

Результаты количественной оценки постлучевых изменений в легких у онкологических пациентов, полученные с помощью новой методики анализа динамически выполненных РКТ — исследований органов грудной клетки

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

¹ ФГКУ «Центральный Клинический Военный Госпиталь», ул. Щукинская, 20, Москва, 123182, Российская Федерация;

² ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Профсоюзная, 86, Москва, 117997, Российская Федерация

Резюме

Цель исследования. С помощью новой методики количественной оценки изменений плотности легочной ткани по данным динамического РКТ, выявить наличие зависимости изменений в легких от времени после лучевой терапии (ЛТ), дозы и объема облученной легочной ткани.

Материалы и методы. Ретроспективно были отобраны данные 29 онкологических пациентов, получавших ЛТ на область грудной клетки с использованием 3D-планирования, фракциями 2-5Гр и суммарной очаговой дозой в легочной ткани от 16Гр до 84 Гр. У каждого пациента имелось минимум два РКТ исследования (до и после ЛТ), всего было проанализировано 83 исследования. При помощи разработанной нами новой диагностической методики проводился количественный анализ изменения плотности легочной ткани в областях с выбранным диапазоном доз.

Результаты. С 1 по 15-30 сутки после окончания ЛТ при количественном анализе достоверных изменений плотности не определяется. С 30 по 70-80 сутки – происходит нарастание изменений, отличных от необлученных участков. С 80 по 100-120 сутки – спад лучевой реакции с сохранением изменений в зонах, облученных в дозе от 19-20Гр. С 120 суток и далее – сохраняются изменения в зонах, облученных в дозе более 32-37Гр, за счет формирования постлучевого пневмофиброза. Помимо этого у 8 (27,6%) пациентов были выявлены изменения при дозе менее 20Гр, связанные с исходными значениями плотности, что может быть расценено как повышенная индивидуальная радиочувствительность.

Выводы. Динамика количественного изменения медианы плотности легочной ткани в участках легкого, облученных в различных дозах, позволяет выявить при РКТ радиационное повреждение легкого до появления визуальных признаков пульмонита.

Непрерывная, количественная шкала изменений поможет в дальнейшем более надежно и точно исследовать постлучевые изменения, а временно-пространственная динамика изменений позволит сравнивать и количественно оценивать повреждения легких при исследовании новых способов и тактик лечения.

Ключевые слова: лучевые повреждения легких; индивидуальная радиочувствительность; лучевая терапия; рентгеновская компьютерная томография; количественная оценка.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Леденев В.В., Нуднов Н.В., Сотников В.М., Барышникова Д.В. Результаты количественной оценки постлучевых изменений в легких у онкологических пациентов, полученные с помощью новой методики анализа динамически выполненных РКТ исследований органов грудной клетки. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2020; 101 (1): 30–8. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2020-101-1-30-38>

Статья поступила 21.01.2019

После доработки 29.10.2019

Принята к печати 05.11.2019

The results of quantitative evaluation of postradiation changes in lung cancer patients, which were obtained using a new procedure for analysis of dynamic X-ray computed tomography imaging of thoracic organs

Vasiliy V. Ledenev^{1*}, Nikolay V. Nudnov², Vladimir M. Sotnikov², Daria V. Baryshnikova²

¹ Central Clinical Military Hospital, ul. Schukinskaya, 20, Moscow, 123182, Russian Federation

² Russian Scientific Center of Roentgenradiology, Ministry of Health of the Russian Federation, ul. Profsoyuznaya, 86, Moscow, 117997, Russian Federation

Abstract

Objective: to reveal a relationship of lung changes to time after radiotherapy (RT), its dose, and irradiated volume, by using a new procedure to quantitatively evaluate lung tissue density changes according to the data of dynamic X-ray computed tomography (X-ray CT) imaging.

Subjects and methods. Data on 29 cancer patients who had received RT to the chest area using 3D planning, 2-5-Gy fractions, and a total focal RT dose of 16 to 84 Gy in the lung tissue were retrospectively selected. Each patient underwent at least two X-ray CT studies (before and after RT); a total of 83 studies were analyzed. The new diagnostic procedure developed by the authors was used to quantitatively analyze lung tissue density changes in the areas with a selected dose range.

Results. On days 1 to 15-30 after completion of RT, the quantitative analysis revealed no significant density changes. On days 70-80, there was an increase in changes that were different from those in the nonirradiated areas. On 80 to 100-120 days, there was a decline of radiation reactions with preserved changes in the areas irradiated at a dose of 19-20 Gy. From 120 days onwards, the changes were preserved in the areas irradiated at a dose of over 32-37 Gy through the formation of post-radiation pulmonary fibrosis. In addition, eight (27.6%) patients treated with less than 20 Gy were detected to have changes associated with the initial density values, which can be regarded as an increased individual radiosensitivity.

Conclusion. The time course of a quantitative change in the median lung tissue density in the areas irradiated at different doses allows radiation-induced lung injury to be detected at X-ray CT until the visual signs of pneumonitis appear.

A continuous, quantitative scale of changes will assist in more reliably and accurately studying post-radiation changes at a later time, and the time course of spatiotemporal changes will be able to compare and quantify lung injury when exploring new treatment methods and policies.

Index terms: radiation-induced lung injury, individual radiosensitivity, radiotherapy, X-ray computed tomography, quantitative evaluation.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

For citation: Ledenev V.V., Nudnov N.V., Sotnikov V.M., Baryshnikova D.V. The results of quantitative evaluation of postradiation changes in lung cancer patients, which were obtained using a new procedure for analysis of dynamic X-ray computed tomography imaging of thoracic organs *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2020; 101 (1): 30–8 (in Russ.). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2020-101-1-30-38>

Received 21.01.2019

Revised 29.10.2019

Accepted 05.11.2019

Введение

Проблема ранней диагностики лучевых повреждений легких у онкологических пациентов продолжает оставаться актуальной в силу поистине революционных изменений, которые произошли за последние 10-15 лет, как в самой лучевой терапии (ЛТ), так и в программах комплексного лечения опухолей торакальной локализации. С одной стороны, технология конформного облучения, основанная на 3D-планировании и визуализации опухоли в процессе облучения, позволяет увеличивать суммарную очаговую дозу (СОД), подводимую к опухолям, в несколько раз с параллельным сокращением сроков лечения с полутора месяцев до трех дней [1; 2; 3]. При этом в протоколах лечение немелкоклеточного рака легкого ЛТ выполняется крупными фракциями (до 15-20Гр), для которых неприменимы общепризнанные количественные параметры облучения легких (MLD, V5, V20), являющиеся предикторами пульмонита

при классическом фракционировании [4], что вынуждает исследователей определять предел толерантных доз сугубо эмпирическим путем [5]. С другой стороны, уже ведутся клинические исследования протоколов лечения злокачественных лимфом средостения и рака легкого, сочетающих ЛТ с иммунотерапией блокаторами PD-1 или PD-1 лиганда, которые обладают самостоятельной высокой легочной токсичностью [6; 7; 8]. Вследствие всего этого, надежное прогнозирование степени тяжести лучевых повреждений легких становится еще более актуальным на этапе планирования. Решение этой проблемы невозможно без выявления надежных количественных критериев, которые могут быть разработаны на основе данных РКТ.

В первой нашей статье мы уже описали «классический» качественный подход к анализу РКТ-изображений и его результаты [9]. Качественная оценка ранних и поздних лучевых изменений обычно приводит к утрате невидимой глазом диа-

гностической информации, что в свою очередь снижает значимость РКТ-исследования, как метода диагностики, в целом.

Поэтому особенную актуальность приобретают работы, посвященные количественной оценке радиационно-индуцированных повреждений легких. Современные перспективы развития данного направления анализа РКТ также были показаны нами во второй нашей статей [10]. Возможности и подходы к количественному анализу повреждений легких после ЛТ в последние годы активно изучаются несколькими группами зарубежных авторов, что дополнительно указывает на значимость и актуальность данной проблемы. Так на основании этих исследований были сделаны выводы о минимальной и максимальной значимых для легочной ткани величинах СОД [11], о временной динамике лучевых изменений в легких [12; 13; 14] и критериях неоднородности индивидуальной радиочувствительности [15; 16; 17].

Однако, единой стандартной методики для количественного анализа на настоящий момент не предложено. Поэтому разработка технологий количественной оценки изменений плотности легочной ткани, как маркера лучевых повреждений легких, на основе данных метода РКТ остается актуальным и перспективным направлением исследований.

Цель исследования. С помощью новой, разработанной нами, методики количественной оценки изменений плотности легочной ткани по данным динамического РКТ, выявить наличие зависимости изменений в легких от времени после окончания ЛТ, дозы и объема облученной легочной ткани.

Материалы и методы

Для исследования нами ретроспективного были отобраны данные пациентов, получавших различную ЛТ на область грудной клетки в Российском научном центре рентгенорадиологии МЗ РФ (РНЦРР) в 2014-2018 гг.. Всего было отобрано 29 пациентов: 17 мужчин и 14 женщин в возрасте от 24,0 и до 86,1 лет (средний возраст $45,0 \pm 18,1$ лет). Распределение по заболеваниям среди ото-

бранных пациентов, по поводу которых они получали ЛТ, представлены в таблице 1.

Условиями отбора пациентов являлись наличиеу каждого как минимум двух КТ-исследований (в формате DICOM), выполненных перед и после ЛТ, а также обязательно было наличие дозовой карты 3D-планирования ЛТ, построенной с помощью программы Eclipse (Varian Medical Systems, Пало-Альто, США).

ЛТ у 24 пациентов проводилась фракциями (РОД – разовая очаговая доза) по 2Гр 5 дней в неделю. СОД у этих пациентов варьировала от 19-20Гр до 71Гр (в среднем $35,2 \pm 11,5$ Гр). У 5 из этих пациентов ЛТ была разделена на 2 этапа с разной величиной временного интервала между ними.

Помимо этого еще у 4 пациентов (диагнозы С34 и С37) ЛТ проводилась фракциями по 2,5Гр, 3Гр, 4Гр и 5Гр (с последующим уменьшением до 4Гр после 4 фракций) с СОД 45Гр, 63Гр, 60Гр и 44Гр соответственно. При пересчете значений этих СОД по линейно-квадратичному уравнению эквивалентные дозы фракциями по 2Гр для них составили 50Гр, 76Гр, 84Гр и 66Гр соответственно.

Контрольные РКТ-исследования после ЛТ у пациентов были выполнены в период от 1 до 230 суток после окончания ЛТ (в среднем на 84 ± 62 суток). При этом количество контрольных РКТ исследований варьировало от 1 до 4 с разными временными интервалами после ЛТ. Всего было проанализировано 83 РКТ-исследования.

Для количественного анализа постлучевых изменений нами была разработана новая, отличная от ранее описанных в литературе, методика количественной оценки изменений в легочной ткани по данным РКТ. Её суть, отличия и первоначальные результаты были представлены в нашей третьей, из ранее вышедших статей [18]. В качестве особенностей методики следует отметить использование для анализа величины наиболее часто встречающихся значений плотности (медиана плотности), а не среднего арифметического, вследствие того, что распределение плотности по данным РКТ для легочной ткани не является «нормальным распределением» (не соответствует распределению Гаусса).

Таблица 1

Распределение пациентов по основному диагнозу

МКБ-10	Диагноз	Кол-во	%
С34	Злокачественное новообразование бронхов и легкого	4	13,8
С37	Злокачественное новообразование вилочковой железы	1	3,4
С50	Злокачественное новообразование молочной железы	1	3,4
С81	Лимфома Ходжкина	13	44,8
С82	Фолликулярная лимфома	1	3,4
С85	Другие и неутонченные типы неходжкинской лимфомы	9	31,0

Эффект ЛТ определялся путем сравнения величины изменения плотности легочной ткани в областях, облученных в известном диапазоне доз, с аналогичным показателем для областей легких, облученных в дозе до 2-4Гр, которые считались контрольными (необлученными). Наличие статистически достоверного эффекта от ЛТ считалось подтвержденным, если доверительные интервалы для полученных значений в облученных и контрольных областях легких не пересекались (метод доверительных интервалов).

Результаты

С помощью нашей методики количественной оценки изменения медианы плотности легочной ткани по данным динамического РКТ были получены результаты свидетельствующие, что данный параметр может быть использован как маркер лучевых повреждений легких, на основе которого можно оценить динамику лучевых изменений в легких с учетом дозы и времени, прошедшего после окончания ЛТ.

Для получения представления о временной динамике лучевых повреждений легких рассмотрим данные пациента, у которого был выполнен самый ранний РКТ-контроль после ЛТ. Лечение у него вы-

полнялась по поводу периферического рака левого легкого (С34) РОД 4Гр и эквивалентной СОД около 84Гр. На следующий день после окончания курса ЛТ было выполнено контрольное РКТ-исследование. Визуально определяется уменьшение в размерах периферического образования в сравнении с исходным исследованием (рис. 1А). Однако, качественных или количественных изменений плотности легочной ткани на этот момент не определяются (рис.1Б, 1Г). Следующее контрольное РКТ у данного пациента было выполнено через 33 дня после окончания ЛТ – качественных изменений в легочной ткани по-прежнему не определяется. При этом количественный анализ выявляет статистически достоверное отличие изменения плотности легочной ткани, в сравнении с контрольными областями, в участках легких облученных в дозе от 6-8Гр (рис. 1В, 1Д).

Другой пациент также с периферическим образованием верхней доли левого легкого (С34) и аналогичной ЛТ (РОД 3Гр и эквивалентной СОД около 74Гр) имел контрольное РКТ, выполненное на 15 день после ЛТ. У него на данном исследовании при качественном анализе изображений выявляются изменения по типу «матового стекла» (увеличение плотности на 85-180НУ) в участках легких

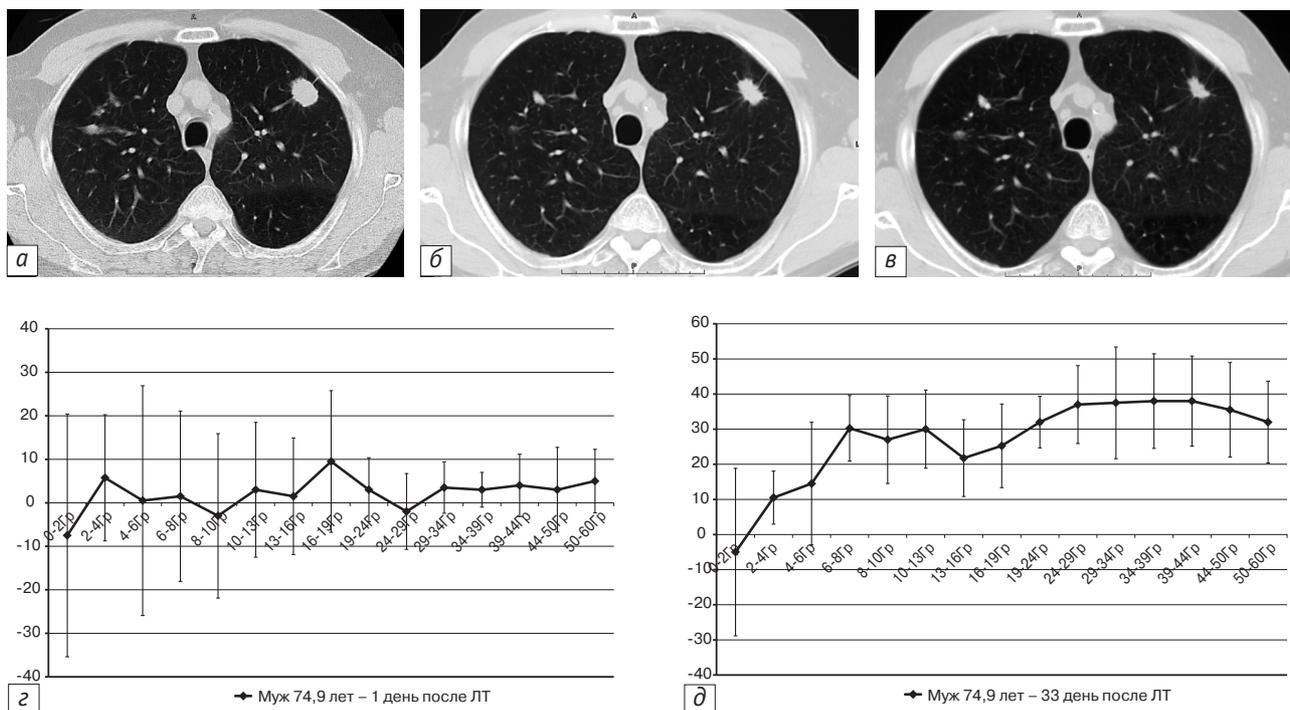


Рис. 1. А-В. РКТ органов грудной клетки при нативном исследовании, аксиальный срез. Пациент мужчина в возрасте 74 лет с периферическим образованием левого легкого (С34). Исследования выполнялись до ЛТ(А), сразу после окончания курса ЛТ на 1 сутки (Б) и через 33 дня после окончания ЛТ (В) – определяется уменьшение в размерах образования левого легкого. Визуальных данных, указывающих на развитие ранних лучевых изменений в окружающей легочной ткани нет.

Г, Д – Графики результатов количественного анализ динамики изменений плотности легочной ткани от полученной дозы облучения по данным РКТ, которые выполнялись через 1 сутки (Г) и через 33 дня (Д) после окончания ЛТ. По оси абсцисс отмечены диапазоны дозы (в Гр), которые получили разные участки легочной ткани в соответствии с планом ЛТ. По оси ординат – величина изменения плотности легочной ткани (в ед. Х.) после ЛТ в соответствующих участках легких

облученных в дозе от 19-22Гр (рис.2Б). Количественный анализ выявляет достоверное изменение плотности в областях, облученных в дозе от 4-6Гр (рис.2Д). Следующее РКТ у данного пациента, выполнено через 42 дня после ЛТ – качественно и количественно отмечается прогрессия лучевых изменений в легком. Визуально изменения в легочной ткани определяются уже и в областях с дозой 13-16Гр, а количественно – отмечается увеличение, не только величины изменения плотности, но и величины её стандартного отклонения в областях с дозой облучения от 4Гр до 13Гр с $0,5 \pm 24,3\text{HU}$ до $56,4 \pm 72,0\text{HU}$ (рис.2В,Д). При РКТ, выполненном через 75 дня после ЛТ, имеет визуально определяемые изменения в легочной ткани в областях с дозой 19-22Гр. Дальнейший количественный анализ РКТ данных этого пациента, выполненных уже через 75 дней и 228 дней после окончания ЛТ соответственно, также позволяет отследить тенденцию к повышению плотности, сочетающуюся с продолжающимся ростом неоднородности легочной ткани, в участках легких с дозами от 13-16Гр и 19-22Гр соответственно (рис.2Е). Од-

нако, статистически достоверные отличия изменения плотности отмечаются только в областях облученных в дозе 57-62Гр.

У 7 пациентов контрольное РКТ было выполнено в интервале 33-43 дня после ЛТ (РОД 2-5Гр и СОД от 30Гр до 84Гр). Количественный анализ этих исследований выявил у всех пациентов получавших ЛТ с РОД 2Гр изменение плотности легочной ткани, достоверно отличное от изменения в контрольных областях, облученных в дозе от 22Гр и более. У пациентов с РОД от 2,5Гр до 5Гр, аналогичные изменения плотности были более выраженными, выявлялись раньше по времени (рис.2Б и 2Д) и в областях легких, облученных в меньшей дозе (от 4-6Гр).

Ещё 11 пациентам контрольное РКТ после ЛТ (при РОД 2Гр СОД от 20Гр до 50Гр; при РОД 2,5-5Гр с экв. СОД от 47Гр до 84Гр) было выполнено в период с 57 по 75 день. При количественном анализе у всех этих пациентов динамика изменения плотности легочной ткани была аналогична выше описанной, независимо от величины РОД, использованной при лечении. Исключением является

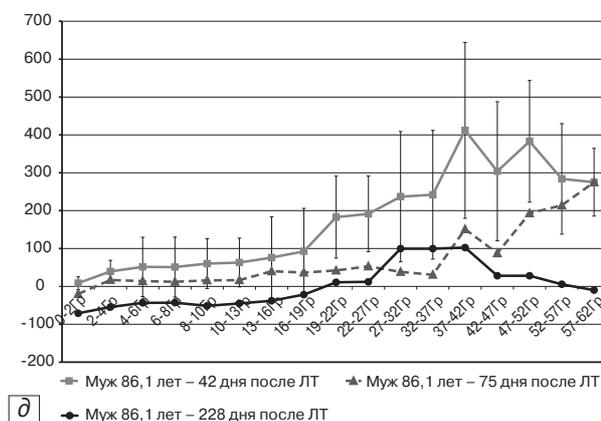
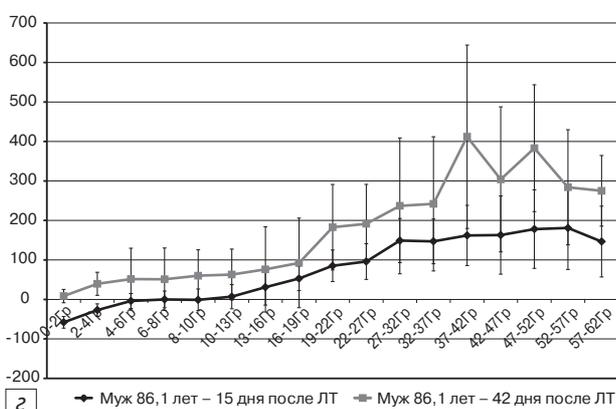
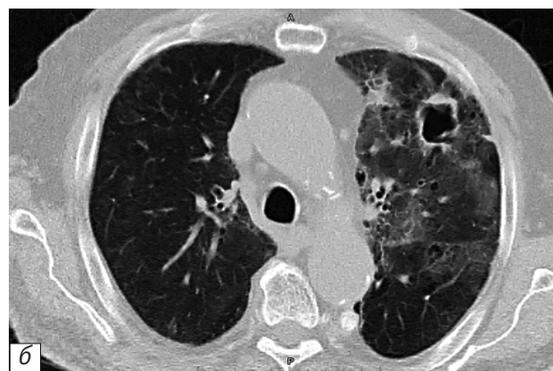
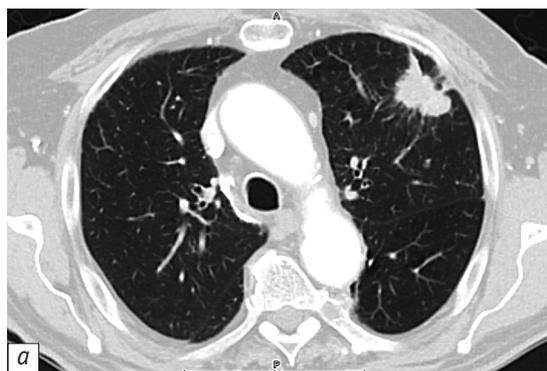


Рис. 2. А-Г. РКТ органов грудной клетки при нативном (Б-Г) и контрастном (А) исследованиях, аксиальный срез. Пациент мужчина в возрасте 86 лет с периферическим образованием левого легкого (С34). Исследования выполнялись до ЛТ(А), через 15 дней (Б), через 42 дня и через 75 дней после окончания ЛТ (В) – определяется появление полости распада в центре образования после ЛТ. Размеры образования постепенно уменьшаются, на фоне нарастающих ранних лучевых изменений.

Д, Е – Результаты количественного анализ динамики изменений плотности легочной ткани от полученной дозы облучения по данным РКТ, выполненным через 15 и 42 дня (Г), а также через 42, 75 и 228 дней (Д) после окончания ЛТ. По оси абсцисс отмечены диапазоны доза (в Гр), которые получили разные участки легочной ткани в соответствие с планом ЛТ. По оси ординат – величина изменения плотности легочной ткани (в ед. Х.) после ЛТ в соответствующих участках легких

только то, что при количественном анализе у пациентов, получавших ЛТ с РОД 2Гр, имеют место наличие визуально невидимые изменения плотности легочной ткани в областях, облученных в дозе от 19-22Гр и более.

По данным контрольных РКТ, выполненных в период с 83 по 104 день после ЛТ, у 8 пациентов с РОД 2Гр количественный анализ выявляет аналогичная тенденция к изменению плотности облученной легочной ткани. Однако, достоверные отличия от контрольных областей определяются только в участка с СОД от 24-30Гр и более. При СОД до 20Гр в данный временной интервал достоверных изменений плотности не выявлено.

Контрольные РКТ исследования у 16 пациентов были выполнены в период от 111 до 222 дня после ЛТ. Количественные изменения плотности легочной ткани, определявшиеся ранее, у пациентов, получивших дозу на легочную ткань до 32Гр, полностью регрессировали. Достоверные изменения плотности сохраняются только в областях, облученных в дозе 32-37Гр при РОД 2Гр. У пациентов с фракционированием РОД 3Гр и 5Гр+4Гр при контрольном РКТ на 228 и 211 дни после ЛТ сохраняются как качественные визуально определяемые изменения в легочной ткани по типу постлучевого пневмофиброза в областях легких, облученных в дозой от 27-32Гр, так и невидимые изменения, определяемые при количественном анализе, в областях облученных в дозе от 19-22Гр.

Обсуждение

Обобщая полученные данные можно представить временную динамику ранних лучевых изменений в легких в этапах:

1. с 0 до 15-30 суток после окончания ЛТ (3 пациента) – период невидимых даже для количественного анализа изменений в легочной ткани. От момента окончания курса ЛТ и до 15 дня происходит нарастание изменений до уровня, который

может быть определен при количественном анализе. Длительность данного временного интервала, вероятно, обратно зависит от величин РОД и СОД в легочной ткани, т.е. чем больше параметры ЛТ, тем раньше развиваются изменения в легких, выявляемые при количественном анализе РКТ.

2. с 15-30 до 70-80 день после окончания ЛТ происходит постепенное нарастание изменений плотности легочной ткани, достоверно отличающиеся от необлученных участков этого же легкого (16 пациентов – у 100% выявлены данные изменения).

3. с 70-80 и до 100-120 суток дня после окончания курса ЛТ (10 пациентов) начинается спад лучевой реакции в легочной ткани. При этом сохраняются достоверные отличия в плотности между областями, получившими дозу 19-20Гр и необлученными участками легкого.

4. к 100-120 суток от окончания ЛТ и далее (19 пациентов) в легочной ткани сохраняются только стойкие изменения плотности, соответствующие областям, облученным в дозе более 32-37Гр, что очевидно уже можно расценивать, как формирование постлучевого пневмофиброза.

Однако, в любом правиле бывают свои исключения. В нашем случае это наличие 8 пациентов (27,6%), у которых количественный анализ выявил изменения при облучении легочной ткани в дозе, всегда считавшихся ниже порога толерантности, что может косвенно свидетельствовать о повышенной радиочувствительности этих пациентов. Данные этих пациентов представлены в таблице 2.

И если допустить, что такие изменения в легочной ткани у пациентов с диагнозами С34.1 обусловлены параметрами ЛТ (РОД и СОД), то для оставшихся пациентов такое объяснение не подходит. Поэтому, с учетом литературных данных, была предположена возможность индивидуальной радиочувствительности для этих пациентов. В плане

Таблица 2

Данные пациентов с признаками повышенной радиочувствительности

№	МКБ	Пол	Возраст	РОД	СОД	MinD03Aизм	MeHУисх	SDHУисх
1	С34.1	Муж	83,9 лет	5Гр	Экв. 66Гр	10-13Гр	-881	37,5
2	С34.1	Муж	74,9 лет	4Гр	Экв. 84Гр	6-8Гр	-882	30,2
3	С34.1	Муж	86,1 лет	3Гр	Экв. 73Гр	4-6Гр	-873	17,0
4	С81.1	Жен	32,6 лет	2Гр	32Гр	16-19Гр	-842	14,8
5	С81.1	Жен	32,8 лет	2Гр	27Гр	8-10Гр	-868	14,4
6	С81.1	Жен	24,0 лет	2Гр	22Гр	6-8Гр	-813	15,5
7	С85.7	Муж	32,3 лет	2Гр	19Гр	16-19Гр	-890	7,2
8	С85.7	Жен	56,2 лет	2Гр	19Гр	13-16Гр	-868	18,8

где МКБ – диагноз по Международной Классификации Болезней; РОД – разовая очаговая доза; СОД – суммарная очаговая доза в легком; MinD03Aизм – минимальная доза, где выявлялись достоверные изменения; MeHУисх – медиана исходной плотности легочной ткани; SDHУисх – стандартное квадратичное отклонение исходной плотности.

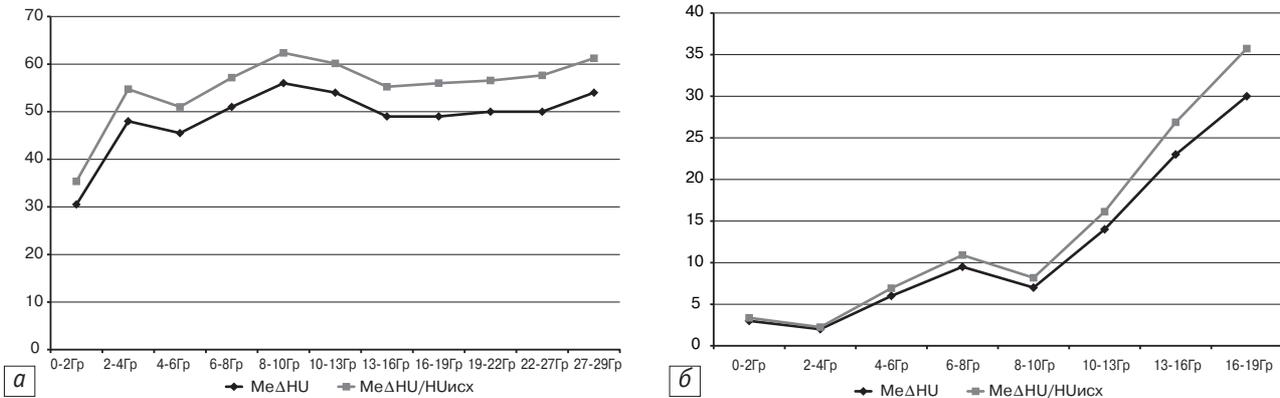


Рис. 3. Результаты количественного анализ динамики изменений плотности легочной ткани, в зависимости от полученной дозы у пациентов с нормальной (А) и повышенной радиочувствительностью (Б) по данным РКТ, выполненным через 67 и 73 дня после окончания ЛТ соответственно. По оси абсцисс отмечены диапазоны доза (в Гр), которые получили разные участки легочной ткани в соответствии с планом ЛТ. По оси ординат – величина изменения плотности легочной ткани (в ед. X.) после ЛТ в соответствующих участках легких. Черные графики – исходные данные количественного анализа; серые – данные величин изменения плотности с добавлением индивидуального коэффициента (-1000/HUисх)

поисков факторов, указывающих на эту особенность пациентов, был заподозрена связь с исходной плотностью легочной ткани. 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 умножения величины изменения плотности в легочной ткани на получившийся индивидуальный коэффициент (-1000/HUисх, где HUисх – величина значения плотности для данного участка легочной ткани до ЛТ), были получены новые графики изменения в легочной ткани после облучения. У пациентов без особенностей эти графики были параллельные (рис.3А), а у пациентов, попавших в группу исключений в области достоверных изменений отмечалось расхождение графиков (рис.3Б), которое уже можно объяснить только величиной исходной плотности.

Значения исходной плотности среди пациентов, у которых была заподозрена повышенная радиочувствительность (табл.2), располагаются в диапазоне от -890HU до -865HU, а еще у двух пациентов легкие оказались даже еще плотнее – -842HU и -813HU соответственно.

При сравнении со значениями плотности легких у остальных проанализированных пациентов выяснилось, что среди них (РКТ-контроль не позднее 100-110 дней после ЛТ) плотность легких ниже (менее -890HU), т.е. воздушность их легких повышена. Это согласуется с данными Defraene G, van Elmpt W, Crijns W et al [15, 16], которые также предполагали существование индивидуальных различий в радиочувствительности у разных пациентов

вследствие получения результатов, что меньшее повышение плотности происходит в участках легких с меньшей исходной плотностью (ΔHU 13-24HU против 43-46HU). Полученные нами данные о повышенной радиочувствительности легочной ткани у части больных подтверждаются также исследованиями Distel L.V.R, et. al. [17]. На основании количественного анализа частоты хромосомных aberrаций в лимфоцитах здоровых лиц и онкологических больных, авторы пришли к выводу, что в обеих группах до 7% лиц имеют существенное повышение радиочувствительности, но при этом у трети онкологических больных радиочувствительность повышена умеренно, и в результате статистически значимо выше, чем в контроле ($p < 0,001$).

Выводы

Динамика количественного показателя плотности легочной ткани (медианы плотности) в участках легкого, облученных в различных дозах, позволяет выявить при РКТ радиационное повреждение легкого до появления визуальных признаков пульмонита.

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

Непрерывная, количественная шкала изменений поможет более надежно и точно исследовать постлучевые изменения, а временно-пространственная динамика изменений позволит в дальнейшем сравнивать и количественно оценивать повреждение легких при исследовании новых способов и тактик лечения.

Выявление связи данного количественного показателя с исходными значениями плотности имеет цель объективно оценить вариабельность индивидуальной радиочувствительности у онкологических пациентов, что в перспективе может быть использовано для подбора индивидуального лечения.

Наша методика универсальна и может быть использована как при терапевтическом облучении,

так и для выявления степени лучевого повреждения легких при радиационных авариях. Возможности использования данной методики для дифференциальной диагностики диффузных изменений в легких у онкологических больных (лекарственные повреждения, инфекции) также перспективны для изучения.

Литература [References]

- Mackie TR. History of tomotherapy. *Phys Med Biol.* 2006 Jul 7;51(13):R427-53. DOI: 10.1088/0031-9155/51/13/R24.
- Grills IS, Hope AJ, Guckenberger M, Kestin LL, Werner-Wasik M, Yan D et al. A collaborative analysis of stereotactic lung radiotherapy outcomes for early-stage non-small-cell lung cancer using daily online cone-beam computed tomography image-guided radiotherapy. *J ThoracOncol.* 2012 Sep;7(9):1382-93. DOI: 10.1097/JTO.0b013e318260e00d.
- Senthi S, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Senan S. Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. *LancetOncol.* 2012 Aug;13(8):802-9. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70242-5.
- Oskan F, Becker G, Bleif M. Specific toxicity after stereotactic body radiation therapy to the central chest: A comprehensive review. *StrahlentherOnkol.* 2017 Mar;193(3):173-184. DOI: 10.1007/s00066-016-1063-z.
- Onimaru R, Onishi H, Shibata T, Hiraoka M, Ishikura S, Karasawa K et al. Phase I study of stereotactic body radiation therapy for peripheral T2N0M0 non-small cell lung cancer (JCOG0702): Results for the group with PTV_100cc. *RadiotherOncol.* 2017 Feb;122(2):281-285. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.11.022.
- Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Nov16; 377(20):1919-1929. DOI: 10.1056/NEJMoa1709937.
- Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin.* 2018 Mar;68(2):116-132. DOI: 10.3322/caac.21438.
- Suresh K, Psoter KJ, Voong KR, Shankar B, Forde PM, Ettinger DS et al. Impact of Checkpoint Inhibitor Pneumonitis on Survival in NSCLC Patients Receiving Immune Checkpoint Immunotherapy. *J ThoracOncol.* 2019 Mar;14(3):494-502. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.11.016.
- Нуднов Н.В., Сотников В.М., Леденев В.В., Барышникова Д.В. Возможности качественной оценки лучевых повреждений легких методом компьютерной томографии. *Медицинская визуализация.* 2016; (1): 39-46. [Nudnov N.V., Sotnikov V.M., Ledenev V.V., Baryshnikova D.V. Features a Qualitative Assessment of Radiation-Induced Lung Damage by CT. *Medical Visualization.* 2016;(1):39-46. (In Russ.)].
- Нуднов Н.В., Сотников В.М., Леденев В.В., Барышникова Д.В. Возможности количественной оценки лучевых повреждений легких методом компьютерной томографии. *Медицинская визуализация.* 2016; (3): 85-94. [Nudnov N.V., Sotnikov V.M., Ledenev V.V., Baryshnikova D.V. Quantitative Estimation of Radiation-induced Lung Damage by CT. *Medical Visualization.* 2016;(3):85-94. (In Russ.)].
- Defraene G, La Fontaine M, van Kranen S, Reymen B, Belderbos J, Sonke JJ et al. Radiation-Induced Lung Density Changes on CT Scan for NSCLC: No Impact of Dose-Escalation Level or Volume. *Int J RadiatOncolBiol Phys.* 2018 Nov1;102(3):642-650. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.06.038.
- Ghobadi G, Hogeweg LE, Faber H, Tukker WG, Schippers JM, Brandenburg S et al. Quantifying local radiation-induced lung damage from computed tomography. *Int J RadiatOncolBiol Phys.* 2010 Feb 1;76(2):548-56. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.058.
- Ghobadi G, Wiegman EM, Langendijk JA, Widder J, Coppes RP, van Luijk P. A new CT-based method to quantify radiation-induced lung damage in patients. *RadiotherOncol.* 2015 Oct;117(1):4-8. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.07.017.
- Phernambucq EC, Palma DA, Vincent A, Smit EF, Senan S. Time and dose-related changes in radiological lung density after concurrent chemoradiotherapy for lung cancer. *Lung Cancer.* 2011 Dec;74(3):451-6. DOI: 10.1016/j.lungcan.2011.05.010.
- Defraene G, van Elmpt W, Crijns W, De Ruyscher D. Regional variability in radiation-induced lung damage can be predicted by baseline CT numbers. *RadiotherOncol.* 2017 Feb;122(2):300-306. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.11.021.
- Defraene G, van Elmpt W, Crijns W, Slagmolen P, De Ruyscher D. CT characteristics allow identification of patient-specific susceptibility for radiation-induced lung damage. *RadiotherOncol.* 2015 Oct;117(1):29-35. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.07.033.
- Distel LV, Neubauer S, Keller U, Sprung CN, Sauer R, Grabenbauer GG. Individual differences in chromosomal aberrations after in vitro irradiation of cells from healthy individuals, cancer and cancer susceptibility syndrome patients. *Radiother Oncol.* 2006 Dec;81(3):257-63. DOI: 10.1016/j.radonc.2006.10.012.
- Нуднов Н.В., Сотников В.М., Леденев В.В. Новая методика количественной оценки постлучевых изменений в легких у онкологических больных на основании данных динамической КТ. *Медицинская визуализация.* 2017; 5: 56-65. DOI: 10.24835/1607-0763-2017-5-56-65. [Nudnov N.V., Sotnikov V.M., Ledenev V.V. A new Method of Quantitative Estimation of Radiation-Induced Lung Damage in Oncological Patients on the CT in Dynamics. *Medical Visualization.* 2017;(5):56-65. (In Russ.) <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2017-5-56-65>].

Сведения об авторах | Information about the authors

Леденев Василий Владимирович*, врач, ФГКУ «Центральный Клинический Военный Госпиталь»; orcid.org/0000-0002-2856-2107
E-mail: LedenevVV007@gmail.com

Нуднов Николай Васильевич, д. м. н., профессор, заместитель главного врача, ФГБУ «Российский научный центр рентгено-радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; orcid.org/0000-0001-5994-0468

Сотников Владимир Михайлович, д. м. н., профессор, заведующий отделом, ФГБУ «Российский научный центр рентгено-радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; orcid.org/0000-0003-498-314X

Барышникова Дарья Владимировна, к. м. н., заведующая отделением, ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России; orcid.org/0000-0002-3086-6062

Vasiliy V. Ledenev*, doctor, Central Clinical Military Hospital; orcid.org/0000-0002-2856-2107
E-mail: LedenevVV007@gmail.com

Nikolay V. Nudnov, Dr. Med. Sc., Professor, Deputy Chief Physician, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of the Russian Federation; orcid.org/0000-0001-5994-0468

Vladimir M. Sotnikov, Dr. Med. Sc., Professor, Head of Department, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of the Russian Federation; orcid.org/0000-0003-498-314X

Daria V. Baryshnikova, Cand. Med. Sc., Head of Department, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of the Russian Federation; orcid.org/0000-0002-3086-6062