

ОТЗЫВ
официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени доктора
физико-математических наук Сухих Евгении Сергеевны
«Критерии радиобиологической оценки распределений поглощённой дозы при
ротационной лучевой терапии с модуляцией флюенса фотонов»
по специальности 1.5.1. Радиобиология
(физико-математические науки)

Диссертационная работа Е.С. Сухих направлена на повышение эффективности облучения на современных ускорителях пациентов с онкологическими заболеваниями. Это очень актуальная задача по следующим причинам. В настоящее время в России и во всем мире онкологические заболевания являются одной из основных причин преждевременной смертности населения. При этом лучевая терапия входит в число наиболее эффективных инструментов лечения онкологических заболеваний. Уровень оснащённости онкологических центров страны линейными ускорителями электронов в настоящее время весьма высокий, а современные технологии лучевой терапии позволяют обеспечивать лечение наиболее распространенных локализаций новообразований. Однако для реализации всех возможностей современных аппаратов лучевой терапии, таких как режимы облучения с «объемной модуляцией интенсивности фотонного излучения», необходимо разработать новые клинические методы и подходы, основанные на учете радиобиологической эффективности лучевого лечения. Разработанные в данной диссертации методы облучения позволяют варьировать в широком диапазоне суммарные и разовые дозы облучения опухолей различных локализаций, добиваясь при этом максимальной возможной эффективности лечения.

Диссертация Е.С. Сухих направлена на разработку научно обоснованных методов и технологических решений для выбора планов лучевой терапии, обеспечивающих максимальный терапевтический эффект. При этом исследование опирается на базовые радиобиологические критерии, позволяющие оценить вероятность контроля над ростом опухоли (TCP) и вероятность возникновения пострadiационных осложнений в нормальных тканях (NTCP) и их зависимость от разовой и суммарной дозы, распределения дозы в опухоли и окружающих тканях с учетом радиобиологических параметров. Автор использует данные о радиобиологических параметрах различных типов тканей, а также учитывает неопределенности этих параметров, что делает результаты более точными и применимыми для различных клинических случаев. В диссертации

проведен анализ современных технологий дистанционной фотонной лучевой терапии, включая рассмотрение эффективности их применения, а также методов гарантии качества облучения. Е.С. Сухих показано, что интегральные радиобиологические критерии могут быть использованы не только на основе распределения поглощенной дозы, рассчитанного системой дозиметрического планирования, но и на основе распределений дозы, полученных при процедурах гарантии качества, в том числе в процессе облучения. Это дает возможность перехода к адаптивной лучевой терапии, при которой последующие сеансы облучения могут быть скорректированы исходя из результатов предыдущих сеансов.

В своих исследованиях Е.С. Сухих рассмотрела следующие основные локализации злокачественных новообразований: опухоли предстательной железы, опухоли области головы-шеи и опухоли гинекологической области. Значения основных радиобиологических параметров и их неопределенностей для опухолей предстательной железы и опухолей области головы-шеи были определены автором на основе анализа результатов мировых исследований и верифицированы с использованием результатов клинических исследований для более чем 10 тысяч пациентов.

В работе Е.С. Сухих проведен поиск оптимальных режимов ротационной лучевой терапии с модуляцией флюенса фотонов для различных типов опухолей с учетом одиночных и множественных мишеней, облучаемых как последовательно, так и одновременно. Отметим, что последний случай не являются стандартными для клинической практики, так как одновременное облучение множественных мишеней требует особого подхода к оптимизации дозового распределения. В работе изучена возможность внедрения в клиническую практику одновременной интегрированной эскалации дозы путем оптимизации планирования одновременного облучения множественных мишеней разными дозами. В результате проведенного исследования показано, что использование одновременной эскалации дозы позволяет снизить лучевое поражение нормальных тканей и критических органов.

С использованием численного моделирования интегральных радиобиологических критериев, автором были предложены более эффективные режимы лечения как для единичных объемов облучения, так и для множественных объемов с различными дозами за счет более точного распределения дозы и сокращения времени облучения. Полученные автором результаты дают возможность внедрения режимов крупного гипофракционирования для опухолей предстательной железы, а также режимов умеренного гипофракционирования для опухолей областей гинекологии и головы-шеи.

Разработанные Е.С. Сухих критерии отбора планов лучевой терапии могут быть основой практических рекомендаций и технологических решений для широкого внедрения ротационной лучевой терапии с модуляцией флюенса фотонов в клиническую практику. Автором разработана

программа «Калькулятор TCP/NTCP», которая уже используется в лечебных учреждениях для оценки качества дозиметрических планов, а также веб-приложение с базой данных радиобиологических параметров для различных типов опухолей и тканей. Результаты диссертационной работы могут внести существенный вклад в совершенствование методов планирования лучевой терапии, а также во внедрение персонализированных подходов в лечение онкологических заболеваний. В частности, предложенные подходы позволят снизить уровни лучевых повреждений в нормальных тканях, что повысит безопасность и эффективность лечения. Результаты исследований уже используются в образовательных программах Томского политехнического университета в области подготовки медицинских физиков и в других учреждениях данного профиля.

Автор диссертационной работы, Е.С. Сухих, продемонстрировала высокий научный уровень, разработав новый комплексный подход к проведению радиобиологической оценки планов облучения с использованием ротационной лучевой терапии. Применение разработанных автором радиобиологических критериев в сочетании с современными дозиметрическими технологиями позволяет значительно повысить качество и эффективность лечения. Этот результат имеет важное значение для клинической практики и способствует решению общенациональных задач в области здравоохранения.

Основные результаты диссертационной работы Е.С. Сухих содержатся в 47 публикациях, в том числе в 22 статьях в журналах, индексируемых в Web of Science и Scopus. Е.С. Сухих неоднократно докладывала свои результаты на российских и международных конференциях, а также принимала активное участие в работах по Программе «Приоритет 2030» Томского политехнического университета.

Диссертация Е.С. Сухих состоит из Введения, 5 глав, Заключения, Выводов и Приложений.

Во введении обосновывается актуальность исследований, проводимых в рамках диссертационной работы, формулируется цель и ставятся задачи работы, обосновываются научная новизна и практическая значимость, а также достоверность результатов работы. Приведены положения, выносимые на защиту, а также приводятся сведения о методологии и апробации основных результатов исследований.

В первой главе описывается оборудование и программное обеспечение, используемое для проведения лучевой терапии с модуляцией флюенса фотонов, в частности рассмотрена работа системы дозиметрического планирования «Mopaco» на основе численно-математической модели терапевтического фотонного пучка и алгоритма расчета методом Монте-Карло, дозиметрическое оборудование для верификации планов IMRT/VMAT. Обозначены вопросы и трудности, возникающие при реализации высокотехнологичной дистанционной фотонной лучевой терапии в клинической практике.

Во второй главе представлены математические модели радиобиологических процессов, протекающих при лучевой терапии, и рассматриваются интегральные радиобиологические критерии. Представлен сравнительный анализ основных математических моделей для расчёта TSP и NTSP с целью определения оптимальной на сегодняшний день модели для дальнейших расчётов. Проведен анализ зависимости значений интегральных радиобиологических критериев от распределения поглощенной дозы в объеме облучения на базе разработанного алгоритма и физико-математической методики создания «синтетических» доз-объемных гистограмм (ГДО).

Третья глава посвящена созданию математического алгоритма и проведению численного моделирования значений и неопределенностей интегральных радиобиологических критериев TSP. Вероятностный характер распределений вызван наличием неопределенностей радиобиологических параметров. Для проведения численных расчетов и моделирования разработана методика и компьютерный код.

Четвертая глава посвящена определению эффективного курса ротационной лучевой терапии с модуляцией флюенса фотонов на основе радиобиологических критериев для облучения единичной мишени в режиме крупного гипофракционирования. В качестве примера одиночной мишени рассмотрена опухоль предстательной железы, сложность облучения которой обусловлена близким нахождением критических органов: прямой кишки и мочевого пузыря. Для получения наилучшего распределения поглощенной дозы в опухоли и окружающих критических органах автором проведена параметрическая оптимизация в системе дозиметрического планирования. Рассмотрен большой набор комбинаций функций дозиметрического планирования и параметров облучения (параметры работы ускорителя). Определенные в результате комбинации могут использоваться в клинической практике как базовые шаблоны, использование которых позволяет ускорить процедуры дозиметрического планирования для каждого пациента.

На основе определенных шаблонов автором исследованы возможности реализации крупнодозового гипофракционированного облучения опухолей предстательной железы. На основе найденных ранее значений радиобиологических параметров и их неопределенностей определены значения суммарной и разовой поглощенной дозы, позволяющие получить наилучшее сочетание значений TSP и NTSP.

Также в данной главе показана возможность и целесообразность использования интегральных радиобиологических критериев TSP и NTSP для оценки применимости дозиметрических планов лучевой терапии к практическому использованию после проведения процедур гарантии качества. Показано, что использование традиционных критериев гамма-индекса ограничено и желательна его замена, по возможности, на критерии анализа измеренного распределения дозы.

В пятой главе рассмотрены случаи двойных и множественных мишеней для локализации опухолей в области головы-шеи, гинекологических опухолей и опухолей предстательной железы высокого риска, когда вероятно облучение не только железы, но и окружающих нормальных тканей. Были определены комбинации функций дозиметрического планирования и параметров работы ускорителя, обеспечивающие высокую эффективность облучения. Данные комбинации могут использоваться как базовые шаблоны для широкого внедрения в клиническую практику.

Проведено обширное сравнительное исследование возможности и целесообразности применения одновременного облучения двойных и множественных мишеней разными по величине значениями суммарной и разовой поглощенной дозы. Показана целесообразность такого подхода и его преимущества по сравнению с традиционным последовательным облучением. Эти преимущества заключаются в снижении уровня лучевой нагрузки на критические органы и снижения общего времени лучевого лечения, что особенно актуально для быстро пролиферирующих опухолей.

В Заключение изложены основные положения проведенных исследований, предназначенные для дальнейшего развития данного научного направления, включая клиническое практическое внедрение.

В Выводах обобщены основные результаты, полученные в диссертации.

Среди важных научных результатов, полученных в работе, следует отметить предложенные автором новые комплексные подходы к повышению качества лучевой терапии с точки зрения её планирования, оптимизации, верификации и процедур гарантии качества. На большом количестве клинических исследований определены и верифицированы значения радиобиологических параметров и их неопределенностей для опухолей предстательной железы и области головы-шеи. На анатомических данных реальных пациентов показана возможность и целесообразность перехода к гипофракционированным режимам облучения пациентов для повышения качества лучевой терапии.

Практическая применимость результатов диссертационной работы заключается в том, что автором разработаны подходы и методы, позволяющие внедрить в широкую клиническую практику ротационную лучевую терапию с модуляцией флюенса фотонов. В работе разработаны программные продукты, позволяющие рассчитывать значения интегральных радиобиологических критериев для планов облучения. Автором предложен новый подход к подготовке предписаний к планированию лучевой терапии и разработаны новые критерии отбора оптимальных планов лучевой терапии. На конкретных случаях показаны преимущества предложенных интегральных радиобиологических критериев при проведении процедур гарантии качества.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что диссертация Сухих Евгении Сергеевны представляет собой крупное научное исследование, соответствующее всем требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени доктора наук. Данная работа обладает научной новизной, полнотой проведенных исследований и практической ценностью. Соискатель разработала и научно обосновала комплексный подход к использованию интегральных радиобиологических критериев для повышения качества ротационной лучевой терапии с модуляцией флюенса фотонов, включая шаблоны и рекомендации для широкого внедрения этой технологии в клиническую практику. Достоверность результатов подтверждена большим объемом данных мировых клинических исследований, стандартными математическими методами и программными пакетами, использованием поверенного оборудования и методик проведения дозиметрического планирования и верификации.

Имеются следующие замечания к диссертационной работе.

1. Местами автор использует слишком громоздкие предложения, перегруженные причастными оборотами. Это затрудняет восприятие материала. Имеются также опечатки и ошибки в тексте диссертации.
2. Автор недостаточно раскрыл содержание раздела «Методология исследования» (стр. 6), в котором представлены не все использованные в работе методы и подходы. Этот раздел можно было бы расширить и по объему и по содержанию. Там же, кстати, пучки фотонов названы «потоками», в отличие от основной части диссертации.
3. Автором недостаточно детально исследована зависимость неопределенности эквивалентной дозы EQD₂ и биологически эквивалентной дозы BED от значения радиобиологического параметра α/β . Эти характеристики широко используются в практике и поэтому должна контролироваться их неопределенность.
4. Как следует из материала диссертации (например, из рисунка 2.7), модель NTCP Л.Я. Клеппера предсказывает более высокую вероятность лучевого поражения критических органов, чем широко использованная автором модель А. Нимирко. С точки зрения безопасности лучевой терапии, следовало бы более подробно рассмотреть модель Л.Я. Клеппера.
5. Исследования автора проведены на одном наборе оборудования, система дозиметрического планирования “Monaco” и ускоритель электронов “Elekta Synergy”, имеющемся в Томском областном онкологическом диспансере. Не приведены предложения и обсуждения возможности применения разработанных методов к другим ускорителям и системам дозиметрического планирования.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация «Критерии радиобиологической оценки распределений поглощённой дозы при ротационной лучевой терапии с модуляцией флюенса фотонов» отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.5.1 Радиобиология (по физико-математическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а также оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Сухих Евгения Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 1.5.1 Радиобиология (физико-математические науки).

28 января 2025 года.

<p>Официальный оппонент, доктор физико-математических наук, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией, Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт ядерных исследований Российской академии наук, Лаборатория медицинской физики</p> <hr/>	<p>С.В. Акулиничев</p>
--	------------------------