
ДИСКУСІЯ

УДК 616-006+615.849.19

МИХАИЛ ИВАНОВИЧ ХВОРОСТЕНКО, ИГОРЬ НИКОЛАЕВИЧ КИХТЕНКО,
ЮЛИЯ МИХАЙЛОВНА ХВОРОСТЕНКО

Днепропетровская медицинская академия

ВЛИЯНИЕ ТКАНЕВОЙ НЕОДНОРОДНОСТИ ОПУХОЛИ НА КАЧЕСТВО ПЛАНИРОВАНИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Резюме. Клиническое исследование показало наличие в тканях опухоли участков крайне малых размеров с выраженной неоднородностью по плотности. Распределены эти участки пространственно относительно друг друга по типу «соты», когда участки с большой плотностью чередуются с участками малой плотности. Малые размеры, характер пространственного распределения, большой градиент плотности могут создавать проблемные условия для реализации оптимального плана лучевой терапии.

Ключевые слова: лучевая терапия, оптическая плотность, пиксель, воксель.

Актуальность проблемы клинической дозиметрии в части определения поглощенной дозы при планировании и проведении лучевой терапии (ЛТ) не вызывает сомнения. Главная медицинская парадигма «не навреди», проявляющаяся в лучевой терапии главной задачей минимального воздействия на нормальные ткани и максимально на патологически измененные, не может потерять своей актуальности. Считается, что современные средства планирования облучения позволяют определить характер глубинного распределения дозы для различных видов излучений, применяемых в клинике, в любой точке интересующего объема облучения. Возможности ЛТ, прежде всего использование ускорителей заряженных частиц, позволяют провести облучение, соблюдая основные его принципы равномерного распределения по дозе, энергии и виду излучения [1]. Вместе с тем сложное высокотехнологичное оборудование, которое сегодня применяется на каждом этапе планирования и лечения большого злокачественным новообразованием, допускает в своей работе определенный процент погрешностей, связанный с расчетом доз, а также погрешностей самой измерительной техники [2]. Эти и другие причины не позволяют сегодня достигнуть значительных клинических эффектов в лечении онкологических больных [3].

Цель данного исследования — выявить скрытые резервы эффективного планирования ЛТ онкологических больных путем точного определения дозы,

© М. И. Хворостенко, И. Н. Кихтенко,
Ю. М. Хворостенко, 2016

учитывающей неоднородную плотность различных участков опухоли, для повышения результатов их лечения.

Объект исследования: особенности объемного распределения разнородной плотности опухолевого очага у онкологических больных.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным рентгенкомпьютерной томографии (РКТ) изучали градиент плотности тканей опухоли как основного фактора, определяющего степень поглощения дозы ионизирующего излучения.

Рентгенкомпьютерную томографию проводили с помощью спирального рентгенкомпьютерного томографа Siemens Somatom Emotion и Toshiba Asteion Super 4. Оценивали данные РКТ поперечных срезов, с толщиной реконструкции 1,5 и 5,0 мм каждого среза, оригинальной программой обработки DICOM файлов для РКТ — «eFilm» «Phillips Medical MXLiteView Version 1.22 MS», с помощью которой определяли оптическую плотность тканей. Режим — Auto, настройка качества изображения — ручная. В анализ включили КТ срезы, в которые попала опухоль. На серии компьютерных томограмм изучали количественный градиент плотности опухоли головного мозга, метастазов в печень рака мочевого пузыря и примыкающих к опухоли нормальных тканей.

Определяли значение оптической плотности и ее градиент в трех, последовательно следующих друг за другом, компьютерных срезах. Для этого на плоскости каждого среза с помощью измерительных

инструментов программы «eFilm» «Phillips Medical MXLiteView Version 1.22 MS» прямоугольным маркером «ROI Rectangle» выделяли участок изображения опухоли размером 2 пикселя, примыкающих друг к другу. Таких участков на одном срезе было шесть — максимальное количество лимитируемое возможностью программы. Каждый из шести участков на изображении среза маркировался отдельным цветом: желтым, красным, зеленым, синим, голубым, сиреневым. Размеры выделенных полей, их площадь, минимальное, максимальное, среднее значение оптической плотности и другие параметры автоматически определяли программой и выводились на экран в виде цифровых значений по каждому выделенному полю. Аналогичным образом исследовали участки опухоли тех же срезов размером 3 пикселя.

Объем вокселя определяли путем умножения площади пикселя на толщину среза.

Полученные данные заносили в таблицы, после чего рассчитывали плотность тканей по способу, предложенному Копытовым А. А. и Чуйко А. Н. [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Измерение градиента плотности тканей опухоли проводили у больших с опухолями различных локализаций и гистологии.

В качестве иллюстраций приводим результаты измерения градиента плотности у большой К-ской Т. А. с диагнозом менингиома задней черепной ямки справа. ПГЗ №3206–11 фибриллярная менингиома с единичными ксантоматозными тельцами. Большой проведен РКТ головного мозга на аппарате Toshiba Asteion Super 4.

В анализ включали КТ срезы с 9 по 46, в которые попадала опухоль.

Определяли минимальные площади пикселей и объемы вокселей, примыкающих друг к другу, на которых возможно определить градиент плотности. Результаты представлены в таблице 1.

Определяли размер и площадь одного пикселя и объем вокселя, поскольку они являются минимальными «точками» расчета поглощенной дозы при планировании ЛТ на ускорителях. Размер площади в два пикселя брали потому, что это минимальный из размеров площади, на которой возможно измерять градиент оптической плотности тканей. Величина в 3 пикселя \approx 1 мм — минимальный размер длины поперечного сечения «конечного тонкого луча», который может быть включен в расчеты распределения поглощенной дозы при ЛТ модулированной интенсивности (ЛТМИ) [5].

На рисунках 1–3 показано измерение оптической плотности прилегающих друг к другу участков опухоли одного среза.

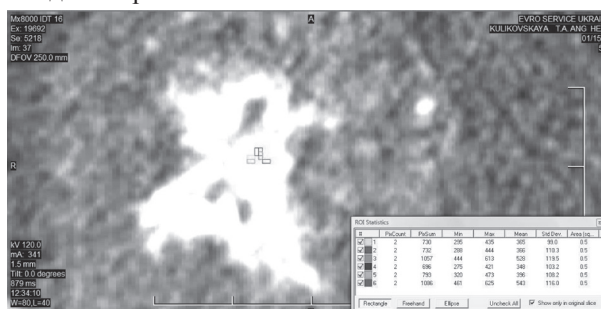


Рис. 1. Определение оптической плотности тканей опухоли площадью 2 пикселя. Срез 37:

- 1 — участки опухоли измеряемого градиента плотности;
- 2 — таблица значений измеренных минимальных и максимальных оптической плотности



Рис. 2. Определение оптической плотности тканей опухоли площадью 2 пикселя.

Срез 37. Уменьшено:

- 1 — участки опухоли измеряемого градиента плотности;
- 2 — таблица значений измеренных минимальных и максимальных оптической плотности

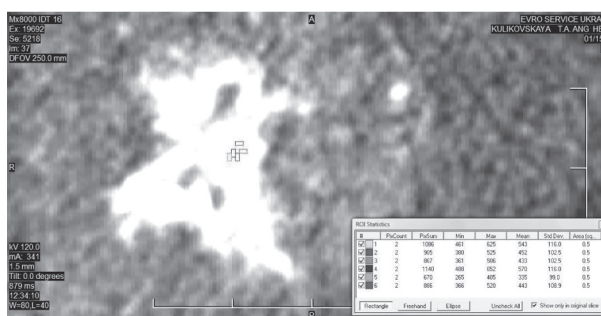


Рис. 3. Определение оптической плотности тканей опухоли площадью 2 пикселя.

Срез 37. Другие места:

- 1 — участки опухоли измеряемого градиента плотности;
- 2 — таблица значений измеренных минимальных и максимальных оптической плотности

Таблица 1

Размеры площадей и объемов тканей опухоли мозга, включенных в исследование

	1 пк/вк		2 пк/вк		3 пк/вк	
	Длина сторон (мм)	Площадь (пк) объем (вк)	Длина сторон (мм)	Площадь (пк) объем (вк)	Длина сторон (мм)	Площадь (пк) объем (вк)
Пиксель	0,4 × 0,4	0,16 мм ²	0,4 × 0,8	0,32 мм ²	0,4 × 1,2	0,48 мм ²
Воксель	0,4 × 0,4 × 1,5	0,24 мм ³	0,4 × 0,8 × 1,5	0,48 мм ³	0,4 × 1,2–1,5	0,72 мм ³

Примечание: пк — пиксель; вк — воксель.

В таблице 2 представлены результаты измерений оптической плотности в срезах №35, 36, 37 с площадью 2 пикселя. В таблице представлены значения минимальной и максимальной оптической плотности по шкале Хаунсфилда (Мин НУ и Макс НУ); абсолютные приращения значений рентгенологической плотности ($\Delta\text{НУ}$ (мин), $\Delta\text{НУ}$ (макс)); плотность обоих участков опухоли измеряемой площади двух пикселей в СИ (плотность г/см^3 (мин), плотность г/см^3 (макс)); градиент плотности (% дозы) участков

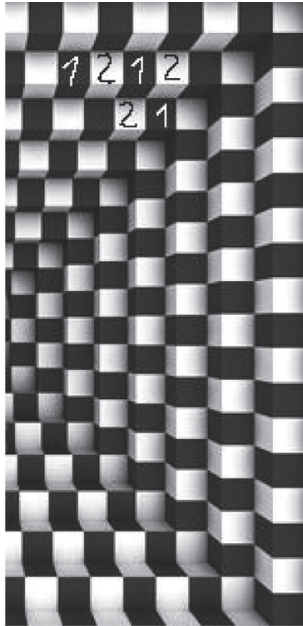


Рис. 4. Объемное распределение участков неоднородной плотностью:

- 1 — участки с большой плотностью;
2 — участки с малой плотностью тканей

КТ поперечного среза головного мозга в области опухоли.

Из приведенных данных видно, что градиент плотности тканей, определенный при сравнении двух примыкающих участков площадью 0,4 мм каждый, в некоторых случаях составляет 86,5 %, причем окружают этот участок ткани так же с большой степенью неоднородности. Такая же картина наблюдается во всех трех последовательных срезах толщиной 1,5 мм, что характеризует объемное (3D) распределение участков неоднородности по типу «пчелиные соты» (рис. 4).

Подобная картина распределения градиента

плотности или даже более выраженная может наблюдаться и в других опухолях, например в злокачественной опухоли молочной железы, где одним из существенных диагностических признаков является образование кальцинатов в опухоли. С учетом того, что ткани молочной железы имеют плотность, определяемую преимущественно жировой, а она меньше плотности воды, принимаемой шкалой Хаунсфилда за «0», разброс может быть еще большим. Складывается ситуация, когда клетка-мишень очень малой оптической плотности может быть окружена со всех сторон плотным «экраном» и тем самым резко ограждена от влияния на нее облучения. Учитывая, что планирующие системы определяют однородным по плотности не «точку», а воксель, то такая ситуация не только возможна, но и наиболее вероятна.

Представленные результаты измерений участков опухоли с выраженной неоднородностью плотности порождают значительные сложности облучения клинического объема мишени (СТВ) 95 % изодозой, что может быть одной из причин возможных рецидивов [6].

Если немного увеличить площадь исследования от двух соседних точек до 3 пк (1,2 мм), то неоднородность в тканях опухоли тех же срезов еще больше возрастает (табл. 3).

На рис. 5 представлены данные градиента оптической плотности в метастазах рака мочевого пузыря в печени. Особенности данной программы обработки и измерения изображения не позволяют автоматически определить минимальную и максимальную оптическую плотность выделенного участка, а только среднюю (Mean) и точечную. Градиенты средних значений (Mean) плотности, которые могут очень резко отличаться от минимальных и максимальных, сопоставимы с результатами измерения опухоли мозга.

Таблица 2

Градиент плотности тканей соседних пикселей КТ срезов 35–37 больной с менингиомой

Фамилия Срез (ср) пиксель	Цвет объекта	Мин НУ	Макс НУ	$\Delta\text{НУ}$ (мин)	$\Delta\text{НУ}$ (макс)	Плотность г/см^3 (мин)	Плотность г/см^3 (макс)	Градиент плотности (% дозы)
К-ская 35 ср 2 пк	Желтый	911	914	1935	1938	1,887915	1,89084	99,84715
	Красный	556	767	1580	1791	1,54179	1,747515	88,22
	Зеленый	371	549	1395	1573	1,361415	1,534965	88,6935
	Синий	282	420	1306	1444	1,27464	1,40919	90,45196
	Голубой	263	413	1287	1437	1,256115	1,402365	89,57118
К-ская 36 ср 2 пк	Сиренев.	193	323	1217	1347	1,187865	1,314615	90,35839
	Желтый	475	616	1499	1640	1,462815	1,60029	91,40936
	Красный	459	636	1483	1660	1,447215	1,61979	89,34584
	Зеленый	378	535	1402	1559	1,36824	1,521315	89,93798
	Синий	746	935	1770	1959	1,72704	1,911315	90,35873
К-ская 37 ср 2 пк	Голубой	493	729	1517	1753	1,480365	1,710465	86,54751
	Сиренев.	850	1023	1874	1047	1,82844	1,997115	91,55406
	Желтый	295	435	1319	1459	1,2873	1,4238	90,41297
	Красный	288	444	1312	1468	1,2804	1,43259	89,37658
	Зеленый	444	613	1468	1637	1,43259	1,597365	89,6845
К-ская 37 ср 2 пк	Синий	275	421	1299	1445	1,267815	1,410165	89,90543
	Голубой	320	473	1344	1497	1,31169	1,460865	89,78858
	Сиренев.	461	625	1485	1649	1,449165	1,609065	90,06355

Таблица 3

Градиент плотности тканей соседних пикселей КТ срезов 35–37 (S = 3 пикселя) больной с менингиомой

Фамилия Срез Пиксель	Цвет объекта	Мин HU	Макс HU	ΔHU (мин)	ΔHU (макс)	Плотность г/см ³ (мин)	Плотность г/см ³ (макс)	Градиент плотности (%дозы)
К-ская 35 ср 3 пикс	Желтый	297	521	1321	1545	1,289265	1,507665	85,51401
	Красный	194	420	1218	1444	1,18884	1,40919	84,32087
	Зеленый	556	914	1580	1938	1,54179	1,89084	81,53995
	Синий	370	781	1394	1805	1,36044	1,761165	77,24659
	Голубой	249	553	1273	1577	1,242465	1,538865	80,73905
Сиреневый	597	838	1621	1862	1,581765	1,81674	87,06611	
К-ская 36 ср 3 пикс	Желтый	171	359	1195	1383	1,166415	1,349715	86,41935
	Красный	378	729	1402	1753	1,36824	1,710465	79,999228
	Зеленый	746	1026	1770	2050	1,72704	2,00004	86,35027
	Синий	373	844	1397	1868	1,363365	1,82259	74,8037
	Голубой	203	492	1227	1516	1,197615	1,47939	80,95329
Сиреневый	594	963	1618	1987	1,57884	1,938615	81,44164	
К-ская 37 ср 3 пикс	Желтый	199	435	1223	1459	1,193715	1,423815	83,83919
	Красный	461	704	1485	1728	1,449165	1,68609	85,94825
	Зеленый	210	418	1234	1442	1,20444	1,40724	85,58881
	Синий	405	635	1429	1659	1,394565	1,618815	86,14727
	Голубой	288	613	1312	1637	1,28049	1,597365	80,16264
Сиреневый	316	625	1340	1650	1,30779	1,61004	81,22717	
К-ская 37 ср 3 пикс (другие позиции)	Желтый	199	435	1223	1459	1,193715	1,423815	83,83919
	Красный	320	635	1344	1659	1,31169	1,618815	81,02778
	Зеленый	418	652	1442	1676	1,40724	1,63539	86,04919
	Синий	275	568	1299	1592	1,267815	1,55349	81,56795
	Голубой	444	704	1468	1728	1,43259	1,68609	84,96521
Сиреневый	366	625	1390	1649	1,35654	1,609065	84,3061	

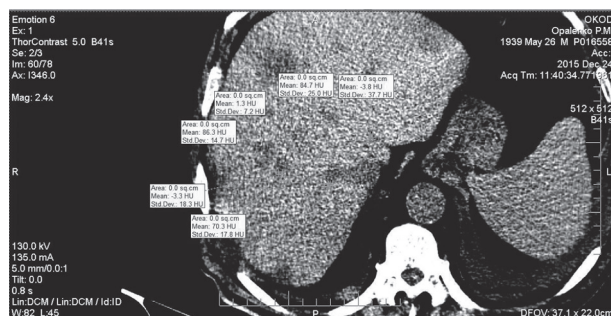


Рис. 5. Количественная оценка градиента плотности тканей метастаза рака в печени:

- 1 — метастазы;
- 2 — подписи значений оптической плотности в указанных участках

В таблице 4 представлены точечные и средние значения градиентов оптической плотности тканей метастазов рака мочевого пузыря в печень, а также градиент плотности этих областей. Результаты, приведенные в таблице, показывают наличие участков с большими отрицательными значениями оптической плотности и значительными градиентами плотности в малых объемах тканей метастазов, что может повлиять на эффективность лучевого лечения.

Значение исследуемого градиента плотности в двух примыкающих друг к другу участках с площадью по 1 пикселю сравнивали между собой, поскольку считается, что в современных коммерческих программах, заложенных в планирующие устройства линейных ускорителей электронов, определяют поглощенную дозу на основе метода Монте-Карло, который

регистрирует распределение дозы повоксельно [7]. На практике такой расчет чрезвычайно длительный по времени и потому постоянно ищут «модифицированные» методы, которые по результатам были бы близки к Монте-Карло, но по времени значительно сокращали бы исследование [8, 9]. Предлагают уйти от повоксельного расчета, где луч рассматривается в целом, без пикселизации [10].

К сожалению, с помощью современных методов 3-мерной конформной ЛТ и терапии с модулированной интенсивностью, а также методов с применением обратного планирования проблематично облучить каждую точку объема с отклонения от заданной дозы не более 5% [1, 7].

Анализ патентов США касательно планирования ЛТ (конформного, с моделированной интенсивностью, обратным планированием) показал, что в объемах тканей с большими гетерогенностями (легкие, легкие-вода) при их чередующейся толщине — 6, 3, 2 см уже при толщине 2 см для фотонного излучения 6 МэВ достичь корректного продольного электронного равновесия почти никогда не удается [11].

Наблюдается выраженный разброс минимальных и максимальных доз при обратном планировании как в участках опухоли, так и в критических органах. Так, например, при заданных значениях дозы в опухоли 65 Гр градиент дозы между минимальными и максимальными значениями составил 76,52038%, градиент между средними значениями рассчитанной и заданной доз составил 98,95384% [12].

Другие авторы тоже описывают подобные проблемы [10, 11].

Градиент плотности тканей опухоли у больного раком мочевого пузыря с метастазами в печень

Фамилия Срез Локализация метастазов (мтс)	Площадь Пиксель /Mean (среднее)	Мин НУ	Макс НУ	ДНУ г/см ³ (мин)	ДНУ г/см ³ (макс)	Плотность (мин)	Плотность (макс)	Градиент плотности (% дозы)
О-нко мтс печень 58	Mean (среднее)	0,7	64,2	1024,7		1,000	1,062285	94,17
	Mean (среднее)	0	64,5	1024	1088,5	0,99969	1,062578	94,08
	Точка (1пк)	-5	75	1019	1099	0,994815	1,072815	93,04
	Точка (1пк)	-43	65	981	1089	0,957765	1,063065	90,09
О-нко мтс печень 59	Mean (среднее)	5,0	70,8	1029	1094,8	1,004565	1,06872	93,99
	Mean (среднее)	8,0	73,4	1032	1097,4	1,00749	1,071255	94,04
	Точка (1пк)	-6	70,8	1018	1094,8	0,9938	1,06872	92,98
	Точка (1пк)	-10	120	1014	1144	0,98994	1,11669	88,64
О-нко мтс печень 60	Mean (среднее)	-3,3	70,3	1020,7	1094,3	0,9964725	1,068233	93,28
	Mean (среднее)	1,3	86,3	1025,3	1110,3	1,000	1,082823	92,35
	Mean (среднее)	-3,8	84,7	1020,2	1108,7	0,999598	1,082273	92,36
	Точка (1пк)	-31	84,7	993	1108,7	0,969465	1,082273	89,57
	Точка (1пк)	-8	86,3	1016	1110,3	0,99189	1,082823	91,60
	Точка (1пк)	-17	70,3	1007	1094,3	0,983115	1,068233	92,03

ВЫВОДЫ

Таким образом, спланировать корректное изодозное распределение в участке опухоли с показанными градиентами плотностей в соседних пикселях «сотовым» расположением в трехмерном объеме проблематично. А если учесть, что воксель, даже тот, который мы взяли для анализа, в разы меньше того, на который рассчитывается доза при планировании, но в сотни

раз больше истинного объекта облучения — злокачественной клетки, то проблематичность многократно возрастает [13].

Результаты проведенного исследования показали, что одним из скрытых резервов улучшения качества планирования лучевой терапии онкологическим больным является учет неоднородности тканей малых участков опухоли.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Klein E. E. Гарантия качества медицинских линейных ускорителей электронов / E. E. Klein // Доклад рабочей группы № 142 Комитета по лучевой терапии Американской ассоциации медицинских физиков / Klein E. E., Hanley J., Bayouth J. et al. // Med. Phys. — 2009. — Vol. 36, N 9. — P. 4197–4212.
2. Введение к «Руководству по выражению неопределенности измерения» и сопутствующим документам. Оценивание данных измерений / пер. с англ. под науч. ред. В. А. Слава, А. Г. Чуновкиной. — СПб. : «Профессионал», 2011. — 58 с. : ил.
3. Результаты применения режима ускоренного гиперфракционирования в лечении немелкоклеточного рака легкого / Ю. С. Мардынский, И. А. Гулидов, И. Н. Иванова и др. // Сиб. онкол. журн. — 2010. — №2. — С. 11–14
4. Копытов А. А. Способ определения плотности биологических тканей RU 2472440 / А. А. Копытов, А. Н. Чуйко. — Режим доступа: <http://www.findpatent.ru/patent/247/2472440.html>
5. Климанов В. А. Дозиметрическое планирование лучевой терапии. Ч. 3 : Лучевая терапия пучками с модулированной интенсивностью. Оптимизация облучения : учеб. пособие / В. А. Климанов. — М. : МИФИ, 2008. — 176 с.
6. Ратнер Т. Г. Методы симуляции в лучевой терапии злокачественных опухолей / Т. Г. Ратнер, А. М. Дмитриев // Мед. физика. — 2011. — №2. — С. 84–103.
7. Климанов В. А. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование лучевой и радионуклидной терапии. Ч. 1 : Радиобиологические основы лучевой терапии. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование дистанционной лучевой терапии пучками тормозного и гамма-излучения и электронами : учеб. пособие / В. А. Климанов. — М. : НИЯУ МИФИ. — 2011. — 500 с.
8. Liman J. T. Optimization of Radiation therapy, III: A method of assessing complication probabilities from dose-volume histograms / J. T. Liman, A. B. Wolbarst // Inter. J. of Radiation Oncol., Biol., Phys. — P. 198.
9. US 6882702 B2. — Режим доступа: <https://www.google.ch/patents/US6882702>
10. US 8401148 B2. — Режим доступа: <http://www.google.by/patents/US8401148>
11. US 20080049898A1. — Режим доступа: <http://www.google.com.br/patents/US20080049898>
12. US 6882702 B2. — Режим доступа: <http://www.google.de/patents/US6882702>
13. Балгова Л. С. Цитологические и морфометрические особенности лимфоидных клеток вилочковой железы в норме и при лимфоидной тимоме / Л. С. Балгова, О. И. Алексеев, Т. Н. Туганова // Онкология. — 2002. — Т. 4, № 4. — С. 252–255.

Статья поступила в редакцию 27.04.2016.

ІГОР МИКОЛАЙОВИЧ КІХТЕНКО, МИХАЙЛО ІВАНОВИЧ ХВОРОСТЕНКО,
ЮЛІЯ МИХАЙЛІВНА ХВОРОСТЕНКО

Дніпропетровська медична академія

ВПЛИВ ТКАНИННОЇ НЕОДНОРІДНОСТІ ПУХЛИНИ НА ЯКІСТЬ ПЛАНУВАННЯ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

Резюме. Клінічне дослідження показало наявність у тканинах пухлини ділянок у край малих розмірів з вираженою неоднорідністю щодо щільності. Розподілені ці ділянки просторово відносно один одного за типом «стілники», коли ділянки з великою щільністю чергуються з ділянками низької щільності. Малі розміри, характер просторового розподілу, великий градієнт щільності можуть створювати проблемні умови для реалізації оптимального плану променевої терапії.

Ключові слова: променева терапія, оптична щільність, піксель, воксель.

I.M. KIKHTENKO, M.I. KHVOROSTENKO, J.M. KHVOROSTENKO

State Establishment «Dnipropetrovsk Medical Academy»

INFLUENCE OF TISSUE INHOMOGENEITIES OF THE TUMOR ON THE QUALITY OF RADIATION TREATMENT PLANNING

Summary. We conducted a clinical study has shown the presence of tumor tissues sections of extremely small dimensions with pronounced heterogeneity in density. These sites are distributed spatially relative to each other of the type «honeycomb», when areas with a high density alternating with areas of low density. The small size, the nature of the spatial distribution, a large density gradient can create problematic conditions for realization of optimal radiation therapy plan.

Keywords: radiation therapy, optical density, pixel, voxel.

Контактная информация:

Хворостенко Михаил Иванович

д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии и медицинской радиологии Днепропетровской медицинской академии
ул. Дзержинского, 9, г. Днепр, 49044, Украина

e-mail: Khvorostenko_M@mail.ru