

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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор **Нуднов Николай Васильевич**
доктор медицинских наук, профессор **Сотников Владимир Михайлович**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
Тюрин Игорь Евгеньевич, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кафедра рентгенологии и радиологии, заведующий кафедрой

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор
Мардынский Юрий Станиславович, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, отделение фотонной и протонной терапии, главный научный сотрудник

Ведущая организация: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «29» мая 2023 года в 14:30 часов на заседании диссертационного совета 21.1.056.01, созданного на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации www.rncrr.ru

Автореферат разослан « ___ » апреля 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Цаллагова Земфира Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Задачей лучевой терапии (ЛТ) у онкологических пациентов является эрадикация всех опухолевых клеток в облучаемом объеме [Джойнер М.С., 2015]. При этом в зоне облучения неизбежно оказываются здоровые ткани, в которых возникают 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 [Onimaru R., 2017]. Это вынуждает исследователей определять предел толерантных доз эмпирическим путем [Oskan F., 2017].

Клинические и рентгенологические проявления лучевых повреждений легких могут варьировать от незначительных до значительно выраженных в зависимости от локализации, размеров опухоли, параметров ЛТ [Takeda A., 2012]. 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 [Lazzari G., 2020]. 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.

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 соотношением их с биологической информацией о пациенте и его заболевании. Возможности количественного анализа повреждений легких после ЛТ в последние годы активно изучаются несколькими группами зарубежных авторов [Defraene G., 2018; Ghobadi G., 2015; Phernambucq E.C., 2011]. Стандартной методики количественного анализа данных РКТ на настоящий момент не предложено, что делает разработку новых технологических подходов к оценке изменений плотности легочной ткани, как маркера лучевых повреждений, 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

Выявленная динамика изменения плотности легочной ткани с течением времени, прошедшего после лучевой терапии, и величины этих изменений способствует расширению представления 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 новые программы 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 всероссийских и международных конгрессах по лучевой диагностике: на VIII Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Медицинская диагностика – 2016», на X Юбилейном

Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2016», на XI Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2017», на I Всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия», 2018 г., на XIV Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2020», на Конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов (8-10 ноября 2021 года г. Москва).

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании научно-практической конференции и совета по апробациям диссертаций ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России 05 декабря 2022 г.

Публикация результатов

По теме диссертации материалы опубликованы 8 печатных работ, в т.ч. 6 из них в ведущих научных журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени.

Структура и объем 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Характеристика пациентов. В исследовании были использованы результаты динамического обследования 90 пациентов с опухолями торакальной локализации, которым была проведена ЛТ за период с 2014г. по 2021г. в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России. Среди них были 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%).

Методика лечения. До проведения ЛТ 77 пациентам (85,6%) было выполнено от 2 до 19 курсов химиотерапии (ХТ) по стандартным схемам, соответствующим заболеваниям. По данным историй болезни легочной токсичности при проведении ХТ у отобранных пациентов не выявлено. Средний интервал между окончанием ХТ и началом ЛТ составил 67 ± 39 дней (диапазон 11-166 дней). Всем пациентам проводилась конформная ЛТ

с 3D-планированием и ограничением СОД для критических органов по рекомендациям QANTEC [Marks L.V., 2010]. 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.

Методика лучевой диагностики. Пациентам, в зависимости от заболевания и наличия клинических проявлений, выполнялись контрольные РКТ исследования по стандартной методике через 1-237 суток после ЛТ (в среднем 109 ± 65 суток). Всего проанализированы результаты 280 РКТ исследований.

Статистическая обработка и математический анализ полученных данных. Статистическая оценка достоверности и значимости полученных результатов проводилась с использованием метода доверительных интервалов [Гланц С., 1998; Макарова Н.В., 2012]. Мы использовали определение доверительного интервала через медиану и среднеквадратическое отклонение ($m \pm sd$). Полученные графики зависимости изменения плотности в легочной ткани от дозы облучения были математически проанализированы путем интерполяции данных и построения по ним линий тренда [Айзек М.П., 2019]. Данные полученных функций с помощью аппроксимации проверялись на величину совпадения с исходной зависимостью [Герасимович А.С., 2013]. Для подтверждения точности аппроксимации был использован коэффициент аппроксимации. Математический анализ и статистические вычисления проводилась с использованием программ MS Excel и STATISTICA 10.0.

Результаты исследования

1. Новая методика количественной диагностики лучевых повреждений легочной ткани. 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) [Marks L.V., 2010], использовались в качестве контрольных.

Для облегчения практического применения созданной методики, нами совместно с фирмой ПО ВИДАР (Москва, Россия), была разработана функция «Substraction» (Вычитание) для программы просмотра медицинских изображений «Dicom Viewer», которая позволила 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 нами новая методика количественного анализа изменений плотности легких по данным динамического РКТ имеет следующие отличия от описанных в литературе [Cunliffe A.R., 2015; De Ruyscher D., 2013; Defraene G., 2015; Ghobadi G., 2015 и др.]:

- 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.

2. Зависимость изменения плотности легочной ткани от дозы.

С помощью разработанной нами методики 90 пациентам была рассчитана величина изменения плотности легочной ткани после ЛТ в зависимости от полученной дозы. При сравнительном количественном анализе 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 (ΔmHU), которая варьировала от $10 \pm 5HU$ до $42 \pm 26HU$ ($p=0,045$). Максимальная величина ΔmHU достигала $932 \pm 208HU$ в участках легких, облучённых 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 ранних и поздних лучевых повреждений в выделенных группах и для каждой нозологии были построены графики зависимости ΔmHU от дозы в легочной ткани (рис.1).

При изучении этих графиков очевидно, что для ранних и поздних лучевых повреждений легких вид зависимости не отличается. При этом выявляется уменьшение ΔmHU max поздних лучевых повреждений в

сравнении с ранними. 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 ΔmHU_{max} и «сдвига» графика поздних лучевых повреждений вправо и вниз, что в общем виде подтверждает наличие частичного регресса лучевого повреждения в легких с течением времени. Расхождение графиков начинается с СОД 35Гр.

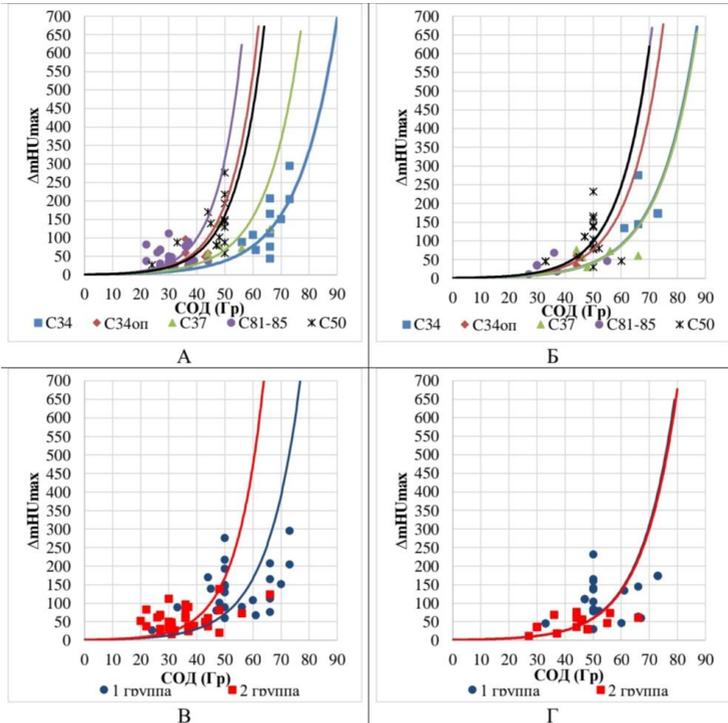


Рис. 1. Графическое представление зависимости максимальной величины изменений плотности (ΔmHU_{max}) от величины СОД в легком для ранних (А, В) и для поздних (Б, Г) лучевых повреждений:

А, Б – С34 – рак 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).

В, Г - 1-я группа - С34 и С50 (синие круги и синяя линия). 2-я группа – С34оп, С37 и С81-85 (красные квадраты и красная линия).

Представленные данные описывают зависимость $\Delta m\text{HU}/\text{СОД}$ в группе из 72 пациентов с нормальной радиочувствительностью. Однако, нами были выявлены 18 пациентов, у которых отмечались величины $\Delta m\text{HU}$ значительно отличающиеся от остальных пациентов, что может указывать на их аномальную радиочувствительность. Достоверные $\Delta m\text{HU}$ в ранний период для этих пациентов варьировали от 367HU до 932HU (медиана $609 \pm 171\text{HU}$, $p=0,031$), а в поздний - от 312HU до 814HU (медиана $486 \pm 183\text{HU}$, $p=0,029$). У 6 из этих пациентов имел место короткий перерыв между окончанием ХТ и началом проведения ЛТ, (12-26 суток, медиана $17 \pm 5,2$ суток), что могло явиться потенцирующим фактором развития, более выраженного, раннего лучевого повреждения. Поздние лучевые повреждения легких были выявлены у 9 из пациентов этой группы в виде наибольших значения величины $\Delta m\text{HU}$ и составляли от 312HU до 814HU (медиана $486 \pm 183\text{HU}$, $p=0,039$). Наши данные, связанные с разными сроками выявления раннего лучевого повреждения легких и нарастания величины разброса значений $\Delta m\text{HU}$, позволяют предположить «сокрытие» изменений в областях ниже порога толерантности для легочной ткани (20Гр) в процессе статистической обработки данных.

При поиске факторов, указывающих на эту особенность пациентов, были проверены пол, возраст, сопутствующие заболевания и проведенная ранее ХТ. Статистически значимой связи аномальной радиочувствительности (РЧ) со всеми этими факторами не выявлено. При поиске предикторов аномальной РЧ у этих пациентов выявлена повышенная исходная плотность легочной ткани (медиана $849 \pm 12\text{HU}$), в то время как у остальных пациентов – значения медианы плотности легочной ткани составили $882 \pm 12\text{HU}$. 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 и результат деления был умножен на "-1000". 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 $K_{\text{инд}}$ для каждого пациента были получены новые наборы данных, которые представлены в виде новых графиков зависимости изменения плотности легочной ткани от дозы. У пациентов с обычной РЧ оба графика параллельны (рис. 2А). У пациентов с аномальной радиочувствительностью в области достоверных изменений отмечалось

большее расхождение этих графиков (рис.2Б), что согласуется с данными Defraene G., 2017.

Частота аномальной радиочувствительности легочной ткани у обследованных пациентов составила 20,0%, что сопоставимо с литературными данными [Distel L.V., 2006; Ferlazzo M.L., 2017]. Следовательно, выявленная связь изменения плотности легочной ткани с исходной величиной плотности также может быть проявлением генетически обусловленной аномальной радиочувствительностью этих пациентов.

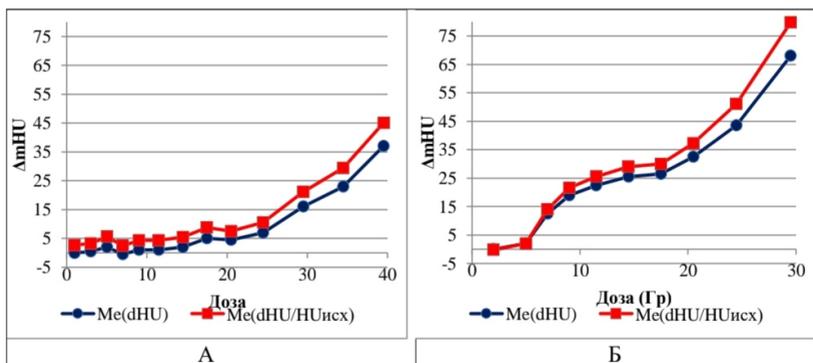


Рис. 2. Графики зависимости медианы изменений плотности легочной ткани (ΔmHU) от величины дозы (в Гр) через 62 и 92 дня после ЛТ у пациента П. с нормальной (А) и пациента Л. с аномальной радиочувствительностью (Б) соответственно. Синий график - зависимость ΔmHU от дозы, исходно полученный при количественном анализе. Красный график - зависимость $\Delta mHU/HU_{исх}$ от дозы с учетом индивидуального коэффициента ($K_{инд}$).

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 метаанализа [Vogelius I.R., 2012], о повышенном риске пневмонита при облучении средних, нижних или центральных отделов легких по сравнению с верхними или периферическими отделами, что может быть связано с включением в метаанализ только исследований с качественной оценкой симптоматики пневмонита, тяжесть которого может быть обусловлена одновременным облучением сердца при центральном раке легкого [Cella L., 2015; Chan T.Y., 2015]. В-третьих, величина ΔmHU легочной ткани зависит от СОД, но величина этой

зависимости обусловлена вариабельностью радиочувствительности онкологических пациентов.

3. Динамика изменения плотности легочной ткани с течением времени после ЛТ. Третьей задачей нашей работы было изучение временной динамики 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 (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. Можно заключить, что при локальном облучении легких в дозах, превышающих их толерантность, латентный период пульмонита как по рентгенологическим, так и по клиническим данным длится 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 в СОД от 27Гр до 52Гр, выявлены статистически значимые 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 (СОД 56Гр-84Гр-экв) изменения плотности были более выраженными: от $23 \pm 8HU$ до $404 \pm 232HU$. В результате количественный анализ РКТ исследований в этот период 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 были выполнены 26 пациентам. У 5 пациентов уже имелись ранее выполненные РКТ, в сравнении с которыми количественный анализ выявил статистически значимую динамику ΔmHU , зависящую от СОД проведенной ЛТ. У остальных 21 пациента контрольное РКТ исследование

было выполнено впервые. Визуально выявлялись изменения плотности в участках легких, облученных в дозе более 30Гр. Количественно дополнительно выявлялись статистически значимые ΔmHU ($39 \pm 35HU$, $p=0,042$) в областях легких, облученных в дозе от 20Гр до 30Гр. У пациентов с аномальной радиочувствительностью 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 выполнены 29 пациентам. У двоих пациентов изменения отсутствовали. У 27 пациентов выявлены статистически значимые ΔmHU ($57 \pm 28HU$ ($p=0,045$)) в участках легких, облученных в дозе от 27-32Гр и более. У 12 пациентов имелись ранее выполненные контрольные РКТ исследования, на основе которых количественный анализ выявил регресс имевшихся изменений плотности легочной ткани, облученной в диапазоне 20-30Гр.

В интервале с 119 до 237 сутки после ЛТ контрольные РКТ исследования были выполнены 63 пациентам. У 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.3). Пик для пациентов с обычной радиочувствительностью располагался 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 у пациентов с аномальной радиочувствительностью временная динамика имеет меньшую продолжительность латентного периода пульмонита, необходимого для достижения значений ΔmHU выше порога чувствительности количественного анализа, а также более позднее наступление «пика» (после 150 суток) и более медленное начало регресса лучевых повреждений легких.

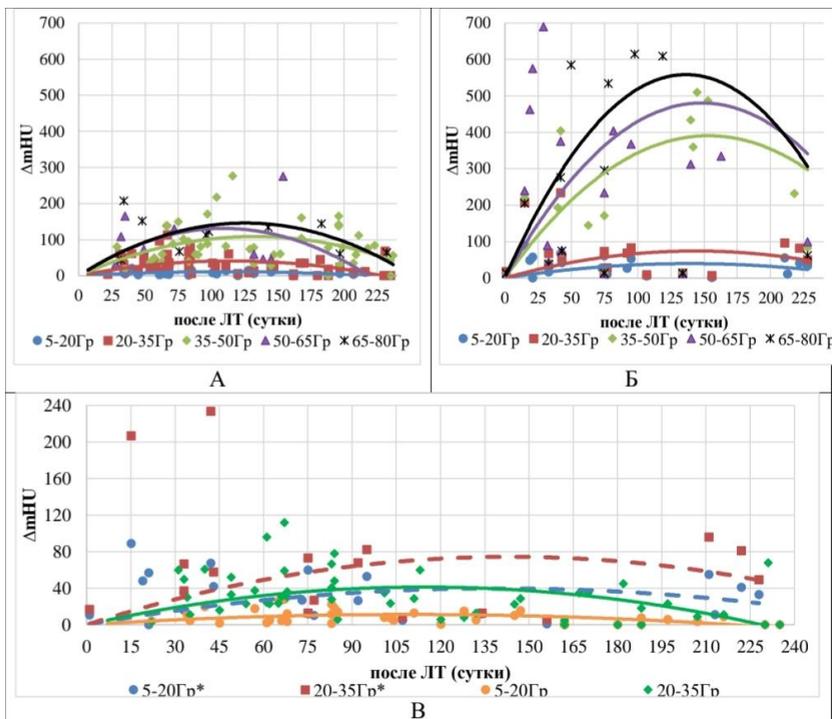


Рис. 3. Графики зависимости величины изменений медианы плотности (ΔmHU) от времени с момента окончания ЛТ пациентов с обычной (А) и аномальной РЧ (Б). Заданные диапазоны доз:

- 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 - Графики зависимости величины изменений медианы плотности (ΔmHU) от времени с момента окончания ЛТ для диапазонов доз 5-20Гр и 20-35Гр. Пациенты с обычной РЧ: диапазон доз 5-20Гр (желтые кружки и желтая линия), 20-35Гр (зеленые ромбы и зеленая линия). Пациенты с аномальной РЧ: 5-20Гр (синие кружки и синяя пунктирная линия), 20-35Гр (красные квадраты и красная пунктирная линия).

4. Сравнение объемов лучевых повреждений легочной ткани, выявляемых визуальным и количественным методами. 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 объемы 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.

5. Математический анализ полученных количественных данных. 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. Математический анализ был проведен по результатам исследований пациентов, выполненных не ранее 25 и не позднее 150 суток после окончания ЛТ. Была 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:

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

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

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

- для обычной радиочувствительности
 $k_1 = -0,00007$, $k_2 = 0,0090$ и $k_3 = -0,219$;
- 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 общий вид формулы, отражающей динамику изменения плотности от дозы в разные временные интервалы после окончания ЛТ, имел вид:

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

где $\Delta \text{НУ}$ – величина изменения плотности легочной ткани в участке легкого облученного в дозе D ;

$k(t)$ – коэффициент соотношения величины $\Delta \text{НУ}$ от ΔV для участков легких с $D = 0 \text{ Гр}$ и зависящий от времени после ЛТ;

$\Delta V = (V_{\text{конт}} - V_{\text{исх}})$ – величина изменения объема легкого при контрольном исследовании в сравнении с исходным объемом до ЛТ (при разнице $V < 200 \text{ мл}$ произведение $k(t) * \Delta V$ можно не учитывать).

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 $\Delta m \text{НУ}$ (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 (рис.4А):

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

а для пациентов с аномальной радиочувствительностью (рис.4Б):

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

где $\Delta \text{НУ}$ – величина изменения плотности легочной ткани в участке легкого облученного в дозе D ;

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

Математическая модель, полученная в нашем исследовании, 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.

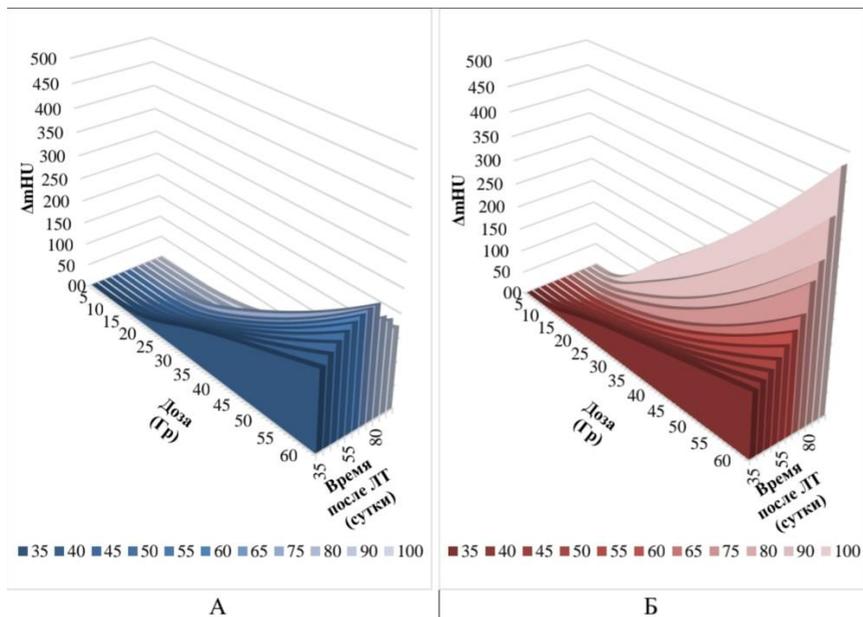


Рис. 4. А - Графическое представление математической модели ранних лучевых повреждений легочной ткани, отражающий зависимость медианы изменений плотности (ΔmHU) от дозы (в Гр) и от времени с момента окончания ЛТ (в сутках) для пациентов с обычной радиочувствительностью.

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

Итак, в результате проведённых 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 объёму 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 счет 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 ($849 \pm 12 \text{HU}$ против $882 \pm 12 \text{HU}$ 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 пневмонит, 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 пневмонита, 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 пневмонита, 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. 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.

2. 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.

3. 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. – Т 6, № 2 Приложение. - С. 29-30.

4. 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.

5. 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. - Т 101, №1. - С. 30-38.

6. Леденев В.В. Количественные характеристики лучевого повреждения легочной ткани у онкологических пациентов при лучевой терапии на основании данных РКТ / В.В. Леденев, В.А. Солодкий, Н.В. Нуднов, В.М. Сотников // Медицинская визуализация. - 2022. – Т.26, №4. - С. 60-74.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ΔmHU – медиана величины изменения плотности в легочной ткани;

HU – Hounsfield's unit (единица Хаунсфилда);

MLD – средняя доза на легкие (mean lung dose);

V5 – % от общего объема легких, облученный в дозе более 5Гр;

V20 – % от общего объема легких, облученный в дозе более 20Гр;

Гр – Грей, единица поглощенной дозы;

Гр-экв. – эквивалентная поглощенная доза при ЛТ с РОД > 2Гр;

ЛТ – лучевая терапия;

МРТ – магнитно-резонансная томография;

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография;

ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная компьютерная томография;

РОД – разовая очаговая доза;

РКТ – рентгеновская компьютерная томография;

РЧ – радиочувствительность;

СОД – суммарная очаговая доза;

ХТ – химиотерапия.