

**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)**

Диссертация Сухих Е.С. посвящена разработке физико-математического подхода для повышения эффективности ротационной лучевой терапии с модуляцией флюенса фотонов на основе эмпирических радиобиологических математических моделей. Работа имеет явно выраженную практическую направленность. Основная цель работы – определить и обосновать использование радиобиологических критериев, позволяющих более точно оценивать вероятность контроля роста опухоли (TCP) и риск возникновения пострadiационных осложнений в здоровых тканях (NTCP), а также разработать комплекс сопутствующих методических документов, программного обеспечения и рекомендаций для широкого внедрения использования данных критериев в клиническую практику, что подчеркивает высокую **актуальность работы**.

Ключевым научным достижением данной работы, лежащей на стыке радиобиологии, медицинской физики и лучевой терапии является разработка комплексного подхода к определению стратегии планирования современной фотонной дистанционной лучевой терапии основываясь не только на распределении поглощенной дозы в объеме опухолевой и здоровой ткани, но в первую очередь с учетом радиобиологических эффектов, их неопределенности в зависимости от режима фракционирования, персональных особенностей пациента, включая радиочувствительность опухоли и окружающих ее здоровых тканей и органов. Автором показано наличие возможности и целесообразности изменения традиционных режимов облучения и схем лечения опухолевых заболеваний в полной мере используя технические и технологические возможности современного радиотерапевтического комплекса лучевой терапии.

Диссертационная работа изложена на 285 страницах печатного текста и включает 80 рисунков и 64 таблицы. Работа состоит из введения, пяти глав, заключения и приложений. Список литературы включает 360 наименований.

В **первой главе** представлен аналитический обзор состояния современной фотонной дистанционной лучевой терапии: этапы, условия подготовки и проведения сеансов

качественного облучения пациентов, физико-технические аспекты и технологии аппаратного комплекса на базе классических терапевтических линейных ускорителей электронов для генерации тормозного излучения при ротационной лучевой терапии с модуляцией флюенса фотонов, методики облучения в зависимости от различных режимов лечения. Это позволяет автору выделить особенности, подходы и ограничения современных методов лечения. Обоснованы преимущества ротационной лучевой терапии с модуляцией флюенса фотонного пучка как одной из наиболее современных технологий подведения поглощенной дозы к объему опухоли, позволяющей значительно снижать лучевые нагрузки на окружающую здоровую ткань. Изложены особенности современных систем дозиметрического планирования с инверсной оптимизацией распределения поглощенной дозы в гетерогенной среде при модуляции флюенса фотонов. Описаны подходы к дозиметрическому контролю рассчитанных планов ротационного облучения и подчеркивается значимость трехмерной дозиметрической оценки распределения поглощенной дозы по критически важным анатомическим структурам, которое оказывают непосредственное влияние на эффективность лечения.

Анализ большого объема литературных данных и обозначенные трудности, возникающие при реализации высокотехнологичной фотонной дистанционной лучевой терапии, показали, что для более эффективной оптимизации курса лучевой терапии необходимо комплексно учитывать критерии оценки дозиметрического плана, которые должны быть основаны

Во второй главе описаны математические модели радиобиологических эффектов при лучевой терапии. Рассмотрена традиционная линейно-квадратичная модель гибели клеток, на основании которой определена вероятность контроля роста опухоли (TCP). Введены и рассмотрены эмпирические модели TCP/NTCP. Представлен сравнительный анализ основных математических моделей радиобиологических критериев TCP и NTCP. На основании сравнения выбрана модель А. Нимиерко, которая описывает TCP/NTCP из одинаковых принципов. Модель выбрана, в первую очередь, из-за удобства её практического использования и небольшого количества входящих в неё параметров. Модель Нимиерко позволяет рассчитать значение TCP/NTCP на основе распределения дозы по объему мишени, выражаемой в виде т.н. гистограммы «доза-объем» (ГДО). Автором предложены т.н. «синтетические ГДО» на основе интеграла ошибок. На основе синтетических гистограмм проведен анализ зависимости значений радиобиологических критериев от распределения поглощенной дозы по объемам анатомических структур, для чего разработан алгоритм расчета.

**Третья глава** посвящена определению значений параметров радиобиологических моделей и их неопределенностей для опухолей как с высокой, так и с низкой радиочувствительностью. На основании мировых клинических исследований определены значения параметров радиобиологических моделей для опухолей предстательной железы и области головы-шеи. Разработан математический алгоритм и проведено численное моделирование для верификации полученных значений с использованием данных мировых клинических исследований с количеством пациентов более 10 тысяч человек.

**В четвертой главе** представлен подход к оптимизации ротационной лучевой терапии с модуляцией флюенса фотонов при крупном гипофракционном облучении единичной мишени на основе подбора оптимальных параметров линейного ускорителя электронов и функций оптимизации системы дозиметрического планирования, а также результатов дозиметрической проверки. Разработана физико-математическая методика, позволяющая исследовать зависимость ожидаемых значений радиобиологических критериев TCP/NTCP от распределения суммарной поглощенной дозы по объему анатомической структуры и режима фракционирования с учетом неопределенностей параметров используемых радиобиологических моделей. В исследовании используются данные, рассчитанные в системе дозиметрического планирования, и измеренные с помощью трехмерного дозиметрического фантома. Найдены эффективные режимы лечения на основе радиобиологических критериев.

**Пятая глава** посвящена определению эффективных режимов ротационной лучевой терапии с модуляцией флюенса фотонов при одновременном облучении множественных мишеней разными по величине разовыми и суммарными поглощенными дозами на основе радиобиологических критериев TCP/NTCP по разработанной физико-математической методике. В качестве примеров множественных мишеней рассмотрены опухоли области головы-шеи, гинекологические опухоли и опухоли предстательной железы высокого риска.

**В заключении** изложены основные положения для дальнейшего развития данного научного направления, включая клиническое практическое внедрение. В выводах обобщены основные результаты, полученные в диссертации. В приложениях приведены детальные таблицы с данными.

Автореферат корректно отражает содержание диссертационной работы.

Работа апробирована на значительном числе международных и российских конференций, а ее результаты опубликованы в престижных научных журналах. Основные результаты диссертации отражены в 47 публикациях, в том числе в 22 статье в журналах, индексируемых в Web of Science и Scopus.

Среди основных научных результатов работы, обуславливающих ее **научную значимость и новизну** можно выделить обоснование и разработку методики определения эффективности стратегии лучевой терапии эффективные стратегии лучевой терапии в широком диапазоне технико-дозиметрических характеристик плана облучения на основе радиобиологических критериев TCP/NTCP (вероятности установления контроля над ростом опухоли и вероятности развития пострadiационных осложнений со стороны здоровых тканей) с учетом неопределенности параметров выбранных радиобиологических моделей, а также проведение верификация этих параметров на основе известных мировых клинических исследований с большим количеством пациентов.

На основании используемых критериев TCP/NTCP и найденных параметров были впервые определены эффективные режимы облучения как для единичных мишеней, так и для множественных мишеней. Результаты моделирования показали значительное улучшение распределения поглощенной дозы при ротационной терапии с модуляцией флюенса фотонов, что позволяет повысить точность и эффективность лечения, а также сократить время облучения. На основе результатов моделирования автором показаны преимущества одновременного облучения множественных мишеней различными по величине значениями разовой и суммарной дозы. По сравнению с традиционным последовательным облучением показано ожидаемое снижение уровня лучевого поражения критических органов при применении одновременного облучения.

Автором разработаны эффективные режимы ротационной лучевой терапии, которые особенно эффективны при крупном гипофракционировании для опухолей предстательной железы и при умеренном гипофракционировании для опухолей головы-шеи и гинекологических заболеваний.

Важным элементом работы является анализ пространственных распределений поглощенной дозы, подводимой в различные анатомические структуры в процессе лучевой терапии, а также исследования способов улучшения данных распределений путем оптимизации работы специализированных программных продуктов – системы дозиметрического планирования и системы дозиметрической верификации в соответствующих режимах работы линейного ускорителя заряженных частиц.

Достоверность результатов обеспечена использованием широкой базы клинических исследований и хорошо известных математических методов. Автор учитывает не только значения параметров радиобиологических моделей для различных типов тканей, но и их неопределенности, что существенно повышает **достоверность и применимость результатов в клинической практике.**

Большое значение для внедрения ротационной лучевой терапии с модуляцией флюенса фотонов в клиническую практику имеют предложенные конкретные методические и технологические решения. Разработанные инструменты, такие как программа для ЭВМ «Калькулятор TSP/NTSP», уже используются в ряде медицинских учреждений для оценки качества дозиметрических планов. Важным результатом работы является создание веб-приложения и базы данных параметров радиобиологических моделей для различных типов опухолей и тканей, что расширяет возможности использования полученных данных в клинической и образовательной деятельности.

**Практическая значимость** работы также подтверждается тем, что результаты исследований уже внедрены в образовательный процесс в Томском политехническом университете, где используются в программах подготовки специалистов в области лучевой терапии и ядерной медицины. Разработанные подходы и методики могут значительно повысить эффективность лечения онкологических заболеваний за счет применения индивидуализированных методов облучения, которые снижают риски лучевых повреждений в здоровых тканях.

Таким образом, работа Сухих Е.С. является важным шагом в развитии высокотехнологичных методов фотонной лучевой терапии, в частности, ротационной терапии с модуляцией флюенса фотонов. Результаты исследования способствуют улучшению планирования облучения, повышению безопасности и эффективности лечения, что имеет существенное значение для клинической практики.

Диссертация Сухих Евгении Сергеевны представляет собой значимое научное исследование, соответствующее требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени доктора наук. Работа имеет существенную практическую ориентацию и большую научную ценность. Разработанные подходы, методы, алгоритмы и программные продукты вносят существенный вклад в развитие медицинской физики, медицинской радиобиологии и лучевой терапии, открывая возможность для проведения широких клинических испытаний и разработке новых клинических и методических рекомендаций по лучевой терапии злокачественных новообразований.

#### **Замечания**

К сожалению, как и любой научный труд, работа не свободна от недостатков:

1. Используемый в работе математический аппарат в значительной мере основан на линейно-квадратичной модели выживаемости, которую можно применять лишь при определенных ограничениях. Например, при моделировании ожидаемых последствий гипофракционированного облучения опухолей предстательной железы в четвертой главе автором используются значения

разовой поглощенной дозы более 8 Гр. Для таких значений имеет смысл рассмотреть использование иных моделей клеточной гибели. Расширение спектра используемых во второй главе моделей гибели клеток усилило бы диссертацию.

2. Недостаточно проработан вопрос пролиферации и ускоренной репопуляции опухолевых клеток для гинекологических заболеваний и опухолей области головы-шеи. Имело бы смысл рассмотреть этот вопрос не только с точки зрения корректировки суммарной дозы облучения, но и с точки зрения корректировки математической модели TCP/NTCP.
3. Расчеты в работе выполнены на основе предположения о нормальном распределении параметров радиобиологических моделей (доза, обеспечивающая 50% вероятность контроля на ростом опухоли, радиочувствительность, параметр наклона сигмовидных кривых и др.). Было бы полезно сделать замечание о справедливости такого предположения на основе имеющихся клинических данных.
4. Синтетические ГДО, рассматриваемые во второй главе, представлены в виде интеграла ошибок, что делает их «симметричными» относительно среднего значения. Для практических целей можно было бы рассмотреть другие формы синтетических ГДО, при которых имеется либо сильное недооблучение, либо переоблучение.
5. С определенной осторожностью следует говорить о возможностях расширении предложенной методики для применения в ионной терапии и использованием радиомодификаторов, поскольку в этом случае клинических данных значительно меньше. Применение же радиобиологических критериев в этих случаях повлечет необходимость модификации математических моделей.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования, а носят скорее характер пожеланий и направлений для дальнейших научных исследований.

Диссертационная работа «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 паспорту специальности 1.5.1. Радиобиология (физико-математические науки), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в

Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, 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.

На основании вышеуказанного считаю, что соискатель Сухих Евгения Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 1.5.1 Радиобиология (физико-математические науки).

Официальный оппонент,

доктор физико-математических наук, директор  
Лаборатории радиационной биологии  
Международной межправительственной организации  
«Объединенный институт ядерных исследований»

27.01.2025

А.Н. Бугай