

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 Сухих Евгении Сергеевны посвящена оптимизации планирования облучения онкологических больных с использованием опции радиобиологического моделирования.

Работа связана с использованием технологии с модуляцией интенсивности фотонного излучения (IMRT) при проведении лучевой терапии онкологических больных. Ротационная лучевая терапия с модуляцией флюенса фотонов - это перспективная технология, которая обеспечивает более высокую точность дозового распределения в пределах мишени и минимизирует дозу в критических органах. В то же время безопасность таких процедур зависит от радиобиологической оценки дозовых распределений. Такие оценки впервые применены автором с использованием радиобиологической опции, включенной в структуру используемой системы планирования. Это делает тему диссертации крайне важной, прежде всего, для онкологических больных. Применение опции радиобиологического моделирования позволило создать базу данных для персонализированной оптимизации курса ЛТ.

Диссертационная работа представляет собой междисциплинарное научное исследование на основе радиобиологии, математического моделирования, физики пучков заряженных частиц, клинической дозиметрии, инверсного дозиметрического планирования ротационной лучевой терапии. Именно такое сочетание позволило разработать критерии для оптимизации параметров при планировании облучения больных.

Научная значимость работы заключается в выработке системного подхода при применении радиобиологических критериев при планировании облучения больных. Это пионерское направление и исследование. Автором применено впервые.

Самостоятельной научной и прикладной задачей является разработка методик численного моделирования значений радиобиологических параметров, которые позволяют оценить величину вероятности контроля над ростом опухоли. Не менее важным результатом исследования является разработка различных режимов облучения на основе радиобиологических критериев (TCP/NTCP) при различных радиобиологических параметрах опухолевой и здоровых тканей. Проведена апробация режимов при облучении единичной мишени в режиме крупного гипофракционирования и множественных мишеней с одновременным подведением разных по величине суммарных и разовых поглощенных доз в режиме умеренного гипофракционирования.

Таким образом, диссертационная работа Е.С. Сухих посвящена применению высокотехнологичного оборудования, доступного в большинстве клиник Российской Федерации, с использованием персонализированных стратегий повышения качества лечения. При этом улучшение качества лучевой терапии достигается путем использования численного математического моделирования для прогнозирования радиационных эффектов с учетом радиобиологических параметров для различных типов ткани.

Диссертационная работа включает 285 страниц, 80 рисунков и 64 таблицы, а также обзор литературы, в котором представлены более 360 наименований. Работа подтверждена публикациями в ведущих научных журналах (в 47 публикациях, в том числе в 22 статьях в журналах, индексируемых в Web of Science и Scopus). Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения и приложений.

В первой главе автор рассматривает теоретические и практические основы аппаратного и программного обеспечения современной фотонной лучевой терапии на базе клинических линейных ускорителей электронов. Изложены особенности современных систем дозиметрического планирования с инверсной оптимизацией распределения поглощенной дозы в гетерогенной среде при модуляции флюенса фотонов, а также описаны подходы к дозиметрическому контролю рассчитанных планов ротационного облучения. Обозначены трудности реализации высокотехнологичной фотонной лучевой терапии в клинической практике.

Во второй главе представлены используемые для оценки распределения дозы и радиобиологических эффектов математические модели. Показана ограниченность применимости стандартных радиобиологических оценок эквивалентности курсов лучевой терапии (концепций «биологической эффективной дозы» и «эквивалентной дозы»), так как они не учитывают радиочувствительности ткани. Показана практическая применимость математической модели Нимирко. Модель включает 1) радиобиологические параметры, 2) использует подход эквивалентной равномерной дозы EUD, которая учитывает линейно-квадратичную модель гибели клеток, а также 3) позволяет использовать одинаковый формализм для расчета значений TCP и NTCP. Обобщён необходимый набор радиобиологических параметров, входящих в модель Нимирко.

В третьей главе изложены методы численного моделирования для поиска значений радиобиологических параметров опухоли, которые играют непосредственную роль в определении величины поглощенной дозы и режима фракционирования. Разработана физико-математическая методика и компьютерный код, позволяющий проводить численное моделирование значений TCP (модель Нимирко) и их неопределенностей в зависимости от переменной величины эквивалентной дозы EQD₂ (или EUD). Проведено

численное моделирование и верификация полученных вероятностных распределений значений TCP с учетом их неопределенностей.

Моделирование проведено для опухолей с низким значением параметра радиочувствительности (на примере опухолей предстательной железы, 5000 случаев) и для опухолей с высоким значением параметра радиочувствительности (на примере опухолей органов в области головы и шеи, 5000 случаев). Определены значения радиобиологических параметров модели Нимирко и их неопределённостей на основе используемых результатов клинических исследований.

В четвёртой главе описаны собственные экспериментальные исследования, а также представлены результаты клинических испытаний при определении эффективного курса ротационной лучевой терапии с модуляцией флюенса фотонов на основе радиобиологических критериев при облучении единичной мишени в режиме крупного гипофракционирования. Биологический эффект однократного высокодозного облучения опухоли сопровождается эффектом радиационной абляции (выжигания) опухоли. Все эти изменения приводят к торможению роста или исчезновению опухоли. Показано, что режимы крупного гипофракционирования могут быть достаточно перспективными для ряда локализаций. Разработана методика моделирования и статистического анализа значений вероятности установления контроля над ростом опухоли (TCP) и вероятности пострadiационных повреждений здоровых тканей (NTCP). Входными параметрами являются: 1) распределения поглощенной дозы по объемам анатомических структур (полученных при расчете и дозиметрической проверке), 2) значения суммарной и разовой поглощенных доз, 3) количество сеансов, и неопределенностей основных радиобиологических параметров опухолевых и здоровых тканей.

В пятой главе представлены практические рекомендации по применению полученных результатов для определения курса ротационной лучевой терапии с модуляцией флюенса фотонов на основе

радиобиологических критериев для одновременного облучения множественных мишеней разными по величине поглощенными дозами.

Особое внимание уделено подходам, когда в рамках одного курса лучевой терапии требуется подвести разные дозы к нескольким облучаемым объемам. Такой метод называется одновременно-интегрированным бустом и основан на гипофракционированном режиме, который позволяет существенно сократить общее время лечения.

Внедрены шаблоны дозиметрических планов VMAT при облучении единичной мишени в режиме крупного гипофракционирования и одновременного облучения двух и более мишеней с различными суммарными и разовыми дозами для различных локализаций. Данные шаблоны позволяют за короткое время расчёта получить оптимальное распределение, повысить качество покрытия объема мишени суммарной дозой при существенном снижении лучевых нагрузок на окружающие здоровые ткани. Научная и практическая значимость работы подтверждается обширной теоретической и экспериментальной базой. Автор предложила новые подходы, которые позволяют существенно снизить пострadiационные повреждения здоровых тканей, сократить общее время лечения и повысить качество лечения для опухолей с высоким и низким значением радиочувствительности.

Таким образом, диссертационная работа представляет собой оригинальное научное исследование, которое обладает как теоретической, так и практической ценностью. Автором была разработана новая методология радиобиологической оценки дозовых распределений, что открывает перспективы для дальнейших исследований в области улучшения технологий лучевой терапии.

На основании изложенного можно сделать вывод, что диссертация Сухих Евгении Сергеевны представляет собой значимое научное исследование, соответствующее требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени доктора наук. Работа обладает научной и практической

ценностью. Численные расчеты и моделирование проводились в проверенных программных продуктах с использованием известных методик (моделирование методом Монте-Карло, аппроксимация данных методом наименьших квадратов, использование статистических методов анализа).

Достоверность найденных радиобиологических параметров обеспечивается сравнением с результатами независимых клинических исследований с большим количеством пациентов.

Полученные в диссертации результаты могут быть использованы для разработки технологических регламентов и положений основопрактических рекомендаций по оптимизации и планированию ротационной лучевой терапии в режиме крупного и умеренного гиподифракционирования.

Применение радиобиологических оценок распределения поглощенной дозы открывает перспективу их учета: 1) для других технологий дистанционного фотонного облучения; 2) для различных вариаций подведения поглощенной дозы (дистанционной и контактной лучевой терапии); 3) при применении протонной, ионной и нейтронной лучевой терапии; 4) с учетом индивидуальной радиочувствительности; 5) при использовании различных радиосенсибилизаторов.

Результаты, полученные в диссертации, прошли апробацию на международных и всероссийских конференциях, опубликованы в ведущих научных журналах. Выводы подтверждены экспериментальными исследованиями и результатами численных экспериментов.

В качестве замечаний необходимо отметить сложность изложения и формулирования предложений. Самые сложные идеи можно излагать просто и доступно. Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация 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) и критериям, определенным пп.2.1-2.5 Положения о

присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова.

Диссертация 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.

Исходя из вышесказанного, автор Сухих Евгения Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 1.5.1 Радиобиология (физико-математические науки).

Официальный оппонент:

доктор биологических наук, профессор, старший научный сотрудник отделения радиотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации
15.01.2025

И.М. Лебеденко