

Отзыв научного консультанта
о диссертационной работе Сухих Евгении Сергеевны
«Критерии радиобиологической оценки распределений поглощённой дозы при
ротационной лучевой терапии с модуляцией флюенса фотонов»
на соискание ученой степени доктора физико-математических наук
по специальности 1.5.1 Радиобиология

Сухих Евгения Сергеевна с 2004 г. по 2008 г. обучалась в Семипалатинском государственном университете им. Шакарима по направлению «Ядерные реакторы и энергетические установки». В 2010 году окончила магистратуру физического факультета Национального исследовательского Томского политехнического университета по направлению «Медицинская физика», в 2015 защитила кандидатскую диссертацию в диссертационном совете при Томском политехническом университете по теме «Клиническая дозиметрия фотонных и электронных пучков медицинских ускорителей на основе полимерных плёнок Gafchromic EBT-3» по специальности 01.04.20 — «Физика пучков заряженных частиц и ускорительная техника». С 2008 по 2015 работала в должности инженера радиотерапевтического отделения НИМЦ СО РАМН НИИ Онкологии, а с 2015 по 2022 в должности начальника отдела медицинской физики Томского областного онкологического диспансера. Наряду с этим с 2012 года по настоящее время занимается преподавательской деятельностью в Томском политехническом университете. С 2022 года по настоящее время занимает должность директора Научно-образовательного центра "Технологический референсный центр ионизирующего излучения в радиологии, лучевой терапии и ядерной медицине" и доцента Научно-образовательного центра международного ядерного образования и карьерного сопровождения иностранных студентов Инженерной школы ядерных технологий Национального исследовательского Томского политехнического университета, а также является научным сотрудником отделения НИМЦ СО РАМН НИИ Онкологии (г. Томск).

Сухих Е.С. – автор и соавтор более 146 печатных работ, из них 46 статей в ведущих научных журналах, в том числе в высокорейтинговых журналах, индексируемых в международных базах (Web of Science: 16, Scopus: 16), 2 главы в зарубежных монографиях и более 80 публикаций в сборниках трудов всероссийских и международных конференций. За последние 5 лет опубликовано: 34 научных статьи, 5 учебно-методических пособия, 2 главы в зарубежных монографиях и 4 методических рекомендаций, а также 7 свидетельств о государственной регистрации программ для ЭВМ и баз данных. В рамках преподавательской деятельности разработаны и проведены следующие курсы для магистров первого и второго годов обучения «Планирование лучевых нагрузок» (108 часов, с 2012 по 2015 г., ежегодно) по программе «Медицинская физика», курсы «Клиническая дозиметрия» (108 часов, с 2015 по 2020 г., ежегодно), «Профессиональная этика и

деонтология» (108 часов, с 2015 г., ежегодно), «Планирование лучевой терапии» (216 часов, с 2015 г., ежегодно) по программе «Nuclear science and Technology». Под ее руководством защищено 20 магистерских диссертаций и 4 выпускные квалификационные работы бакалавров по специальности 14.04.02 - Ядерные физика и технологии.

Сухих Е.С. является победителем Всероссийского конкурса «Золотые Имена Высшей Школы» в номинации «За развитие практико-ориентированного высшего образования» (МОО «Лига Преподавателей Высшей Школы» при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ), имеет ряд почетных грамот и благодарственных писем от Департамента Здравоохранения Томской области и Томского областного онкологического диспансера. Член правления Ассоциации медицинских физиков России с 2023 и Государственной экзаменационной комиссии по защите выпускных квалификационных работ по направлению «Ядерные физика и технологии», профиль «Ядерная медицина (медицинская физика)» с 2015 г. Входит в редколлегию журнала «Медицинская физика» с 2023. С 2020 г. председатель научно-практической секции «Медицинская физика» Конгресса «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия». Принимает активное участие в разработке и проведении программ переподготовки сотрудников мировых атомных агентств и преподавателей под эгидой МАГАТЭ «Train the trainers», проводимой на базе Томского политехнического университета.

Тема диссертационной работы Е.С. Сухих посвящена разработке методики, позволяющая объединить данные по значениям радиобиологических параметров и их неопределенностей для различных типов тканей с помощью эмпирических математических моделей критериев, оценивающих вероятность установления контроля над ростом опухоли (TCP) и вероятность развития пострadiационных осложнений со стороны здоровых тканей ($NTCP$), а также пространственные распределения суммарной поглощенной дозы в объемах анатомических структур, которая подводится за определенное количество сеансов в течение периода лечения. В диссертации представлены результаты анализа по состоянию современной дистанционной фотонной лучевой терапии и технологий по подведению поглощённой дозы к объему облучения с использованием модуляции флюенса фотонного излучения, а также современных радиобиологических моделей, которые могут применяться для оценки эффективности лучевой терапии. На основе разработанных алгоритмов численного моделирования определены значения радиобиологических параметров этих моделей и их неопределенности. Показаны основные зависимости между параметрами моделей и ожидаемыми результатами лучевого лечения. Найденные значения радиобиологических параметров проверены на результатах известных мировых клинических исследований, включавших более 10 тысяч клинических случаев. Разработанная методика с использованием критериев радиобиологической оценки распределений поглощенной дозы по объемам анатомических структур на базе данных

реальных пациентов, практически применена для ротационной лучевой терапии с модуляцией флюенса фотонов при облучении единичной мишени в режиме крупного гипофракционирования и при одновременном облучении множественных мишеней разными по величине поглощенными дозами в режиме умеренного гипофракционирования. Проведен большой цикл расчетно-модельных и экспериментальных исследований, направленных на получение идеальных распределений поглощенной дозы. На основе разработанных алгоритмов предложены и обоснованы с физико-технической и радиобиологической точек зрения новые схемы облучения опухолевых заболеваний предстательной железы, гинекологических заболеваний и заболеваний области головы и шеи, что позволяет переходить к проведению масштабных клинических испытаний. Данный подход с применением критериев радиобиологической оценки пространственного распределения поглощенной дозы при учете взаимного расположения опухоли и критических органов позволит персонифицировать стратегии и повысить эффективность лечения для различных нозологий с использованием ротационной лучевой терапии с модуляцией флюенса фотонов, а также при других технологиях и видах дистанционного и контактного облучения фотонными, нейтронными, ионными и протонными пучками.

Актуальность исследований Е.С. Сухих обусловлена высокой заболеваемостью населения России и мира злокачественными новообразованиями и современными возможностями применения лучевой терапии для более чем 70 локализаций. Существующие методы облучения и клинические протоколы не учитывают современные радиобиологические данные и физико-технические возможности современных терапевтических аппаратов и технологий, что снижает эффективность лучевого лечения. Использование дозиметрических критериев оценки распределений поглощенной дозы по объемам анатомических структур недостаточны для предсказательной оценки радиобиологического эффекта и ожидаемой эффективности лечения.

Результаты работы имеют как теоретическую, так и практическую ценность:

1. Анализ эмпирических математических моделей радиобиологических критериев показал: совпадение в пределах двух процентов моделей для опухоли Нимирко и Warkentin-Stavrev, и совпадение в пределах одного процента для критических органов по моделям Lyman-Kutcher-Burman и Нимирко в клинически важном диапазоне.
2. На базе радиобиологических критериев проведено комплексное сравнение результатов расчета дозовых распределений в объемах анатомических структур с учетом реальных характеристик технической системы (линейный ускоритель электронов, системы дозиметрического планирования и проверки), которое показало преимущество использования функций системы дозиметрического планирования «Monaco», оптимизирующие распределение поглощенной дозы по объему анатомической структуры при модуляции флюенса фотонов, обеспечивает возможность: в 1,5-2 раза снизить требуемый интегральный заряд пучка, сократить время облучения и время расчета, повысить качество воспроизведения дозиметрических планов.

3. На основе численного моделирования и найденных значений основных радиобиологических параметров и их неопределенностей с использованием радиобиологических критериев:
 - для опухолей с низким значением радиочувствительности (аденокарцинома предстательной железы низкого и среднего рисков) теоретически определены эффективные режимы крупногипофракционного лечения, которые подтверждаются результатами проведенных клинических исследований;
 - для опухолей с низким значением радиочувствительности (аденокарцинома предстательной железы высокого риска) теоретически определены эффективные режимы лечения умеренного гипофракционирования при одновременном облучении двойных и тройных мишеней разными по величине поглощенными дозами относительно последовательного облучения;
 - для опухолей с высоким значением радиочувствительности и скоростью пролиферации (опухоли в области головы-шеи и гинекологии) теоретически определены эффективные режимы лечения умеренного гипофракционирования при одновременном облучении двойных и тройных мишеней разными по величине поглощенными дозами относительно последовательного облучения.
4. По результатам, полученным в настоящей работе, предложены методические и технологические решения (шаблоны дозиметрических планов), позволяющие безопасно (прошедшие дозиметрическую проверку) внедрить в рутинную клиническую практику дистанционную фотонную лучевую терапию с ротационной модуляцией флюенса фотонов в режимах крупного и умеренного гипофракционирования при одновременном облучении множественных мишеней разными по величине поглощенными дозами. Разработаны методические рекомендации по обеспечению качества линейных ускорителей электронов и процедур лучевой терапии.
5. На основании проведенных исследований разработана программа для ЭВМ «Калькулятор *TCP/NTCP*», оценивающая качество дозиметрического плана на основе радиобиологических критериев, которая передана для тестового использования в ряд лечебных учреждений.
6. По результатам данной работы разработаны Веб-приложение и база данных радиобиологических параметров опухолей и нормальных тканей для фотонной и нейтронной лучевой терапии, а также ряда других программ для ЭВМ по расчету дозиметрических планов нейтрон-фотонной лучевой терапии.
7. Результаты данной работы открывают перспективу для клинических исследований по поиску новых эффективных режимов облучения и стратегии назначения персонализированных курсов лучевой терапии для различных нозологий, позволяющие на порядок снижать ожидаемые уровни лучевых повреждений для критических органов.
8. Результаты исследований внедрены в образовательный процесс в Томском политехническом университете в программы подготовки магистрантов в области ядерной медицины и в программы повышения квалификации для действующих врачей

и медицинских физиков, включая учебно-методические пособия и программы для ЭВМ.

Полученные Е.С. Сухих в диссертационной работе результаты являются пионерскими, относятся к специальности «Радиобиология» и состоят в следующем:

1. Обоснованные радиобиологические критерии (вероятности установления контроля над ростом опухоли и вероятности развития пострadiационных осложнений со стороны здоровых (нормальных) тканей) позволяют на основе математической модели А. Нимирко определять эффективные стратегии лучевого лечения в широком диапазоне технико-дозиметрических характеристик плана облучения и радиобиологических свойств опухолей и здоровой ткани.
2. Использование функций системы дозиметрического планирования «Монасо», оптимизирующие распределение поглощенной дозы по объему анатомической структуры при модуляции флюенса фотонов, обеспечивает возможность: в 1,5-2 раза снизить требуемый интегральный заряд пучка, сократить время облучения и время расчета, повысить качество воспроизведения дозиметрических планов.
3. Одновременное облучение множественных мишеней разными по величине поглощенными дозами имеет существенные преимущества по сравнению с последовательным облучением, т.к. позволяет повысить эффективность лечения для опухолей с высоким и низким значением радиочувствительности, снижая ожидаемые уровни лучевых повреждений критических органов на порядок и сокращая общее время лечения.
4. Для опухолей с высокой скоростью пролиферации и высоким показателем радиочувствительности ожидаемые значения радиобиологического критерия контроля над ростом опухоли значительно зависят от качества распределения суммарной поглощенной дозы по ее объему при персонализации по каждому пациенту.

Результаты, полученные Е.С. Сухих в ходе выполнения диссертационной работы, отражены в 53 публикациях, в том числе в 21 статье в журналах, индексируемых в международных базах Web of Science и Scopus. Е.С. Сухих неоднократно докладывала результаты на российских и международных конференциях, а также принимала активное участие в работах по Программе «Приоритет 2030» Национального исследовательского Томского политехнического университета.

Е.С. Сухих является самостоятельным высокопрофессиональным инициативным исследователем, руководителем научной группы. Она обладает всеми качествами, компетенциями и знаниями мирового уровня в области взаимодействия излучения с веществом и биологическими объектами, клинической лучевой терапии и медицинской физики, дозиметрии ионизирующих излучений, применяемых в медицине, математического моделирования и проведения сложнейших экспериментов. Она характеризуется способностью к постановке целей и задач исследований, формированию планов реализации исследований, включая организацию работы междисциплинарного коллектива.

Диссертационная работа Е.С. Сухих выполнена на высоком научном уровне, содержит результаты, имеющие научную и практическую ценность, представляет собой законченное исследование и отвечает требованиям, установленным Московским Государственным Университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту 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. Автореферат соответствует содержанию диссертации и достаточно полно описывает результаты и выводы работы.

Считаю, что работа Е.С. Сухих без сомнения может быть рекомендована к защите на соискание ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 1.5.1 Радиобиология (физико-математические науки).

Научный консультант,
ведущий научный сотрудник Центра
гидрофизических исследований, профессор
кафедры физики ускорителей и радиационной
медицины
д.б.н., доцент

В.В. Розанов

5.06.2024

Подпись В.В. Розанова удостоверяю:
Учёный секретарь ученого совета
физического факультета МГУ,
д.ф.-м.н., доцент

С.Ю. Стремоухов