU) в параперикардиальной легочной ткани левого легкого, соответствующей зоне облучения в дозе более 32Гр (более 35Гр-экв.). Также определяются увеличения величины ΔHU (с $20 \pm 8HU$ до $138 \pm 36HU$) в легочной ткани: на 35 сутки – при дозе более 40Гр (44 Гр-экв.); на 66 сутки – при дозе от 20Гр (22 Гр-экв.) и более (рис.14).

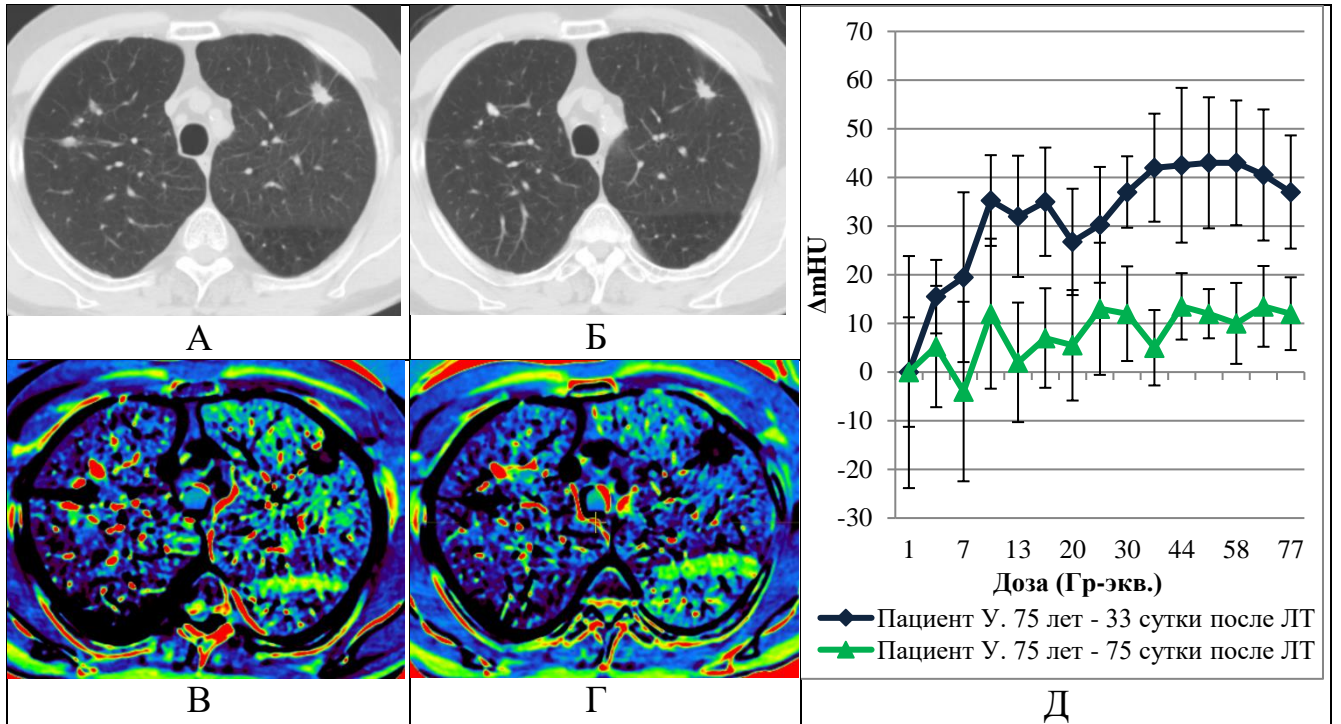


Рис.13. А, Б - контрольныеРКТ исследования пациента У. 75 лет на уровне визуализации периферического образования левого легкого в аксиальной плоскости, выполненные после окончания ЛТ (РОД 4Гр, СОД 84Гр-экв.) на 33 и 75 сутки соответственно.

В, Г - "Substraction" РКТ исследований этого же пациента на 33 и 75 сутки после окончания ЛТ соответственно с цветовым картированием в аксиальной проекции на том же уровне. На фоне уменьшения размеров образования, на 33 сутки отмечается повышение плотности вокруг периферического образования в левом легком, которое регрессирует на контрольном исследовании на 75 сутки.

Д - данные количественного анализа контрольных РКТ – исследований на 33 (синий) и 75 (зеленый) сутки после окончания ЛТ, представленные в виде графика зависимости величины изменения плотности легочной ткани (ΔmHU) от величины дозы (в Гр) с планками погрешностей, соответствующих доверительным интервалам для каждого значения. Достоверные изменения плотности в легочной ткани, облученной в дозах от 20Гр, определявшиеся на 33 сутки, регрессировали к 75 суткам.

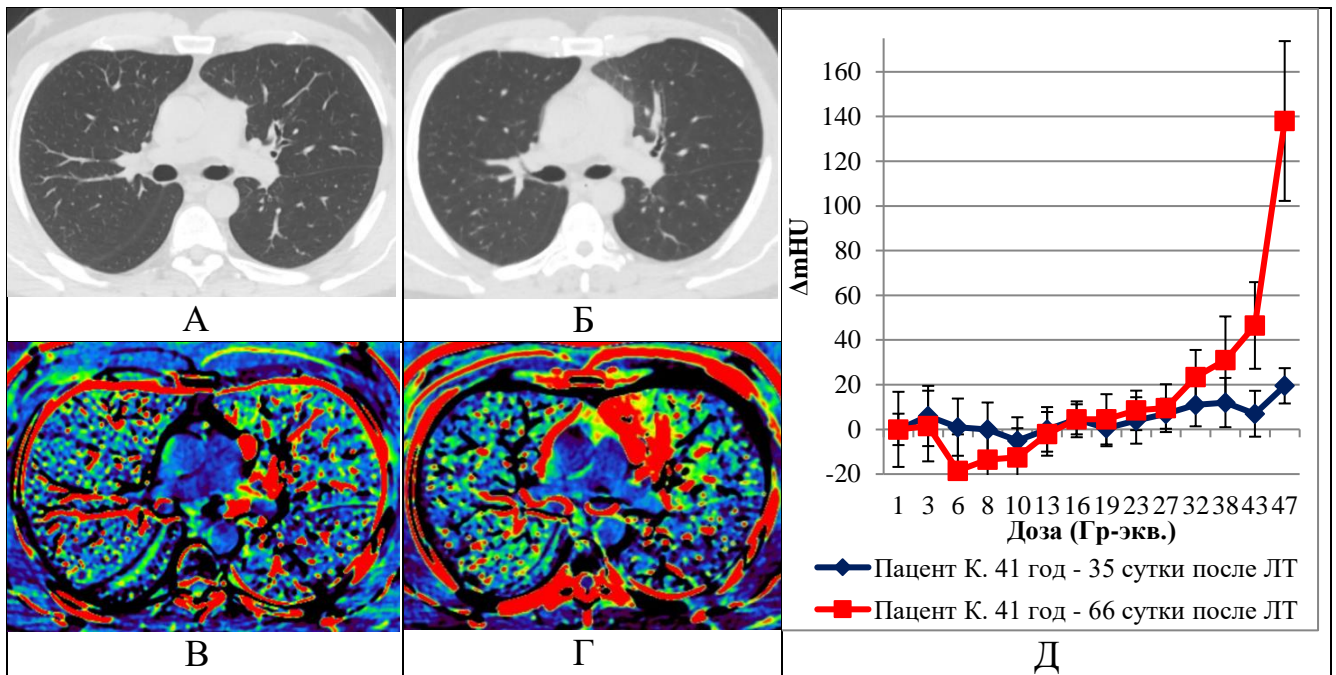


Рис.14. А,Б, - РКТ исследования пациента К. 41 года в аксиальной плоскости, выполненные на 35 и 66 сутки после окончания ЛТ на ложе тимомы (РОД 2,5Гр, СОД 48Гр-экв.). Визуально определяемые изменения по типу слабоинтенсивного "матового стекла" отмечены на 66 сутки в параперикардиальной легочной ткани левого легкого (доза от 32Гр). В,Г - "Substraction" РКТ исследований этого же пациента на 35 и 66 сутки с цветовым картированием в аксиальной проекции. Нарастает величина изменений плотности в параперикардиальной области левого легкого. Д - данные количественного анализа контрольных РКТ - исследований на 35 (синий) и 66 (красный) сутки после окончания ЛТ, представленные в виде графика зависимости величины изменения плотности легочной ткани (ΔmHU) от величины дозы (в Гр) с планками погрешностей. Достоверных изменений плотности легочной ткани narosli в виде увеличения области изменений с дозы 42-44 Гр на 35 сутки до областей, включающих дозы от 19-22Гр и более на 66 сутки.

Для остальных пациентов (n=21) данное контрольное исследование после ЛТ было выполнено впервые. ЛТ у них была проведена РОД 2-3Гр и СОД от 22Гр до 70Гр, при этом характеристики MLD и V20 варьировали: $7,5 \pm 3,7$ Гр от 3,0Гр до 15,4Гр и $16,9 \pm 9,9\%$ от 0,0% до 33,1% соответственно. Визуально выявлялись изменения в участках легких, облученных в дозе более 30Гр. Количественным анализом выявлялись статистически значимые визуально невидимые ΔHU ($39 \pm 35 HU$ ($p=0,042$)) в областях легких, облученных в дозе от 20Гр до 30Гр (рис.15). 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 8Гр со статистически значимые ΔmHU , величиной $22 \pm 8HU$ ($p=0,035$).

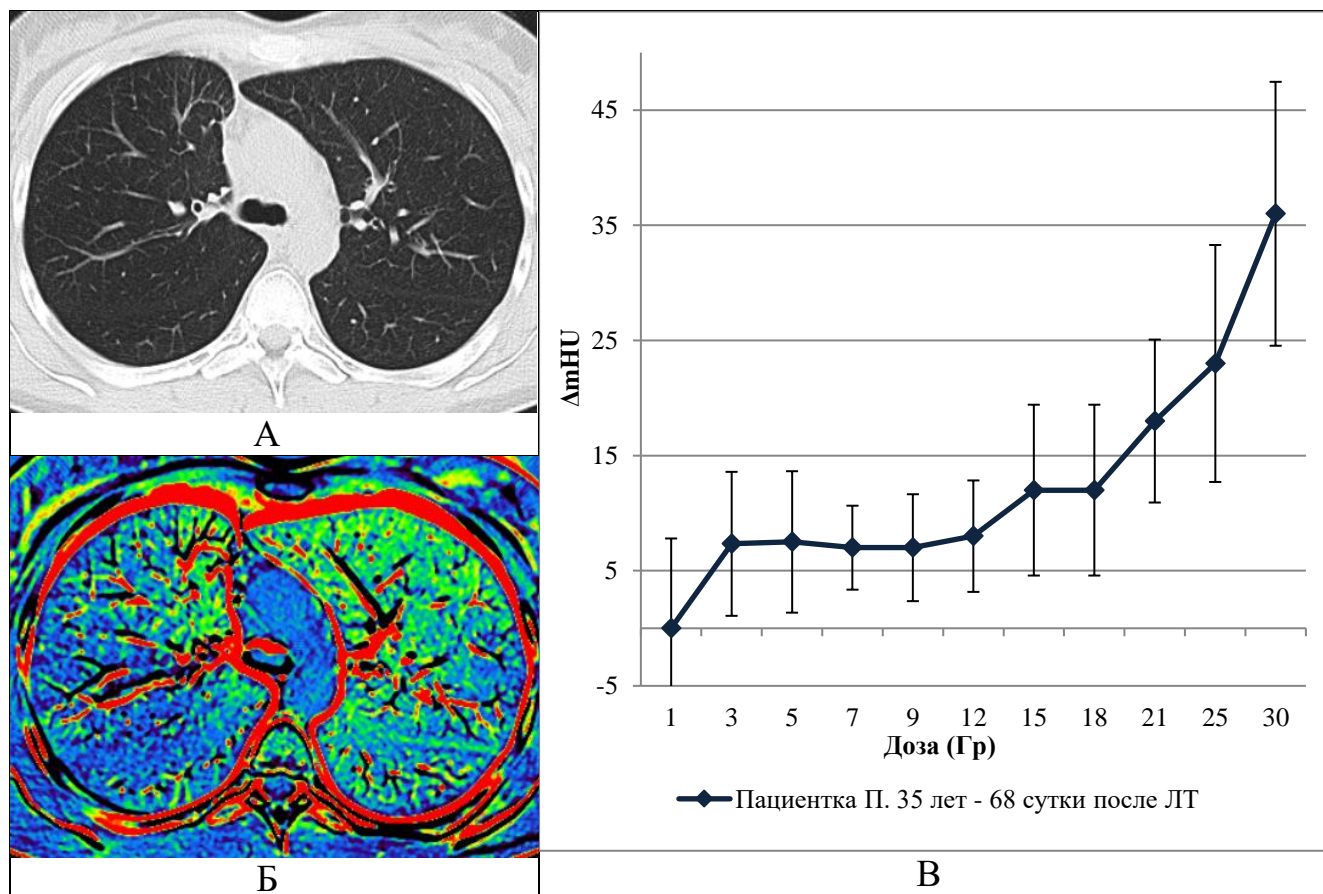


Рис. 15. А – контрольное РКТ органов грудной полости при нативном исследовании в аксиальной проекции у пациентки П. 35 лет на 68 сутки после окончания ЛТ по поводу неходжкинской лимфомы. Визуальных данных о развитии лучевых повреждений легочной ткани не определяется. Б – "Substraction" РКТ исследований пациентки П. на 68 сутки после окончания ЛТ соответственно с цветовым картированием в аксиальной проекции на том же уровне. При цветовом картировании данных количественного анализа изменения плотности в легочной ткани определяются в парамедиастенальных отделах обоих лёгких, более выраженные в передних отделах слева и соответствующих дозе от 20Гр и более. В - данные количественного анализа контрольных РКТ исследований пациентки П. на 68 сутки после окончания ЛТ соответственно, представленные в виде графика зависимости величины изменения плотности легочной ткани (ΔmHU) от величины дозы (в Гр) с планками погрешностей, соответствующих доверительным интервалам для каждого значения. Достоверные изменения плотности легочной ткани, отличные от необлученной легочной ткани, определяются в участках, легких облучённых в дозах, более 20Гр.

Таким образом, визуальная оценка контрольных РКТ исследований в период с 54 по 79 сутки после окончания ЛТ позволяет выявить изменения в легочной ткани, облученной в дозе более 30Гр, которые обусловлены течением лучевого пульмонита. Количественный анализ этих же исследований позволяет выявить невидимые глазом изменения в легочной ткани, соответствующие облучению в дозе от 20Гр. При аномальной РЧ у пациентов могут возникать изменения и при меньших величинах доз. Помимо этого, при наличии ранее выполненных контрольных РКТ исследований количественный метод оценки изменений также позволяет оценить пройден ли «пик» в динамике лучевого поражения легких, что важно в плане дальнейшей тактики ведения пациентов. Это соответствует нашим данным, опубликованным ранее [20].

В интервале с 82 по 113 сутки после окончания ЛТ контрольные РКТ исследования были выполнены 29 пациентам. У двух пациентов (пациентка Е. 33 лет и пациентка Л.Е. 33 лет), которым проводилась ЛТ по поводу неходжкинской лимфомы и лимфомы Ходжкина соответственно (РОД 2Гр и СОД 20Гр и 30Гр соответственно), изменений ни визуально, ни при количественном анализе (контрольные РКТ на 104 и 85 сутки соответственно) не определялось. Они либо не развились, либо могли регрессировать. Количественный анализ контрольных исследований остальных пациентов выявил статистически значимые ΔmHU в участках легких, облученных в дозе от 27-32Гр и более, величиной $57 \pm 28 HU$ ($p=0,045$). Исключением являлись два пациента с признаками аномальной РЧ, у которых изменения при количественном анализе выявлялись в участках легких с дозой от 8Гр. У 12 из 27 пациентов имелись ранее выполненные контрольные РКТ исследования (с 29 по 45 сутки и с 56 по 78 сутки), на основе которых количественный анализ выявил регресс имевшихся изменений плотности легочной ткани, при облучении в диапазоне 20-30Гр (рис.16).

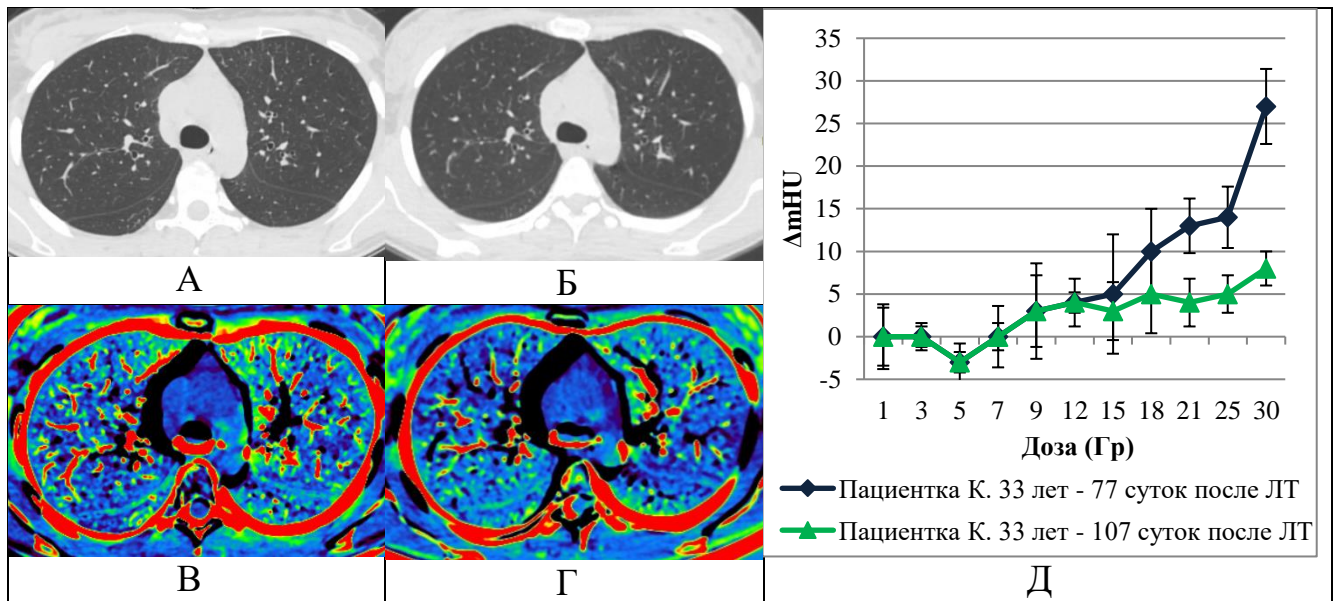


Рис. 16. А, Б - контрольные РКТ – исследования в аксиальной плоскости пациентки К. 33 лет, выполненных на 77 и 107 сутки после окончания ЛТ по поводу лимфомы Ходжкина. Визуально изменений в легочной ткани не определяется.

В, Г - "Substraction" РКТ исследований в аксиальной плоскости этой же пациентки К. на 77 и 107 сутки после окончания ЛТ. Отмечается регресс величины и интенсивности изменений плотности в парамедиастенальной области обоих легких, более выраженные слева.

Д - данные количественного анализа РКТ исследований на 77 (синий) и 107 (зеленый) сутки после окончания ЛТ представленные в виде графика зависимости величины изменения плотности легочной ткани (ΔmHU) от величины дозы (в Гр) с планками погрешностей, соответствующих доверительным интервалам для каждого значения. Отмечается частичный регресс изменений с сохранением последних только в участках легких, облученный в дозе от 27-32Гр и более.

Таким образом, количественная оценка контрольных РКТ исследований в период с 82 по 113 сутки после окончания ЛТ позволяет оценить наличие изменений в легочной ткани и их динамику при ЛТ с СОД значительно более 30Гр. Динамика изменений имеет вид регресса. Количественный анализ в этот временной период позволяет выявить лучевой пульмонит в легочной ткани, облученной в дозе более 30Гр. У пациентов с аномальной РЧ выявляются изменения в участках легких, облученных в дозах менее 30Гр. При наличии РКТ исследований в динамике количественная методика позволяет визуально отобразить «спад»

лучевого повреждения в легких. Это соответствует нашим данным, опубликованным ранее [20].

В интервале с 119 по 237 сутки после 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 доз менее 30-35Гр, в то время как при меньших сроках изменения в легочной ткани наблюдались при дозе 20-30Гр. Статистически значимые $\Delta\text{НУ}$ сохранялись только в участках легких, облученных в дозе более 30-35Гр, величиной $\Delta\text{НУ}$ от $18\pm 7\text{НУ}$ до $81\pm 27\text{НУ}$ ($p=0,047$). (рис.17). В эту группу также входят двое пациентов с аномальной РЧ (пациент М. 86 лет и пациент Н. 84 года), у которых контрольные РКТ исследования были выполнены на 228 и 211 сутки после окончания ЛТ соответственно. На этих исследованиях при количественном анализе определяются изменения в участках легких, облученных в дозе более 20Гр-экв.. Значения этих изменений варьируют от $28\pm 21\text{НУ}$ до $785\pm 116\text{НУ}$ (рис.18 и рис.19) в сочетании с высокими значениями величины неоднородности изменения плотности (среднеквадратичного отклонения - S_d) в этих же участках легких. С учетом отсутствия клинических признаков острого воспалительного процесса в легких (лучевого плевмонита), изменения, выявляемые при количественном анализе РКТ исследований в эти сроки, следует расценивать, как необратимый постлучевой пневмофиброз.

Таким образом, в период с 119 по 237 сутки после окончания ЛТ и далее количественный метод анализа РКТ-данных не дает новой информации в сравнении с визуальной оценкой. Анализ таких РКТ исследований позволяет оценить наличие стойких изменений, обусловленных уже постлучевым пневмофиброзом с участками эмфиземы и бронхоэктазами. Данные изменения более характерны для высоких значений СОД в легочной ткани в сочетании с наличием признаков аномальной РЧ. Это соответствует нашим данным, опубликованным ранее [20].

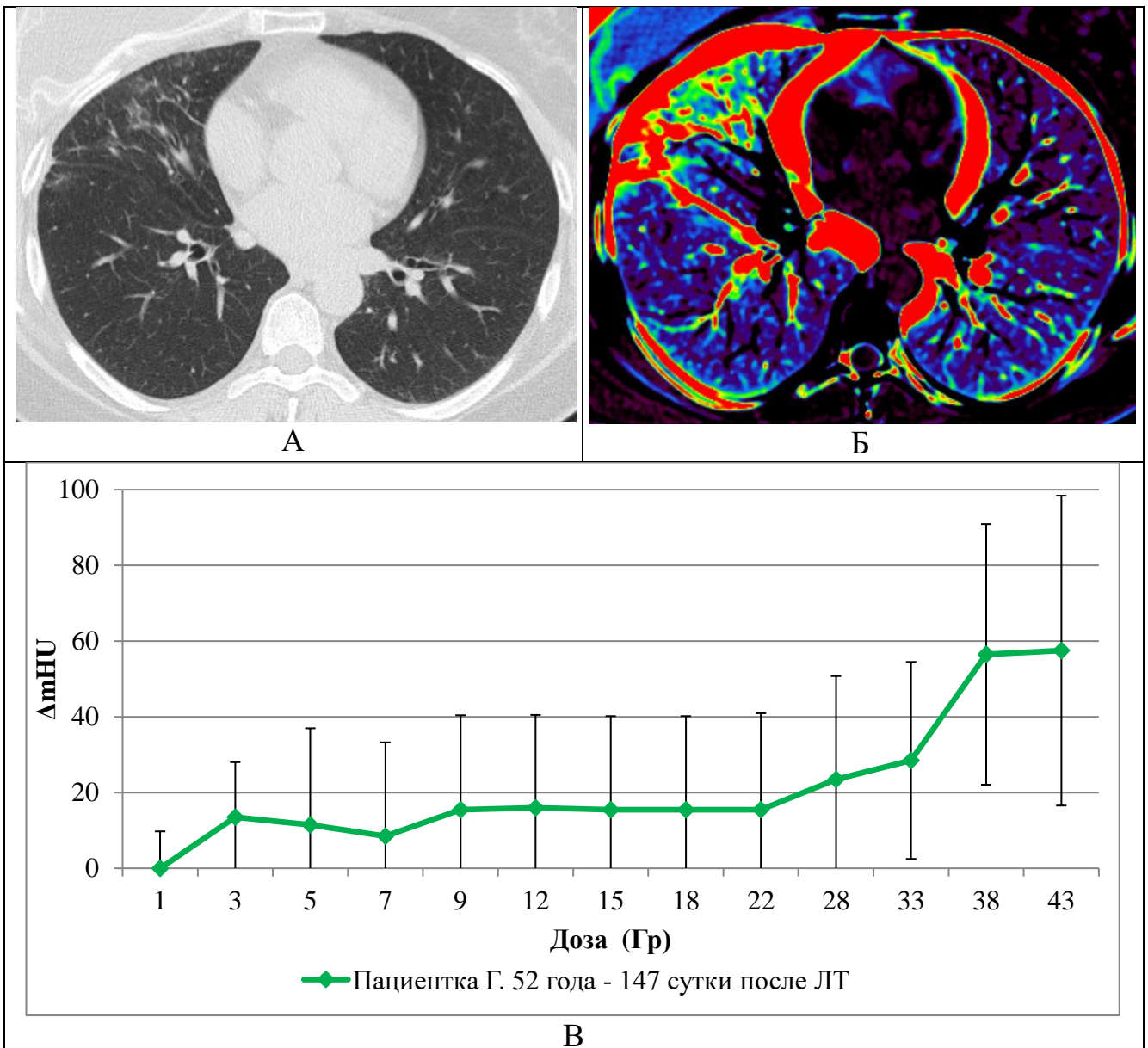


Рис. 17. А - РКТ исследование пациентки Г. 52лет в аксиальной плоскости, выполненные на 147 сутки после окончания ЛТ. ЛТ проводилась на область правой молочной железы после комбинированного лечения (мастэктомия с одновременной пластикой и последующей ПХТ) РОД 2Гр и СОД 52Гр.

Б - "Substraction" РКТ исследований в аксиальной плоскости этой же пациентки Г. на этом же уровне на 147 сутки после окончания ЛТ с цветовым картированием.

В - данные количественного анализа РКТ исследования этой же пациентки Г. на 147 сутки после окончания ЛТ представленные в виде графика зависимости величины изменения плотности легочной ткани (ΔmHU) от величины дозы (в Гр) с планками погрешностей, соответствующих доверительным интервалам для каждого значения.

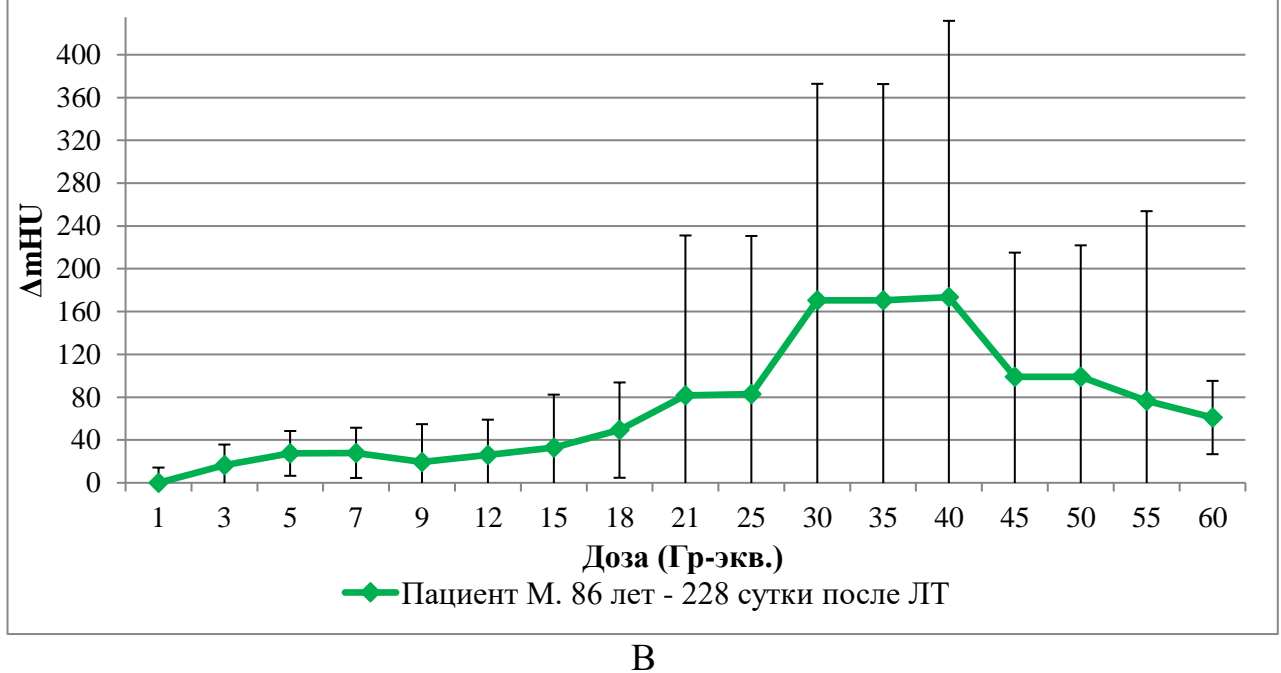
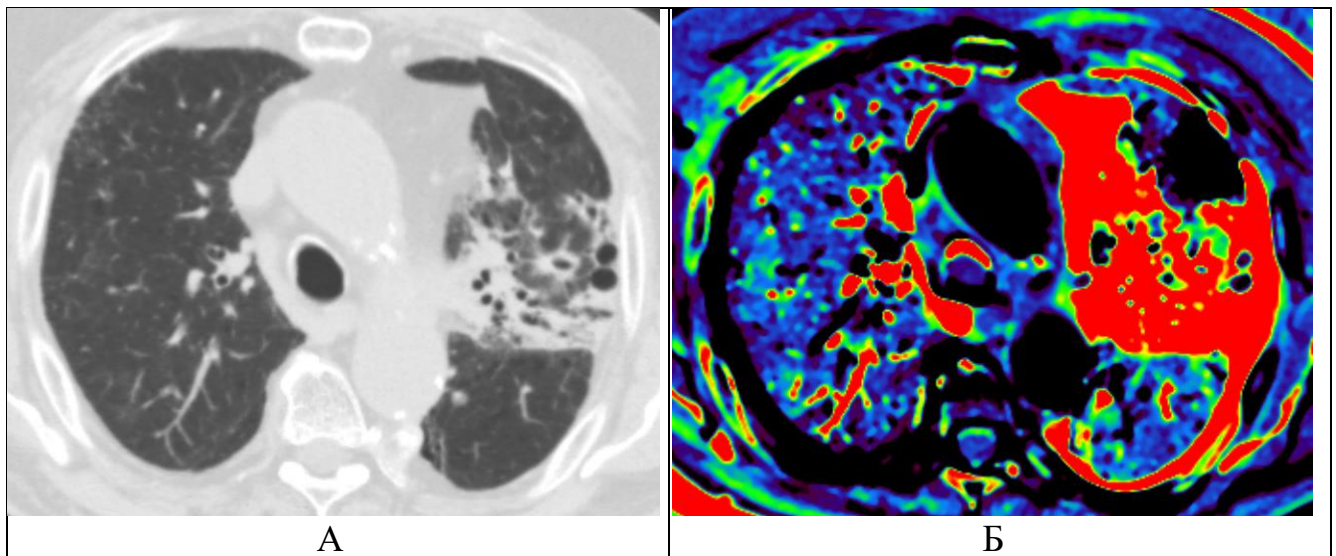


Рис. 18. А - РКТ исследования пациента М. 86 лет в аксиальной плоскости, выполненные на 228 сутки после окончания ЛТ. ЛТ проводилась по поводу периферического рака левого легкого РОД 3Гр и СОД 72Гр-экв..
 Б - "Substraction" РКТ исследований в аксиальной плоскости этого же пациента М. на этом же уровне на 228 сутки после окончания ЛТ с цветовым картированием.
 В - данные количественного анализа РКТ исследования пациента М. на 228 сутки после окончания ЛТ представленные в виде графика зависимости величины изменения плотности легочной ткани (ΔmHU) от величины дозы (в Гр) с планками погрешностей, соответствующих доверительным интервалам для каждого значения.

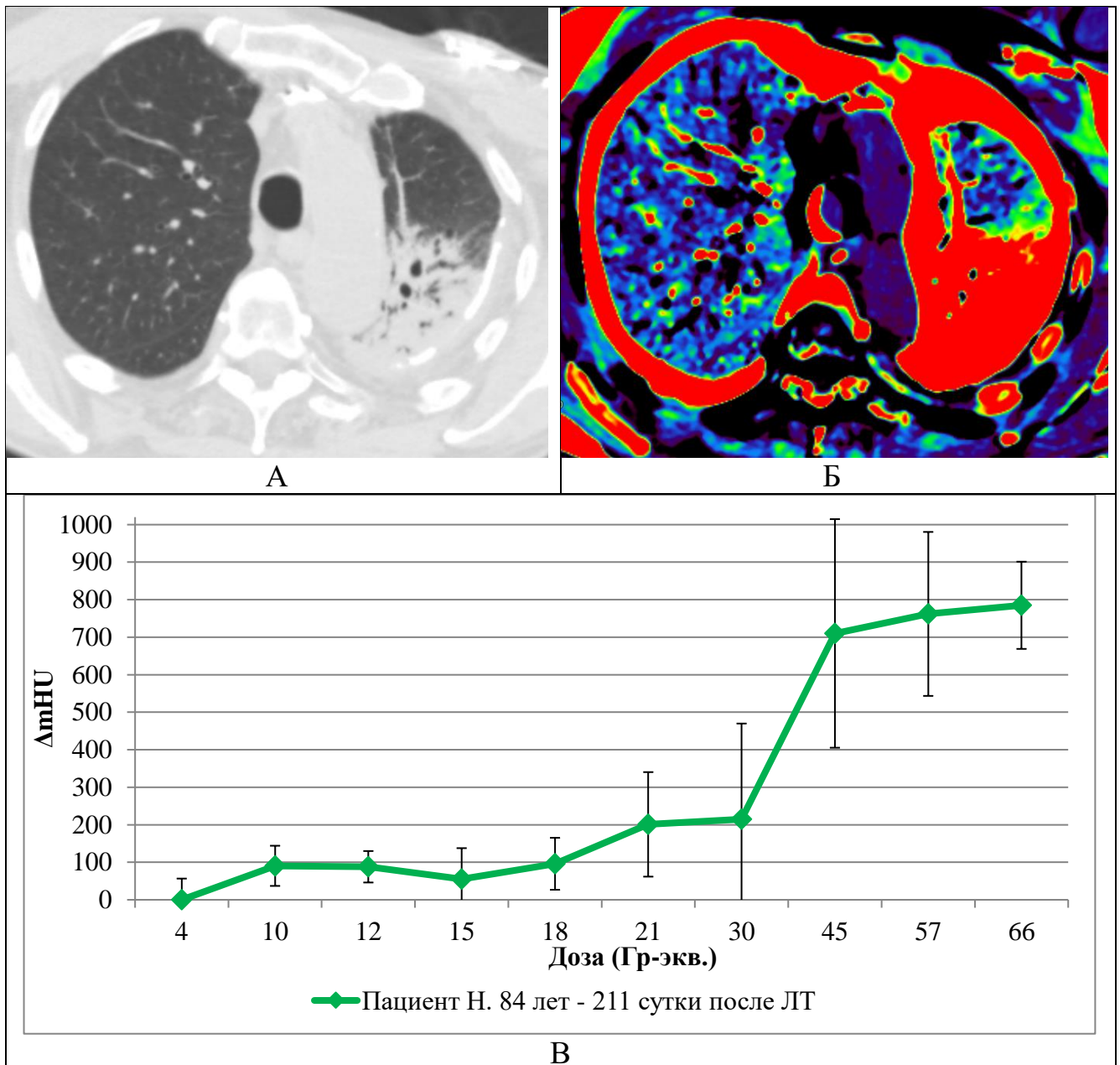


Рис. 19. А - РКТ исследование пациента Н. 84 лет в аксиальной плоскости, выполненные на 211 сутки после окончания ЛТ. ЛТ проводилась по поводу рака Панкоста в верхней доле левого легкого с РОД 4,4Гр и СОД 66 Гр-экв..
 Б - "Substraction" РКТ исследований в аксиальной плоскости этого же пациента Н. на этом же уровне на 211 сутки после окончания ЛТ с цветовым картированием.
 В - данные количественного анализа РКТ исследования этого же пациента Н. на 211 сутки после окончания ЛТ представленные в виде графика зависимости величины изменения плотности легочной ткани (ΔmHU) от величины дозы (в Гр) с планками погрешностей, соответствующих доверительным интервалам для каждого значения.

На основании приведенных обобщений по каждому из временных интервалов выявляется зависимость величины ΔmHU в легких от времени после окончания ЛТ. Для этого имеющиеся данные пациентов с обычной и аномальной РЧ представлены в виде обобщенных графиков зависимости ΔmHU для каждого из заданных диапазонов доз в легочной ткани от времени с момента окончания ЛТ. Построенные обобщающие линии зависимости проходят через «0» (рис.20).

Обобщенная закономерность распределения ΔmHU от времени с момента окончания ЛТ для пациентов с обычной (рис.20А) и аномальной РЧ (рис.20Б) имеют одинаковую динамику в виде постепенного нарастания величины ΔmHU до «пиковых» значений и наступающим после этого их постепенным уменьшением. Величина «пика» для пациентов с обычной РЧ располагается в диапазоне от 113 до 132 суток в зависимости от величины диапазона доз, для аномальной РЧ – от 138 до 154 суток. Также при их сравнении отмечается более быстрое развитие видимых (более 100HU) лучевых повреждений у пациентов с аномальной РЧ – на 13-21 сутки при дозах 35Гр и более для сравнения при обычной РЧ не раньше 55 суток. Отдельно было проведено сравнение временной динамики (рис.20В) у обычных и аномально РЧ пациентов для «малых» диапазонов доз (5-20Гр и 20-35Гр), где было отмечено совпадение по скорости развития и величине «пика» лучевых повреждений у обычных пациентов при дозе 20-35Гр (зеленая линия) и при аномальной РЧ при дозе 5-20Гр (синяя пунктирная линия).

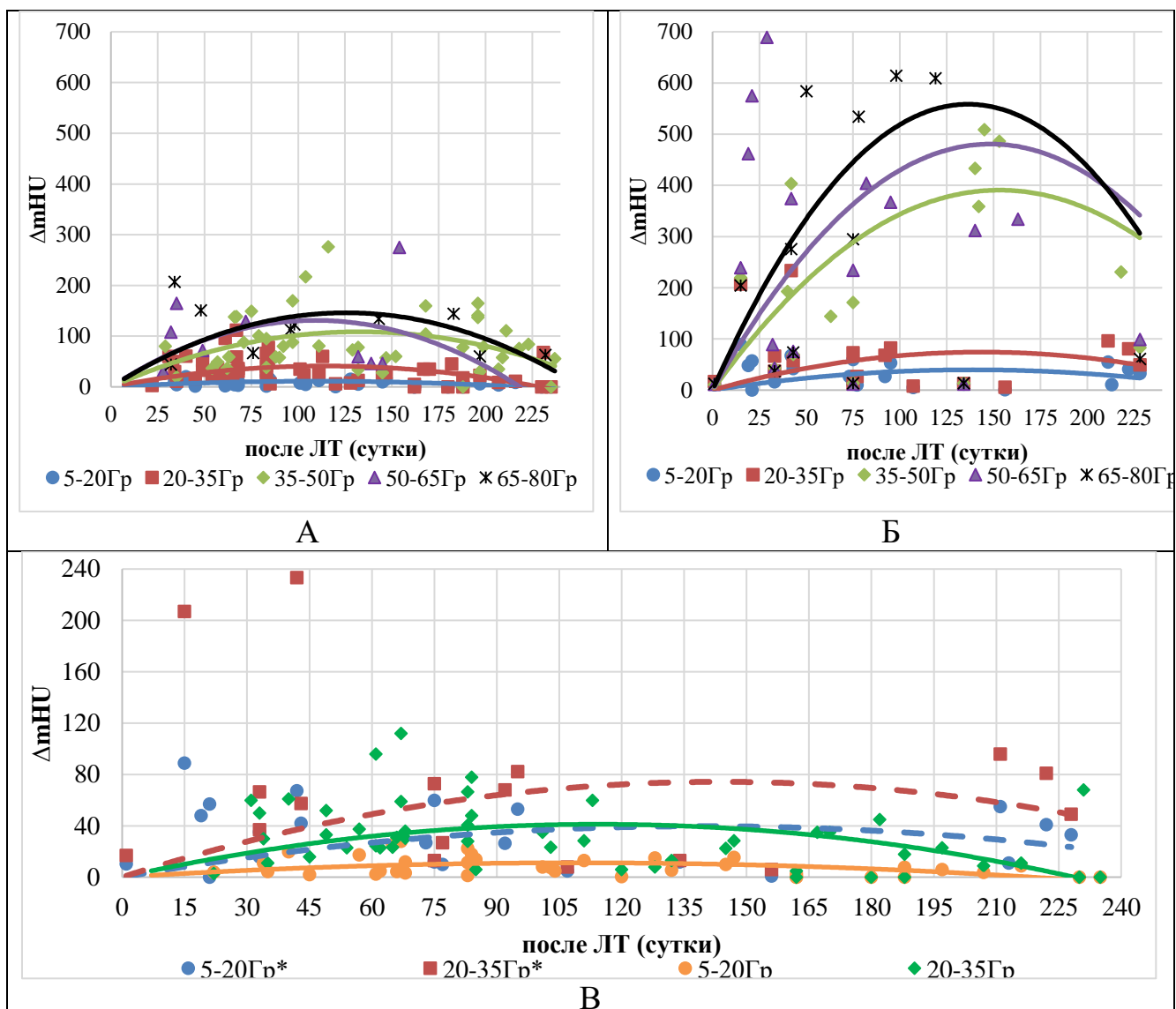


Рис. 20. Графическое представление зависимости величины изменений плотности (ΔmHU) от времени с момента окончания ЛТ (в сутках) у пациентов с обычной (А) и аномальной РЧ (Б).

Заданных диапазонов доз (5-20Гр – синие кружки и синяя линия; 20-35Гр – красные квадраты и красная линия; 35-50Гр – зеленые ромбы и зеленая линия; 50-65Гр – фиолетовые треугольники и фиолетовая линия; 65-80Гр – черные «*» и черная линия)

В - Графическое представление зависимости величины изменений плотности (ΔmHU) от времени с момента окончания ЛТ (в сутках) для диапазонов доз 5-20Гр и 20-35Гр.

Данные и линия экстраполяции для пациентов с обычной РЧ при дозе 5-20Гр (желтые кружки и желтая линия) и 20-35Гр (зеленые ромбы и зеленая линия). Данные и линия экстраполяции для пациентов с аномальной РЧ при дозе 5-20Гр (синие кружки и синяя пунктирная линия) и 20-35Гр (красные квадраты и красная пунктирная линия).

Подводя итог анализа временной динамики лучевого пульмонита, следует отметить, что полученные результаты сопоставимы с данными других авторов [56; 58; 61; 73; 75; 108; 110; 118], но в отличие от них наша методика количественного анализа была опробована на большем временном диапазоне – начиная от 1 суток после окончания ЛТ и с выявлением изменений на 15-21 сутки (против самого раннего в этих исследованиях на 54 сутки). Временная динамика лучевых повреждений легких по нашим данным, во-первых, процесс непрерывный во времени и приведенное деление его на интервалы (до 25 суток, 25-50 суток, 50-80 суток, 80-120 суток и далее 120 суток) является условным для переноса полученных данных в клиническую практику. Во-вторых, эта динамика у пациентов с аномальной РЧ в сравнении с остальными пациентами более выраженная в виде меньшего по продолжительности «латентного» периода (13-21 сутки), который требуется для достижения значений ΔmHU выше порога чувствительности метода количественного анализа. И в-третьих, для пациентов с аномальной РЧ также отмечаются более позднее наступление «пика» и, следовательно, более позднее (после 150 суток) и более медленное начало частичного регресса лучевого повреждения легких.

3.4. Сравнительный анализ объемов лучевых повреждений легочной ткани, выявляемых визуальным и количественным методами.

Для полного представления о возможностях нашей методики количественного анализа РКТ-данных выявлять изменения в легочной ткани, также следует сравнить величину объема лучевых повреждений, выявляемых нашей методикой и при классической визуальной оценке. Учитывая представленные выше данные в подглавах 3.2 и 3.3 о величине изменения плотности и её временной динамики лучевого повреждения в легочной ткани, для визуальной оценки объема лучевых повреждений были выбраны только исследования, выполненные в период с 25 по 120 суток. Были проанализированы данные 69 пациентов, выполненные в период с 28 по 116 суток после окончания ЛТ (80 исследований).

В качестве примера различий визуальной и количественной оценки объема повреждения рассмотрим РКТ-данные пациентки Г. 52 лет, получившей послеоперационную ЛТ на правую подмышечную область и грудную стенку в плане комбинированного лечения (кожесохраняющая мастэктомия с одновременной маммопластикой с последующей ЛТ) по поводу рака правой молочной железы (рис.21).

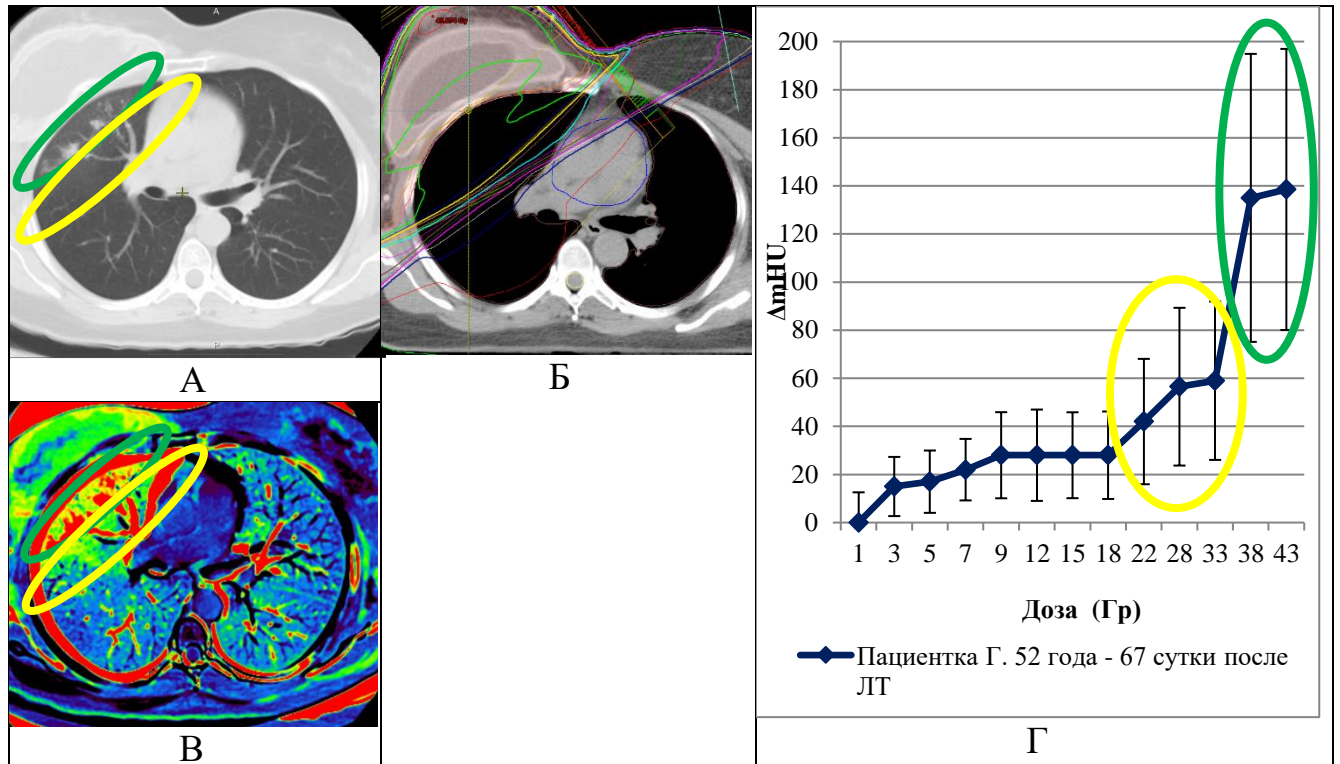


Рис. 21. А - РКТ грудной полости пациентки Г. 52 лет через 67 суток после окончания ЛТ в плане комбинированного лечения рака правой молочной железы. Б - план проведенной ЛТ пациентке Г. на область правой молочной железы и правую подмышечную область. Зеленая линия изодоза 40Гр, темно-синяя - 35Гр; бирюзовая – 20Гр. В - "Substraction" РКТ исследований в аксиальной плоскости этой же пациентки на этом же уровне на 67 суток после окончания ЛТ с цветовым картированием. Г - данные количественного анализа РКТ исследования этого же пациента на 67 суток после окончания ЛТ представленные в виде графика зависимости изменений плотности (ΔmHU) от величины дозы (в Гр) с планками погрешностей, соответствующих доверительным интервалам для каждого значения. Зеленым овал – область видимых лучевых повреждений легочной ткани. Желтый овал – зона «невидимых» лучевых повреждений легочной ткани, достоверно отличных по плотности от необлученных участков.

Зеленым и желтым маркерами отмечены зоны с «видимым» и «невидимым» лучевым повреждением легочной ткани. Данные области с учетом карт 3D-планирования ЛТ (рис.21Б) были облучены в дозе 35-45 Гр «видимые» и 19-35 Гр «невидимые» соответственно. Разница по величине изменения плотности между этими участками легких составила порядка 100НУ. При этом величина изменения плотности «невидимых» повреждений достигала 80-96НУ. Объем области лучевых повреждений легкого с учетом объема легочной ткани с «невидимым» повреждением увеличивается с 19,9% до 32,1% от объема легкого.

При визуальной оценке, чтобы увеличить точность измерения, использовалось не только стандартное легочное окно (W/L 1600/-600) (рис.22А), но и весь динамический диапазон яркости/контрастности изображений. Наиболее хорошо ранние лучевые повреждения в легких при визуальной оценке выявлялись в модификации окна с параметрами W/L 300/-800 (рис.22Б), которое позволяло более точно определять визуальные границы области повреждений. В начале работы, измерение величины объема повреждений легких при визуальном и количественном анализе осуществлялось с помощью внутреннего инструмента «Dicom Viewer» Видар «Ручное измерение объема». Затем, по мере развития программного комплекса «Dicom Viewer» Видар, при количественном расчете объема повреждения использовался автоматический инструмент подсчета объема по величине плотности («Матовое стекло»). Результаты по всем пациентам были получены в см³ (мл), но для сравнения между пациентами были переведены в «%» от объема легкого путем деления на весь объем легочной ткани соответствующего пациента.

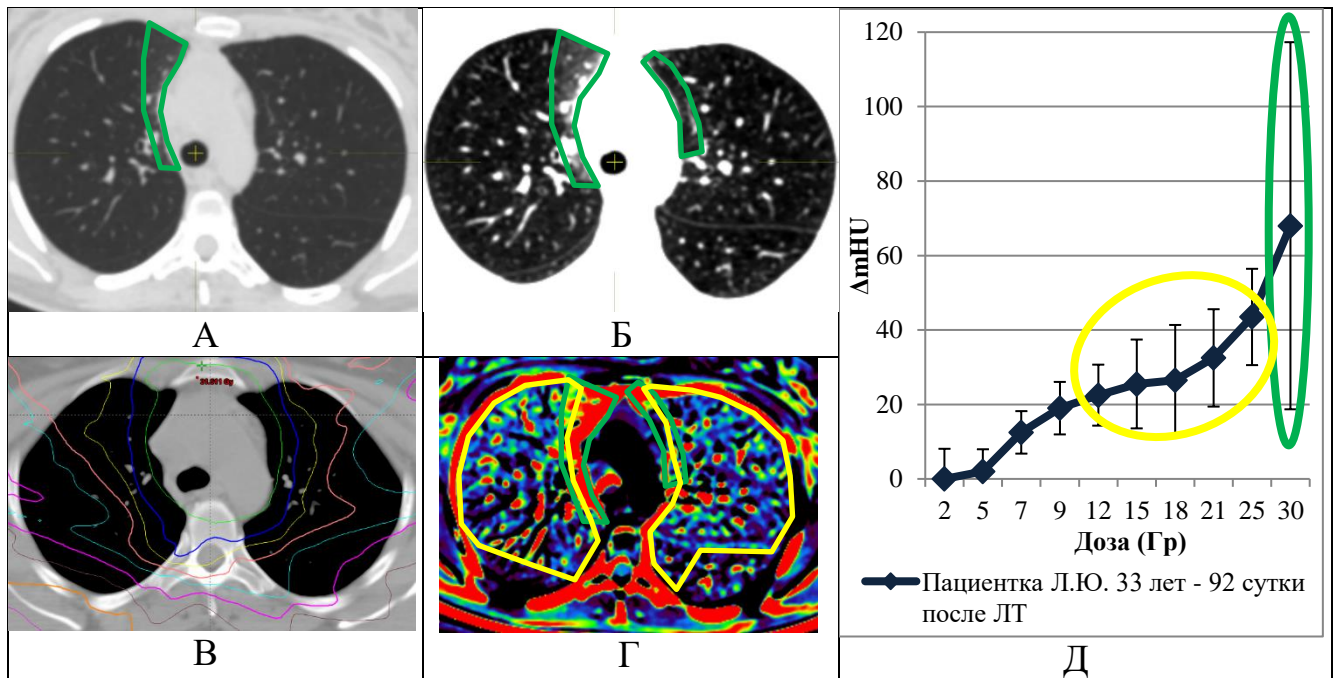


Рис.22. А,Б – РКТ органов грудной полости пациентки Л. 33 лет при нативном исследовании в аксиальной проекции в стандартном легочном окне (W/L1600/-600) и в модифицированном окне (W/L300/-800) соответственно. В – план проведенной ЛТ пациентке Л.Ю. 33 лет на средостение по поводу лимфомы Ходжкина с РОД 2Гр и СОД в легочной ткани до 27-32 Гр. Зеленая линия изодоз на плане соответствует дозе в 27Гр, синяя – 22Гр, бирюзовая – 13Гр и фиолетовая – 10Гр. Г - "Substraction" РКТ исследований в аксиальной плоскости этой же пациентки на этом же уровне после окончания ЛТ с цветовым картированием. Д - данные количественного анализа РКТ исследования этой пациентки после окончания ЛТ представленные в виде графика зависимости изменений плотности (ΔmHU) от величины дозы (в Гр) с планками погрешностей, соответствующих доверительным интервалам для каждого значения. Контрольное исследование выполнено на 92 сутки после окончания ЛТ. Изменения в легочной ткани определяются в передних парамедиастинальных отделах обоих легких, более выраженные справа. Зеленым оконтурена область видимых лучевых повреждений легочной ткани. Желтым оконтурена зона «невидимых» лучевых повреждений легочной ткани, достоверно отличных от необлученных участков.

У пациента М. 86 лет на 15 сутки после окончания ЛТ по поводу периферического рака левого легкого (РОД 3Гр, СОД 60Гр, 72Гр-экв.) визуальный объем пульмонита в левом легком равнялся 572 см^3 (27,1% объема левого легкого), а при количественном анализе – 1155 см^3 (54,7% от объема левого легкого). Помимо этого, у пациента визуально в правом легком определялись дискретные

изменения по типу фокусов слабоинтенсивного «матового стекла» в зоне низкодозного облучения, объемом до 255 см^3 (9,8% от объема правого легкого). При количественном анализе в правом легком было выявлено диффузное повышение плотности легочной ткани в областях, соответствующих дозам от 5-7Гр-экв. до 12-16 Гр-экв., объемом 873 см^3 (33,5% объема правого легкого). В итоге у пациента М., объём радиационного пульмонита в обоих легких при визуальном анализе составил 826 см^3 (17,5% объема обоих легких), а при количественном – 2028 см^3 (43,0% объема обоих легких), практически в 2,5 раза больше.

Аналогичные изменения визуально определялись на 19 и 21 сутки у пациентки Р. 58 лет и пациента Х. 67 лет соответственно в участках легких, облученных в дозе более 30Гр и более 20Гр соответственно. Объем этих визуально определяемых изменений составил 8,7% и 53,9% от объема облученного легкого соответственно. При этом количественный анализ лучевых повреждений дополнительно выявил изменения в участках легких, облученных в дозе от 10-13Гр и от 13-16Гр, объем которых составил 34,2% и 80,2% от объема облученного легкого соответственно, что в 3,9 и 1,5 раза больше.

В интервале с 28 по 50 сутки после окончания ЛТ визуально определяемый объем радиационного пульмонита у пациентов с СОД 27-52Гр составил в среднем $3,6 \pm 10,0\%$ в диапазоне от 0,7% до 22,0% от объема легкого, а по данным количественного анализа – $14,6 \pm 11,5\%$ в диапазоне от 3,2% до 28,4% от объема легкого. При СОД 56-84Гр-экв. визуально объем пульмонита составил в среднем $10,5 \pm 10,1\%$ в диапазоне от 3,6% до 35,1% от объема легкого, а количественно – $31,8 \pm 16,3\%$ в диапазоне от 10,9% до 65,4% от объема легкого, т.е. практически в 2-3 раза больше.

В интервале с 54 по 79 сутки после окончания ЛТ визуально выявлялись изменения в участках легких, облученных в дозе более 30Гр, средней величиной $5,7 \pm 5,9\%$ от объема легкого. Количественным анализом дополнительно выявлялись статистически значимые, визуально невидимые изменения в областях, облученных в дозе от 20Гр до 30Гр, величиной $10,4 \pm 12,9\%$ от объема.

В интервале с 82 по 113 сутки после окончания ЛТ визуальные изменения определялись в участках легких, получивших облучение в дозе более 30Гр, величиной $2,5 \pm 1,9\%$ в диапазоне от 1,0% до 6,7% от объема легкого. Количественный анализ выявил статистически значимые ΔNU в участках легких, облученных в дозе от 27-32Гр и более и объемом $8,6 \pm 15,9\%$ в диапазоне от 2,4% до 55,4% от объема легкого.

В интервале с 119 по 237 сутки после 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 30-35Гр. Вследствие этого объем изменений, визуально и количественно определяемых, совпал и составил при дозе более 30-35Гр в среднем $16,4 \pm 11,0\%$ в диапазоне от 3,3% до 31,1% от объема.

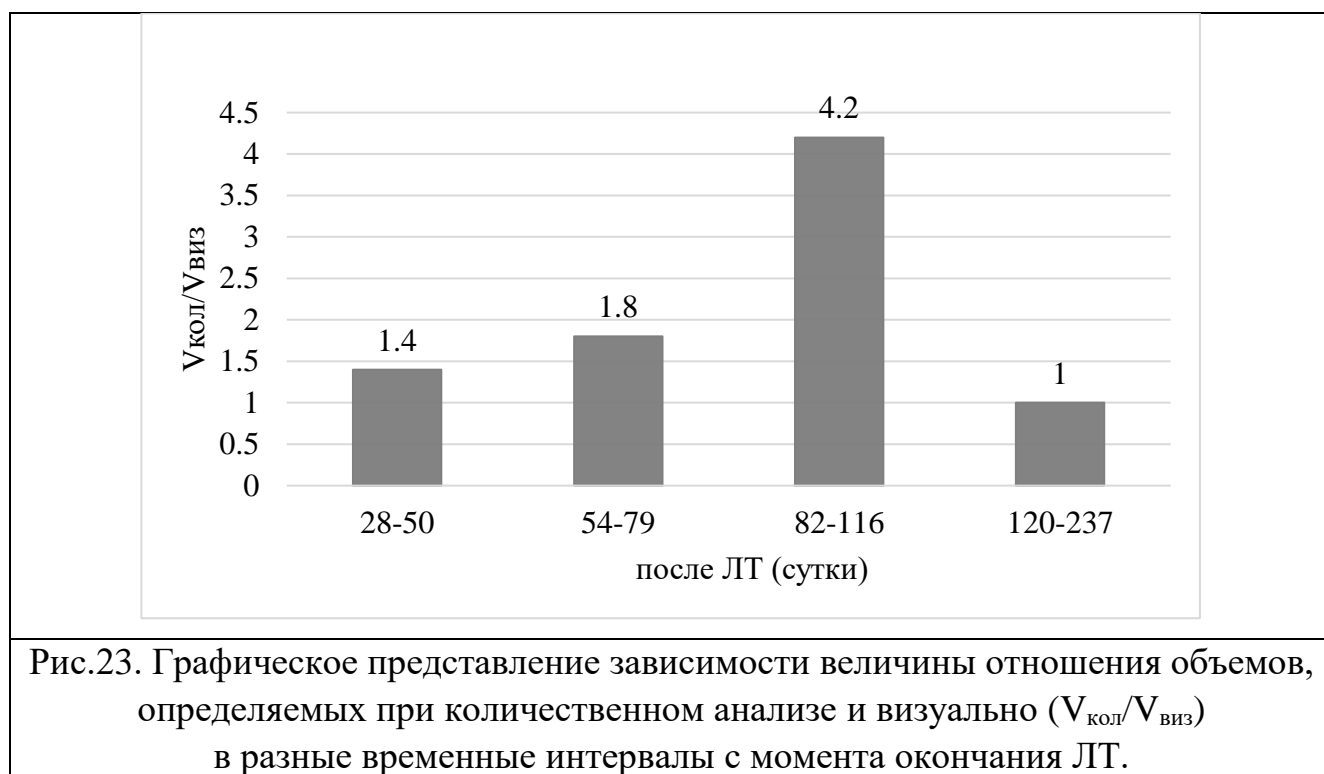
Для наглядности различий величин объемов лучевых повреждений легочной ткани, выявляемых при количественном и визуальном анализе РКТ-данных, в таблице 7 приведены статистические величины, характеризующие обе эти выборки.

Таблица 7.

Сравнение объемов изменений легочной ткани, полученных при количественном и визуальном анализе контрольных РКТ-данных 69 пациентов в период с 28 по 116 сутки после окончания ЛТ (80 исследований)

	($V_{\text{количественное}}$, %)	($V_{\text{визуальное}}$, %)	P-тест	Разность объемов ($\Sigma(V_{\text{кол}} - V_{\text{виз}})$, %)	Отношение объемов ($\Sigma(V_{\text{кол}}/V_{\text{виз}})$, %)
Среднее значение	20,9	8,7	0.038	12,2	3,5
Медиана	14,9	4,8	0.031	7,5	2,6
Стандартный разброс	15,9	8,9	-	-	-
Минимальное значение	2,4	0,7	-	0,2	1,1
Максимальное значение	65,4	35,1	-	51,8	10,2

Если суммировать объемы изменений, выявляемых при количественном и визуальном анализах, для каждого контрольного исследования, то разность между ними для всех пациентов $\Sigma(V_{\text{кол}} - V_{\text{виз}})$ составляет $12,2 \pm 12,0\%$, а отношение $\Sigma(V_{\text{кол}}/V_{\text{виз}})$ $3,5 \pm 2,4$ раз. Более наглядно величины $V_{\text{кол}}/V_{\text{виз}}$ проявляются при делении исследований на группы аналогично подглаве 3.3 (рис. 23):



Согласно этим данным, количественный метод позволяет выявить реальный объем легочной ткани с лучевыми повреждениями, который может 10-тикратно превышать объем определяемый визуально. Величина отношения объёмов ($V_{\text{кол}}/V_{\text{виз}}$) лучевого повреждения зависит от характеристик ЛТ и наличия у части пациентов аномальной радиочувствительности, а также нарастает с 25-50 суток к 80-120 суткам после окончания ЛТ с последующим частичным регрессом, зависящим от величины дозы в легочной ткани.

3.5. Математический анализ количественных данных динамики лучевых повреждений легочной ткани.

На основании данных о величине изменений плотности легочной ткани, объема этих изменений и временной их динамики, которые были получены

с использованием нашей методики количественного анализа, на следующем этапе исследования был выполнен поиск закономерностей развития повреждений с учетом временного и дозового факторов. Для этого полученные графики зависимости изменений плотности легочной ткани от дозы были подвергнуты математическому анализу. Анализ включал в себя интерполяцию имеющихся данных с построением соответствующих линий тренда для каждого из графиков с расчетом, определяющих их функциональных зависимостей. Учитывая результаты временной динамики изменений в легких, описанные в подглаве 3.3, из анализа были исключены исследования пациентов, выполнены ранее 25 и позднее 150 суток после окончания ЛТ. В результате в анализ было включены данные 48 пациентов, которым были выполнено 96 исследований с 28 по 147 сутки после окончания ЛТ.

На начальном этапе, выбор функции для построения линии тренда был ограничен линейной функцией вида $y=bx+c$ и полиномиальной функцией от одной переменной. При этом приоритет отдавался $c=0$ (прямая проходит через начало координат), если это значительно не сказывалось на коэффициенте аппроксимации (R^2). В результате для данной функции у включенных в анализ пациентов R^2 имел значения от 0,152 до 0,965 с медианой $0,701\pm 0,191$.

Далее, двигаясь от простого к сложному, была выбрана полиномиальная функция, ограниченная вторым порядком и имеющая вид $y= ax^2+bx+c$, где a , b , c – постоянные коэффициенты. При построении линий тренда по исходным данным приоритет также отдавался вариантам $c=0$, если это значительно не сказывалось на коэффициенте аппроксимации (R^2). В результате для данной функции R^2 имел значения от 0,467 до 0,985 с медианой $0,903\pm 0,128$. Эти данные свидетельствуют, что квадратичная функция более точно аппроксимирует зависимость выявленных изменений плотности легочной ткани от дозы, чем линейная функция.

Из полученных формул квадратичных функций, для всех включенных в анализ пациентов, программой были рассчитаны величины значения соответствующих коэффициентов («а», «b» и «с»), которые составили:

- ✓ «а» - от -0,046 до 0,146 с медианой $0,039 \pm 0,046$;
- ✓ «b» - от -4,091 до 7,154 с медианой $-0,079 \pm 1,890$;
- ✓ «с» - от -48,730 до 52,698 с медианой $12,712 \pm 32,703$.

Коэффициент «с» в данной квадратичной функции 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 исследования. Поэтому представим «с», как функции от изменения объема легких:

$$\Delta V = V_{\text{конт}} - V_{\text{исх}},$$

где $V_{\text{конт}}$ - это объем легкого при контрольном исследовании после ЛТ;

$V_{\text{исх}}$ - объем этого же легкого при исходном исследовании до ЛТ.

Для этого все полученные значения коэффициента «с» были соотнесены со значениями ΔV и представлены в графическом виде (рис.24). Получившиеся точки, вследствие своей неоднородности, были разбиты на группы в соответствии с временем после ЛТ, когда выполнялись контрольные исследования. Группы соответствуют аналогичным временным интервалам, на которые мы делили полученные данные при представлении временной динамики лучевых повреждений описанной выше.

Для выявления взаимосвязи коэффициента «с» с величиной изменения объема легочной ткани при разных исследованиях наиболее точно подошла аппроксимация с помощью линейной функции вида:

$$\langle\langle c \rangle\rangle = k(t) * \Delta V,$$

где $k(t)$ - коэффициент наклона кривой, меняющийся во времени;

ΔV – величина изменения объема легкого при контрольном исследовании после ЛТ по сравнению с исследованием до ЛТ.

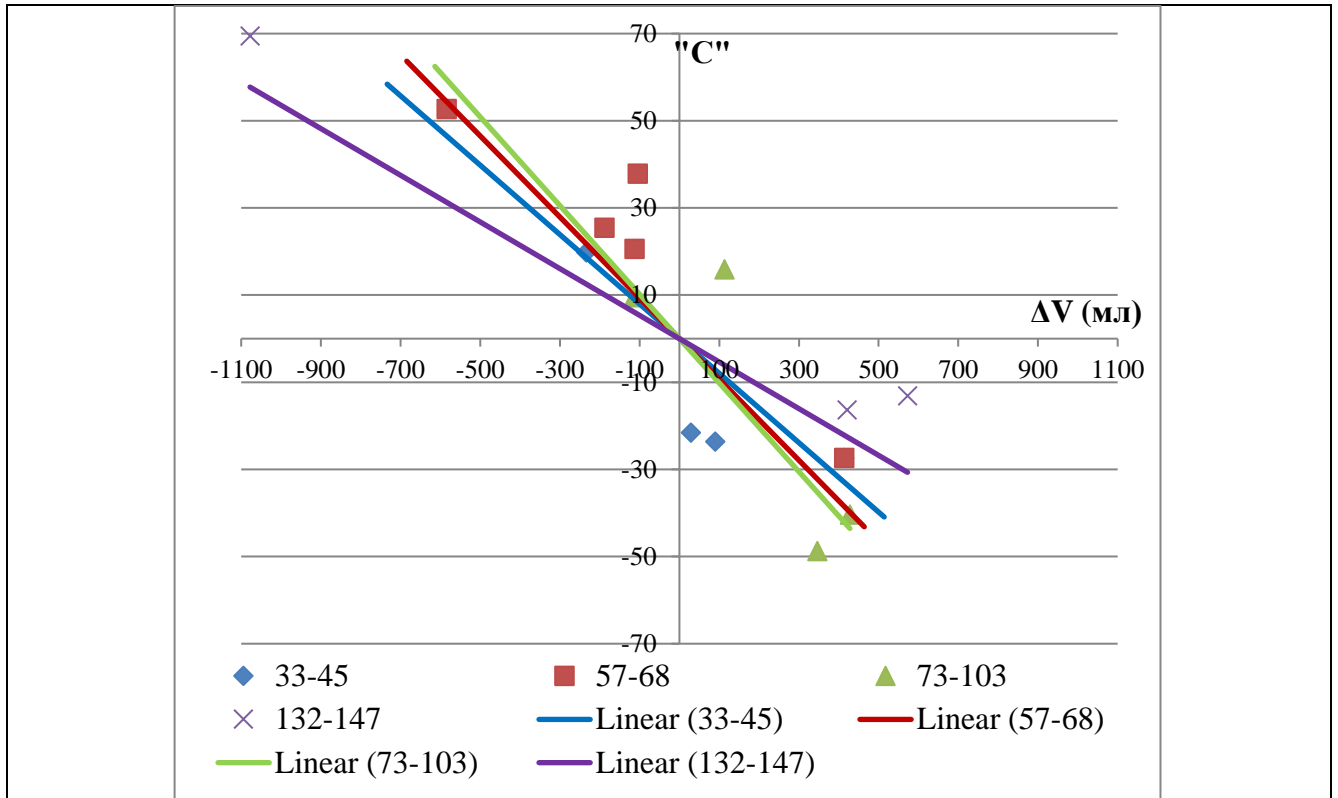


Рис. 24. Точечный график с линиями тренда для зависимости величины коэффициента «с» математической модели от величины изменения плотности (ΔV). Группы данных в зависимости от времени выполнения РКТ после окончания ЛТ (в сутках): 33-45 сутки (синий); 57-68 сутки (красный); 73-103сутки (зеленый) и 132-147 сутки (фиолетовый).

Для данной функции обязательным являлось прохождение через начало координат, так как при отсутствии изменения объема между исследованиями в норме не меняются и плотность легочной ткани. При этом для групп с временными интервалами 33-45, 57-68, 73-103 и 132-147 суток R^2 стабильно нарастал со значениями: 0,539, 0,702, 0,715 и 0,897 соответственно. Величина коэффициента $k(t)$ для этих же интервалов имела значения: -0,079, -0,093, -0,101 и -0,053 соответственно. Выявлено возрастание коэффициента $k(t)$ по абсолютной величине в первых трех группах с последующим снижением (после 120 суток от окончания ЛТ). Величина данного коэффициента свидетельствует об ожидаемой обратной зависимости величины изменения плотности от изменения объема легкого и наличия влияния на эту величину временной динамики развития лучевого повреждения.

Коэффициенты «а» и «b» в данной квадратичной функции математической модели характеризуют динамику лучевых повреждений легочной ткани в зависимости от дозы. Значения обоих коэффициентов для всех контрольных исследований показали их значительную вариабельность (медиана «а» $0,039 \pm 0,046$; медиана «b» $-0,079 \pm 1,890$). Для выявления закономерности мы первично провели разбивку данных на группы по срокам контрольного РКТ исследования, аналогично ранее использованному способу. Однако для выявления зависимостей этого оказалось недостаточно. Поэтому на следующем этапе, данные были разделены на группы в зависимости от наличия или отсутствия признаков аномальной радиочувствительности. Данные получившихся групп были представлены в зависимости от времени выполнения контрольных исследований (рис.25 и рис.26). При этом коэффициенты «а» и «b» для зависимостей изменения плотности легочной ткани от доз для исследований, выполненных позднее 120 суток после окончания ЛТ, асимптотически приближаются к оси t (времени). Для описания такой динамики требуется полином более высокого порядка, вследствие этого данные этих исследований были исключены из дальнейшего математического анализа. Для коэффициентов «а» и «b» в каждой из групп путем аппроксимация были рассчитаны квадратичные функции:

$$a(t) = k_1 t^2 + k_2 t + k_3,$$

$$b(t) = k_4 t^2 + k_5 t + k_6,$$

где k_1, k_2, k_3, k_4, k_5 и k_6 - условно постоянные коэффициенты.

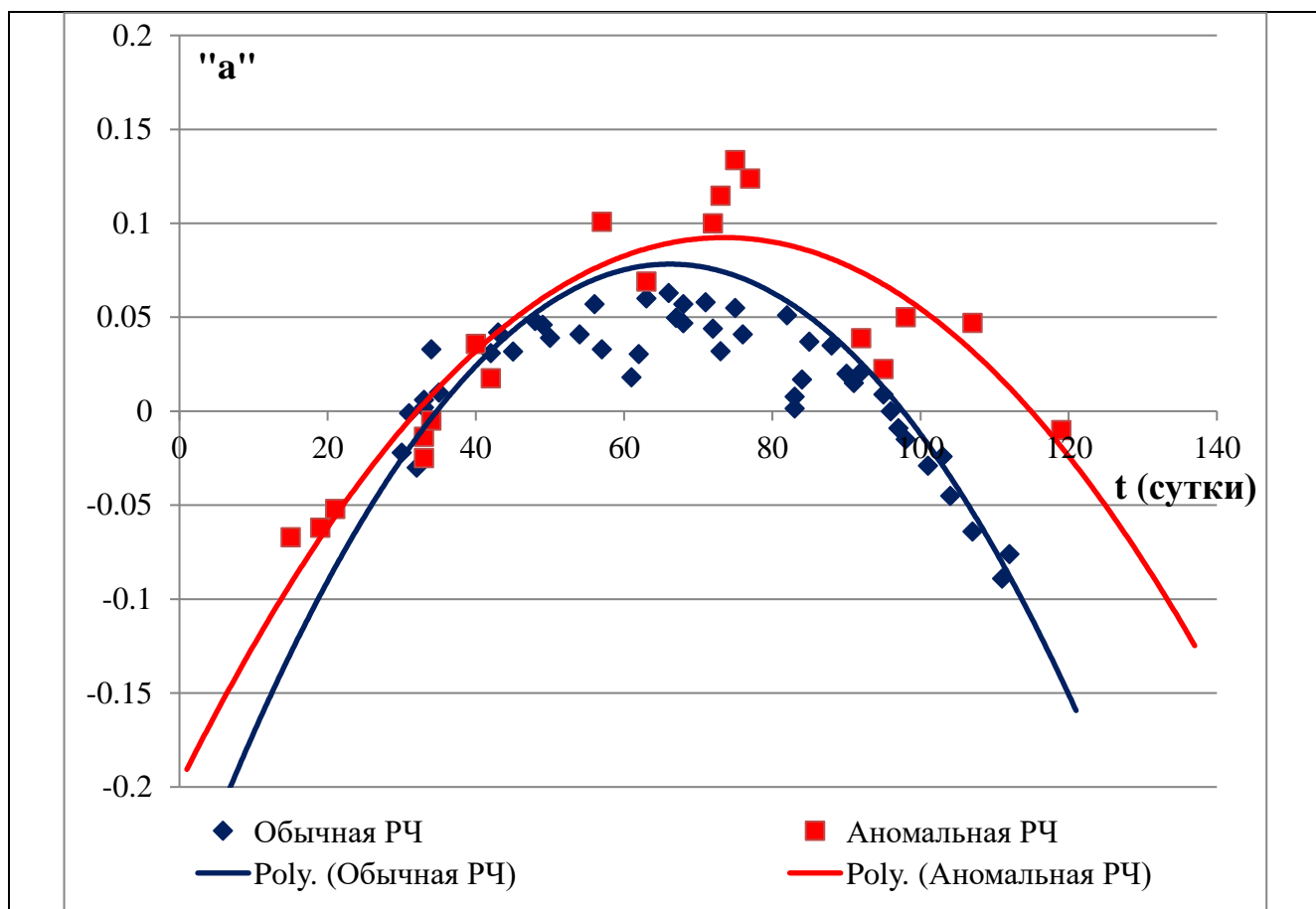


Рис. 25. Точечный график зависимости величины коэффициента «а» математической модели от времени после окончания ЛТ (в сутках), с построенными к ним линиями трендов. Синий график («Обычная РЧ») у пациентов с типичной реакцией легочной ткани на ЛТ, красный – у пациентов с аномальной радиочувствительностью («Аномальная РЧ»).

Набор коэффициентов k_{1-3} , отвечающие за динамику изменения $a(t)$, отличается для пациентов с разной радиочувствительностью:

- ✓ «Обычная РЧ» - -0,00007, 0,0090 и -0,219;
- ✓ «Аномальная РЧ» - -0,00004, 0,0063 и -0,171 соответственно.

Данные линий тренда коэффициента «а» на рис.25 свидетельствуют, что на степень тяжести лучевых повреждений легких влияет наличие у пациента аномальной радиочувствительности. Эти отличия интенсивно начинают проявляться с 60 суток после окончания ЛТ, а лучевое повреждение у таких пациентов регрессирует медленнее.

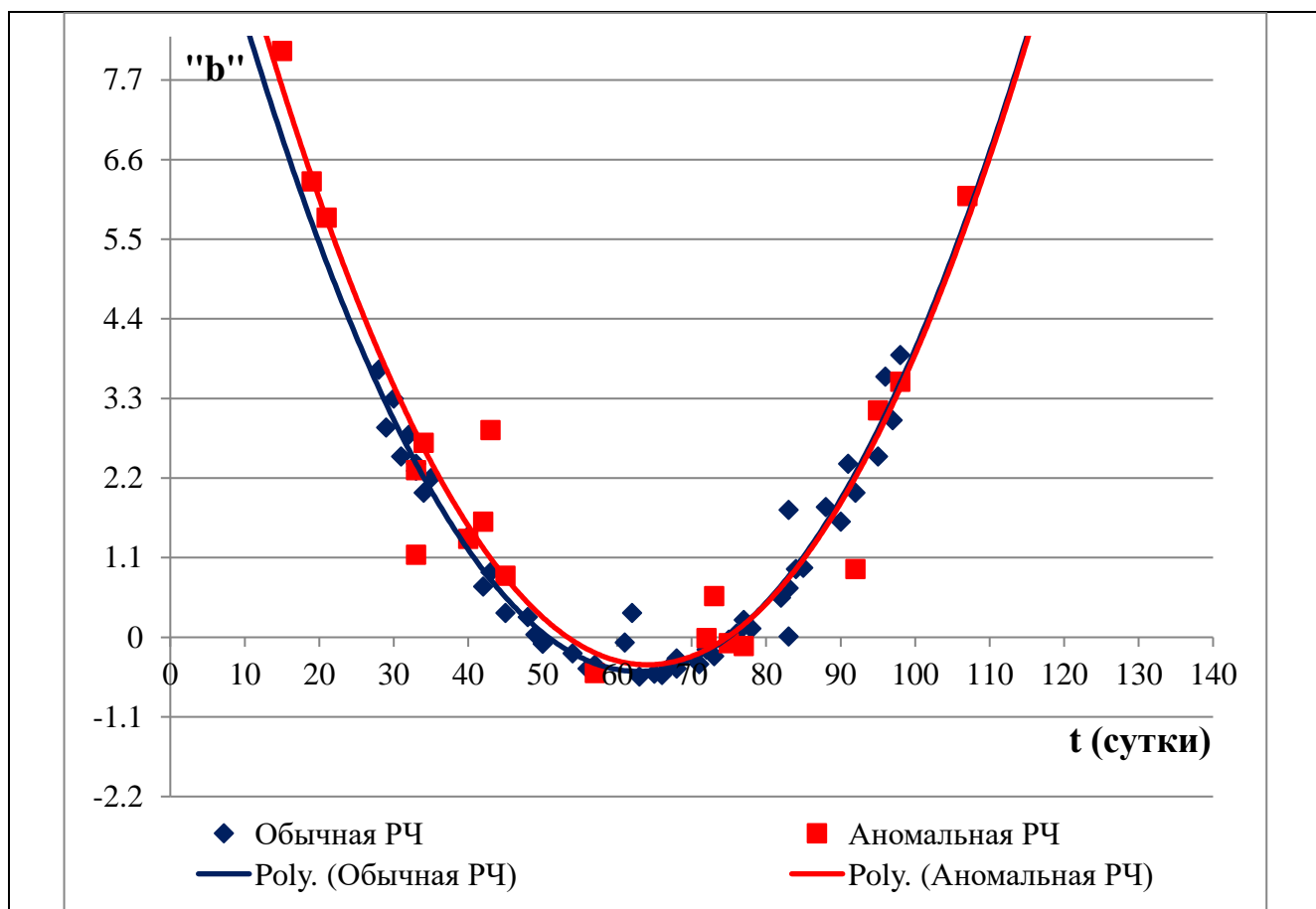


Рис. 26. Точечный график зависимости величины коэффициента «b» математической модели от времени после окончания ЛТ (в сутках), с построенными к ним линиями трендов. Синий график («Обычная РЧ») у пациентов с типичной реакцией легочной ткани на ЛТ, красный – у пациентов с аномальной радиочувствительностью («Аномальная РЧ»).

Набор коэффициентов k_{4-6} , отвечающие за динамику изменения $b(t)$, существенно не отличаются для выбранных групп и имеют соответствующие значения: 0,0033, -0,412 и 12,675. Графическое представление временной динамики коэффициента «b» на рис.26 существенно не отличается для выбранных групп пациентов, следовательно, не имеет связи с индивидуальными особенностями или особенностями ЛТ пациентов. Можно сделать предположение, что данный коэффициент характеризует динамику лучевого пульмонита, как единого для всех пациентов патоморфологического процесса.

В результате формула, выражающая динамику изменения плотности от дозы в разные временные интервалы после окончания ЛТ имеет вид:

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

где ΔNU - величина изменения плотности легочной ткани в участке легкого облученного в дозе D ;

$k(t)$ - коэффициент соотношения величины ΔNU от ΔV для участков легких с $D = 0 \text{ Гр}$, 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 суток после окончания ЛТ. Данных в нашей выборке для точного моделирования изменений в сроки от 1 до 30 суток после окончания ЛТ недостаточно. Динамика лучевого повреждения легочной ткани, начиная со сроков 110-120 сутки после окончания ЛТ, отличается от полученной модели, вероятно, вследствие иного патофизиологического процесса, и требует существенного усложнения данной формулы.

Данная квадратичная модель на n -сутки после окончания ЛТ с выше определенными коэффициентами для использования в клинической практике имеет вид для пациентов с обычной радиочувствительностью:

$$\Delta NU = (-0,00007 * n^2 + 0,0090 * n - 0,219) * D^2 + (0,0033 * n^2 - 0,412 * n + 12,675) * D + k(t) * \Delta V;$$

а для пациентов с аномальной радиочувствительностью формулой:

$$\Delta NU = (-0,00004 * n^2 + 0,0063 * n - 0,171) * D^2 + (0,0033 * n^2 - 0,412 * n + 12,675) * D + k(t) * \Delta V,$$

где ΔNU - величина изменения плотности легочной ткани в участке легкого облученного в дозе D ;

n - сутки после ЛТ, на которые был выполнено контрольное РКТ исследование;

$k(t)$ - коэффициент соотношения величины ΔNU от ΔV для участков легких с $D = 0 \text{ Гр}$, и зависящий от времени после окончания ЛТ ($k(t)$ при $n = 25-50$ сутки - $-0,079$; $50-80$ сутки - $-0,093$; $80-120$ сутки - $-0,101$);

ΔV - величина изменения объема легкого при контрольном исследовании в сравнении с исходным объемом до ЛТ (при разнице V менее 200 мл по абсолютной величине произведение $k(t) * \Delta V$ можно не учитывать).

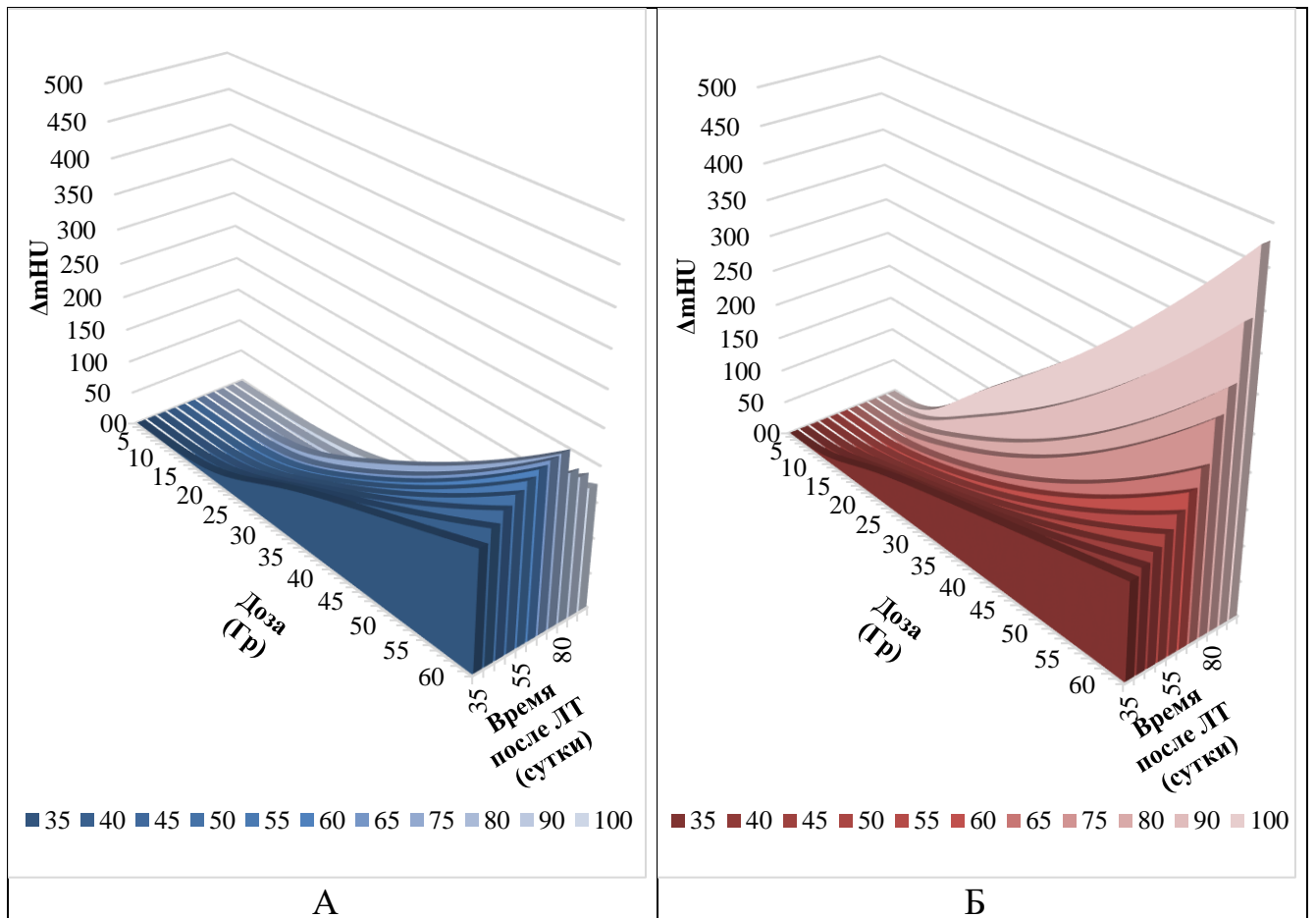


Рис. 27. А. - Графическое представление математической модели ранних лучевых повреждений легочной ткани, отражающий зависимость величины изменений плотности (ΔmHU) от дозы (в Гр) и от времени с момента окончания ЛТ (в сутках) для пациентов с обычной радиочувствительностью.
 Б - Графическое представление математической модели ранних лучевых повреждений легочной ткани, отражающий зависимость величины изменений плотности (ΔmHU) от дозы (в Гр) и от времени с момента окончания ЛТ (в сутках) для пациентов с аномальной радиочувствительностью.

Результаты математического моделирования ранних лучевых повреждений легких у пациентов с обычной радиочувствительностью (рис. 27А) и аномальной радиочувствительностью (рис. 27Б) представлены нами в графическом виде с непрерывной шкалой зависимости от дозы (от 0 до 60Гр) и дискретной шкалой (с шагом 5 суток) зависимости от времени с момента окончания ЛТ.

Полученная математическая модель показывает отличия во временной динамике и величине лучевого повреждения (по критерию плотности легочной ткани) у пациентов с обычной (синий график) и аномальной радиочувствительностью (красный график). Выявить аномальную

радиочувствительность у пациента можно при сопоставлении данных количественного анализа его контрольного РКТ исследования с полученной математической моделью в аналогичные сутки после окончания ЛТ. В результате, данная модель может быть использована для прогнозирования степени тяжести и динамики лучевых повреждений легочной ткани в диагностических (выбор оптимальных индивидуальных интервалов для РКТ контроля) и клинических (принятие решения о необходимости дополнительных лечебных мероприятий) целях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Задачей ЛТ у онкологических пациентов является эрадикация всех опухолевых клеток либо подавление их клоногенной способности [12]. При этом в зоне облучения как вокруг опухоли, так и по ходу пучков неизбежно оказываются здоровые органы и, в частности легкие, в которых развиваются лучевые повреждения. Клинико-рентгенологическая картина лучевого пневмонита значительно варьирует в зависимости от локализации и размеров опухоли, параметров ЛТ [121]. Все это указывает на необходимость раннего выявления лучевых повреждений легких и надежного прогнозирования степени их тяжести. Поэтому на смену визуальной оценке данных лучевых методов диагностики в настоящее время приходят количественные методы анализа с целью повышения качества диагностики лучевого пневмонита. Стандартной методики количественного анализа данных РКТ на настоящий момент не предложено, что делает разработку новых технических подходов к оценке изменений плотности легочной ткани, в качестве маркера лучевых повреждений, актуальным и перспективным направлением исследований.

Целью нашего исследования являлось совершенствование диагностики лучевых повреждений легких у онкологических пациентов на основе количественного анализа плотности легочной ткани по данным рентгеновской компьютерной томографии.

Нами были поставлены следующие задачи: разработать на основе данных (метода) рентгеновской компьютерной томографии новую методику количественной оценки изменения плотности легочной ткани, как маркера лучевых повреждений легких; определить по данным количественного анализа рентгеновских компьютерных томограмм зависимость изменения плотности легочной ткани от дозы излучения; изучить динамику лучевых повреждений легких по данным количественного анализа серийных рентгеновских компьютерных томограмм; провести сравнение результатов количественного и визуального анализа рентгеновских компьютерных томограмм при вычислении объема лучевого повреждения легких при лечении онкологических пациентов.

Для решения поставленных задач были использованы результаты динамического обследования 90 пациентов с опухолями торокальной локализации, которым была проведена ЛТ за период с 2014г. по 2021г. в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России. Среди них было 54 (60%) женщины и 36 (40%) мужчин в возрасте от 23 до 86 лет (средний возраст составил $51,9 \pm 15,6$ лет).

Диагнозы отобранных пациентов: рак легкого (25 пациентов – 28%), рак молочной железы (28 пациентов – 31%), лимфомы средостения (29 пациентов – 32%), злокачественные тимомы (8 пациентов – 9%).

До проведения ЛТ 77 пациентам (85,6%) было выполнено от 2 до 19 курсов ПХТ по стандартным схемам, соответствующим заболеваниям. По данным историй болезни легочной токсичности при проведении ПХТ у отобранных пациентов не выявлено. Средний интервал между окончанием ПХТ и началом проведения ЛТ составил 67 ± 39 дней. Минимальный интервал 11 дней, максимальный – 166 дня. Всем пациентам проводилась конформная ЛТ с 3D-планированием и ограничением СОД для критических органов по рекомендациям QANTEC [91]. Методика ЛТ определялась заболеванием пациента, его стадией и локализацией опухоли. Режим фракционирования 2-4Гр ежедневно, 5 фракций в неделю, СОД варьировала от 20 до 94Гр-экв.

Пациентам, в зависимости от заболевания и наличия клинических проявлений, выполнялись контрольные РКТ исследования через 1-237 суток после ЛТ (в среднем 109 ± 65 суток). Всего проанализировано 280 РКТ исследований.

На первом этапе исследования нами была разработана методика совмещения данных РКТ до и после ЛТ, а также 3D-планов ЛТ, что в дальнейшем позволило проводить измерения плотности легочной ткани в идентичных участках легких с заданными значениями изодоз. Участки легких, облученные в заведомо толерантных дозах (0-3Гр) [92], использовались в качестве контрольных. Для облегчения практического применения нашей методики, нами совместно с фирмой ПО ВИДАР (Москва, Россия), была разработана функция «Substraction» (Вычитание) для программы просмотра медицинский изображений «Dicom

Viewer», которая позволяет проводить непосредственное вычитание исходного исследования из контрольного с визуальным отображением величин изменения плотности во всем объеме легочной ткани, и возможностью перехода от серой шкалы к цветовому картированию. Полученные данные также представлялись в виде графиков зависимости медианы изменения плотности в единицах Хаунсфилда (ΔmHU) от полученной дозы облучения в Гр.

Разработанная новая методика количественного анализа изменений плотности легких по данным динамического РКТ [25], имеет следующие отличия от описанных в литературе [53; 55; 56; 75; 96; 108; 110; 118]:

- по способу получения данных о плотности легочной ткани: зональное определение плотности легочной ткани по всему объему легкого при каждом РКТ исследовании;
- по критериям оценки величины изменения плотности для каждой зоны каждого среза/объема: медиана изменения плотности в данном диапазоне доз более чувствительный и репрезентативный параметр в сравнении со средней плотностью, используемой другими авторами;
- по способу представления результатов: был разработан алгоритм сопоставления исследований одного пациента с непосредственным вычитанием исследований и цветовым картированием величины изменений плотности.

С помощью разработанной нами методики была рассчитана величина изменения плотности легочной ткани после ЛТ в зависимости от полученной дозы для всех 90 пациентов. По первичным результатам сравнительного количественного анализа плотности легочной ткани выявлено, что величина ΔmHU зависела только от СОД в легочной ткани и не зависела от РОД. Преимущественно имел место единый дозовый порог лучевого повреждения легочной ткани (20Гр) со статистически значимой медианой изменения плотности легочной ткани (ΔmHU), которая варьировала в диапазоне от $10 \pm 5HU$ до $42 \pm 26HU$ ($p=0,045$). Максимальная величина ΔmHU в легких достигала $932 \pm 208HU$ в участках легких, облученных в дозе 60-65Гр.

Далее мы разделили лучевые повреждения легких на ранние (до 120 суток – 87 исследований) и поздние (после 120 суток – 66 исследований). Также все пациенты были разделены на две группы по расположению облучаемого объема легкого: в 1-ой группе (n=50) облучаемый объем находился внутри или по наружной поверхности одного из легких; во 2-ой группе (n=40) облучаемый объем находился в парамедиастинальных участках легких. Для выделенных групп и для каждой нозологии были построены графики зависимости ΔmHU от дозы в легочной ткани, отдельно для ранних и поздних лучевых повреждений (рис.5). При изучении этих графиков очевидно, что для ранних и поздних лучевых повреждений легких, вид зависимости не отличается. При этом выявляется уменьшение величин ΔmHU_{max} поздних лучевых повреждений в сравнении с ранними повреждениями. Таким образом, значимых различий в величине и динамике лучевых повреждений, в зависимости от локализации облученных отделов легких, не выявлено. Обобщенная закономерность ΔmHU_{max} от СОД для ранних и поздних лучевых повреждений показывает сочетание уменьшения величины ΔmHU_{max} и «сдвига» графика поздних лучевых повреждений вправо и вниз. Расхождение графиков начинается с дозы в 35Гр.

Представленные выше данные описывают зависимость $\Delta mHU/СОД$ в группе из 72 пациентов с нормальной радиочувствительностью. Однако, в обеих группах выявлены 18 пациентов, у которых отмечались величины ΔmHU значительно отличающиеся от остальных пациентов, что может указывать на их аномальную радиочувствительность. Достоверные ΔmHU в ранний период для этих пациентов варьировали от 367HU до 932HU (с медианой $609 \pm 171HU$, $p=0,031$), а в поздний - от 312HU до 814HU (с медианой $486 \pm 183HU$, $p=0,029$). У 6 из этих пациентов имел место короткий перерыв между окончанием ПХТ и началом проведения ЛТ, (12-26 суток, медиана $17 \pm 5,2$ суток), что может явиться потенцирующим фактором развития более выраженного раннего лучевого повреждения. Поздние повреждения легких были выявлены у 9 из пациентов этой группы в виде наибольших значения величины ΔmHU и составляли от 312HU до 814HU (медиана $486 \pm 183HU$, $p=0,039$). Величина Sd для них: от 116HU до 253HU

(медиана $211 \pm 46 \text{HU}$, $p=0,020$). Наши данные, о разных сроках выявления медианы изменений плотности $\Delta m \text{HU}$ и нарастания величины разброса значений Sd , позволяют предположить, что может происходить «сокрытие» изменений в областях ниже порога толерантности для легочной ткани (20Gr) в процессе статистической обработки программой по нашей методике.

В поиске факторов, указывающих на эту особенность пациентов, были проверены пол, возраст, сопутствующие заболевания и проведенная ранее ПХТ. Связи с возрастом не наблюдалось. Связь с полом статистически не значима ($p=0,086$). Сопутствующие заболевания имелись только у 8 пациентов и были обусловлены их возрастом. ПХТ до ЛТ проводилась одинаковому количеству пациентов с аномальной и обычной радиочувствительностью. При поиске предикторов аномальной радиочувствительности у этих пациентов выявлена повышенная исходная плотность легочной ткани (медиана $849 \pm 12 \text{HU}$), в то время как у остальных пациентов - медиана $882 \pm 12 \text{HU}$. Для подтверждения этой гипотезы для всех обследованных пациентов величина изменения плотности, в анализированных участках легких, была разделена на величину исходной плотности в данном участке легкого. Однако, сравнить получившиеся данные в таком представлении было затруднительно, поэтому результат деления был умножен на "-1000". В результате ранее определенные величины изменения плотности легочной ткани были умножены на получившийся индивидуальный коэффициент:

$$K_{\text{инд}} = (-1000) / \text{HU}_{\text{исх}},$$

где $\text{HU}_{\text{исх}}$ - величина значения плотности для данного участка легочной ткани до ЛТ.

С помощью этого $K_{\text{инд}}$ для каждого пациента были получены новые наборы данных, которые были представлены в виде новых графиков зависимости изменения плотности в легочной ткани от дозы. У пациентов с обычной радиочувствительностью оба графика параллельны (рис. 8А). У пациентов с аномальной радиочувствительностью, в области достоверных изменений отмечалось большее расхождение этих графиков (рис.8Б), что согласуется

с данными Defraene G. et. al. [56; 57]. Частота аномальной радиочувствительности легочной ткани у обследованных пациентов составила 20,0%, что сопоставимо с литературными данными [63; 70]. Следовательно, выявленная связь изменения плотности легочной ткани с исходной величиной плотности также может быть проявлением генетически обусловленной аномальной радиочувствительностью этих пациентов.

Из вышесказанного следует, что во-первых, отсутствует связь величины РОД с ΔmHU в легочной ткани. Во-вторых, не выявлена зависимость величины ΔmHU от облучения различных участков легких. Это противоречит данным [132], о повышенном риске пневмонита при облучении средних, нижних или центральных отделов легких по сравнению с верхними или периферическими отделами. При этом, в данный метаанализ были включены исследования только с качественной оценкой клинических проявлений пневмонита, тяжесть которого может быть обусловлена одновременным облучением сердца при центральном раке легкого [46; 47]. В-третьих, величина ΔmHU в легочной ткани зависит от величины СОД, но величина этой зависимости индивидуальна и обусловлена вариабельностью радиочувствительности онкологических пациентов.

Третьей задачей нашей работы было изучение временной динамики величины измерения медианы плотности ΔmHU , как количественного маркера лучевого повреждения легочной ткани. Средний период наблюдения пациентов после ЛТ составил в нашем исследовании $108,6 \pm 64,5$ суток, диапазон 1-237 суток.

В интервале с 1 по 23 сутки после окончания ЛТ контрольные РКТ были выполнены у 9 пациентов. Из них только у троих пациентов с раком легкого (СОД 72Гр-экв., 56Гр и 70Гр), которым РКТ исследования выполнялись на 15, 19 и 21 сутки после ЛТ, визуально определялись изменения по типу «матового стекла» (увеличение плотности на 85-180HU) в участках легких, облученных в дозе от 25-30Гр и более. Количественный анализ дополнительно выявил статистически значимые ΔmHU от $54 \pm 19HU$ ($p=0,038$) в областях, облученных в дозе начиная с 5-7Гр-экв., 10-13Гр и 13-16Гр соответственно. У остальных 6 пациентов (ЛТ с РОД 2Гр и СОД от 46Гр до 66Гр) которым первые

контрольные РКТ исследования после ЛТ выполнялись на 1, 7, 19, 21, 22 и 23 сутки, ни визуальный, ни количественный анализ достоверных изменений в легочной ткани не выявили. На основании этого можно утверждать, что при терапевтическом локальном облучении легких в дозах, превышающих их толерантность, латентный период пульмонита как по рентгенологическим, так и по клиническим данным не менее двух-трех недель после окончания ЛТ.

При количественном анализе РКТ исследований 25 пациентов, выполненных в интервале с 28 по 50 сутки после окончания ЛТ, у 14 человек, получавших ЛТ СОД от 27Гр до 52Гр, было выявлено наличие статистически значимых ΔmHU в участках легких, облученных в дозе от 22-27Гр, величиной от $17 \pm 12,5HU$ до $61 \pm 25HU$ (медиана $25 \pm 19HU$ ($p=0,039$)), которые не определялись визуально. У остальных 11 пациентов (ЛТ с СОД 56Гр-84Гр-экв) изменения плотности были более выраженными: от $23 \pm 8HU$ до $404 \pm 232HU$. В результате количественный анализ контрольных РКТ исследований в этот период после окончания ЛТ позволил выявить невидимые глазом изменения в легочной ткани и оценить дальнейшую динамику лучевого пульмонита.

В интервале с 54 по 79 сутки после окончания ЛТ контрольные РКТ исследования выполнены 26 пациентам. У 5 пациентов уже имелись ранее выполненные РКТ (с 31 по 42 сутки после ЛТ), в сравнении с которыми количественный анализ выявил статистически значимую динамику ΔmHU , выраженность которой зависела от характеристик проведенной ЛТ. У остальных 21 пациента контрольное РКТ исследование было выполнено впервые. Визуально выявлялись изменения плотности в участках легких, облученных в дозе более 30Гр. Количественным анализом дополнительно выявлялись статистически значимые, но визуально невидимые ΔmHU ($39 \pm 35HU$, $p=0,042$) в областях легких, облученных в дозе от 20Гр до 30Гр. При аномальной радиочувствительности у пациентов изменения плотности легких отмечены и при меньших СОД. По данным количественного метода оценки плотности легочной ткани в этот период можно оценить пройден ли «пик» лучевого поражения легких.

В интервале с 82 по 113 сутки после окончания ЛТ контрольные РКТ исследования были выполнены 29 пациентам. У двоих пациентов изменения отсутствовали. У 27 пациентов были выявлены статистически значимые ΔmHU в участках легких, облученных в дозе от 27-32Гр и более, величиной от $57 \pm 28 HU$ ($p=0,045$). При этом у 12 пациентов имелись ранее выполненные контрольные РКТ исследования, на основе которых количественный анализ выявил регресс имевшихся изменений плотности легочной ткани в диапазоне 20-30Гр.

В интервале с 119 до 237 сутки после ЛТ контрольные РКТ исследования были выполнены 63 пациентам. При этом 37 из них визуально и при количественном анализе выявился полный регресс изменений плотности легочной ткани, облученной в дозе менее 30-35Гр. Статистически значимые ΔmHU сохранялись только в участках легких, облученных в дозе более 30-35Гр, что можно расценивать как необратимый постлучевой пневмофиброз.

Обобщенная закономерность распределения ΔmHU от времени с окончания ЛТ для пациентов с обычной и аномальной радиочувствительностью имела одинаковую динамику в виде постепенного нарастания величины ΔmHU до пиковых значений и наступающим после этого их постепенным уменьшением (рис. 21). Пик для пациентов с обычной радиочувствительностью располагается в диапазоне от 113 до 132 суток, для пациентов с аномальной радиочувствительностью – от 138 до 154 суток.

Подводя итог изучению временной динамики лучевого пульмонита, следует отметить, что полученные результаты сопоставимы с данными других авторов [56; 58; 61; 73; 75; 108; 110; 118], но, в отличии от них, наша методика количественного анализа позволила выявить временную динамику изменений плотности в легких в наиболее ранние сроки – начиная с 15-21 сутки после окончания ЛТ (против самого раннего выполнения контрольного исследования на 54 сутки в выше указанных работах). Временная динамика лучевых повреждений легких - это непрерывный единый процесс, а его деление на интервалы (до 25 суток, 25-50 суток, 50-80 суток, 80-120 суток и далее 120 суток) является условным для переноса полученных данных в клиническую практику.

У пациентов с аномальной радиочувствительностью временная динамика имеет меньшую величину продолжительности «латентного» периода (13-21 сутки), необходимого для достижения значений ΔmHU выше порога чувствительности при количественном анализе. Также для данной группы пациентов отмечено более позднее наступление «пика» (после 150 суток) и более медленное начало регресса лучевых повреждений легких.

Четвертой задачей нашей работы было сравнение величин объемов лучевых повреждений, выявляемых с помощью разработанной нами методики количественного анализа с визуальной оценкой в «%» от объема легких. Учитывая представленные выше данные, для сравнения объемов лучевых повреждений были выбраны только исследования, выполненные в период с 28 по 116 сутки после окончания ЛТ (80 исследований у 69 пациентов). Обобщенные данные по объемам лучевых повреждений легких, выявляемых при количественном анализе, составили в среднем $20,9 \pm 15,9\%$ (от 2,4% до 80,2%), в то время как при визуальном анализе - $8,7 \pm 8,9\%$ (от 0,7% до 53,9%) ($p = 0,031$).

Были также проведены сравнения объемов выявленных изменений при количественном и визуальном анализе для каждого из контрольных исследований. Отношение ($V_{\text{кол}}/V_{\text{виз}}$) составило в среднем $3,5 \pm 2,5$ раз (от 1,1 до 10,2 раза). Более наглядно динамика величины $V_{\text{кол}}/V_{\text{виз}}$ проявлялась при делении исследований на группы по временным интервалам:

- с 28 по 50 сутки после окончания ЛТ - $1,4 \pm 3,1$;
- с 54 по 79 сутки - $1,8 \pm 2,6$;
- с 82 по 116 сутки - $4,2 \pm 2,2$;
- с 120 по 237 сутки - $1,0 \pm 0,2$.

Таким образом, было установлено, что количественный метод позволил выявить реальный объем лучевого повреждения легочной ткани, который в 2-6 раз превышал объем повреждения, определяемый визуально. Величина отношения объёмов ($V_{\text{кол}}/V_{\text{виз}}$) лучевого повреждения зависела от характеристик ЛТ и наличия у части пациентов аномальной радиочувствительности.

На основании полученных при количественном анализе данных о величине изменений плотности легочной ткани, объемах этих изменений и временной их динамики, был выполнен поиск закономерностей развития повреждений легочной ткани от временного и дозового факторов. Для математического анализа были выбраны исследования пациентов, выполненные не ранее 25 и не позднее 150 суток после окончания ЛТ.

Выбрана полиномиальная функция второго порядка (квадратичная функция) вида:

$$y = ax^2 + bx + k(t) * (V_{\text{конт}} - V_{\text{исх}}),$$

где $k(t)$ - коэффициент наклона кривой для разных временных групп, меняющийся во времени ($k(t)$ в период 28-50 сутки – -0,079; 54-79 сутки – -0,093; 82-113 сутки – -0,101; 119-147 сутки – -0,053).

$V_{\text{конт}}$ - это объем легкого при контрольном исследовании после ЛТ;

$V_{\text{исх}}$ – исходный объем этого же легкого.

Коэффициенты «а» и «b» характеризует динамику лучевых повреждений легочной ткани в зависимости от дозы и изменяются с течением времени после окончания ЛТ. Для выявления закономерности данные были разделены на группы в зависимости от наличия или отсутствия признаков аномальной радиочувствительности. Для коэффициентов «а» и «b» в каждой из групп путем аппроксимации были рассчитаны квадратичные функции, имеющие вид:

$$a(t) = k_1 t^2 + k_2 t + k_3,$$

$$b(t) = k_4 t^2 + k_5 t + k_6,$$

где k_1, k_2, k_3, k_4, k_5 и k_6 - коэффициенты, определяющие ход кривой.

Набор коэффициентов k_{1-3} , отвечающих за динамику изменения $a(t)$, отличался для пациентов с разной радиочувствительностью: для обычной радиочувствительности $k_1 = -0,00007$, $k_2 = 0,0090$, $k_3 = -0,219$; для аномальной радиочувствительности $k_1 = -0,00004$, $k_2 = 0,0063$ и $k_3 = -0,171$.

Набор коэффициентов k_{4-6} , отвечающих за динамику изменения $b(t)$, существенно не отличался для выбранных групп и имел значения:

$k_4 = 0,0033$, $k_5 = -0,412$ и $k_6 = 12,675$, что указывает на отсутствие связи с индивидуальной радиочувствительностью пациентов.

В результате в общий вид формулы, отражающей динамику изменения плотности от дозы в разные временные интервалы после окончания ЛТ, имел вид:

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

где ΔNU - величина изменения плотности легочной ткани в участке легкого облученного в дозе D ;

$k(t)$ - коэффициент соотношения величины ΔNU от ΔV для участков легких с $D = 0$ 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 в интервале от 35 до 100 суток после окончания ЛТ. Динамика лучевого повреждения легочной ткани, начиная со 110-120 суток после окончания ЛТ, отличалась от полученной модели вследствие иного патогенеза ΔmNU (трансформация пневмонита в пневмофиброз).

Для использования в клинической практике данная модель с определенными коэффициентами на n -сутки после окончания ЛТ имеет вид для пациентов с обычной радиочувствительностью:

$$\Delta NU = (-0,00007 * n^2 + 0,0090 * n - 0,219) * D^2 + (0,0033 * n^2 - 0,412 * n + 12,675) * D + k(t) * \Delta V;$$

а для пациентов с аномальной радиочувствительностью:

$$\Delta NU = (-0,00004 * n^2 + 0,0063 * n - 0,171) * D^2 + (0,0033 * n^2 - 0,412 * n + 12,675) * D + k(t) * \Delta V,$$

где ΔNU - величина изменения плотности легочной ткани в участке легкого облученного в дозе D ;

n - сутки после ЛТ, на которые был выполнено контрольное РКТ исследование;

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

ΔV - величина изменения V легкого при контрольном исследовании в сравнении с исходным объемом до ЛТ (при разнице $V < 200$ мл произведение $k(t) * \Delta V$ можно не учитывать).

Математическая модель, полученная в нашем исследовании (рис.27), наглядно демонстрирует отличия, как во временной динамике лучевого повреждения легких, так и в величине этого повреждения у пациентов с обычной и аномальной радиочувствительностью. Поэтому модель может использоваться для прогнозирования степени тяжести и динамики лучевых повреждений легочной ткани в диагностических и клинических целях.

Итак, в результате проведенных исследований установлено, что разработанная нами новая методика количественного анализа данных рентгеновской компьютерной томографии, выполненной в динамике, является высокоинформативным методом диагностики ранних минимальных по величине и объему лучевых повреждений лёгких при сроках от 15-30 до 120 суток после окончания ЛТ.

ВЫВОДЫ.

1. Разработана новая методика количественной оценки изменений плотности легочной ткани, как показателя лучевого повреждения легкого, отличающаяся от ранее существующих за счёт использования величины медианы изменения их плотности и объемного количественного анализа этой величины. Результаты могут быть представлены как в виде графиков зависимости, так и в виде цветowych карт с сохранением анатомических ориентиров, что облегчает их использование в клинической практике. Количественные показатели лучевого повреждения лёгочной ткани имеют линейно-квадратичную зависимость от дозы и времени с момента окончания лечения. На основе этих данных разработана математическая модель прогноза динамики повреждений легких после лучевой терапии.

2. Величина изменения плотности легочной ткани зависит от величины полученной дозы с порогом у большинства пациентов (80%) от 20Гр. При этом, по данным количественного анализа в 20% случаев выявлены изменения в легочной ткани, облученной в дозах, меньше 20Гр, что указывает на их аномальную радиочувствительность, генез которой требует дополнительных исследований (радиобиологических и генетических). Потенциальным предиктором этого, скорее всего, является величина медианы исходной плотности легочной ткани у данных пациентов ($849 \pm 12 \text{ НУ}$ против $882 \pm 12 \text{ НУ}$ у остальных пациентов).

3. Количественный метод анализа лучевых повреждений легких после окончания лечения позволяет, при латентном периоде на 15-30 сутки, выявить временную динамику. На 30-50 сутки у всех исследованных пациентов отмечены проявления ранних лучевых повреждений легких в виде нарастания по объему и интенсивности этих изменений. На 50-80 сутки формируются реальные признаки лучевого пульмонита в виде видимых (при дозе более 30Гр) и невидимых (в дозе 20-30Гр) глазом изменений. На 80-120 сутки начинается регресс пульмонита. Со 120 суток и далее количественный метод анализа РКТ-данных не дает дополнительной информации в сравнении с визуальной оценкой изображения.

4. Количественный анализ РКТ исследований способствует определению реального объема легочной ткани с лучевыми повреждениями, который более чем в 4 раза может превышать объем, определяемый визуально. Величина объёма лучевого повреждения зависит от характеристик ЛТ (СОД) и наличия у пациентов аномальной радиочувствительности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. Рентгеновская компьютерная томография органов грудной полости является важным компонентом программы диспансерного наблюдения онкологических пациентов и в обязательном порядке должна выполняться с применением количественного анализа до и после лучевого лечения опухолей торакальной локализации. Данные о легочной плотности до начала лучевого лечения позволят заподозрить у пациента наличие аномальной радиочувствительности, что целесообразно учитывать при планировании лучевой терапии. Данные рентгеновской компьютерной томографии грудной полости, выполненной в сроки от 30 до 120 суток после окончания лучевого лечения, в сочетании с количественным анализом изображений позволят диагностировать развитие, объем и динамику лучевых повреждений легких.

2. Первое контрольное РКТ исследование грудной клетки в сочетании с количественным анализом для диагностики ранних проявлений лучевых повреждений легких, таких как пульмонит, лимфоцитарный альвеолит, облитерирующий бронхиолит, целесообразно выполнять у пациентам с низким риском клинически значимого пневмонита не ранее 30 и не позднее 60 суток после окончания лучевого лечения, а пациентам с высоким риском клинически значимого пневмонита (одновременная химиолучевая терапия, близкие к предельно допустимым дозиметрические показатели облучения легких MLD, V20, высокая исходная плотность легких) – на 15-20 сутки после завершения лучевой терапии.

3. У пациентов с низким риском клинически значимого пневмонита второе контрольное РКТ исследование в сочетании с количественным анализом изображений должно быть выполнено при появлении первых признаков пульмонита, а при их отсутствии - не позднее 90 суток после окончания лучевого лечения. Пациентам с высоким риском клинически значимого пневмонита второе контрольное РКТ исследование в сочетании с количественным анализом плотности легочной ткани также необходимо выполнить, независимо от сроков окончания облучения, при появлении первых симптомов пульмонита, а при их отсутствии -

не позднее 60 суток после окончания облучения с целью контроля динамики ранее выявленных лучевых повреждений легких, диагностики их субклинических лучевых повреждений и определения истинного объема этих повреждений.

4. Последующие (после 120 суток) контрольные РКТ исследования проводятся в утвержденные стандартами сроки для конкретной нозологии. Применение методики количественного анализа лучевых повреждений при этом нецелесообразно, так как не дает дополнительной информации по сравнению с визуальным методом.

5. Данные количественного анализа контрольного РКТ исследования пациента на 35-100 сутки после окончания лучевой терапии, представленные в виде графика зависимости изменения медианы плотности (ΔmHU) от дозы (D), могут быть использованы для прогнозирования степени тяжести и динамики лучевых повреждений легочной ткани с использованием разработанной нами математической модели. Получившийся график сравнивается с графиками динамики лучевых повреждений у пациентов с обычной и аномальной радиочувствительностью. Графики для пациентов с обычной радиочувствительностью задаются формулой:

$$\Delta HU = (-0,00007 * n^2 + 0,0090 * n - 0,219) * D^2 + (0,0033 * n^2 - 0,412 * n + 12,675) * D;$$

а для пациентов с аномальной радиочувствительностью формулой:

$$\Delta HU = (-0,00004 * n^2 + 0,0063 * n - 0,171) * D^2 + (0,0033 * n^2 - 0,412 * n + 12,675) * D,$$

где ΔHU - величина изменения плотности легочной ткани в участке легкого облученного в дозе D ;

n – сутки после ЛТ, на которые был выполнено контрольное РКТ исследование.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

VOOP	– облитерирующий бронхолит с организуемой пневмонией (bronchiolitis obliterans organizing pneumonia);
СВСТ	– компьютерная томография с коническим лучом;
СТСАЕ v.4.03	– Общие терминологические критерии для побочных эффектов, версия 4.03;
CTV	- клинический объем мишени (clinical target volume);
ΔmHU	– медиана величины изменения плотности в легочной ткани;
EORTC	– Европейская организация по исследованию и лечению рака;
EQD2	– доза эквивалентная стандартному режиму облучения фракциями по 2Гр с другой величиной разовых доз;
GTV	– общий объем опухоли (gross tumor volume);
HU	– Hounsfield's unit (единица Хаунсфилда);
IMRT	- лучевая терапия с модуляцией интенсивности (intensity-modulated radiotherapy);
IV	- облучаемый объем (irradiated volume);
LENT/SOMA	– Late Effects in Normal Tissue / Subjective Objective Management Analytic, классификация степени тяжести лучевых повреждений различных органов и тканей EORTC и RTOG;
MLD	– средняя доза на легкие (mean lung dose);
PTV	- планируемый объем мишени (planning target volume);
RTOG	– Американская онкологическая группа по радиационной терапии (Radiation Therapy and Oncology Group);
R ²	– квадрат коэффициента корреляции;
SABR	– стереотаксическая абляционная лучевая терапия (stereotactic ablative radiotherapy);
TV	- объем, подвергаемый лечебному воздействию (treated volume);
V5	– процент от общего объема легких, облученный в дозе превышающей 5Гр;

V20	– процент от общего объема легких, облученный в дозе превышающей 20Гр;
Гр	– Грей, единица поглощенной дозы;
Гр-экв.	– эквивалентная поглощенная доза при ЛТ с РОД больше или меньше 2Гр;
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота;
КТ	– компьютерная томография;
ЛТ	– лучевая терапия;
МКРЕ	- Международная комиссия по радиационным единицам и измерениям (ICRU);
МРТ	– магнитно-резонансная томография;
НМРЛ	– немелкоклеточный рак легкого;
ОФЭКТ	– однофотонная эмиссионная компьютерная томография;
ПЭТ-КТ	– позитронно-эмиссионная компьютерная томография;
РИС	– радиологическая информационная система;
РОД	– разовая очаговая доза;
РКТ	– рентгеновская компьютерная томография;
РЧ	– радиочувствительность;
СОД	– суммарная очаговая доза;
ПХТ	– полихимиотерапия;
ФВД	- функция внешнего дыхания;
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Айзек, М.П. Графики, формулы, анализ данных в EXCEL. Пошаговые примеры / М.П. Айзек, М.В. Финков //СПб.: Наука и Техника, 2019. — С. 236-323.
2. Афанасьев, Б.П. Радиобиологический анализ частоты лучевых повреждений легких после облучения средостения у больных лимфомой Ходжкина. / Б.П. Афанасьев, А.А. Акимов, Е.Н. Николаева [и др.] // Мед. радиол. и радиац. безопасность. — 2005. — №2. — С. 34—40.
3. Бардычев, М.С. Лучевые повреждения при лечении болезни Ходжкина. / М.С. Бардычев, А.К. Курпешева, В.В. Пасов [и др.] // Материалы VI Российской онкологической конференции. М. - 2002. - С. 57-58.
4. Виттекинд, Ч. TNM Атлас / Ч. Виттекинд, Х. Асамура, Л. Х. Собин [и др.] // Пер.с англ. – М.: Издательство Панфилова, 2017. - С. 173-185.
5. Воротынцева, Н.С. Рентгенопульмонология: стратегия и тактика получения и анализа рентгеновского изображения в пульмонологии. / Н.С. Воротынцева, С.С. Гольев // М.: Мед. информ. агентство, 2009. - С. 167-179.
6. Герасимович, А.С. Аппроксимация зависимостей полиномами. Метод накопленной переменной. / А.С. Герасимович // Сергиев Посад: ИД Весь Сергиев Посад, 2013. - С. 9-36.
7. Гланц, С. Медико-биологическая статистика. / С.Гланц // Пер. с англ. — М., Практика, 1998. — С. 193-219.
8. Даниленко, А.А. Изменения в легких у больных лимфомой Ходжкина после химиотерапии по схемам COPP, ABVD, BEACOPP и облучения средостения в суммарной очаговой дозе 20–30 Грей. /А.А. Даниленко, С.В. Шахтарина, Н.В. Афанасова, В.В. Павлов // Клиническая онкогематология - 2010. - Т3. - №4. - С. 354-358.
9. Даренская, Н.Г. Неспецифическая реактивность организма и принципы формирования индивидуальной резистентности (подходы к прогнозированию ранних и ближайших последствий воздействия ионизирующего излучения) / Н.Г. Даренская, А.О. Короткевич; под общ. ред. Е.Г. Жилиева // Федер. гос. унитар. предприятие "Центр экстрем. медицины". - М: Воентехиниздат, 2001. - 240 с.

10. Делягин, В.М. Пневмотоксические реакции в онкогематологической практике. / В.М.Делягин // Практическая медицина – 2014. - Т9. - №85. – С. 28-31.
11. Деньгина, Н.В. Основы лучевой терапии злокачественных новообразований: учебно-методическое пособие для врачей и студентов / Н.В.Деньгина, В. В.Родионов // Ульяновск: УлГУ, 2013. – 87 с.
12. Джойнер, М.С. Основы клинической радиобиологии. /М.С. Джойнер, А. ван дер Когель // Пер. с англ. - М: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. - С.33-198.
13. Дубинин, К.Н. Ускоренное гиперфракционирование с эскалацией дозы в лучевом лечении немелкоклеточного рака легкого: Дис. ... канд. мед. наук.14.00.09 / Дубинин Константин Николаевич - Обнинск, 2008. - 139 с.
14. Измайлов Т.Р. Методы оценки эффективности лучевой терапии периферического немелкоклеточного рака легкого и прогнозирования ее осложнений // Вестник Рос науч. центра рентгенорадиологии. 2008. №8. URL: http://vestnik.mccrr.ru/vestnik/v8/papers/izmailov_v8.htm (дата обращения 01.02.2023)
15. Котляров, П.М. Лучевая диагностика продолженного роста рака легкого после лучевой терапии. / П.М. Котляров, В.М. Сотников, Д.В. Барышникова, В.А. Солодкий / Медицинская визуализация. - 2012. - №1. - С. 60-67.
16. Кулешов, Д.А. Роль высокоразрешающей компьютерной томографии в ранней диагностике фиброзирующего гиперчувствительного пневмонита. / Д.А. Кулешов, И.Е. Тюрин, М.В. Самсонова, А.Л. Черняев // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2022. - Т103. - №1–3. – С. 38–49.
17. Куницкая, В.И. Постлучевые повреждения легочной ткани при комбинированном лечении лимфомы Ходжкина. / В.И. Куницкая, А.В. Важенин // Казанский медицинский журнал. - 2006. - Т87. - №4. - С. 265-266.
18. Куницкая, В.И. Рентгенологическая диагностика постлучевых пульмонитов после лучевой терапии рака легкого. / В.И.Куницкая // Тюм. мед. жур. - 2007. - №3-4. – С. 28.
19. Леденев, В.В. Современные тенденции количественной оценки лучевых повреждений легких после лучевой терапии у онкологических пациентов

по данным КТ. /В.В. Леденев, Н.В. Нуднов, В.М. Сотников // Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики (REJR) - 2016. – Т6. - №2 Приложение. - С. 29-30.

20. Леденев, В.В. Результаты количественной оценки постлучевых изменений в легких у онкологических пациентов, полученные с помощью новой методики анализа динамически выполненных РКТ – исследований органов грудной клетки. / В.В. Леденев, Н.В. Нуднов, В.М. Сотников, Д.В. Барышникова // Вестник рентгенологии и радиологии. - 2020. - Т101. - №1. - С. 30-38.

21. Макарова, Н.В. Статистический анализ медико-биологических данных с использованием пакетов статистических программ Statistica, SPSS, NCSS, SYSTAT: методическое пособие / Н.В. Макарова // Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России – СПб.: Политехника-сервис, 2012. – 178 с.

22. Малеева, К.П. Радиочувствительность опухолей и способы радиомодификации. / К.П. Малеева, Н.А. Каримов, А.А. Мулатов [и др.] // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – № 2.; [Электронный ресурс] - Электрон. дан. - Режим доступа: URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=18419> (дата обращения: 13.12.2022).

23. Нуднов, Н.В. Возможности качественной оценки лучевых повреждений легких методом компьютерной томографии. / Н.В. Нуднов, В.М. Сотников, В.В. Леденев, Д.В. Барышникова. // Медицинская визуализация. - 2016. - №1. - С. 39-46.

24. Нуднов, Н.В. Возможности количественной оценки лучевых повреждений легких методом компьютерной томографии. / Н.В. Нуднов, В.М. Сотников, В.В. Леденев, Д.В. Барышникова. // Медицинская визуализация. - 2016. - №3. - С. 85-94.

25. Нуднов, Н.В. Новая методика количественной оценки постлучевых изменений в легких у онкологических больных на основании данных динамической КТ. / Н.В. Нуднов, В.М. Сотников, В.В. Леденев. // Медицинская визуализация. - 2017. - №5. - С. 56-65.

26. Пепанян, А.А. Мембранные аспекты патогенеза почечных осложнений при радиационном поражении / А.А.Пепанян, П.А. Казарян, А.У. Асоян., С.С. Дагбашян // Нефрология – 2006. - Т10. - №4. – С. 77-81.
27. Пасов, В.В. Поздние лучевые повреждения органов грудной клетки. / В.В. Пасов, Н.Д. Зубова, Е.М. Иволгин, А.К. Курпешева // Сибирский онкологический журнал. - 2009. - Т6. - №36. - С.58-61.
28. Пелевина, И.И. Труды МКРЗ. Публикация 118 МКРЗ: ранние и отдаленные эффекты облучения в нормальных тканях и органах - пороговые дозы для тканевых реакций в контексте радиационной защиты. / И.И. Пелевина // Радиационная биология. Радиозэкологи. – 2013. - Т53. - №4. - С. 441-442.
29. Петров, Д.В. «Возможный» или «Вероятный»: новый подход в диагностике идиопатического легочного фиброза. / Д.В. Петров, С.Н. Авдеев, О.В. Гаус, И.Э. Степанян, И.Е. Тюрин [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2018. – Т99. - №4. – С. 222-231.
30. Решетилло, Д.Ф. Лечение лучами Рентгена с изложением рентгенологии и рентгенодиагностики. Руководство для врачей и студентов / Д.Ф. Решетилло. - М., 1906. - С. 8-480.
31. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний 2018. под редакцией проф. Поддубной И.В., проф. Савченко В.Г. стр. 273-276 [Электронный ресурс] - Электрон. дан. - Режим доступа: <https://rusoncohem.ru/wp-content/uploads/2019/02/Rossii-skie-klinicheskie-rekomendatsii-po-diagnostike-i-lecheniyu-limfoproliferativnyh-zabolevanii-2018.pdf> (дата обращения 03.06.2021).
32. Семищева, Н.Л. Постлучевой пневмонит в практике пульмонолога/ Н.Л. Семищева, Е.И. Карапетян, Т.А. Мальцева [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. Выпуск 53 - 2014. - С. 137-142.
33. Трофимова, О.П. Радиационно-индуцированные повреждения легких у больных раком молочной железы после органосохраняющего лечения / О.П. Трофимова, С.И. Ткачев, С.М. Иванов [и др.] // Современная онкология. – 2015 - Т17. - №1. - С. 39-43.

34. Тюрин, И.Е. Диагностический алгоритм при очаговых изменениях в легких по данным высокоразрешающей компьютерной томографии. / И.Е. Тюрин // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2013. - №6. – С. 44-50.
35. Тюрин, И.Е. Визуализация хронической обструктивной болезни легких. / И.Е. Тюрин // Практическая пульмонология. – 2014. - №2. - С. 40-46.
36. Ярмоненко, С.П. Радиобиология человека и животных / С.П. Ярмоненко, А.А. Вайсон // М: Высшая школа, 2004. - С. 454-466.
37. Alemi F. Molecular mechanisms involved in DNA repair in human cancers: An overview of PI3k/Akt signaling and PIKKs crosstalk. / Alemi F., Raei Sadigh A., Malakoti F. [et al] // J Cell Physiol. – 2022. –Vol. 237. - №1. – P. 313-328.
38. Antonia S.J. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. / Antonia S.J., Villegas A., Daniel D. [et al] // N Engl J Med. - 2017. - Vol. 377. - №20. - P.1919-1929.
39. Bergonie J.. Rapport sur l’action des rayons X sur la tuberculose. / Bergonie J., Teissier J. // Arch. Electr. Med. - 1898. - №6. - P. 334.
40. Bernchou U. Extent and computed tomography appearance of early radiation induced lung injury for non-small cell lung cancer. / Bernchou U., Christiansen R.L., Asmussen J.T. [et al]// Radiother Oncol. - 2017. - Vol. 123. - №1. - P. 93-98.
41. Bernchou U. 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. / Bernchou U., Hansen O., Schytte T. [et al] // Radiother Oncol. - 2015. - Vol. 117. - №1. - P.17-22.
42. Bogner L. [Diagnostic methods for the quantification of radiation injuries of the lungs]. / Bogner L., Schiessl I., Spiegler W. [et al] // Rofo. - 2000. - Vol. 172. - №5. - P. 472-476.
43. Borrás J.M. The optimal utilization proportion of external beam radiotherapy in European countries: An ESTRO-HERO analysis. / Borrás J.M., Lievens Y., Dunscombe P. [et al] // Radiother Oncol. - 2015. - Vol. 116. - №1. - P. 38-44.
44. Briere T.M. Lung Size and the Risk of Radiation Pneumonitis. / Briere T.M., Krafft S., Liao Z., Martel M.K. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2016. - Vol. 94. - №2. - P.377-

384.

45. Bucknell N.W. Functional lung imaging in radiation therapy for lung cancer: A systematic review and meta-analysis. / Bucknell N.W., Hardcastle N., Bressel M. [et al] // *Radiother Oncol.* – 2018. – Vol. 129. - №2. – P. 196-208.
46. Cella L. Modeling the risk of radiation-induced lung fibrosis: Irradiated heart tissue is as important as irradiated lung. / Cella L., D'Avino V., Palma G.[et al] // *Radiother Oncol.* - 2015. - Vol. 117. - №1. - P. 36-43.
47. Chan T.Y. Assessing radiation exposure of the left anterior descending artery, heart and lung in patients with left breast cancer: A dosimetric comparison between multicatheter accelerated partial breast irradiation and whole breast external beam radiotherapy. / Chan T.Y., Tan P.W., Tan C.W., Tang J.I. // *Radiother Oncol.* -2015. - Vol. 117. - №3. - P. 459-466.
48. Coppes R.P. Volume-dependent expression of in-field and out-of-field effects in the proton-irradiated rat lung. / Coppes R.P., Muijs C.T., Faber H. [et al] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* -2011. - Vol. 81. - №1. - P. 262-269.
49. Cunliffe A.R. Lung texture in serial thoracic CT scans: assessment of change introduced by image registration. / Cunliffe A.R., Al-Hallaq H.A., Labby Z.E. [et al] // *Med Phys.* -2012. - Vol. 39. - №8. - P. 4679-4690.
50. Cunliffe A.R. Lung texture in serial thoracic CT scans: registration-based methods to compare anatomically matched regions. / Cunliffe A.R., Armato S.G. 3rd, Fei X.M. [et al] // *Med Phys.* - 2013. - Vol. 40. - №6. - P. 061906.
51. Cunliffe A.R. Lung texture in serial thoracic CT scans: correlation with radiologist-defined severity of acute changes following radiation therapy. / Cunliffe A.R., Armato S.G. 3rd, Straus C. [et al] // *Phys Med Biol.* - 2014. - Vol. 59. - № 18. - P.5387-5398.
52. Cunliffe A.R. Effect of deformable registration on the dose calculated in radiation therapy planning CT scans of lung cancer patients. / Cunliffe A.R., Contee C., Armato S.G. 3rd. [et al] // *Med Phys.* - 2015. - Vol. 42. - №1. - P. 391-399.
53. Cunliffe A.R. Lung texture in serial thoracic computed tomography scans: correlation of radiomics-based features with radiation therapy dose and radiation pneumonitis development. / Cunliffe A.R., Armato S.G. 3rd, Castillo R. [et al] // *Int J*

Radiat Oncol Biol Phys. - 2015. - Vol. 91. - №5. - P.1048-1056.

54. Cunliffe A.R. Comparison of Two Deformable Registration Algorithms in the Presence of Radiologic Change Between Serial Lung CT Scans. / Cunliffe A.R., White B., Justusson J. [et al] // J Digit Imaging. -2015. - Vol. 28. - № 6. - P. 755-760.

55. De Ruyscher D. Quantification of radiation-induced lung damage with CT scans: the possible benefit for radiogenomics. / De Ruyscher D., Sharifi H., Defraene G. [et al] // Acta Oncol. -2013. - Vol. 52. - №7. - P. 1405-1410.

56. Defraene G. CT characteristics allow identification of patient-specific susceptibility for radiation-induced lung damage. / Defraene G., van Elmpt W., Crijs W. [et al] // Radiother Oncol. - 2015. - Vol. 117. - №1. - P. 29-35.

57. Defraene G. Baseline CT numbers can predict regional variability in radiation-induced lung damage. / Defraene G., van Elmpt W., Crijs W., De Ruyscher D. // Radiother Oncol. - 2017. - Vol. 122. - №2. - P. 300-306.

58. Defraene G. Radiation-Induced Lung Density Changes on CT Scan for NSCLC: No Impact of Dose-Escalation Level or Volume. / Defraene G., La Fontaine M., van Kranen S. [et al] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. -2018. - Vol. 102. - № 3. - P. 642-650.

59. Dehing-Oberije C. The importance of patient characteristics for the prediction of radiation-induced lung toxicity. / Dehing-Oberije C., De Ruyscher D., van Baardwijk A. [et al] // Radiother Oncol. - 2009. - Vol. 91. - №3. - P. 421-426.

60. Dejanovic D. Response Evaluation Following Radiation Therapy With 18F-FDG PET/CT: Common Variants of Radiation-Induced Changes and Potential Pitfalls. / Dejanovic D., Specht L., Czyzewska D. [et al] // Semin Nucl Med. – 2022. – Vol. 52. - №6. – P. 681-706.

61. Diot Q. Comparison of radiation-induced normal lung tissue density changes for patients from multiple institutions receiving conventional or hypofractionated treatments. / Diot Q., Marks L.B., Bentzen S.M. [et al] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2014. - Vol. 89. – №3. - P. 626-632.

62. Diot Q. Lung deformations and radiation-induced regional lung collapse in patients treated with stereotactic body radiation therapy. / Diot Q., Kavanagh B., Vinogradskiy Y.[et al]// Med Phys. -2015. - Vol. 42. - №11. - P. 6477-6487.

63. Distel L.V. Individual differences in chromosomal aberrations after in vitro irradiation of cells from healthy individuals, cancer and cancer susceptibility syndrome patients. / Distel L.V., Neubauer S., Keller U. [et al] // *Radiother Oncol.* – 2006. - Vol. 81. - №3. – P.257-263.
64. Dörr W. Pathogenetic mechanisms of lung fibrosis. / Dörr W., Herrmann T. // In: Nieder C, Milas L, Ang KK (eds) *Biological modification of radiation response.* Berlin: Springer, 2003. - P.29-36.
65. el-Khatib E.E. The use of CT densitometry to predict lung toxicity in bone marrow transplant patients. / el-Khatib E.E., Freeman C.R., Rybka W.B. [et al] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 1989. - Vol. 16. - №1. - P. 85-94.
66. Epler G.R. Post-Breast Cancer Radiotherapy Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia. / Epler G.R., Kelly E.M. // *Respir Care.* – 2020. – Vol. 65. - №5. – P. 686-692.
67. Evans W.A. Intrathoracic changes induced by heavy radiation / Evans W.A., Leucutia T. // *Am. J. Roentgenol.* - 1925. - №1. - P. 209–220.
68. Farr K.P. Loss of lung function after chemo-radiotherapy for NSCLC measured by perfusion SPECT/CT: Correlation with radiation dose and clinical morbidity. / Farr K.P., Møller D.S., Khalil A.A. [et al] // *Acta Oncol.* - 2015. - Vol. 54. - №9. - P. 1350-1354.
69. Faruqi S. Interrater reliability of the categorization of late radiographic changes after lung stereotactic body radiation therapy. / Faruqi S., Giuliani M.E., Raziee H. [et al] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* -2014. - Vol. 89. - №5. - P. 1076-1083.
70. Ferlazzo M.L. Functional Assays for Individual Radiosensitivity: A Critical Review. / Ferlazzo M.L., Bourguignon M., Foray N. // *Semin Radiat Oncol.* – 2017. – Vol. 27. - №4. – P.:310-315.
71. Ferreira-Machado S.C. Up-regulation of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor in irradiated rats. / Ferreira-Machado S.C., Rocha N. de N., Mencialha A.L. [et al] // *Int J Radiat Biol.* - 2010. - Vol. 86. - №10. - P.880-887.
72. Fumagalli G. Cryptogenic organizing pneumonia after radiotherapy for breast cancer. / Fumagalli G., Sanguinetti C.M. // *Multidiscip Respir Med.* - 2010. - Vol. 5. - №6. - P.432-436.

73. Ghobadi G. Quantifying local radiation-induced lung damage from computed tomography. / Ghobadi G., Hogeweg L.E., Faber H. [et al] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2010. - Vol. 76. - №2. - P. 548-556.
74. Ghobadi G. Lung irradiation induces pulmonary vascular remodelling resembling pulmonary arterial hypertension. / Ghobadi G., Bartelds B., van der Veen S.J. [et al] // *Thorax.* - 2012. - Vol. 67. - №4. - P. 334-341.
75. Ghobadi G. A new CT-based method to quantify radiation-induced lung damage in patients. / Ghobadi G., Wiegman E.M., Langendijk J.A. [et al] // *Radiother Oncol.* - 2015. - Vol. 117. - №1. - P. 4-8.
76. Gokula K. Meta-analysis of incidence of early lung toxicity in 3-dimensional conformal irradiation of breast carcinomas. / Gokula K., Earnest A., Wong L.C. // *Radiat Oncol.* -2013. -№8. - P. 268.
77. Grills I.S. 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. / Grills I.S., Hope A.J., Guckenberger M. [et al] // *J Thorac Oncol.* - 2012. - Vol. 7. - №9. - P. 1382-1393.
78. Han S. Analysis of Clinical and Dosimetric Factors Influencing Radiation-Induced Lung Injury in Patients with Lung Cancer. / Han S., Gu F., Lin G. [et al] // *J Cancer.* - 2015. - Vol. 6. - №11. - P. 1172-1178.
79. ICRU Report 62. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). Bethesda, MD, International Commission on Radiation Units and Measurements, 1999.
80. Ito H. Subpleural honeycombing on high resolution computed tomography is risk factor for fatal pneumonitis. / Ito H., Nakayama H., Tsuboi M. [et al] // *Ann Thorac Surg.* - 2011. - Vol. 91. - №3. - P. 874-878.
81. Kim M. Factors predicting radiation pneumonitis in locally advanced non-small cell lung cancer. / Kim M., Lee J., Ha B. [et al] // *Radiation oncology journal.* - 2011. - №29. - P. 181-190.
82. Kimura T. Combined Ventilation and Perfusion Imaging Correlates with the Dosimetric Parameters of Radiation Pneumonitis in Radiation Therapy Planning for Lung

Cancer. / Kimura T., Doi Y., Nakashima T. [et al]// Int J Radiat Oncol Biol Phys. -2015. - Vol. 93. - №4. - P. 778-787.

83. Lazzari G. Are there overlapping clinical features between thoracic radiotherapy side effects and covid-19 pneumonia? Radiation pneumonitis outside the radiation ports: Three case reports. / Lazzari G., Chiara R.E, Magli M. [et al] // Clin Transl Radiat Oncol. – 2020. - №25. – P. 107-111.

84. Lee J.G. Pentoxifylline Regulates Plasminogen Activator Inhibitor-1 Expression and Protein Kinase a Phosphorylation in Radiation-Induced Lung Fibrosis. / Lee J.G., Shim S., Kim M.J. [et al] // Biomed Res Int. - 2017. - №2017. - P. 1279280.

85. Lee J.Y. CT analysis of lung density changes in patients undergoing total body irradiation prior to bone marrow transplantation. / Lee J.Y., Shank B., Bonfiglio P., Reid A. // J Comput Assist Tomogr. - 1984. - Vol. 8. - №5. - P. 885-891.

86. Lee Y.H. Interstitial Lung Change in Pre-radiation Therapy Computed Tomography Is a Risk Factor for Severe Radiation Pneumonitis. / Lee Y.H., Kim Y.S., Lee S.N. [et al]// Cancer Res Treat. - 2015. - Vol. 47. - №4. - P. 676-686.

87. Libshitz H.I. Radiation induced pulmonary change: CT findings. / Libshitz H.I., Shuman L.S. // J. Comput. Assist. Tomogr. - 1984. - Vol. 8. - №1. - P. 15–19.

88. Lievens Y. Health economics in radiation oncology: introducing the ESTRO HERO project. / Lievens Y., Grau C. // Radiother Oncol. - 2012. - Vol. 103. - №1. - P. 109-112.

89. Lin B. FLASH Radiotherapy: History and Future. / Lin B., Gao F., Yang Y. [et al] // Front Oncol. – 2021. – №11. – P.644400.

90. Ma J. Association between RT-induced changes in lung tissue density and global lung function. / Ma J., Zhang J., Zhou S. [et al] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2009. - Vol. 74. - №3. - P. 781-789.

91. Marks L.B.. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. / Marks L.B., Yorke E.D., Jackson A. [et al] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2010. - Vol. 76. - №3(Suppl). - P. S10-S19.

92. Marks L.B. Radiation dose-volume effects in the lung. / Marks L.B., Bentzen S.M., Deasy J.O. [et al] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2010. - Vol. 76. - №3(Suppl). - P.

S70-S76.

93. Mata J.. Pulmonary toxicity in a rabbit model of stereotactic lung radiation therapy: efficacy of a radioprotector. / Mata J., Sheng K., Hagspiel K. [et al] // *Exp Lung Res.* - 2014. - Vol. 40. - №6. - P. 308-316.
94. Mattonen S.A. Texture analysis of automatic graph cuts segmentations for detection of lung cancer recurrence after stereotactic radiotherapy. / Mattonen S.A., Palma D.A., Haasbeek C.J. [et al] // *Medical Imaging 2015: Biomedical Applications in Molecular, Structural, and Functional Imaging.* - 2015. - №9417. - P. 941719-941725.
95. Mattonen S.A. Imaging texture analysis for automated prediction of lung cancer recurrence after stereotactic radiotherapy. / Mattonen S.A., Tetar S., Palma D.A. [et al] // *J Med Imaging (Bellingham).* - 2015. - Vol. 2. - №4. - P. 041010.
96. Mattonen S.A. Detection of Local Cancer Recurrence After Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Lung Cancer: Physician Performance Versus Radiomic Assessment. / Mattonen S.A., Palma D.A., Johnson C. [et al] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2016. - Vol. 94. - №5. - P. 1121-1128.
97. Molteni A. Effect of an angiotensin II receptor blocker and two angiotensin converting enzyme inhibitors on transforming growth factor-beta (TGF-beta) and alpha-actomyosin (alpha SMA), important mediators of radiation-induced pneumopathy and lung fibrosis. / Molteni A., Wolfe L.F., Ward W.F. [et al] // *Curr Pharm Des.* - 2007. - Vol. 13. - №13. - P. 1307-1316.
98. Morgan G.W. Radiation and the lung: a reevaluation of the mechanisms mediating pulmonary injury. / Morgan G.W., Breit S.N. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 1995. - Vol. 31. - №2. - P. 361-369.
99. Nabawi P. Computed tomography of radiation-induced lung injuries. / Nabawi P., Mantravadi R., Breyer D., Capek V. // *J Comput Assist Tomogr.* - 1981. - Vol. 5. - №4. - P. 568-570.
100. National Institutes of Health (NIH) [Electronic resource] - URL: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf (date of treatment 03.06.2021).
101. Nguyen H.Q. Ionizing radiation-induced cellular senescence promotes tissue

fibrosis after radiotherapy. A review. / Nguyen H.Q., To N.H., Zadigue P. [et al] // *Crit Rev Oncol Hematol.* – 2018. - №129. – P. 13-26.

102. Nicholls M. Sir Godfrey Newbold Hounsfield and Allan M. Cormack. / Nicholls M // *Eur Heart J.* – 2019. – Vol. 40. - №26. – P. 2101-2103.

103. Nüsslin F. Wilhelm Conrad Röntgen: The scientist and his discovery. / Nüsslin F. // *Phys Med.* – 2020. – №79. – P. 65-68.

104. Offersen B.V. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. / Offersen B.V., Boersma L.J., Kirkove C. [et al] // *Radiother Oncol.* - 2015. - Vol. 114. - №1. - P. 3-10.

105. Onimaru R. Phase I study of stereotactic body radiation therapy for peripheral T2N0M0 non-small cell lung cancer (JCOG0702): Results for the group with PTV \geq 100cc. / Onimaru R., Onishi H., Shibata T. [et al] // *Radiother Oncol.* - 2017. - Vol. 122. - №2. - P. 281-285.

106. Oskan F. Specific toxicity after stereotactic body radiation therapy to the central chest: A comprehensive review. / Oskan F., Becker G., Bleif M. // *Strahlenther Onkol.* - 2017. - Vol. 193. - №3. - P. 173-184.

107. Palma D.A. A new approach to quantifying lung damage after stereotactic body radiation therapy. / Palma D.A., van Sörnsen de Koste J.R., Verbakel W.F., Senan S. // *Acta Oncol.* – 2011. – Vol. 50. - №4. – P. 509-517.

108. Palma D.A. Lung density changes after stereotactic radiotherapy: a quantitative analysis in 50 patients. / Palma D.A., van Sörnsen de Koste J., Verbakel W.F. [et al] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2011. - Vol. 81. - №4. - P. 974-978.

109. Parashar B. Chemotherapy significantly increases the risk of radiation pneumonitis in radiation therapy of advanced lung cancer. / Parashar B., Edwards A., Mehta R. [et al] // *Am J Clin Oncol.* - 2011. - Vol. 34. – №2. -P. 160-164.

110. Phernambucq E.C. Time and dose-related changes in radiological lung density after concurrent chemoradiotherapy for lung cancer. / Phernambucq E.C., Palma D.A., Vincent A. [et al] // *Lung Cancer.* - 2011. - Vol. 74. - №3. - P. 451-456.

111. Piper M. The interplay between cancer associated fibroblasts and immune cells in the context of radiation therapy. / Piper M, Mueller AC, Karam SD. // *Mol Carcinog.* –

2020. – Vol. 59. - №7. – P. 754-765.

112. Puthawala K. Inhibition of integrin $\alpha(v)\beta_6$, an activator of latent transforming growth factor-beta, prevents radiation-induced lung fibrosis. / Puthawala K., Hadjiangelis N., Jacoby S.C. [et al] // *Am J Respir Crit Care Med.* - 2008. - Vol. 177. - №1. - P. 82-90.

113. Ramadan R. The role of connexin proteins and their channels in radiation-induced atherosclerosis. / Ramadan R., Baatout S., Aerts A., Leybaert L. // *Cell Mol Life Sci.* – 2021. – Vol.78. - №7. – P. 3087-3103.

114. Raziee H. Classification and Reporting of Late Radiographic Changes After Lung Stereotactic Body Radiotherapy: Proposing a New System. / Raziee H., Hope A., Faruqi S. [et al] // *Clin Lung Cancer.* - 2015. - Vol. 16. - №6. - P. e245-e251.

115. Sahgal A. Spinal Cord Dose Tolerance to Stereotactic Body Radiation Therapy. // Sahgal A., Chang J.H., Ma L. [et al] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2021. – Vol. 110. - №1. – P. 124-136.

116. Senthil S. Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. / Senthil S., Lagerwaard F.J., Haasbeek C.J. [et al] // *Lancet Oncol.* - 2012. - Vol. 13. - №8. - P. 802-809.

117. Shanbhag S. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. / Shanbhag S., Ambinder R.F. // *CA Cancer J Clin.* -2018. - Vol. 68. - №2. - P. 116-132.

118. Sharifi H. Quantification of CT-assessed radiation-induced lung damage in lung cancer patients treated with or without chemotherapy and cetuximab. / Sharifi H., van Elmpt W., Oberije C. [et al] // *Acta Oncol.* - 2016. - Vol. 55. - №2. - P. 156-162.

119. Suresh K. Impact of Checkpoint Inhibitor Pneumonitis on Survival in NSCLC Patients Receiving Immune Checkpoint Immunotherapy. / Suresh K., Psoter K.J., Voong K.R. [et al] // *J Thorac Oncol.* - 2019. - Vol. 14. - №3. - P. 494-502.

120. Takeda A. Possible misinterpretation of demarcated solid patterns of radiation fibrosis on CT scans as tumor recurrence in patients receiving hypofractionated stereotactic radiotherapy for lung cancer. / Takeda A., Kunieda E., Takeda T. [et al] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2008. - Vol. 70. - №4. - P. 1057-1065.

121. Takeda A. Comparison of clinical, tumour-related and dosimetric factors ingrade

- 0-1, grade 2 and grade 3 radiation pneumonitis after stereotactic body radiotherapy for lung tumours. / Takeda A., Ohashi T., Kunieda E. [et al] // *Br J Radiol.* - 2012. - Vol. 85. - №1013. - P. 636-642.
122. Takeda A. Reassessment of declines in pulmonary function ≥ 1 year after stereotactic body radiotherapy. / Takeda A., Enomoto T., Sanuki N. [et al] // *Chest.* - 2013. - Vol. 143. - №1. - P. 130-137.
123. Tamaki Y. Optimal Clinical Target Volume of Radiotherapy Based on Microscopic Extension around the Primary Gross Tumor in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review. // Tamaki Y., Aibe N., Komiyama T. [et al] // *Cancers (Basel).* – 2022. – Vol.14. – №9. – P. 2318.
124. Terashima K. A Case of Radiation Fibrosis Appearing as Mass-Like Consolidation after SBRT with Elevation of Serum CEA. / Terashima K., Shioyama Y., Nomoto S. [et al] // *Case Rep Med.* -2010. - №2010. - P. 986706.
125. Tsujino K. Combined analysis of V20, VS5, pulmonary fibrosis score on baseline computed tomography, and patient age improves prediction of severe radiation pneumonitis after concurrent chemoradiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. / Tsujino K., Hashimoto T., Shimada T. [et al] // *J Thorac Oncol.* - 2014. - Vol. 9. - №7. - P. 983-990.
126. Vågane R. Radiological and functional assessment of radiation-induced pulmonary damage following breast irradiation. / Vågane R., Bruland Ø.S., Fosså S.D., Olsen D.R. // *Acta Oncol.* - 2008. - Vol. 47. - №2. - P. 248-254.
127. van Aken E.S.M. Hypofractionated radiotherapy combined with targeted therapy or immunotherapy: Dutch survey on current practice, knowledge and challenges. / van Aken E.S.M., van der Linden YM, van Thienen JV [et al] // *Clin Transl Radiat Oncol.* – 2022. - №33. – P. 93-98.
128. van der Veen S.J. Decreasing Irradiated Rat Lung Volume Changes Dose-Limiting Toxicity from Early to Late Effects. / van der Veen S.J., Faber H., Ghobadi G. [et al] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2016. - Vol. 94. - №1. - P. 163-171.
129. Van Dyk J. Post-irradiation lung density changes measured by computerized tomography. / Van Dyk J., Hill R.P. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 1983. - Vol.

9. - №6. - P. 847-852.

130. Vinogradskiy Y. Spatial and dose-response analysis of fibrotic lung changes after stereotactic body radiation therapy. / Vinogradskiy Y., Diot Q., Kavanagh B. [et al] // *Med Phys.* -2013. - Vol. 40. - №8. - P. 081712.

131. Vinogradskiy Y. Comparison of 4-dimensional computed tomography ventilation with nuclear medicine ventilation-perfusion imaging: a clinical validation study. / Vinogradskiy Y., Koo P.J., Castillo R. [et al] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2014. - Vol. 89. - №1. - P. 199-205.

132. Vogelius I.R. A literature-based meta-analysis of clinical risk factors for development of radiation induced pneumonitis. / Vogelius I.R., Bentzen S.M. // *Acta Oncol.* - 2012. - Vol. 51. - №8. - P. 975-983.

133. White M.K. Survival signaling in type II pneumocytes activated by surfactant protein-A. / White M.K., Strayer D.S. // *Exp Cell Res.* - 2002. - Vol. 280. - №2. – P. 270-279.

134. Wijerathne H. Mechanisms of radiation-induced endothelium damage: Emerging models and technologies. / Wijerathne H., Langston J.C., Yang Q. [et al] // *Radiother Oncol.* – 2021. – №158. – P. 21-32.

135. Yamamoto T. Pulmonary ventilation imaging based on 4-dimensional computed tomography: comparison with pulmonary function tests and SPECT ventilation images. / Yamamoto T., Kabus S., Lorenz C. [et al] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2014. - Vol. 90. - №2. - P. 414-422.

136. Yarnold J. Pathogenetic mechanisms in radiation fibrosis. / Yarnold J., Brotons M.C. // *Radiother Oncol.* - 2010. - Vol. 97. - №1. - P. 149-161.

137. Zhang J. Radiation-induced reductions in regional lung perfusion: 0.1-12 year data from a prospective clinical study. / Zhang J., Ma J., Zhou S. [et al] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2010. - Vol. 76. - №2. - P. 425-432.