

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи



Сухих Евгения Сергеевна

Критерии радиобиологической оценки распределений поглощённой дозы при ротационной лучевой терапии с модуляцией флюенса фотонов

1.5.1. Радиобиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора физико-математических наук

Москва – 2024

Диссертация подготовлена в Научно-образовательном центре "Технологический референсный центр ионизирующего излучения в радиологии, лучевой терапии и ядерной медицине" Инженерной школы ядерных технологий Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

Научный консультант – **Розанов Владимир Викторович**, доктор биологических наук, доцент

Официальные оппоненты – **Лебеденко Ирина Матвеевна** – доктор биологических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение радиотерапии, старший научный сотрудник

Акулиничев Сергей Всеволодович – доктор физико-математических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт ядерных исследований Российской академии наук, лаборатория медицинской физики, главный научный сотрудник, заведующий

Бугай Александр Николаевич – доктор физико-математических наук, Международная межправительственная организация «Объединенный институт ядерных исследований», лаборатория радиационной биологии, директор

Защита диссертации состоится «12» февраля 2025 г. в 15 часов 00 минут на заседании диссертационного совета МГУ.014.6 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, МГУ имени М.В. Ломоносова, д. 1, стр. 10, ауд 308.

E-mail: severin@radio.chem.msu.ru (А.В. Северин, ученый секретарь диссертационного совета); e.s.sukhikh@gmail.com (Е.С. Сухих, соискатель).

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27) и на портале: <https://dissovet.msu.ru/dissertation/3261>

Автореферат разослан «__» декабря 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат химических наук



А.В. Северин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Злокачественные новообразования составляют существенную проблему в мире, и борьба с ними является одним из приоритетов развития медицинской помощи в Российской Федерации [1]. В настоящее время в мировой медицинской практике при лечении злокачественных новообразований наибольшее распространение получила дистанционная лучевая терапия с использованием высокоэнергетических фотонных пучков несмотря на то, что пучки протонов, ионов, а также облучение пучками быстрых нейтронов имеют ряд преимуществ с точки зрения терапевтических эффектов [2].

Развитие технологий производства многолепестковых коллиматоров с толщиной лепестка от 2,5 до 10 мм привело к появлению лучевой терапии с модуляцией интенсивности ионизирующего излучения (флюенса фотонов), ЛТМИ [2]. При реализации ЛТМИ неравномерные поперечные профили распределения поглощенной дозы для каждого поля при многопольном облучении позволяют создать такое суммарное дозовое распределение, которое будет максимально конформным геометрической форме объема опухоли. В настоящее время наиболее эффективной для формирования высококонформных и высокоградиентных распределений поглощенной дозы¹ признана ротационная лучевая терапия с «объемной» модуляцией интенсивности фотонного излучения (флюенса) (VMAT – Volumetric Modulated Arc Therapy), при которой лепестки многолепесткового коллиматора находятся в движении одновременно с вращением головной части линейного ускорителя электронов и с генерацией пучка излучения [3].

Действующие медицинские стандарты и рекомендации по реализации дистанционной лучевой терапии фотонными пучками, в основном, сформированы по результатам применения стандартных схем облучения² при использовании устаревших технологий³, когда величина суммарной поглощенной дозы и режим фракционирования регулировались, в первую очередь, допустимой вероятностью пострadiационных повреждений окружающих здоровых тканей и органов [4-5]. Например, при величине суммарной поглощенной дозы, равной 54 Гр, на здоровую ткань ствола головного мозга, ожидаемая вероятность постоянной краниальной нейропатии или некроза составляет 5%⁴.

Однако, с точки зрения радиобиологии для ряда опухолей необходимо подведение разовой поглощенной дозы более 2 Гр (2,5-4 Гр – умеренное гипофракционирование, 5-8 Гр

¹ В зависимости от индивидуальных геометрических характеристик формы объемов и взаимного расположения здоровой ткани и ткани со злокачественным ростом, могут создаваться такие распределения поглощенной дозы, которые максимально соответствуют геометрической форме объема опухоли с высоким градиентом за его пределами, значительно снижая, тем самым, лучевую нагрузку на окружающую здоровую ткань.

² Суммарная поглощённая доза подводится за несколько сеансов (или фракций) по 2 Гр (разовая поглощенная доза) пять раз в неделю на протяжении 5-7 недель.

³ В ранних технологиях облучению подвергались большие объемы здоровой ткани, окружающие опухоль, что приводило к существенным пострadiационным осложнениям, приводящим к нарушениям в функционировании здоровых органов.

⁴Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC). Review on the tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., Vol.76, No3, Supplement, pp. S1-S120, 2010. Количественный анализ повреждений здоровых органов и тканей при проведении лучевой терапии злокачественных новообразований (Проект QUANTEC). Обзор толерантности нормальных тканей / Пер. с англ.; под об. ред. проф., д-ра мед. наук С.И. Ткачева. 250 стр. 2015 г.

– крупное гипофракционирование и вплоть до 10-20 Гр при радиохирургических процедурах) [4]. Также увеличение суммарной поглощенной дозы и/или снижение общей продолжительности курса лучевой терапии может повысить эффективность радиационного облучения из-за снижения репопуляции⁵.

С помощью технологии ЛТМИ стало возможным не только повышать величины разовых и суммарных поглощенных доз без ущерба для окружающих здоровых тканей⁶, но и одновременно облучать несколько объемов со злокачественным ростом, которым требуются разные по величине разовые и суммарные поглощенные дозы за один курс лучевой терапии [6]. Такая методика в зарубежной литературе получила название «Simultaneous Integrated Boost» (SIB). В настоящее время подобный способ лечения не стандартизирован для практического применения, и для его внедрения стоит задача разработки физико-биологического подхода для определения эффективных режимов облучения, позволяющий также индивидуально предсказывать результат терапии. Для этого нужны критерии, позволяющие анализировать неравномерные распределения поглощенной дозы по объемам определенного типа тканей с учетом совокупности значений радиобиологических параметров⁷ и их неопределенностей.

В качестве радиобиологических критериев для определения индивидуальных эффективных режимов могут использоваться показатели вероятности контроля над ростом опухоли (TCP – Tumor Control Probability)⁸ и вероятности пострадиационных повреждений здоровых тканей, окружающих эту опухоль (NTCP – Normal Tissue Complication Probability)⁹, которые могут базироваться на линейно-квадратичной модели гибели клеток¹⁰ и концепции эквивалентной равномерной дозы¹¹ (EUD – Equivalent Uniform Dose) [7-8].

⁵ Репопуляция опухоли приводит к потере эффективности лучевой терапии из-за ускоренного увеличения клоногенных клеток после нескольких сеансов лучевой терапии. Это показывает, что срок лечения следует уменьшать. Механизм репопуляции может иллюстрироваться отрицательным действием на выживаемость более длительных курсов облучения. Исследования группы RTOG показали, что, например, для опухолей легкого 2-летняя выживаемость снизилась с 33 % до 14 %, если сроки лечения были увеличены больше, чем на 5 дней (Лучевая терапия при раке легкого. Онкология. (Москва, 2003) Михина З. П.)

⁶ В зависимости от морфологических характеристик и степени радиочувствительности определенных типов тканей.

⁷ Формирование набора радиобиологических параметров является одним из результатов данной работы, и их описание представлено в разделах «Основные результаты» и «Заключение».

⁸ Анализ критерия TCP основан на популяционных исследованиях при заданных режимах лечения и величине суммарных поглощенных доз для определенной стадии заболевания конкретной локализации и при определенном сроке наблюдения (как правило, оценка проводится при пятилетнем наблюдении), который говорит об успехе (отсутствии опухолевых клеток в объеме ткани, подвергшая облучению), т.е. вероятность близка к 100%, или неудаче исхода лечения (продолженный рост злокачественного роста). Способы оценки динамики злокачественного процесса: 1) при неинвазивным способом с помощью томографических изображений (рентгеновских, магниторезонансных и т.д.) оцениваются изменение объема опухоли (уменьшение – это положительная динамика) и значения физической и биологической плотности исследуемой ткани [9], 2) при биохимическом анализе крови определяются различные маркеры или уровень ПСА, 3) при инвазивном способе, т.е. биопсии, проводится гистология, цитология, диагностируются морфологические признаки, значения по шкале Глисона, определяется степень дифференцировки клеток и т.д., последний способ используется реже.

⁹ Анализ критерия NTCP основывается на популяционных исследованиях для конкретной ткани или органа, который говорит о вероятности получения определенной степени пострадиационного повреждения здоровой ткани, повлекший за собой нарушения в нормальном функционировании данного органа в зависимости от величины поглощенной дозы и его объема облучения.

¹⁰ Линейно-квадратическая модель (LQ-модель) и линейно-квадратическое уравнение часто используются в радиобиологии для описания кривых выживаемости и количественной оценки радиационного поражения. При описании кривой выживаемости клеток предполагается, что существует два механизма гибели клеток от радиации: единичное летальное событие или совокупность вредных, но не летальных событий.

¹¹ Эквивалентная равномерная доза определяется как равномерная поглощенная доза, которая даёт такой же радиобиологический эффект как заданное неравномерное распределение поглощенной дозы, при условии подведения за одинаковое количество сеансов. Концепция предполагает, что различные распределения доз эквивалентны, если они способны вызывать один и тот же радиобиологический эффект.

Таким образом, наличие высокотехнологичного оборудования мирового уровня, которое в настоящее время доступно во многих региональных онкологических центрах, расширяет поиск персонализированных стратегий повышения эффективности лучевой терапии при использовании численного математического моделирования ожидаемых радиационных эффектов с учетом радиобиологических параметров и их неопределённостей для различных типов ткани.

Цель настоящей работы заключается в обосновании выбора и применения критериев радиобиологической оценки распределений поглощённой дозы для повышения эффективности ротационной лучевой терапии с модуляцией флюенса фотонов.

Для достижения поставленной цели решались следующие **задачи**:

1. Проанализировать технологическое состояние современной дистанционной фотонной лучевой терапии и выделить основные преимущества и вопросы, возникающие при ее реализации.
2. Провести анализ математических моделей, описывающих радиобиологические процессы при лучевой терапии, определить необходимый набор радиобиологических параметров, характеризующие радиационный эффект.
3. Разработать методику численного моделирования значений радиобиологического критерия, оценивающего вероятность контроля над ростом опухоли с учетом значений и неопределенностей входящих в него радиобиологических параметров, а также определить значения этих радиобиологических параметров на базе опубликованных клинических исследований.
4. Разработать методику определения уровня эффективности курса лучевой терапии на базе радиобиологических критериев $TSP/NTSP$ с учетом распределений поглощенной дозы по объемам анатомических структур¹² и неопределенностей значений радиобиологических параметров определенного типа тканей.
5. Разработать и апробировать шаблоны дозиметрических планов ротационного облучения с модуляцией флюенса фотонов для единичной мишени (опухоли) в режиме крупного гипофракционирования и множественных мишеней (опухолей) при одновременном подведении разных по величине суммарных и разовых поглощенных доз в режиме умеренного гипофракционирования.
6. Определить эффективные режимы облучения на основе радиобиологических критериев ($TSP/NTSP$) при различных радиобиологических параметрах опухолей и здоровой ткани, апробировать на клинических данных 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.

¹² В качестве анатомической структуры обозначаются объемы ткани со злокачественным ростом с выделенными границами и объемы окружающей здоровой ткани или органов.

Методология исследования

Достижение поставленной цели и решение задач осуществлялось на базе Томского областного онкологического диспансера (ОГАУЗ «ТООД») и Томского политехнического университета в 2015-2023 гг. при поддержке Программы развития «Приоритет-2030».

Выполнен комплекс численных и лабораторных экспериментальных исследований потоков фотонного излучения для энергий 6 и 10 МэВ линейного ускорителя электронов «Elekta Synergy». С помощью системы дозиметрического планирования «Monaco» (версии от 5.0 - 5.11) и цилиндрического дозиметрического фантома «ArcCHECK» совместно с программным продуктом «3DVH» исследовались распределения поглощенной дозы на модельных объектах. В качестве источника данных для исследования использовались обезличенные оконтуренные анатомические данные реальных пациентов со злокачественными заболеваниями различных локализаций (аденокарцинома предстательной железы, плоскоклеточный рак органов в области гинекологии и области головы и шеи) и стадий (от первой до четвертой).

Для определения радиобиологических параметров и их неопределенностей были проанализированы опубликованные клинические данные мировых исследований с общим количеством более 10 тысяч пациентов. На основании найденных параметров и их неопределенностей анализировались получаемые распределения поглощенной дозы и их зависимость от различных параметров линейного ускорителя электронов и системы дозиметрического планирования, а также программного кода, разработанного на базе пакета «Wolfram Mathematica» с помощью алгоритмов численного математического моделирования с использованием метода Монте-Карло.

Положения, выносимые на защиту

1. Обоснованные радиобиологические критерии (вероятности установления контроля над ростом опухоли и вероятности развития пострадиационных осложнений со стороны здоровых тканей) позволяют на основе математической модели А. Нимирко определять эффективные стратегии лучевой терапии в широком диапазоне технико-дозиметрических характеристик плана облучения и радиобиологических свойств здоровой ткани и ткани со злокачественным ростом.
2. Предложенное использование функций системы дозиметрического планирования «Monaco», которые оптимизируют распределение поглощенной дозы по объемам анатомических структур при модуляции флюенса фотонов, обеспечивает возможность в 1,5-2 раза снизить требуемый интегральный заряд пучка¹³, сократить время облучения и время расчета, повысить качество воспроизведения дозиметрических планов облучения.

¹³ Интегральный заряд пучка — сумма зарядов всех электронов в пучке, которое может быть выражено в виде мониторных единиц (МЕ) с определённой зависимостью. Для определения абсолютных значений поглощенной дозы, доставляемой пациенту в стандартных условиях терапевтического облучения, МЕ присваивается цена в единицах Грей (Гр) в стандартных условиях калибровки (100 МЕ=1 Гр).

3. Одновременное подведение разных по величине разовых поглощенных доз к нескольким мишеням за равное количество сеансов (в зависимости от величины суммарной поглощенной дозы) в режиме умеренного гипофракционирования приводит к снижению на порядок ожидаемых пострадиационных повреждений окружающих здоровых тканей. Следствие этого является не только сокращение общего времени, но и повышение эффективности лечения для опухолей с высоким и низким значением радиочувствительности.
4. Для опухолей с высокой скоростью пролиферации и высоким показателем радиочувствительности ожидаемые значения радиобиологического критерия контроля над ростом опухоли более чувствительны к персонифицированному распределению поглощенной дозы, чем для опухоли с низким показателем радиочувствительности.

Научная новизна работы заключается в том, что **впервые**:

1. Определена совокупность некоторых радиобиологических параметров (дозы излучения, обеспечивающие 50%-ую вероятность контроля над ростом опухоли и 50%-ую вероятность пострадиационных повреждений здоровых тканей, нормализованный градиент дозовой зависимости, параметр «нелинейного» сложения субобъемов облучаемой ткани при неравномерном распределении поглощенной дозы для получения определенного биологического эффекта), которые были получены теоретическим и эмпирическим способами, для описания радиационного эффекта лечения.
2. Анализ эмпирических математических моделей радиобиологических критериев показал совпадение в пределах двух процентов моделей для вероятности установления контроля над ростом опухоли Нимирко и WarkentinStavrev, и совпадение в пределах одного процента для вероятности развития пострадиационных осложнений со стороны здоровых тканей по моделям Lyman-Kutcher-Burman и Нимирко в клинически важном диапазоне.
3. 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 дозиметрической проверки), которое показало преимущество использования функций системы дозиметрического планирования «Мопасо», оптимизирующих распределение поглощенной дозы по объемам анатомических структур при модуляции флюенса фотонов, что обеспечивает возможность в 1,5-2 раза снизить требуемый интегральный заряд пучка, сократить время облучения и время расчета, повысить качество воспроизведения дозиметрических планов.
4. 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 крупного гипофракционирования относительно стандартного режима лечения, которые подтверждаются результатами известных клинических исследований;

- для опухолей с низким значением радиочувствительности (аденокарцинома предстательной железы высокого риска) теоретически определены эффективные режимы умеренного гиподифракционирования при одновременном облучении двойных и тройных мишеней разными по величине разовыми и суммарными поглощенными дозами относительно последовательного облучения;
- для опухолей с высоким значением радиочувствительности и скоростью пролиферации (опухоли органов в области головы-шеи и гинекологии) теоретически определены эффективные режимы умеренного гиподифракционирования при одновременном облучении двойных и тройных мишеней разными по величине поглощенными дозами относительно последовательного облучения.

Практическая значимость работы заключается в том, что:

1. По результатам, полученным в настоящей работе, разработаны методические и технологические решения (шаблоны расчётов дозиметрических планов), позволяющие безопасно (после необходимой дозиметрической проверки) внедрить в повседневную клиническую практику дистанционную фотонную лучевую терапию с ротационной модуляцией флюенса фотонов в режимах крупного и умеренного гиподифракционирования при одновременном облучении множественных мишеней разными по величине поглощенными дозами. Разработаны методические рекомендации по обеспечению качества процедур лучевой терапии и работы линейных ускорителей электронов.
2. На основании проведенных исследований создана программа для ЭВМ «Калькулятор *TSP/NTSP*», оценивающая качество дозиметрического плана на основе радиобиологических критериев, которая передана для тестового использования в ряд лечебных учреждений.
3. По результатам данной работы разработаны веб-приложение и база данных радиобиологических параметров опухолей и здоровых тканей для фотонной и нейтронной лучевой терапии.
4. Результаты данной работы открывают перспективу для клинических исследований по поиску новых эффективных режимов облучения и стратегии назначения персонализированных курсов лучевой терапии для различных нозологий (аденокарцинома предстательной железы, плоскоклеточный рак органов в области гинекологии и области головы и шеи), позволяющих на порядок снижать ожидаемые пострадиационные повреждения окружающих здоровых тканей и органов.
5. 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 в форме учебно-методических пособий и программ для ЭВМ.

Личный вклад автора

Автором проанализированы результаты исследований по основным мировым тенденциям в развитии лучевой терапии фотонными пучками, определены направления развития

исследований, разработаны подходы к планированию ротационного облучения с модуляцией флюенса фотонов с учетом составления предписания к проведению лучевой терапии для ряда локализаций отобранных пациентов. Лично автором проведены расчеты дозиметрических планов в системе дозиметрического планирования «Мопасо», разработаны и внедрены в практику подходы по дозиметрической проверке планов облучения и физико-математические методики по поиску эффективных стратегий облучения с учётом радиобиологических критериев, осуществлено руководство по обработке результатов исследований и написанию научных публикаций.

Степень достоверности и апробация работы

Для проведения исследования использовалось сертифицированное и поверенное¹⁴ оборудование, программно-аппаратные комплексы дозиметрического планирования и верификации лучевой терапии, используемые в радиотерапевтическом отделении Томского областного онкологического диспансера (ОГАУЗ «ТООД») с 2016 по 2020 гг. 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 пациентов¹⁵.

Апробация результатов

Результаты работы были представлены в виде научных докладов на Международном форуме по онкологии и радиотерапии (2018, 2019, 2020, 2023 Москва, Россия); на Международных конгрессах «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (2018, 2019, 2020, 2021, 2023, 2024 Москва, Россия); на VII Троицкой конференции с международным участием (2020, Троицк, Россия); на Международных конгрессах Европейской ассоциации по ядерной медицине «Annual congress of European Association of Nuclear Medicine, EANM'18, EANM'20» (2018, Дюссельдорф, Германия; 2020, Вена, Австрия); на 14-ом Международном конгрессе по радиохирургии и стереотаксической радиотерапии «14th ISRS Congress» (2019, Рио-де-Жанейро, Бразилия); на Международных научно-практических конференциях «Физико-технические проблемы в науке, промышленности и медицине» (2019, 2020, Томск, Россия); на Международной конференции «Радиобиологические основы лучевой терапии» (2017, Обнинск, Россия); на Международных конгрессах «Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов» (2018, 2019, 2020, Москва, Россия); на Всероссийских конгрессах молодых ученых «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины» (2018, 2019, 2020, Томск, Россия); на XII Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической онкологии» (2017, Томск, Россия); на Международных конференциях студентов, аспирантов и молодых ученых «Перспективы развития

¹⁴ Оборудование, которое метрологически поверено в аккредитованной лаборатории.

¹⁵ Сравнивали результаты клинических исследований на их совпадение с расчётными кривыми с учетом неопределенностей с помощью пакета «Wolfram Mathematica».

фундаментальных наук» (2017, 2018, 2019, Томск, Россия); на научно-практической конференции «Роль современной лучевой терапии в лечении злокачественных новообразований» (2018, Томск, Россия); на XIII Международном симпозиуме «Radiation from relativistic electrons in periodical structures, RREPS-19» (2019, Белгород, Россия); на конгрессе Европейского сообщества по радиотерапии и онкологии «ESTRO 35 Congress» (2016, Турин, Италия); на Международной конференции и симпозиуме «International Conference on Radiation and Dosimetry in Various Fields of Research (RAD)» (2016, Ниш, Сербия); на Международной конференции «International Conference on Radiation Applications (RAP 2019)» (2019, Белград, Сербия); на четвертом Всероссийском съезде по радиохирургии и стереотаксической радиотерапии с международным участием, (2018, Санкт-Петербург, Россия); на Европейском конгрессе по медицинской физике «European Congress of Medical Physics» (2018, Копенгаген, Дания); на Симпозиумах по дозиметрии и гарантии качества в лучевой терапии «QA&Dosimetry Symposium (QADS Russia)» (2019, 2021, 2023, 2024 Москва, Россия); на Общероссийском научном вебинаре по медицинской физике (октябрь 2021, Москва, Россия); на второй международной конференции «Gynecology and Obstetrics and Women's Health» (ноябрь 28-30, 2022, Paris, France); на конференциях «Ломоносовские чтения» (2023, 2024, Москва, Россия).

Соответствие паспорту специальности. Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 1.5.1 – Радиобиология по области исследований: исследование закономерностей биологического ответа на воздействие ионизирующих излучений и разработка эффективных средств и способов управления радиобиологическими эффектами; фундаментальные и прикладные проблемы дозиметрии радиобиологических эффектов; количественная оценка биологического действия излучения; острое и хроническое действие радиации; медицинская радиобиология; радиобиология опухолей; основы лучевой терапии опухолей; индивидуальная радиочувствительность.

Публикации. Основные результаты диссертации отражены в 47 публикациях, в том числе в 22 статье в журналах, индексируемых в Web of Science и Scopus.

Объем и структура работы. 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обосновывается актуальность исследований, проводимых в рамках настоящей 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 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. Обоснованы преимущества ротационной лучевой терапии с модуляцией флюенса фотонного пучка как современной технологии 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, начиная от формирования численной модели фотонного пучка, требований к характеристикам поглощающей гетерогенной среде, выделенных как анатомические структуры, учета параметров работы линейного ускорителя электронов при ротационной модуляции флюенса фотонов, процессы и параметры оптимизации и сегментации распределений поглощенной дозы по анатомическим структурам при заданных условиях, основанных на алгоритмах расчета Монте-Карло. 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.

В рамках данной главы рассмотрен конкретный набор терапевтического и дозиметрического оборудования ОГАУЗ «ТООД» (г. Томск), на базе которого проводилось исследование: линейный ускоритель электронов «Elekta Synergy»¹⁶ и системы дозиметрического планирования «Mopaso»¹⁷ (версии от 5.0 до 5.11) включающие численно-математические модели терапевтических фотонных пучков с энергиями 6 и 10 МэВ, позволяющие проводить оптимизацию распределения поглощённой дозы в гетерогенной среде на базе метода Монте-Карло. В качестве трехмерной системы для дозиметрической проверки планов облучения использовался цилиндрический дозиметрический фантом «ArcCHECK» совместно с программными продуктами «SNC Patient» и «3DVH»¹⁸.

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 не только на распределении поглощенной дозы в объеме опухолевой и здоровой ткани, но и учитывать ожидаемые биологические последствия и их неопределенности в зависимости от режима фракционирования;
- персональные особенности пациента, включая радиочувствительность опухоли и окружающей здоровой ткани органов, а также технические и технологические возможности современного радиотерапевтического комплекса лучевой терапии.

Во второй главе описаны математические модели радиобиологических процессов при лучевой терапии. Представлен сравнительный анализ основных математических моделей радиобиологических критериев *TCP* и *NTCP*. Также проведен анализ зависимости значений радиобиологических критериев от распределения поглощенной дозы по объемам

¹⁶ Компания-производитель «Elekta», Великобритания.

¹⁷ Компания-производитель «Elekta», Великобритания.

¹⁸ Компания-производитель «SunNuclear», США.

анатомических структур на базе разработанного алгоритма и физико-математической методики.

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

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 *TSCP/NTSCP* от распределения суммарной поглощенной дозы по объему анатомической структуры и режима фракционирования с учетом неопределенностей радиобиологических параметров. 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 *TSCP/NTSCP* по разработанной физико-математической методике.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Радиобиологические модели для ротационной лучевой терапии с модуляцией флюенса фотонов

В качестве основы для количественного расчета гибели опухолевых клеток при лучевой терапии используется линейно-квадратичная модель, которая широко применяется в диапазоне разовых поглощенных доз 1,5-8 Гр [4]:

$$SF = \exp(-\alpha D - \beta D^2). \quad (1)$$

SF – доля выживших клеток, α и β – параметры радиочувствительности клеток для определенного типа ткани, которые в настоящей работе считаются случайной величиной, заданной известным распределением плотности вероятности, $D = (n_f \cdot d)$ – суммарная поглощенная доза (n_f – количество сеансов (или фракций) и d – поглощенная доза за сеанс или разовая поглощенная доза).

Были выделены радиобиологические критерии, позволяющие оценивать вероятность установления контроля над ростом опухоли (*TSCP* – Tumor Control Probability), так и вероятность развития пострадиационных осложнений со стороны здоровых (нормальных) тканей (*NTSCP* – Normal Tissue Complication Probability) [4,7-8]. Данные критерии определяются

через математические модели, которые по-разному могут описывать радиобиологические процессы в различных типах тканей и имеют свой набор радиобиологических параметров.

Также были определены виды математических моделей радиобиологических критериев, позволяющих определить наилучшее дозовое распределение в объемах анатомических структур с учетом максимизации значения критерия TSP в объеме опухоли и минимизации значения критерия $NTSP$ в объеме здоровой ткани, что достижимо при ротационной лучевой терапии с модуляцией флюенса фотонов.

1.1 Ограничения применимости стандартных оценок эквивалентности курсов лучевой терапии

В диссертации было показано ограничение применимости стандартной оценки эквивалентности двух курсов лучевой терапии – концепция «биологической эффективной дозы» (Biological effective dose, BED), при наличии неопределённости значения параметра α/β .

Биологическая эффективная доза записывается как:

$$BED = -\frac{\ln SF}{\alpha} = n_f \cdot d \left(1 + \frac{d}{\frac{\alpha}{\beta} n_f}\right). \quad (2)$$

Связанная с BED «доза, эквивалентная дозе 2 Гр» (Equivalent Dose, EQD_2) записывается как:

$$EQD_2 = D \frac{\left(\frac{\alpha}{\beta} + \frac{D}{n_f}\right)}{2 + \frac{\alpha}{\beta}}. \quad (3)$$

На примере аденокарциномы предстательной железы с параметром $\frac{\alpha}{\beta} = 1,5 \pm 0,31$ Гр при облучении в стандартном режиме с суммарной поглощенной дозой $D_1 = 70$ Гр за $n_f = 35$ сеансов с $d_1 = 2$ Гр получаем $BED_1 = 163$ Гр. Пренебрегая неопределенностью параметра $\frac{\alpha}{\beta}$ ($\frac{\alpha}{\beta} = 1,5$ Гр), можно подобрать эквивалентный режим с суммарной поглощенной дозой $D_2 = 28,4$ Гр за $n_f = 4$ сеанса ($d_2 = 7,1$ Гр), для которого $BED_2 = 163$ ($\frac{\alpha}{\beta} = 1,5$ Гр). С учетом неопределенности и предполагая, что $\frac{\alpha}{\beta} = 1,5 \pm 0,31$ Гр при гауссовом распределении вероятности и численном моделировании 10000 значений BED , получаем $BED_1 = 168 \pm 24$ Гр и $BED_2 = 170 \pm 35$ Гр. Гистограммы этих распределений показаны на рисунке 1 желтым и синим цветом. Полученные распределения существенно отличаются от нормального распределения и ближе к распределению Пуассона. При рассмотрении альтернативного режима облучения с разовой поглощенной дозой $d_2 = 7,1$ Гр (BED_2 , область синего цвета слева) видно, что существует вероятность недооблучения объема опухоли. Чтобы избежать этого риска необходимо повысить суммарную поглощенную дозу до $D_3 = 33$ при $d_3 = 6,6$ Гр ($BED_3 = 178$ Гр при $\frac{\alpha}{\beta} = 1,5$ Гр). Распределение BED_3 представлено зеленым цветом на рисунке 1.

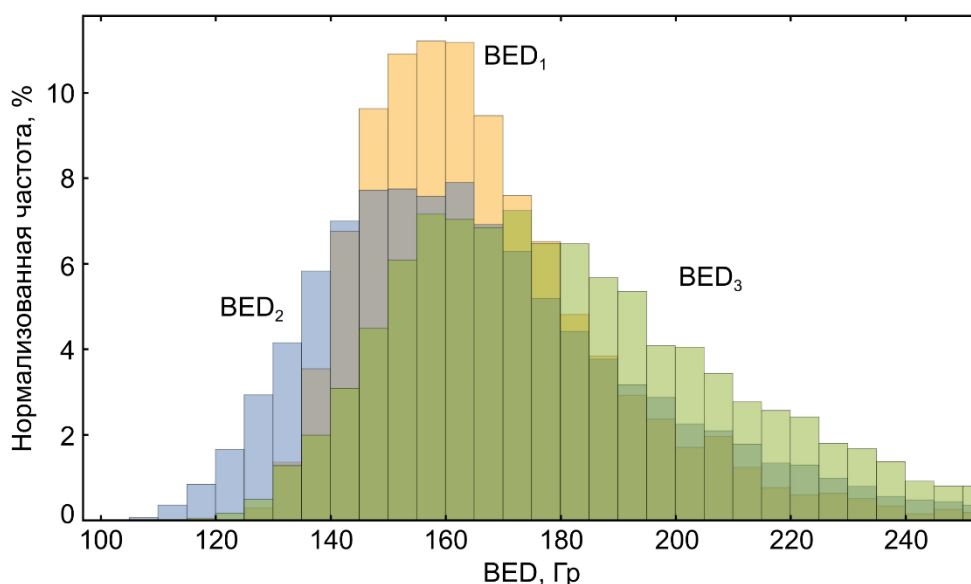


Рисунок 1 – Гистограмма распределения биологической эффективной дозы (BED) в предположении, что $\frac{\alpha}{\beta} = 1,5 \pm 0,31$ Гр. Рассмотрены три режима: $D_1 = 70$ Гр за 35 сеансов при $d_1 = 2$ Гр (желтый), $D_2 = 28,4$ Гр за 4 сеанса при $d_2 = 7,1$ Гр (синий), $D_3 = 33$ Гр за 5 сеансов при $d_3 = 6,6$ Гр (зеленый)

Из проведенного анализа можно сделать вывод, что использование в традиционном виде концепций BED и EQD_2 для сравнения двух режимов облучения, существенно отличающихся величинами суммарной и разовой поглощенных доз, очень ограничено из-за малого количества литературных данных о средних значениях радиобиологических параметров и их неопределенностей для определенных типов ткани.

1.2 Сравнительный анализ математических моделей радиобиологического критерия, описывающего вероятность установления контроля над ростом опухоли

В диссертации проведен сравнительный анализ поведения эмпирических моделей Warkentin-Stavrev и A. Niemierko (Нимирко), которые применяются для определения радиобиологического критерия, описывающего вероятность установления контроля над ростом опухоли (TCP). Данные модели могут широко использоваться в медицинской практике, так как значения параметров этих моделей и их неопределенности могут быть определены из результатов существующих клинических исследований [4,7-8].

Параметрами данных моделей являются доза TCD_{50} ($TCP(TCD_{50}) = 50\%$, т.е. доза излучения, обеспечивающая 50%-ую вероятность контроля над ростом опухоли) и наклон сигмовидной кривой γ_{50} (нормализованный градиент дозовой зависимости), которая описывает терапевтический эффект лучевой терапии при заданных условиях облучения (D, n_f, d)¹⁹.

¹⁹ Анализ значений данных параметров основан на популяционных исследованиях при заданных режимах лечения и величине суммарных поглощенных доз для определенной стадии заболевания конкретной локализации и при определенном сроке наблюдения (как правило, оценка проводится при пятилетнем наблюдении), который говорит об успехе (отсутствии опухолевых клеток в объеме ткани, подвергшая облучению) или неудаче исхода лечения (продолженный рост злокачественного роста).

Для модели Warkentin-Stavrev значение TCP при неравномерном облучении объема опухоли рассчитывается как:

$$TCP = \left(\frac{1}{2}\right)^{\sum_i v_i \text{Exp}\left[\frac{2}{\ln 2} \gamma_{50} \left(1 - \frac{D_i}{TCD_{50}}\right)\right]}, \quad (4)$$

где суммирование идет по всему количеству субобъемов. В случае облучения в нестандартном режиме поглощенная доза D_i может быть пересчитана к поглощенной дозе EQD_2 по формуле (3) с учетом неопределенности параметра $\frac{\alpha}{\beta}$.

Модель TCP Нимирко использует логистическую сигмоиду, определяемую уравнением Хилла:

$$TCP = \frac{1}{1 + \left(\frac{TCD_{50}}{EUD}\right)^{4\gamma_{50}}}, \quad (5)$$

где EUD – эквивалентная однородная доза:

$$EUD = \left(\sum_i v_i \left(D_i \frac{\alpha/\beta + D_i/n_f}{2 + \alpha/\beta}\right)^a\right)^{1/a}, \quad (6)$$

где a – параметр «нелинейного» сложения субобъемов. Для опухолей величину параметра a выбирают отрицательной, чтобы минимизировать вероятность недооблучения. При увеличении абсолютного значения параметра a^{20} значение EUD стремится к значению минимальной поглощенной дозы в объеме опухоли, $\lim_{a \rightarrow -\infty} EUD = D_{min}$.

На рисунке 2 приведено иллюстративное сравнение значений радиобиологического критерия TCP , рассчитанных с помощью двух эмпирических моделей TCP Нимирко и Warkentin-Stavrev в предположении равномерного облучения объема опухоли при значениях параметров $TCD_{50} = 40$ Гр, $\gamma_{50} = 1$.

Из рисунка 2 видно, что величины TCP , полученные на основе рассмотренных моделей, очень близки, а их отличия составляют менее двух процентов. При этом модель Warkentin-Stavrev даёт завышенную оценку значения величины TCP при больших значениях поглощенной дозы. Для практического использования выбрана модель Нимирко, так как она учитывает значение эквивалентной равномерной дозы и не завышает значение TCP , в отличие от модели Warkentin-Stavrev, что снижает риск недооблучения.

²⁰ Значение данного параметра может определяться методом подбора в процессе моделирования по поиску необходимого распределения поглощенной дозы по заданному объему для получения эффективного режима лечения.

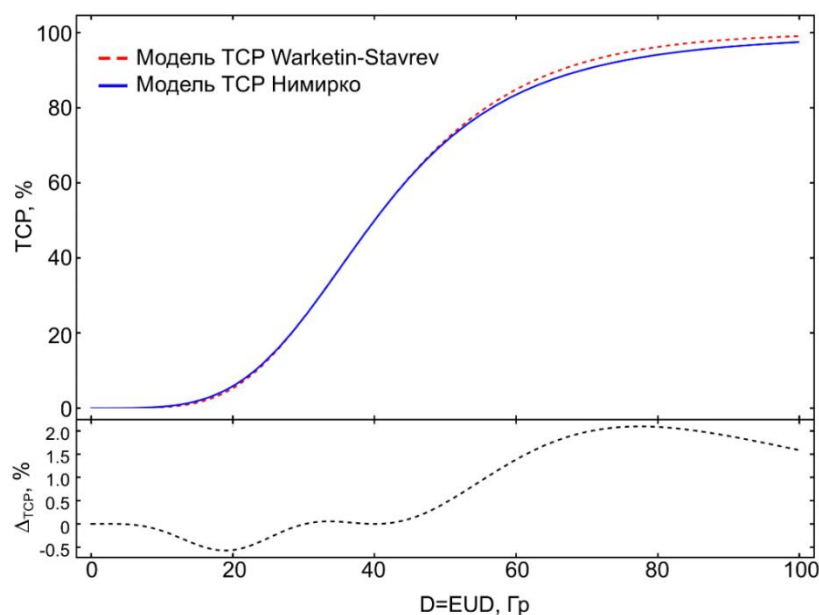


Рисунок 2 – Значения радиобиологического критерия TCP по модели Нимирко (синяя сплошная кривая) и модели Warkentin-Stavrev (красная штриховая кривая) в предположении равномерного облучения опухоли при $TCD_{50} = 40$ Гр, $\gamma_{50} = 1$. На нижнем рисунке приведена относительная разница между моделями

1.3 Сравнительный анализ математических моделей радиобиологического критерия, описывающего вероятность развития пострadiационных осложнений в здоровых тканях

В диссертации при одинаковых условиях проводился сравнительный анализ поведения распространенных эмпирических математических моделей радиобиологического критерия, описывающего вероятность развития пострadiационных осложнений в здоровых тканях: модель Lyman-Kutcher-Burman, модель Нимирко, модели Кэльмана и Клеппера [4,7-8,10].

Модель Lyman-Kutcher-Burman (ЛКВ) является наиболее известной для расчета $NTCP$. При неоднородном распределении поглощенной дозы используется следующее выражение:

$$NTCP(\{v_i, D_i\}, TD_{50}, n, m) = \frac{1}{2} \left[1 + \operatorname{erf} \left(\frac{1}{\sqrt{2}} \cdot \frac{D_{eff} - TD_{50}}{m \cdot TD_{50}} \right) \right], \quad (7)$$

где $\operatorname{erf}(z)$ – интеграл ошибок, $D_{eff} = \left(\sum_i v_i D_i^{1/n} \right)^n$ – полный аналог эквивалентной равномерной дозы EUD (формула (6)), в которой переобозначено $n = a^{-1}$, TD_{50} – поглощенная доза, такая что $NTCP(TD_{50}) = 50\%$, m – параметр, определяющий наклон сигмовидной кривой. При необходимости D_i можно заменить на EQD_{2i} .

Эмпирическая модель Нимирко для расчёта $NTCP$ записывается так же, как модель TCP (формулы 5-6) с заменой $TCD_{50} \rightarrow TD_{50}$. Значения параметра нелинейного сложения субобъёмов выбираются положительными $a > 0$, что приводит к росту значения $NTCP$ при

наличия превышения толерантных уровней по лучевым нагрузкам²¹ для здоровых тканей, $\lim_{a \rightarrow \infty} EUD = D_{max}$. EUD стремится к значению средней поглощённой дозы в объеме здоровой ткани, если параметр a близок к нулю, $\lim_{|a| \rightarrow 0} EUD = \bar{D}$.

Вероятностная s -модель Кэльмана (Källman):

$$NTCP(\{v_i, D_i\}, s, \gamma_{50}) = \left\{ 1 - \prod_i [1 - P(D_i)^s]^{v_i} \right\}^{1/s}, \quad (8)$$

где

$$P(D_i) = 2^{-\exp\left\{e \cdot \gamma_{50} \left(1 - \frac{D_i}{TD_{50}}\right)\right\}}, \quad (9)$$

где e – основание натурального логарифма, $D_i \equiv EQD_{2i}$, $NTCP(TD_{50}) = 50\%$, γ_{50} – параметр наклона кривой $NTCP$, s – фактор относительной сериальности здоровой ткани органа, определяемый архитектурой ткани.

Модель Л.Я. Клеппера основана на модифицированном распределении Вейбулла:

$$NTCP = P(D) = 1 - \exp\left\{-\left(\frac{D}{A_1}\right)^{A_2}\right\}. \quad (10)$$

Выделенной объем здоровой ткани органа равномерно облучается поглощенной дозой D . A_1 и A_2 – параметры модели. Из-за другой формы распределения, параметр A_1 не тождественен TD_{50} . Если облучение органа происходит неоднородно, то возможен пересчет к «адекватной дозе» (термин Л.Я. Клеппера):

$$D_{Ад} = \left(\frac{1}{V} \sum_i V_i D_i^{A_1}\right)^{\frac{1}{A_1}}. \quad (11)$$

Определение и математическое выражение «адекватной дозы» абсолютно совпадает с определением и математическим выражением эквивалентной равномерной дозы EUD (формула (6)).

Исходя из предположения о равенстве $NTCP$ при облучении здоровой ткани органа неравномерной дозой и адекватной ей равномерной дозой, используя формулы (10) и (11) получаем, что:

$$D_{Ад} = \left(\frac{1}{V} \sum_i V_i D_i^{A_2}\right)^{\frac{1}{A_2}}, \quad (12)$$

Исходя из определения $NTCP(TD_{50}) = 50\%$, легко показать, что:

$$TD_{50} = A_1 \left| \ln \frac{1}{2} \right|^{\frac{1}{A_2}}. \quad (13)$$

²¹ Это предельный уровень допустимой лучевой нагрузки, не приводящей к необратимым изменениям здоровых тканей. Радиотерапевт, определяя режим облучения и необходимую дозу поглощенной энергии для подавления опухолевого роста, должен учесть возможность и предвидеть степень поражения нормальных тканей, при которой вероятность лучевых осложнений станет выше, чем планируемый канцеролитический эффект облучения опухоли.

Для сравнения моделей предполагалось, что значение D_x , такое что $NTCP(D_x) = 50\%$, одинаково. Также предполагалось, что угол наклона кривых $NTCP$ в точке D_x одинаковый. Для модели Нимирко $D_x \equiv TD_{50}$. Тангенс угла наклона кривой $NTCP$ находится как (формула (6)):

$$\frac{dNTCP}{dEUD} = \frac{\gamma_{50}}{EUD} \text{ при } D_x \equiv EUD = TD_{50}. \quad (14)$$

Предполагалось, что $TD_{50} = 80$ Гр, а $\gamma_{50} = 4$. Следовательно, $\text{tg}\alpha = 0,05$. Также находились соответствующие параметры для других моделей при этих условиях.

Для модели Lyman-Kutcher-Burman (формула (7)) при равномерном облучении с параметром $TD_{50} = 80$ Гр решение уравнения дает значение параметра m :

$$\frac{dNTCP(D = TD_{50}, TD_{50}, m)}{dD} = \text{tg}\alpha = 0,05. \quad (15)$$

Получаем $m = 0,1$.

Для модели Кэльмана $\gamma_{50} = 4,25$ при $\text{tg}\alpha = 0,05$ и $TD_{50} = 80$ Гр.

Для модели Клеппера решая систему уравнений на основе формул (10) и (11):

$$\begin{cases} TD_{50} = A_1 \left| \ln \frac{1}{2} \right|^{\frac{1}{A_2}} \\ \frac{dP(D = TD_{50})}{dD} = \text{tg}\alpha \end{cases}. \quad (16)$$

При решении системы уравнения (16) при $\text{tg}\alpha = 0,05$ и $TD_{50} = 80$ Гр были получены значения параметров $A_1 = 82,6$ Гр, $A_2 = 11,54$.

На рисунке 3 приведены графики зависимости значений радиобиологического критерия $NTCP$ от поглощенной дозы для найденных эквивалентных значений параметров в зависимости от вида математической модели, а также укрупненный фрагмент области малых значений $NTCP$, который представляет наибольший практический интерес в лучевой терапии.

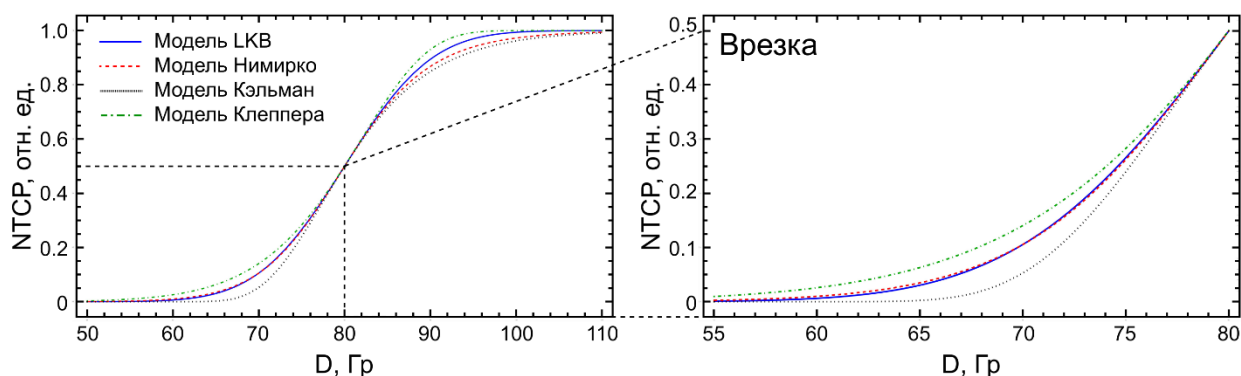


Рисунок 3 – Зависимость значений радиобиологического критерия $NTCP$ от поглощенной дозы для найденных эквивалентных значений параметров в зависимости от вида математической модели. На врезке показан увеличенный фрагмент от 0 до 50% для радиобиологического критерия $NTCP$

На рисунке 3 наблюдается совпадение значений радиобиологического критерия $NTCP$, рассчитанные по моделям Lyman-Kutcher-Burman и Нимирко в диапазоне от 0 до 50%. Модель Клеппера предсказывает самые высокие значения вероятности развития по-

страдиационных осложнений в здоровых тканях, а модель Кэльмана – наименьшие значения. Хорошее совпадение моделей Lyman-Kutcher-Burman и Нимирко позволяет использовать их для дальнейшего анализа дозиметрических планов лучевой терапии. Из практических соображения также выбрана модель Нимирко, так как она имеет более простой вид и ясный смысл входящих в неё параметров. Также позволяет использовать одинаковый формализм для TSP и $NTSP$.

2. Определение значений радиобиологических параметров и их неопределенностей на базе численного моделирования для математической модели радиобиологического критерия по контролю над ростом опухоли

В диссертации определены значения радиобиологических параметров модели TSP Нимирко и их неопределенности с помощью численного моделирования на базе результатов мировых клинических исследований для определенных злокачественных заболеваний и режимов лечения, позволяющих анализировать ожидаемые последствия лучевой терапии.

2.1 Методика численного моделирования и верификации параметров модели радиобиологического критерия по контролю над ростом опухоли

Значения радиобиологического критерия TSP рассчитывались на базе формул Нимирко (5)-(6). Если распределение поглощенной дозы по объему опухоли неизвестно, то предполагалось, что $EUD \equiv EQD_2$. Далее определялись значения радиобиологических параметров α/β , TCD_{50} и γ_{50} и их неопределенности.

Для определения значений радиобиологических параметров была разработана физико-математическая методика на базе программного пакета «Wolfram Mathematica»:

- 1) Использовались данные о значениях и неопределенностях радиобиологических параметров из опубликованных клинических исследований;
- 2) Методом Монте-Карло проводилось численное моделирование зависимостей значений радиобиологического критерия TSP и его неопределенности от величины эквивалентной дозы EQD_2 для опухоли (при условии $EUD = EQD_2$ для случаев использования только одного значения поглощенной дозы). Также предполагалось, что значения параметров α/β , TCD_{50} и γ_{50} распределены случайно в соответствии с нормальным распределением плотности вероятности:

$$P(x, \bar{x}, \sigma_x) = \frac{1}{\sigma_x \sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(x-\bar{x})^2}{2\sigma_x^2}}, \quad (17)$$

где \bar{x} – среднее значение параметра, σ_x – среднеквадратичное отклонение. В программном пакете «Wolfram Mathematica» использовалась функция «NormalDistribution», описывающая распределение Гаусса.

Используя средние значения и неопределенности радиобиологических параметров α/β , TCD_{50} и γ_{50} разыгрывалось $N = 10^4$ случайных значений TSP_i для каждого значения эквивалентной дозы EQD_2 во всем диапазоне интереса с шагом 1 Гр. Диапазон интереса

EQD_2 включал все значения, обеспечивающие вариацию значения критерия TCP в диапазоне от 0 до 1. На основе полученного массива значений TCP_i для каждого значения эквивалентной дозы EQD_2 рассчитывалось среднее значение TCP :

$$\overline{TCP} = \frac{1}{N} \sum_i TCP_i, \quad (18)$$

и стандартное отклонение

$$\sigma_{TCP} = \left(\frac{1}{N(N-1)} \sum_i (TCP_i - \overline{TCP})^2 \right)^{\frac{1}{2}}, \quad (19)$$

или границы доверительного интервала. Доверительный интервал рассчитывался с надёжностью $c = 95\%$:

$$P \left(\bar{X} - t_{1-\frac{0,05}{2}, y-1} \frac{S}{\sqrt{y}} < b < \bar{X} + t_{1-\frac{0,05}{2}, y-1} \frac{S}{\sqrt{y}} \right) = c, \quad (20)$$

где P – вероятность, \bar{X} – среднее значение, $t_{1-\frac{0,05}{2}, y-1}$ – квантиль распределения Стьюдента для заданной надёжности и количества степеней свободы $y - 1$, S – стандартное отклонение распределения, b – неизвестное истинное математическое ожидание.

Для учета разных значений разовых поглощенных доз проводился пересчет разовой поглощённой дозы, отличной от стандартного значения 2 Гр, в эквивалентную дозу EQD_2 с учётом неопределённости значения параметра α/β . Например, при $\frac{\alpha}{\beta} = 15$ Гр и разовой поглощенной дозы 2,5 Гр, использовалось выражение:

$$EQD_2 = D \frac{\left(15 + \frac{D}{2,5}\right)}{15 + 2}. \quad (21)$$

В случае наличия опубликованных клинических данных о значении и доверительном интервале радиобиологических параметров TCD_{50} и TCD_{90} предполагалось, что:

$$\begin{aligned} TCP(TCD_{50}) &\stackrel{\text{def}}{=} 50\%. \\ TCP(TCD_{90}) &\stackrel{\text{def}}{=} 90\%. \end{aligned} \quad (22)$$

Для получения данных о значении параметра γ_{50} – наклона кривой TCP – использовались эти два значения с дополнительным предположением, что:

$$\begin{aligned} TCP(40 \text{ Гр}) &= 0\%, \\ TCP(120 \text{ Гр}) &= 100\%. \end{aligned} \quad (23)$$

Наличие массива из четырех значений позволяет провести аппроксимацию при использовании модели TCP Нимирко (формула 5) для определения значения параметра γ_{50} . Аппроксимация выполнялась методом наименьших квадратов. В программном обеспечении «Wolfram Mathematica» использовали функцию «NonlinearModelFit». Малое количество исходных данных не позволяет определить неопределенность значения параметра γ_{50} , поэтому предполагалось, что он задан точно.

3) Для проверки полученных распределений вероятности критерия TCP использовались литературные данные других клинических исследований на базе более 10 тысяч пациентов, к которым применялись различные режимы облучения.

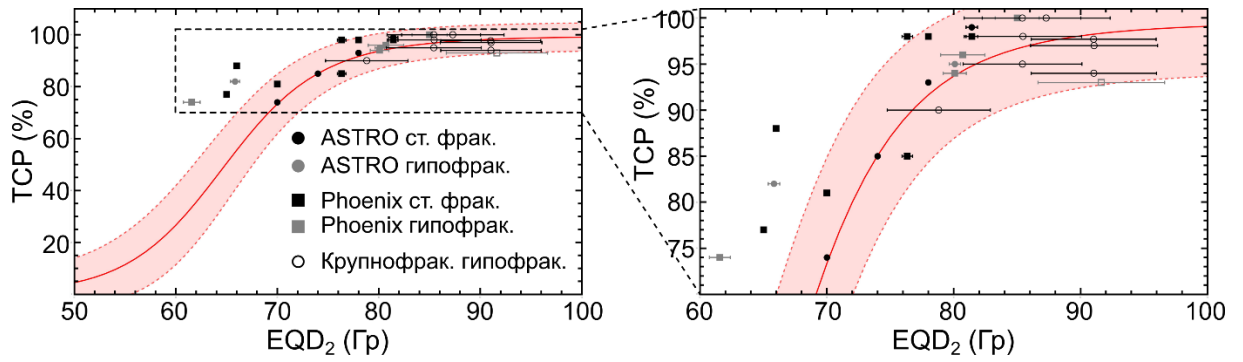
2.2 Определение значений радиобиологических параметров и их неопределенностей для математической модели радиобиологического критерия по контролю над ростом опухоли с низкой радиочувствительностью

В качестве примера опухоли с низким значением радиочувствительности α/β рассматривалась аденокарцинома предстательной железы. Использовались литературные данные из следующих работ: исследование Левегрюн [11] на базе 103 пролеченных пациентов, исследования Чёнга [12-13] на базе 985 пациентов и обзор клинических исследований А. Дасу и И. Дасу [14], включавший результаты лечения более чем 14 тысяч пациентов.

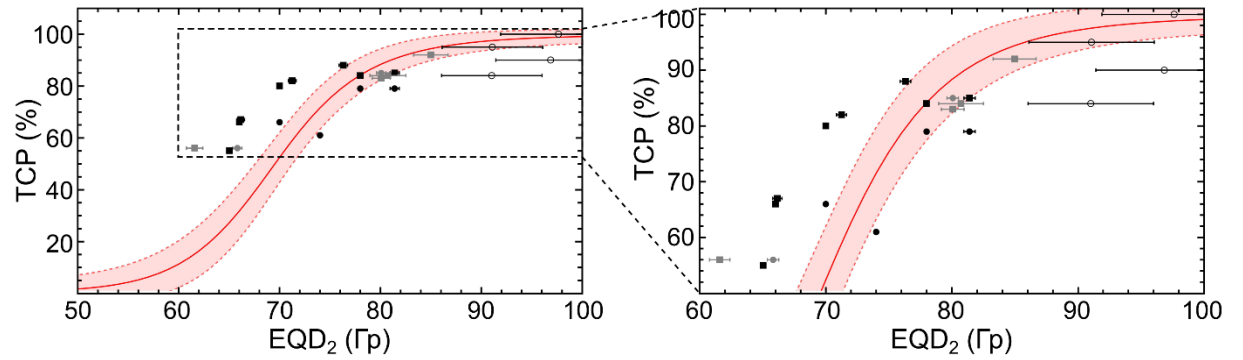
Были построены зависимости значений радиобиологического критерия TSP от эквивалентной дозы EQD_2 для низкого, среднего и высокого рисков аденокарциномы предстательной железы²², которые показаны на рисунках 4-6. На рисунках 4-6 сплошной линией представлено среднее значение для каждого значения эквивалентной дозы EQD_2 , а штриховыми линиями – стандартное отклонение, рассчитанное на основе 10000 значений TSP_i , полученных по итогам моделирования.

Для аденокарциномы предстательной железы низкого и среднего риска оптимальные значения параметров составили: $\frac{\alpha}{\beta} = 1,5 \pm 0,31$ Гр, $TCD_{50} = 67,5 \pm 1,9$ Гр и $\gamma_{50} = 4 \pm 0,9$. Для высокого риска: $\frac{\alpha}{\beta} = 1,5 \pm 0,31$ Гр, $TCD_{50} = 74,1 \pm 2,8$ Гр и $\gamma_{50} = 4,2 \pm 2$. Полученные параметры модели TSP позволяют с высокой точностью описать результаты клинических исследований для аденокарциномы предстательной железы низкого риска, для которого эффективность лечения при эквивалентных дозах более $EQD_2 > 75$ Гр составила более 85% как для стандартного, так и для гипофракционированного лечения, а для доз $EQD_2 > 85$ Гр более 90%. Для аденокарциномы предстательной железы высокого риска выбранные параметры модели хорошо согласуются с результатами клинических исследований, использующими стандартное фракционирование, в диапазоне эквивалентных доз $EQD_2 = 70 \div 85$ Гр. При крупном гипофракционировании результаты исследований показывают эффективность ниже, чем предсказывается моделью, что может быть вызвано тем, что в данном случае объёмом облучения является предстательная железа без семенных пузырьков и регионарных лимфатических узлов.

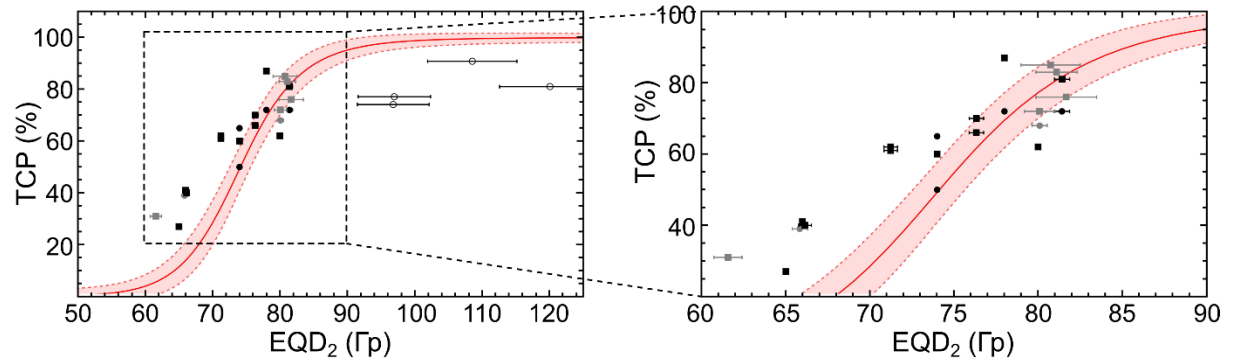
²²Классификация степени риска аденокарциномы предстательной железы разбивается по категориям «высокая», «средняя» и «низкая» в зависимости от значений по шкале Глисона, ПСА и Т-стадии. Например, если Т-стадии выше, чем Т2с, значения по шкале Глисона более 6 баллов, значения ПСА более 10 нг/мл, то это относится к «высокой» степени риска. Однако, в некоторых научных публикациях границы определения степени риска размыты и могут пересекаться.



(a)

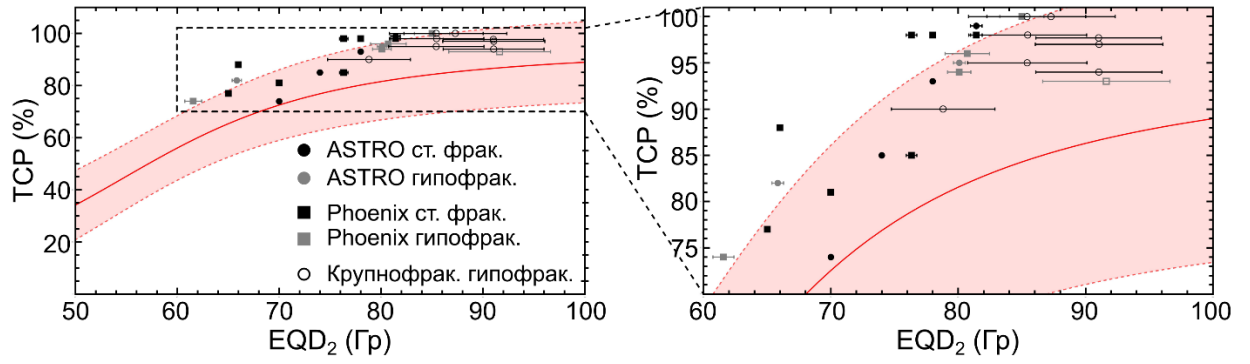


(б)

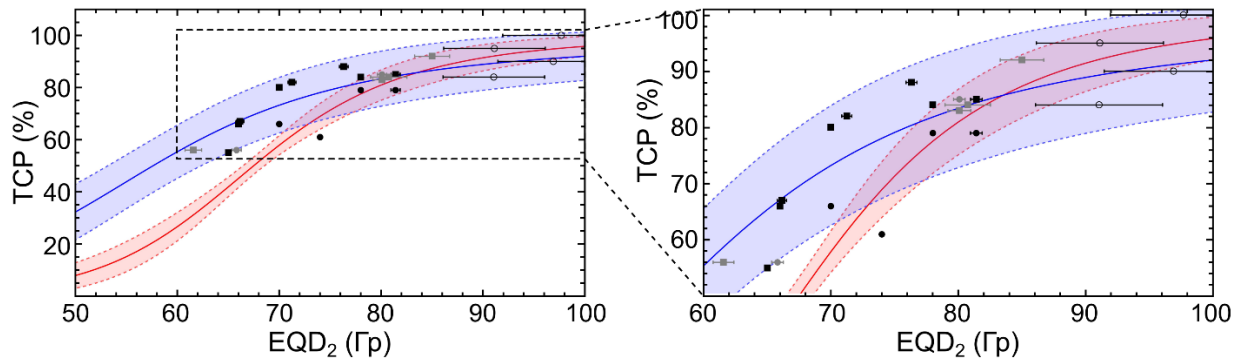


(в)

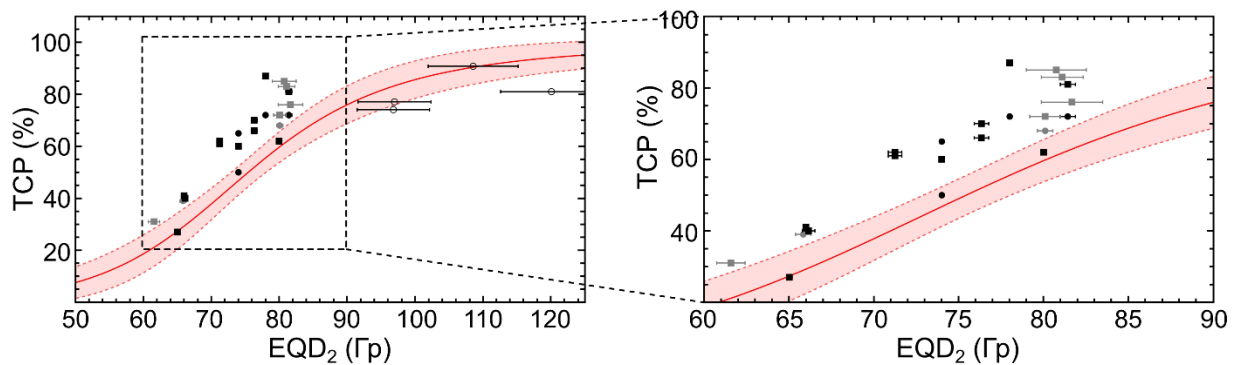
Рисунок 4 – Зависимость TCP от EQD_2 для низкого (а), среднего (б) и высокого (в) рисков аденокарциномы предстательной железы при радиобиологических параметрах, найденных из работы Левегрюн [11] и результатов других клинических исследований по эффективности дистанционной фотонной лучевой терапии. Справа крупно показаны указанные фрагменты левых рисунков



(а)

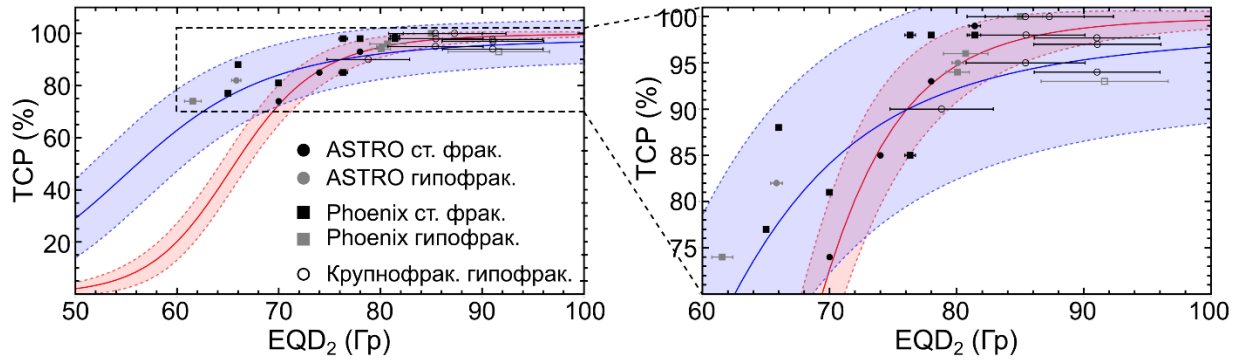


(б)

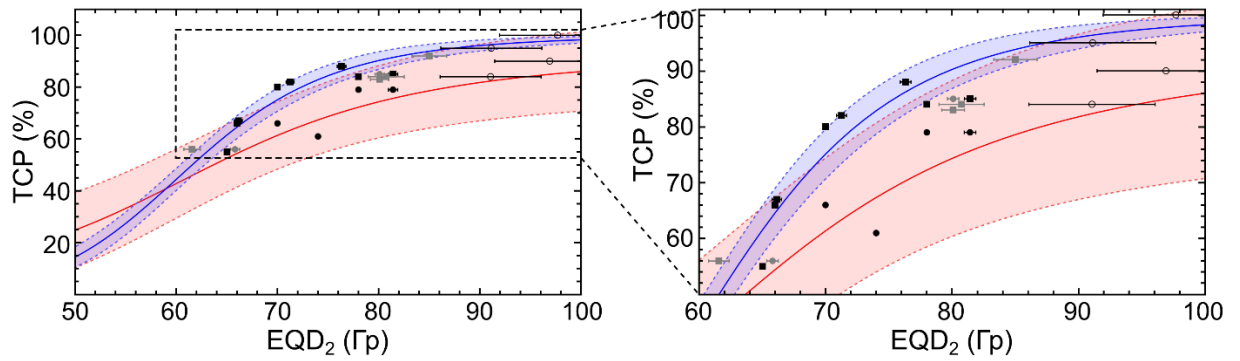


(в)

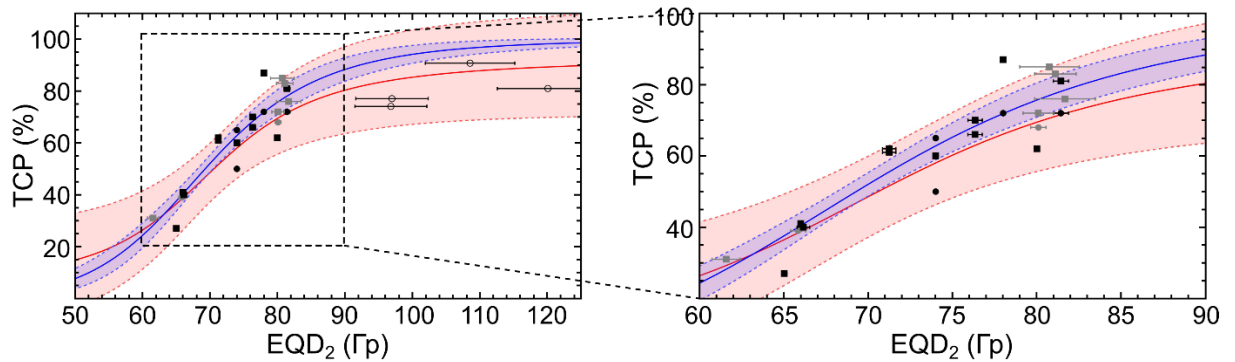
Рисунок 5 – Зависимость TCP от EQD_2 для низкого (а), среднего (б) и высокого (в) рисков аденокарциномы предстательной железы при радиобиологических параметрах, найденных из работ Чёнга [12-13] и результатов других клинических исследований по эффективности дистанционной фотонной лучевой терапии. Справа крупно показаны указанные фрагменты левых рисунков



(a)



(б)



(в)

Рисунок 6 – Зависимость TCP от EQD_2 для низкого (а), среднего (б) и высокого рисков (в) аденокарциномы предстательной железы при радиобиологических параметрах, найденных из работы А. Дасу и И. Дасу [14], а также результатов других клинических исследований по эффективности дистанционной фотонной лучевой терапии. Справа крупно показаны указанные фрагменты левого рисунка. Классификация ASTRO представлена красным цветом, классификация Phoenix – синим

2.3 Определение значений радиобиологических параметров и их неопределенностей для математической модели радиобиологического критерия по контролю над ростом опухоли с высокой радиочувствительностью

На примере плоскоклеточного рака органов области «головы-шеи»²³ оценивалось влияние высокого значения параметра радиочувствительности на эффективность лучевой терапии на базе данных клинических исследований Масижевского и соавторов [15] по 498 пролеченным пациентам, которым было проведено лучевое лечение в формате монотерапии, и на базе работы Окунеф и соавторов [16]. На рисунке 3 приведен пример сравнения данных численного моделирования и клинических исследований.

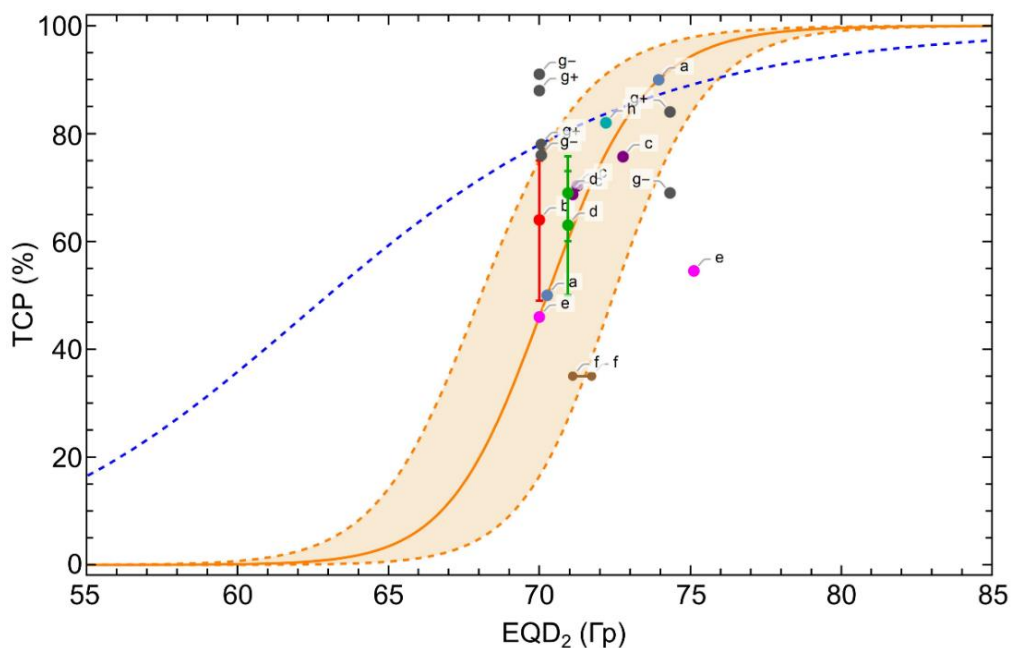


Рисунок 7 – Зависимость значений TSP от EQD_2 по модели Нимирко и радиобиологическим параметрам, найденных из работ Масижевского (желтая линия) и Окунеф (синяя штрихованная линия). Точками обозначены результаты различных клинических данных. Данные ускоренных курсов лечения приведены к 49 дням в предположении 0,6 Гр за каждый день. Точки – результаты других клинических исследований за период 2007-2019 годы (плюсом отмечены данные для ВПЧ²⁴ положительных пациентов, минусом – ВПЧ отрицательных)

Анализ различных клинических исследований эффективности лучевой терапии для опухолей органов в области «головы и шеи» показал хорошее совпадение результатов с расчетами по модели TSP при использовании значений радиобиологических параметров из работы Масижевского. Согласно данным модели $TCD_{50} = 70,3$ Гр, что хорошо объясняет тот факт, что использование суммарной поглощенной дозы, равной 70 Гр и доставляемой за 35 сеансов (49 дней), дает только 50%-ую эффективность лечения плоскоклеточного рака

²³ «К опухолям головы и шеи (ОГШ) относят рак полости рта, различных отделов глотки и гортани и околоносовых пазух. Классификация TNM опухолей головы и шеи имеет свои особенности, связанные с объединением в единую локализацию опухолей нескольких анатомических областей и различных типов.» Болотина Л. В., Владимирова Л. Ю., Деньгина Н. В., Кутукова С. И., Новик А. В., Романов И. С. Практические рекомендации по лекарственному лечению опухолей головы и шеи. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 100–119.

²⁴ Вирус папилломы человека.

органов области «головы и шеи», включая результат исследований RTOG-9003 (точка «е» на Рисунке 7) [17]. Согласно предсказаниям модели для повышения вероятности положительного результата лечения до уровня $TCP > 95\%$, следует либо увеличивать суммарную поглощенную дозу до 78 Гр за 39 сеансов, либо снижать продолжительность лечения, доставляя суммарную поглощенную дозу 70 Гр за 30 сеансов.

Для опухолей с высоким значением параметра $\alpha/\beta = 15$ Гр, значения остальных радиобиологических параметров составили: $TCD_{50} = 70,3$ Гр (ДИ [68,1-72,5] Гр) при 49 днях лечения, $\gamma_{50} = 10,7$. Поглощенная доза для компенсации скорости пролиферации 0,6 Гр/день.

3. Методика определения эффективного курса лучевой терапии на базе радиобиологических критериев TCP/NTCP с учетом распределений поглощенной дозы по объемам анатомических структур и неопределенностей значений радиобиологических параметров

В диссертации показано, что для сравнения двух схем облучения, отличающихся величинами разовой и суммарной поглощенных доз, меняющихся в широком диапазоне значений, целесообразно использовать радиобиологические критерии $TCP/NTCP$. Две схемы облучения эквивалентны, если значения эквивалентной равномерной дозы EUD и критериев $TCP/NTCP$ равны с учетом неопределенностей основных радиобиологических параметров моделей. Наилучшая схема облучения по эффективности лечения обеспечивает максимизацию значения TCP (EUD) в объеме опухоли и минимизацию значения $NTCP$ (EUD) в здоровых тканях. Произведение критериев TCP и $NTCP$ дает возможность определить эффективные курсы лечения путем определения значения критерия $UTCP$ (Uncomplicated Tumour Control Probability), как вероятности контроля над ростом опухоли без пострadiaционных осложнений:

$$UTCP = TCP(1 - NTCP). \quad (24)$$

Для практического расчета значений радиобиологических критериев $TCP/NTCP$ на основе первичных данных дозиметрических планов облучения, создаваемых системами дозиметрического планирования, и данных, рассчитываемых системами дозиметрической проверки, был разработан следующий алгоритм:

1. Импортируются данные о распределении поглощенной дозы в объемах анатомических структур (дифференциальные и кумулятивные гистограммы «доза-объем», ГДО), которые были рассчитаны в системе дозиметрического планирования «Мопасо» или системой дозиметрической проверки. Структура файла ГДО представляет собой массив из трех столбцов, в котором первый столбец – наименование анатомической структуры, заданное при выделении ее границ, второй столбец – значение суммарной поглощенной дозы в Гр, третий столбец – доля объема в процентах. Из системы дозиметрического планирования «Мопасо» экспортируется ГДО с шагом по поглощенной дозе $\Delta D = 0,01$ Гр.

2. На основе импортированных файлов ГДО создается массив данных «значение поглощённой дозы – доля объема» для всех интересующих анатомических структур. Такие массивы могут создаваться отдельно для дифференциальных и кумулятивных ГДО.
3. В случае применения режима фракционирования отличного от стандартного, проводится пересчёт дозо-объемных ограничений лучевых нагрузок на здоровые ткани органов с использованием выражения (3). Данные об объеме каждой анатомической структуры в кубических сантиметрах вносятся вручную. Для оценки доз-объемных повреждений здоровых тканей органов используются массивы кумулятивных ГДО. Полученные массивы интерполируются полиномом первого порядка, используя функцию «Interpolation».

Для полученной интерполированной функции $F(x)$ численно решается уравнение вида:

$$F(x) = A\%, \quad (25)$$

где A – заданное ограничение из рекомендаций RTOG или QUANTEC для соответствующей доли объема критического органа.

4. В случае отличного значения суммарной поглощенной дозы от заданного выполняется преобразование ГДО методом масштабирования. Например, результатом дозиметрического планирования на планируемый объем облучения при аденокарциноме предстательной железы низкого риска являются дифференциальные ГДО (дГДО) с заданной суммарной поглощенной дозой, равной 36,25 Гр. Для пересчета суммарной поглощенной дозы в диапазоне 33,5-40 Гр может применяться линейное масштабирование без перерасчета дозиметрического плана облучения:

$$D_i^k = D_i^{36.25} \frac{D_{tot}^k}{D_{tot}^{36.25}}, \quad (26)$$

где D_i^k – суммарная поглощенная доза в i -ой части объема (V_i) при суммарной поглощенной дозе D_{tot}^k . $D_i^{36.25}$ – суммарная поглощенная доза в i -ой части объема (V_i) при суммарной поглощенной дозе $D_{tot}^{36.25} \equiv 36,25$ Гр. На рисунке 8 показан пример рассчитанной дГДО и примеры ее масштабирования.

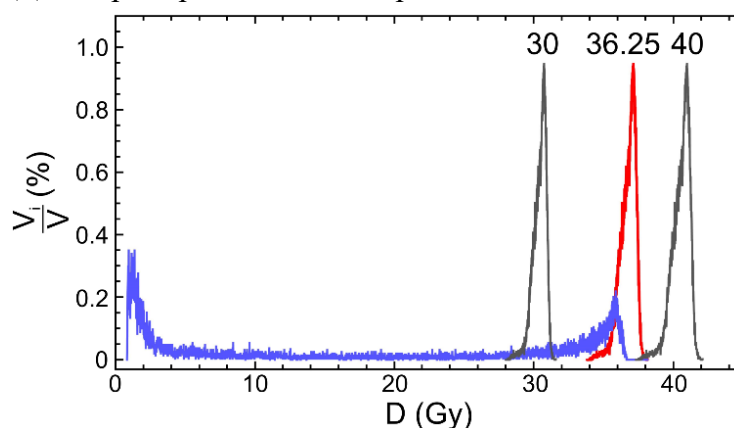


Рисунок 8 – Пример рассчитанных дГДО для планируемого объема облучения РПЖ низкого риска (красная кривая) и передней стенки прямой кишки (синяя кривая) при суммарной поглощенной дозе, 36,25 Гр. Серые кривые показывают масштабированные дГДО для суммарных поглощенных доз, равных 30 Гр и 40 Гр

5. Расчет значений эквивалентной равномерной дозы EUD проводится на основе формулы (6) и массива данных дифференциальных дГДО.
6. Расчет значений TCP и $NTCP$ выполняется с использованием формул (5-6).
7. Для проведения численного моделирования неопределенности значения критерия TCP , вызванного неопределенностью радиобиологических параметров модели, включая $\frac{\alpha}{\beta}$, TCD_{50} и γ_{50} , используется приближение нормального распределения (формула 17). На основе массива дифференциальной дГДО для проведения моделирования в цикле разыгрывается 10^4 историй и рассчитывается значение критерия TCP . В каждой из разыгранных историй значения параметров $\frac{\alpha}{\beta}$, TCD_{50} и γ_{50} задаются случайным образом, для чего используется функция «RandomVariate» и распределение вероятности «NormalDistribution».
8. На основе массива полученных 10 тыс. значений критерия TCP определяются медианное значение и квантили распределений 5% и 95% для оценки неопределенности, используя функции «Median» и «Quantile». Так как максимальное значение функции TCP ограничено, использовать стандартное отклонение, как меру неопределенности, нецелесообразно из-за появления значений $TCP > 1$.
9. На основе рассчитанных медианных значений TCP и квантилей распределения строятся графики требуемых зависимостей.
10. Для анализа значений $NTCP$ используются массивы данных дифференциальных дГДО, для которых рассчитываются EUD на основе формулы (6) и $NTCP$ (5) без использования численного моделирования.
11. Для расчета вероятности контроля опухоли без осложнений (Uncomplicated Tumour Control Probability – $UTCP$) учитывается неопределенность значения TCP .

4. Ротационная лучевая терапия с модуляцией флюенса фотонов единичной мишени с низкой радиочувствительностью

В диссертации теоретически и экспериментально определены эффективные режимы лучевой терапии в режиме гипофракционирования при облучении единичной опухоли (мишени) на основе разработанного физико-математического подхода с использованием радиобиологических критериев $TCP/NTCP$, найденных значений радиобиологических параметров и их неопределенностей, распределений поглощенной дозы по объемам анатомических структур. Полученные эффективные режимы лечения (суммарная поглощенная доза 36-37 Гр за 5 сеансов или суммарная поглощенная доза 33-34 Гр за 4 фракции) согласуются с результатами мировых клинических исследований [11-14]. Разработан новый подход к оценке результатов дозиметрической проверки планов облучения и принятия решений о их пригодности к практической реализации.

Исследования проводились на базе рентген-томографических анатомических данных пациентов с опухолями предстательной железы низкого и среднего рисков, для которых характерно низкое значение параметра $\frac{\alpha}{\beta}$, с использованием дозиметрических планов ротационной лучевой терапии с модуляцией флюенса фотонов.

Определены параметры работы линейного ускорителя электронов «Elekta Synergy» и системы дозиметрического планирования «Мопасо», позволяющие создавать и реализовывать за кратчайшее время дозиметрические планы облучения, обеспечивающие максимальное облучение объема опухоли (мишени) при минимальном облучении здоровых тканей.

4.1 Оптимизация параметров дозиметрического планирования в системе «Мопасо» и параметров линейного ускорителя электронов «Elekta Synergy» при ротационном облучении единичной мишени с модуляцией флюенса фотонов

Было исследовано влияние параметров линейного ускорителя электронов «Elekta Synergy» (Рисунок 9) и функций оптимизации системы дозиметрического планирования «Мопасо» при ротационной лучевой терапии с модуляцией флюенса фотонов на качество дозовых распределений для облучения единичной мишени в режиме крупного гипофракционирования.

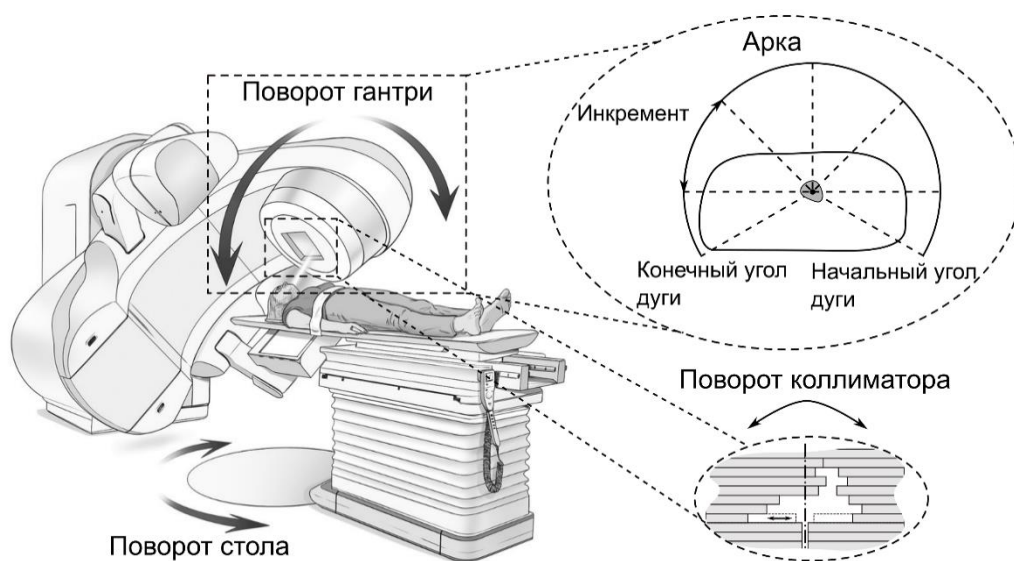


Рисунок 9 – Схематическое изображение параметров плана облучения, задаваемых в системе дозиметрического планирования «Мопасо» и реализуемых линейным ускорителем электронов «Elekta Synergy»

При условии максимально высокого показателя по охвату объема мишени поглощенной дозой и максимально сниженной лучевой нагрузке на окружающие здоровые ткани органов, с учётом времени расчета и времени подведения поглощенной дозы из 33 вариантов для одного набора рентген-томографических анатомических данных была определена оптимальная комбинация функций системы дозиметрического планирования «Мопасо», оптимизирующая распределение поглощенной дозы по вокселям («физические») и по объемам анатомических структур («биологические»), а также оптимальная комбинация параметров линейного ускорителя электронов «Elekta Synergy».

На рисунке 10 представлен анализ распределений поглощенной дозы, оптимизированных отдельно по вокселям анатомической структуры и по объему сразу данной структуры при одинаковых параметрах линейного ускорителя электронов, а также выходных данных разработанных дозиметрических планов VMAT при суммарной поглощенной

дозе 36,25 Гр за 5 сеансов. Оптимальный набор значений параметров линейного ускорителя электронов «Elekta Synergy» для дозиметрического плана VMAT данного клинического случая был следующим: две частичные дуги при нулевых углах лечебного стола с инкрементом 25°, угол коллиматора одной дуги повернут на 45°, а второй дуги коллиматор на 315°.



Рисунок 10 – Анализ распределения поглощенной дозы по вокселям анатомической структуры (1) и анализ распределения поглощенной дозы по объему анатомической структуры (2)

Использование оптимального набора функций оптимизации «Мопасо» и значений их параметров, а также оптимальных параметров работы линейного ускорителя электронов «Elekta Synergy» при дозиметрическом планировании позволяет в 1,5-2 раза снизить требуемое значение интегрального заряда пучка (выраженное в количестве мониторных единиц, МЕ²⁵), времени облучения и расчета, а также обеспечить максимальное значение поглощенной дозы по объему мишени с высоким качеством воспроизведения дозиметрического плана.

4.2 Определение эффективного курса лучевой терапии при крупном гипофракционировании для единичной мишени на основе радиобиологических критериев

С помощью разработанной методики моделирования радиобиологических критериев в зависимости от распределения поглощенной дозы на базе 24 наборов рентген-томографических анатомических данных пациентов при низком и среднем риске аденокарциномы предстательной железы был определен эффективный режим крупного гипофракционирования для единичной мишени в диапазоне суммарных поглощенных доз от 30 Гр до 40 Гр, подводимых за 4 или 5 сеансов.

На рисунке 11 показаны значения радиобиологических критериев *TCP*, *NTCP* и *UTCP* в зависимости от суммарной поглощенной дозы при четырех и пяти сеансах облучения.

²⁵ МЕ (мониторные единицы) - величина, пропорциональная интегральному заряду пучка и поглощенной дозе в объеме облучения.

Показанные неопределенности представляют собой 5% и 95% квантили распределения критерия TCP . Эти неопределенности вызваны неопределенностью значений радиобиологических параметров опухоли (мишени) ($TCD_{50} = 67,5 \pm 1,9$ Гр, $\gamma_{50} = 4 \pm 0,9$, $\frac{\alpha}{\beta} = 1,5 \pm 0,31$ Гр, $a = -10$), входящих в модель TCP . Значения критерия $NTCP$ приведены как для модели Нимирко, так и для модели Кэльмана. Для расчёта использовались следующие значения радиобиологических параметров здоровой ткани прямой кишки: $\frac{\alpha}{\beta} = 3,9$ Гр, $TD_{50} = 80$ Гр и $\gamma_{50} = 4$, $a = 8,33$. В модели Кэльмана для прямой кишки значение параметра «серийности» было принято равным $s = 1,5$. Значения $UTCP$ показаны для $NTCP$, рассчитанного по модели Нимирко.

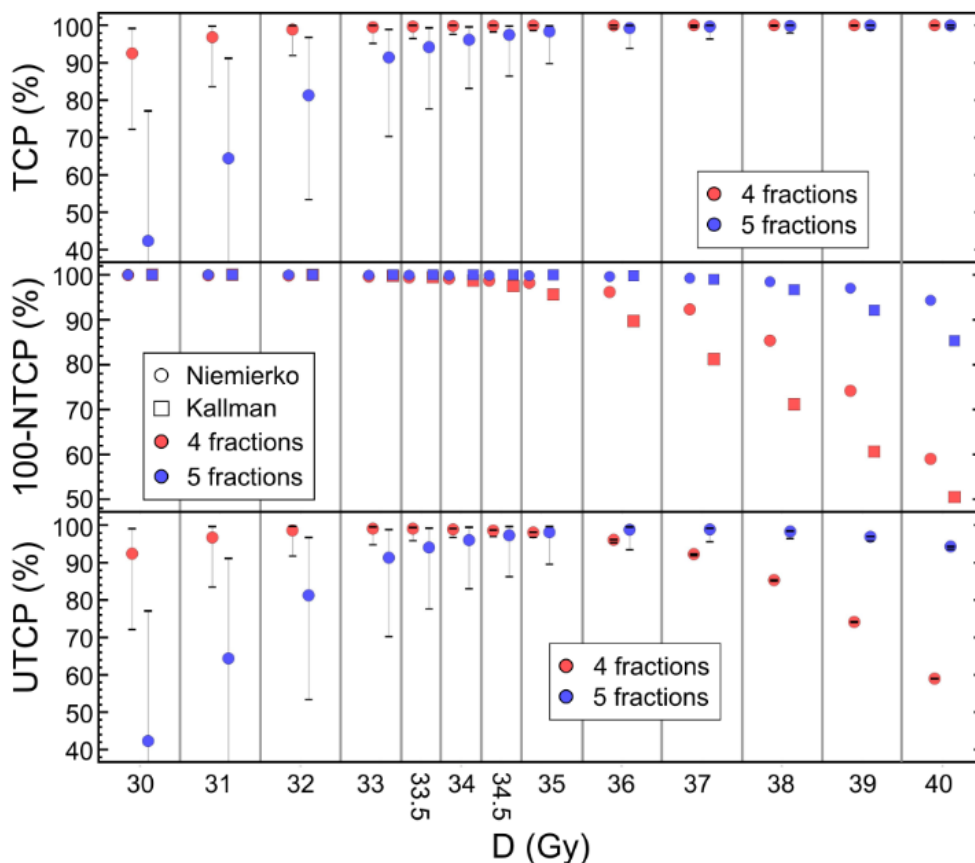


Рисунок 11 – Зависимости рассчитанных значений критериев TCP (верхний график), $NTCP$ (центральный график) и $UTCP$ (нижний график) от величины суммарной поглощенной дозы. Красные точки показывают облучение за 4 сеанса, синие – за 5 сеансов. Кружками показана модель Нимирко, а прямоугольниками – модель Кэльмана. Усы показывают неопределенности значений TCP , полученные из-за неопределенностей радиобиологических параметров

Из рисунка 11 видно, что значения TCP для четырех и пяти сеансов облучения плавно возрастают до 100% с увеличением величины суммарной поглощенной дозы. С увеличением поглощенной дозы влияние неопределенностей радиобиологических параметров становится незначительным. В случае четырехфракционной схемы облучения для суммарных поглощенных доз выше 33 Гр нижний предел неопределенности значения TCP превышает 95%. В случае 5-фракционной схемы облучения то же самое верно для значений суммарной поглощенной дозы выше 37 Гр.

Значения *NTCP*, представленные в виде $(100 - NTCP (\%))$ на рисунке 11, уменьшаются с увеличением суммарной поглощенной дозы, что может свидетельствовать о более высоком лучевом повреждении здоровой ткани передней стенки прямой кишки. Ожидаемые лучевые реакции при применении четырехфракционного облучения сильнее из-за более высокой разовой поглощенной дозы. Обе модели *NTCP* показывают одинаковую зависимость значений *NTCP* от величины суммарной поглощенной дозы. Значения коэффициентов корреляции Пирсона, рассчитанных для пар значений *NTCP*, составили 0,94 и 0,93 для четырех и пяти сеансов облучения, соответственно.

Общая зависимость критерия *UTCP* от суммарной поглощенной дозы включает увеличение значения *UTCP* до максимума, а затем его уменьшение, стремящееся к нулю. Такая зависимость, очевидным образом, связана с зависимостями значений *TCP* и *NTCP* от суммарной поглощенной дозы. Эффективными режимами лучевой терапии являются: 36–37 Гр за 5 сеансов или 33–34 Гр за 4 сеанса. По нашим расчетам, изменение суммарной поглощенной дозы с 33,4 Гр до 40 Гр позволяет увеличить значение *TCP* с 90% до 100%. Результаты клинических исследований [10-13], показывают эффективность крупного гипофракционирования в диапазоне 92,7–99% при суммарной поглощенной дозе 35 – 37 Гр за 5 сеансов, что хорошо совпадает с нашим моделированием с учетом неопределенностей *TCP* и встречающихся на практике ошибок подведения поглощенной дозы.

4.3 Применение радиобиологических критериев для оценки дозиметрически проверенных рассчитанных планов облучения единичной мишени в режиме крупного гипофракционирования

Традиционно результаты дозиметрической проверки планов облучения выражаются в терминах гамма-индекса, определяющего степень совпадения, запланированного (т.е. рассчитанного) распределением поглощенной дозы в пространстве с измеренным без учета характеристик анатомической структуры, в которой планируется конкретное дозовое распределение. Также классический гамма-индекс не различает превышение или недооблучение в исследуемой структуре и их радиобиологические свойства. На основе программного обеспечения «3DVH» и трехмерного фантома «ArcCHECK» можно получать распределения поглощенной дозы с привязкой к объемам и формам конкретных анатомических структур при измерении дозиметрических планов облучения.

Результаты дозиметрической проверки планов облучения приведены на рисунке 12, где значения гамма-индекса при критериях $\gamma(3\%, 2 \text{ мм}, \text{ЛН})$ для объема «пациента» имеют индекс 'р', планируемого объема облучения – индекс 't' и объема передней стенки прямой кишки – индекс 'r'. Значения *TCP* показаны для рассчитанных и измеренных дозиметрических планов, а *NTCP* представлены в виде $(1 - NTCP)\%$. Все значения *TCP* и *NTCP*, учитывающие радиобиологические особенности анатомических структур, рассчитывались для суммарной поглощенной дозы, равной 36,25 Гр за 5 сеансов.

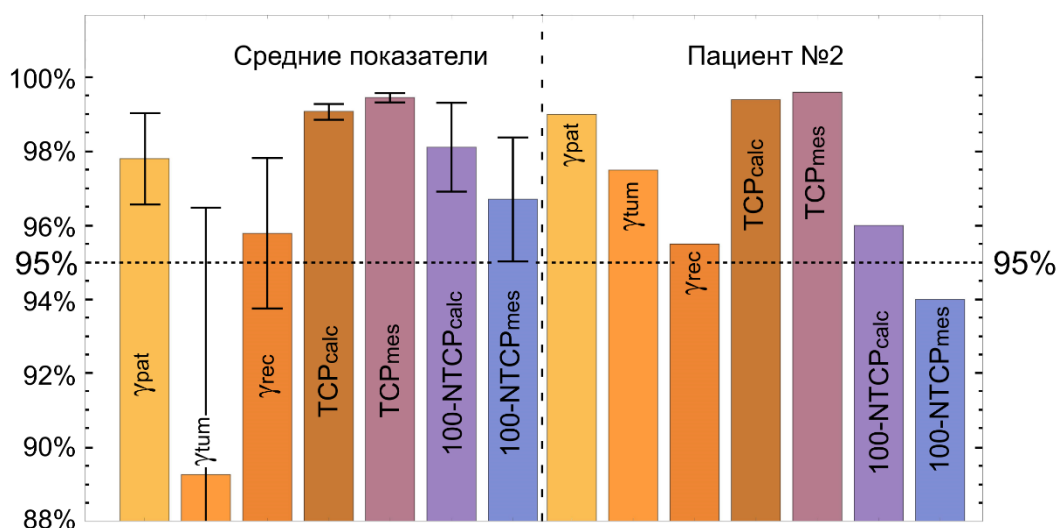


Рисунок 12 – Анализ дозиметрической проверки планов VMAT по гамма-индексу $\gamma(2\%, 2\text{ мм}, \text{ЛН})$ для объема «пациента» с индексом ‘р’, планируемого объема облучения с индексом ‘t’ и объема передней стенки прямой кишки с индексом ‘r’, сравнение значений радиобиологических критериев для рассчитанных и измеренных распределений поглощенной дозы по объемам анатомических структур усредненные значения (слева) и для конкретного случая (справа)

Все дозиметрические планы VMAT прошли проверку с учетом средних показателей гамма-индекса $\gamma(3\%, 2\text{ мм}, \text{ЛН})$ при анализе объема «пациента», т.е. показатель совпадения был выше 95%, что является положительным результатом в целом. Однако для отдельных анатомических структур ситуация не столь удовлетворительная. Также наблюдаются расхождения в значениях *TCP* и *NTCP* для рассчитанных и измеренных распределений поглощенной дозы для объемов мишени (опухоли) и окружающей здоровой ткани органа, в особенности для конкретного случая, представленного на Рисунке 12 справа, для которого значение *NTCP* для передней стенки прямой кишки превысило 5%, что рассматривается как клинически неприемлемое. Отличия рассчитанных данных от измеренных связаны с неточностью воспроизведения разработанного плана VMAT линейным ускорителем электронов из-за технических сбоев при его работе или неправильной калибровки численной модели пучка в системе дозиметрического планирования относительно реальных дозиметрических характеристик пучка фотонов.

Полученный на основе проведенного моделирования диапазон эффективного режима лучевой терапии в пределах суммарных поглощенных доз 35-37 Гр за 5 сеансов позволяет нам снизить запланированное значение суммарной поглощенной дозы до 35 Гр без ущерба контроля над ростом опухоли. Таким образом, применение радиобиологических критериев дает больше информации для анализа в принятии решения и оценки ожидаемых последствий лечения по результатам проверки реализации дозиметрического плана облучения относительно традиционно используемых критериев гамма-индекса.

5. Определение эффективного курса ротационной лучевой терапии с модуляцией флюенса фотонов на основе радиобиологических критериев при одновременном облучении множественных мишеней разными по величине поглощенными дозами

В диссертации теоретически и экспериментально определены эффективные режимы лучевой терапии при одновременном облучении двух и более мишеней разными по величине суммарными и разовыми поглощенными дозами (методика SIB) относительно последовательной методики облучения (обозначается как SEQ) на основе разработанного физико-математического подхода с использованием радиобиологических критериев $TCP/NTCP$, найденных значений радиобиологических параметров и их неопределенностей, распределений поглощенной дозы по объемам анатомических структур.

В рамках исследования также был определен начальный оптимальный набор из 29 вариантов комбинаций функций оптимизации системы дозиметрического планирования «Мопасо» и значений параметров линейного ускорителя электронов «Elekta Synergy» при одновременном облучении нескольких мишеней разными по величине суммарными и разовыми поглощенными дозами планами VMAT для облучения органов в области малого таза и области головы-шеи. Оптимальный вариант включал: две дуги с длиной 300° (1 – начальный угол 210° до 150° по часовой стрелки, 2 – начальный угол 150° до 210° против часовой стрелки) с двумя поворотами на каждую дугу, угол стола для первой дуги 10° и для второй 350° , угол коллиматора для первой дуги 45° и для второй 315° , инкремент 25° .

5.1 Моделирование радиобиологических критериев при одновременном облучении двойных мишеней разными по величине поглощенными дозами при высокой радиочувствительности

На примере рака корня языка²⁶ было проведено моделирование зависимости значений радиобиологического параметра TCD_{50} от продолжительности лечения при различных стадиях заболевания, данные представлены в таблице 1. Методом аппроксимации были получены значения γ_{50} в зависимости от стадии заболевания.

Таблица 1 – Значения радиобиологических параметров TCD_{50} для различных продолжительностей лечения рака корня языка в зависимости от стадии²⁷ [15]

Стадия Время лечения (дни)	TCD_{50} , Гр			γ_{50} ²⁸
	35	42	49 (S.E.)	
$T_{1-2}N_0M_0$	53,3	57,3	61,3 (1,4)	8,7
$T_2N_{1-3}M_0 - T_3N_{1-2}M_0$	59,0	63,0	67,0 (1,1)	9,5
$T_3N_3M_0$	59,8	63,8	67,8 (1,3)	9,6

На рисунке 13 представлены зависимости величины TCP (%) от количества сеансов облучения при эквивалентной однородной дозе $EUD = 70$ Гр при различных стадиях рака

²⁶ Рак языка — злокачественная опухоль языка, обычно берущая свое начало из клеток эпителия его слизистой.

²⁷ Стадии $T_2N_{1-3}M_0 - T_3N_{1-2}M_0$ и $T_3N_{1-2}M_0$ в исходной таблице в работе [15] разделены. Мы их объединили, так как в работе [15] значения поглощенной дозы для стадий $T_3N_{1-2}M_0$ на 0,4 Гр ниже, чем для $T_2N_{1-3}M_0 - T_3N_{1-2}M_0$, что можно считать одинаковым с учётом заявленного в работе [15] стандартного отклонения $S.E. = \pm 1$ Гр для этих стадий.

²⁸ Определены на основе аппроксимации параметра TCD_{50} .

корня языка с радиобиологическими параметрами TCD_{50} и γ_{50} , взятыми из таблицы 1. Следует отметить, что при реальном дозиметрическом планировании величина эквивалентной однородной дозы EUD может существенно отличаться от величины суммарной поглощенной дозы.

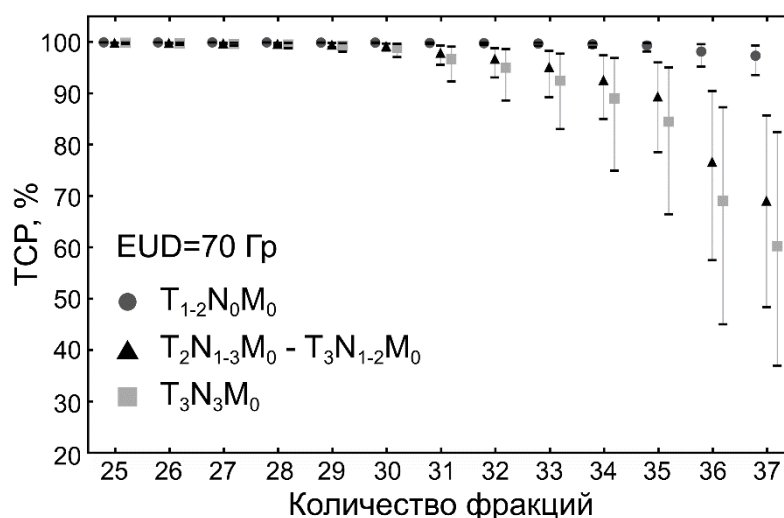


Рисунок 13 – Зависимость значения TCP от количества сеансов (или фракций) курса лечения при облучении опухоли эквивалентной однородной дозой $EUD = 70$ Гр

Повышение количества сеансов существенно снижает вероятность установления контроля над ростом опухоли для стадий $T_{2N_{1-3}}M_0 - T_{3N_3}M_0$ (рис. 13). Для стандартного фракционирования (70 Гр, 35 сеансов) TCP для стадий $T_{2N_{1-3}}M_0 - T_{3N_{1-2}}M_0$ составляет $TCP = 77\%$, а для стадии $T_{3N_3}M_0 - TCP = 68\%$. Для достижения величины $TCP = 95\%$ при сохранении стандартного фракционирования (2 Гр за сеанс) необходимо использовать $EUD = 78$ Гр. Это позволит получить величины TCP для стадий $T_{2N_{1-3}}M_0 - T_{3N_{1-2}}M_0$ на уровне $TCP = 96,8\%$, а для стадии $T_{3N_3}M_0 - TCP = 95,2\%$. Альтернативой может являться умеренное гипофракционирование, т.е. повышение величины разовой поглощенной дозы относительно 2 Гр. Суммарная поглощенная доза, равная и доставляемая за 30 сеансов, позволяет получить величины $TCP = 98,7\%$ для стадий $T_{2N_{1-3}}M_0 - T_{3N_{1-2}}M_0$, а для стадии $T_{3N_3}M_0 - TCP = 98,0\%$.

Последовательное облучение двух мишеней (SEQ) на примере опухолей органов и регионарных лимфатических узлов области «голова и шея» (схематическое их расположение представлено на рисунке 14 (а)) делится на два этапа. На первом этапе на обе мишени (m1) и (m2) планировалось подведение суммарной поглощенной дозы 50 Гр за 25 сеансов, а на втором этапе – дополнительное облучение суммарной поглощенной дозы 20 Гр за 10 сеансов на мишень (m2). Суммарная поглощенная доза на мишень 2 назначалась 70 Гр. Общее время лечения составляло – 49 дней (35 сеансов). Второй вариант облучения предполагал одновременное облучение обеих мишеней разными по величине суммарными и разовыми поглощенными дозами (методика SIB). Суммарная поглощенная доза для мишени 1 составила 50 Гр (2 Гр за сеанс), а для мишени 2 – 70 Гр (2,8 Гр за сеанс) при общем времени лечения 35 дней (25 сеансов). Для здоровой ткани спинного мозга максимальное значение поглощенной дозы не превышало 42 Гр при пересчете разовой поглощенной дозы, равной

2,8 Гр. На рисунке 14 приведены результаты исследования зависимости значений радиобиологических критериев $TCP/NTCP$ от распределения поглощенной дозы по объему мишеней по критерию EUD , количества сеансов и общей продолжительности лечения.

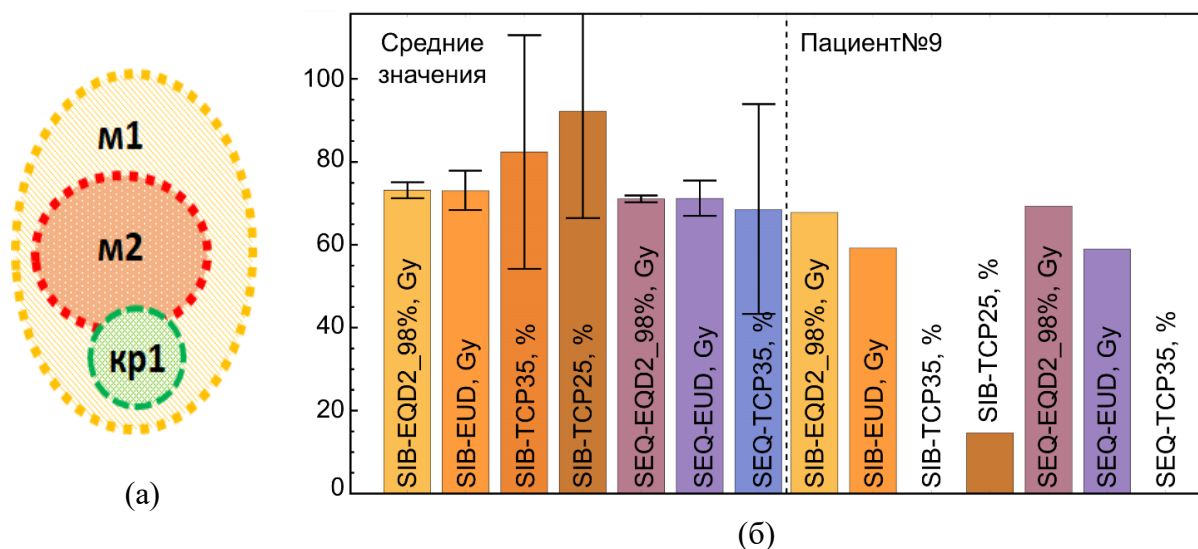


Рисунок 14 – (а) Схематическое расположение двух мишеней в рамках одного курса лучевой терапии (мишень 1 (M1 - регионарные лимфатические узлы): $\frac{\alpha}{\beta} = 10$ Гр, $a = -10$; мишень 2 (M2 – опухоль): $TCD_{50} = 70,26$ Гр (35 сеансов), $TCD_{50} = 61,7$ Гр (25 сеансов), $\gamma_{50} = 10,7$, $\frac{\alpha}{\beta} = 15$ Гр, $a = -110$; критический орган (kr1 – спинной мозг):

$\frac{\alpha}{\beta} = 2$ Гр, $a = 10$). (б) – Зависимости значений радиобиологических критериев

$TCP/NTCP$ от распределения поглощенной дозы по объему мишеней по критерию EUD , количества сеансов и общей продолжительности лечения, усредненные значения по 96 наборам данных (столбики слева от вертикальной пунктирной линии) и пример для конкретного клинического случая (справа от вертикальной пунктирной линии) при методиках SIB и SEQ. запись $EQD2_{@x}^{y\%}$ означает значение эквивалентной суммарной дозы EQD_2 на уровне покрытия $y\%$ объема при $\frac{\alpha}{\beta} = x$ Гр.

Из рисунка 14 (б) видно, что усредненные значения TCP для всех клинических случаев опухолей органов в области «головы и шеи» при облучении методикой SIB за 25 сеансов (коричневый столбик слева) близки к 100% из-за очень короткой общей продолжительности лечения и высоких значений EUD (светло-оранжевый столбик слева) относительно методики SEQ за 35 сеансов (синий столбик слева), для которой усредненные значения TCP оказались на уровне 80%. При 35 сеансах облучения улучшенные показатели среднего значения TCP для методики SIB относительно SEQ объясняются только повышенными показателями EUD . Однако, для одного пациента значения TCP как для SIB, так и для SEQ оказались значительно ниже 50% из-за низких показателей EUD , несмотря на короткое время лечения (коричневый столбик справа). Данный клинический случай показывает важность индивидуального анализа распределения поглощенной дозы по объему опухоли на базе радиобиологических критериев. В целом применение подхода SIB для облучения двух мишеней обеспечивает более высокие значения радиобиологического критерия TCP , чем SEQ, за счёт существенного снижения общей продолжительности лечения и компенсации пролиферации.

5.2 Моделирование радиобиологических критериев при одновременном облучении трех мишеней разными по величине поглощенными дозами при низкой радиочувствительности

В качестве системы из трех мишеней (схематическое их расположение представлено на рисунке 15 (а)) для оценки методики SIB рассматривался рак предстательной железы высокого риска (стадии $T_{2c}N_xM_0 - T_4N_xM_0$) с низким значением параметра $\frac{\alpha}{\beta}$. Сравнительный анализ, результаты которого представлены на рисунке 15 (б), проводился как для одновременного, так и последовательного подведения разных по величине разовых и суммарных поглощенных доз с учетом суммарной эквивалентной дозы не ниже $EQD_2 = 96$ Гр на предстательную железу (м3), $EQD_2 = 63$ Гр на семенные пузырьки (м2) и $EQD_2 = 50$ Гр на лимфатические узлы (м1). В случае схемы SIB предусматривалось 25 сеансов с подведением суммарной поглощенной дозы 75 Гр на мишень 3 (м3), 62,5 Гр на мишень 2 (м2), а также 50 Гр на мишень 1 (м1). В случае схемы SEQ предусмотрено три последовательных этапа облучения до суммарных поглощенных доз: 50 Гр за 25 сеансов на мишени (м1, м2, м3), затем 12,5 Гр за 5 сеансов на мишени (м2, м3) и далее 18,4 Гр за 4 сеанса на мишень 3. Для дальнейшего анализа результатов планирования облучения были рассчитаны значения EUD для мишени 3 и значения $NTCP$ для здоровой ткани органов: мочевого пузыря (кр1) и прямой кишки (кр2) (Рисунок 15 (б)).

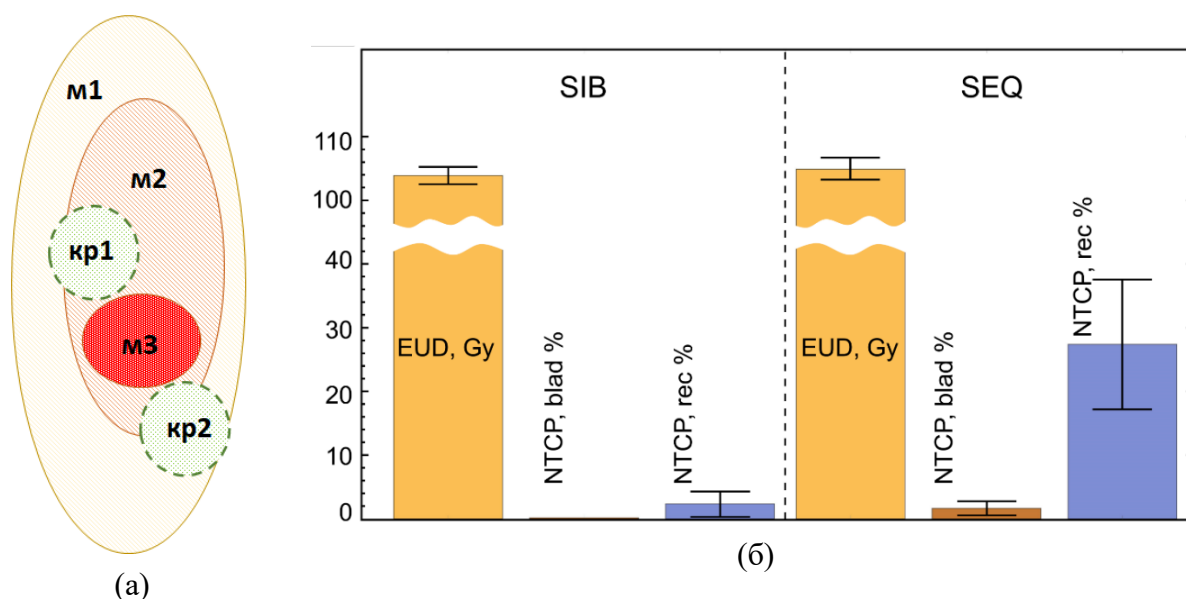


Рисунок 15 – (а) Схематическое расположение трех мишеней в рамках одного курса лучевой терапии (мишень 1 (м1 - регионарные лимфатические узлы): $\frac{\alpha}{\beta} = 10$ Гр, $a = -10$; мишень 2 (м2 – семенные пузырьки): $\frac{\alpha}{\beta} = 10$ Гр, $a = -10$; мишень 3 (м3 – опухоль): $TCD_{50} = 74,1 \pm 2,8$ Гр, $\frac{\alpha}{\beta} = 1,5 \pm 0,31$ Гр, $\gamma_{50} = 4,2 \pm 2$, $a = -10$; критический орган 1 (кр1 – мочевой пузырь): $TD_{50} = 80$ Гр, $\gamma_{50} = 4$, $\frac{\alpha}{\beta} = 3$ Гр, $a = 2$; критический орган 2 (кр2 – прямая кишка): $D_{50} = 80$ Гр, $\gamma_{50} = 4$, $\frac{\alpha}{\beta} = 3,9$ Гр, $a = 8,33$). (б) – Зависимости значений радиобиологических критериев $TCP/NTCP$ от качества распределения поглощенной дозы по объему мишеней по критерию EUD и количества сеансов, усредненные значения по 40 наборам данных для методик SIB (слева столбики от вертикальной пунктирной линии) и SEQ (справа от вертикальной пунктирной линии).

Из рисунка 15 (б) видно, что с точки зрения эквивалентной однородной дозы обе методики облучения дают практически одинаковый результат несмотря на то, что для SIB значения минимальной эквивалентной дозы EQD_2 в мишени 1 в среднем на 5 Гр ниже, чем для SEQ. При сравнении лучевых нагрузок на мочевой пузырь видно, что SIB имеет небольшое преимущество. Однако для обеих методик облучения уровни $NTCP$ для мочевого пузыря меньше 5%. При сравнении значений $NTCP$ для прямой кишки наблюдается существенное преимущество SIB, которая приводит к меньшему поражению здоровой ткани прямой кишки на порядок (в десять раз). Проведенный численный эксперимент показывает, что применение подхода с одновременным облучением тройной мишени разными по величине суммарными поглощенными дозами позволяет добиться более высокого ожидаемого терапевтического эффекта по сравнению с последовательным облучением той же системы.

5.3 Моделирование радиобиологических критериев при одновременном облучении трех мишеней разными по величине поглощенными дозами при высокой радиочувствительности

При облучении двух или трех мишеней в области малого таза при злокачественных процессах органов в области гинекологии с высоким значением параметра $\frac{\alpha}{\beta}$ также рассматривались методики SIB и SEQ или их сочетание. Рассматривая схему расположения мишеней на Рисунке 16 (а) при облучении двух объемов: то мишень 1 – лимфатические узлы малого таза с $EQD_2 = 50$ Гр и мишень 2 (=м2+м3) – опухоль в области гинекологии с $EQD_2 \geq 89,7$ Гр, к которым при SIB суммарные поглощенные дозы подводилась за 27 сеансов, а при SEQ за 31 сеанс при «золотом стандарте» лечения данной локализации в сочетании дистанционной и контактной лучевой терапией (50 Гр за 25 сеансов и затем 30 Гр за 6 сеансов). Усредненные значения критерия TCP для SIB и SEQ и их стандартные отклонения как функции TCD_{50} показаны на рисунке 16 (б). Согласно работам [18-19] значения TCD_{50} лежат в диапазоне от 60 до 70 Гр. В этом случае анализ TCP показывает, что дозиметрические планы для SIB и SEQ должны иметь почти эквивалентную эффективность. В целом, дозиметрические планы по методике SIB позволяют облучать мишени с более высокими значениями суммарных и разовых доз, чем по методике SEQ, без превышения толерантных уровней лучевых нагрузок на критические органы данной области малого таза.

При облучении трех мишеней на примере опухолей в области гинекологии (см. Рисунок 16 (а)) рассматривалось 13 эквивалентных режимов фракционирования с $EQD_2 = 46$ Гр (м1), $EQD_2 \geq 75$ Гр (м2), $EQD_2 \geq 89,7$ (м3) при использовании сочетания SIB и SEQ или только методики SIB: двухэтапное последовательное облучение мишеней (более 49 дней), двухэтапное последовательное и одновременное облучение мишеней (менее 49 дней), одноэтапное одновременное облучение мишеней (менее 37 дней). При постановке общего времени облучения учитывались оценки работ, согласно которым каждая сэкономленная неделя ЛТ позволяет снижать суммарную эквивалентную дозу на 3,5-5 Гр [17-18]. Таким образом $EQD_2 = (74 \div 78)$ Гр за 5 недель эквивалентна $EQD_2 \approx 85$ Гр за 7 недель.

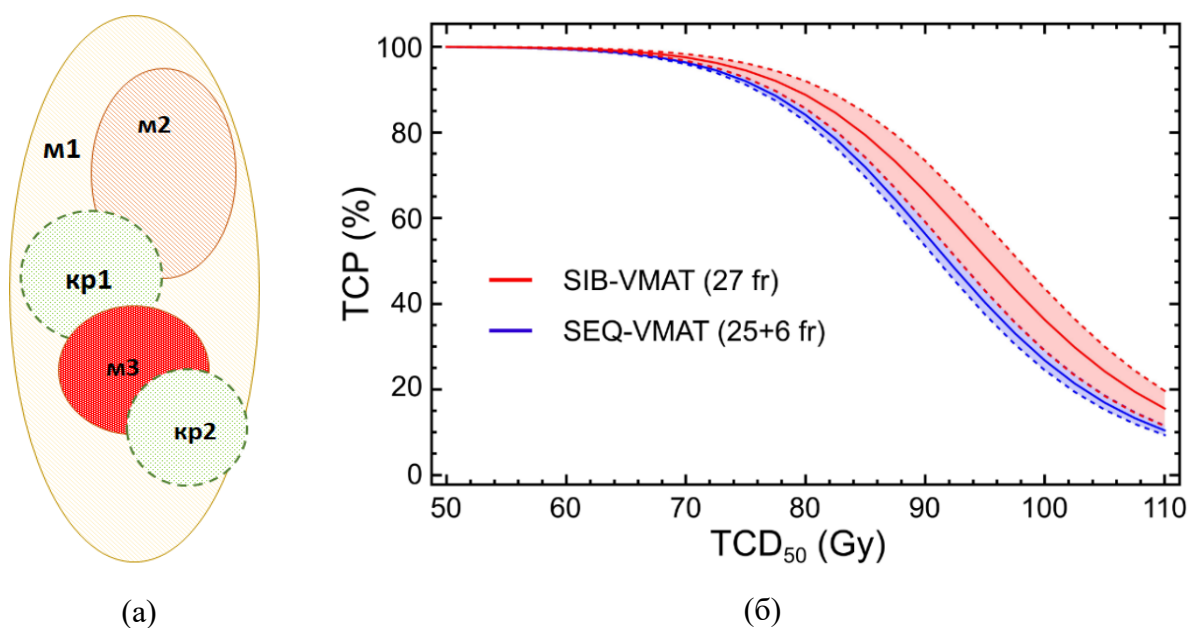


Рисунок 16 – (а) Схематическое расположение трех мишеней в рамках одного курса лучевой терапии (мишень 1 (м1 - регионарные лимфатические узлы): $\frac{\alpha}{\beta} = 10$ Гр, $a = -10$; мишень 2 (м2 – опухоль): $\gamma_{50} = 3$, $\frac{\alpha}{\beta} = 10$ Гр, $a = -10$; мишень 3 (м3 – опухоль): $TCD_{50} = 60 \div 70$ Гр, $\gamma_{50} = 3$, $\frac{\alpha}{\beta} = 10$ Гр, $a = -10$; критический орган 1 (кр1 – мочевой пузырь): $TD_{50} = 80$ Гр, $\gamma_{50} = 4$, $\frac{\alpha}{\beta} = 3$ Гр, $a = 2$; критический орган 2 (кр2 – прямая кишка): $D_{50} = 80$ Гр, $\gamma_{50} = 4$, $\frac{\alpha}{\beta} = 3,9$ Гр, $a = 8,33$). (б) – Зависимости значений радиобиологических критериев $TCP/NTCP$ от качества распределения поглощенной дозы по объему мишеней по критерию EUD и количества сеансов, усредненные данные для методик SIB (слева столбики от вертикальной пунктирной линии) и SEQ (справа от вертикальной пунктирной линии).

Результаты расчета показали, что желательно всегда на первом этапе рассматривать вариант облучения по методике SIB, чтобы далее расширить диапазон возможностей корректировки полного курса лучевой терапии, в особенности для тех пациенток, которым по тем или иным причинам невозможно провести вторым этапом контактную лучевую терапию. Вариация режимов фракционирования и значений суммарных и разовых поглощенных доз может быть адаптирована для каждого пациента в зависимости от взаимного расположения объемов здоровой ткани, окружающей объем ткани со злокачественным процессом, а также с учетом радиобиологических показателей этих тканей. Данный подход также позволит снизить радиационное воздействие на здоровую ткань органов малого таза, и общее время лечения, учитывая возможности радиотерапевтического оборудования клиники и компетенции персонала.

В **Заключении** сформулированы основные выводы и рекомендации по режимам облучения, полученным в результате выполнения работы:

- 1 Анализ математических моделей, описывающих радиобиологические процессы при лучевой терапии, показал:

- ограниченность применимости стандартных оценок эквивалентности курсов лучевой терапии, а именно концепций «биологической эффективной дозы» BED и «эквивалентной дозы» EQD_2 , так как они не учитывают неопределенности значений радиобиологического параметра $\frac{\alpha}{\beta}$;
 - совпадение значений радиобиологического критерия TCP (Tumour control probability) с погрешностью менее двух процентов по двум эмпирическим математическим моделям Нимирко и Warkentin-Stavrev;
 - эквивалентный результат в наиболее важном диапазоне вероятностей лучевых осложнений от 0 до 50% радиобиологического критерия $NTCP$ (Normal tissue complication probability) для эмпирических моделей Lyman-Kutcher-Burman и Нимирко;
 - практическую применимость математической модели Нимирко, которая включает известные из результатов клинических исследований радиобиологические параметры, использует подход эквивалентной равномерной дозы EUD , учитывающий линейно-квадратичную модель гибели клеток и неравномерное распределение поглощенной дозы по объему анатомической структуры, а также позволяет использовать одинаковый формализм для расчета значений TCP и $NTCP$.
2. Определен необходимый набор радиобиологических параметров, входящих в модель Нимирко и характеризующие радиационный эффект:
- доза TCD_{50} ($TCP(TCD_{50}) = 50\%$, т.е. доза излучения, обеспечивающая 50%-ую вероятность контроля над ростом опухоли);
 - наклон сигмовидной кривой γ_{50} (нормализованный градиент дозовой зависимости), которая описывает терапевтический эффект лучевой терапии при заданных условиях облучения (D, n_f, d);
 - TD_{50} – поглощенная доза, такая что $NTCP(TD_{50}) = 50\%$;
 - a – параметр «нелинейного» сложения субобъемов при неравномерном распределении поглощенной дозы: для опухолей величина параметра a выбирается отрицательной, чтобы минимизировать вероятность недооблучения заданной величиной поглощенной дозы (при увеличении абсолютного значения параметра a значение EUD стремится к значению минимальной поглощенной дозы в объеме (опухоли), $\lim_{a \rightarrow -\infty} EUD = D_{min}$, если параметр a близок к нулю EUD стремится к значению средней поглощённой дозы в объеме облучения, $\lim_{a \rightarrow 0} EUD = \bar{D}$), для здоровой ткани органов значение параметра выбирается положительным, $a > 0$, что приводит к росту значения $NTCP$ при наличии высоких значений поглощенной дозы в их объеме $\lim_{a \rightarrow \infty} EUD = D_{max}$.
3. Разработана физико-математическая методика и компьютерный код, позволяющий проводить численное моделирование значений TCP (модель Нимирко) и их неопределенностей от переменной величины эквивалентной дозы EQD_2 (или EUD), в зависимости от значений радиобиологических параметров и их неопределенностей. Проведено численное моделирование и верификация полученных вероятностных распределений значений TCP с учетом их неопределенностей, на основе результатов международных клинических исследований 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 неопределённости на основе всех используемых результатов клинических исследований:

- средние значения и среднеквадратичные отклонения радиобиологических параметров для опухолей с низким значением радиочувствительности для рака предстательной железы низкого и среднего рисков: $\frac{\alpha}{\beta} = 1,5 \pm 0,31$ Гр, $TCD_{50} = 67,5 \pm 1,9$ Гр и $\gamma_{50} = 4 \pm 0,9$, а высокого риска – $\frac{\alpha}{\beta} = 1,5 \pm 0,31$ Гр, $TCD_{50} = 74,1 \pm 2,8$ Гр и $\gamma_{50} = 4,2 \pm 2$.
 - средние значения и доверительный интервал радиобиологических параметров для опухолей с высоким значением радиочувствительности (опухоли органов в области головы-шеи при стадиях от T₁N₁M₀ до T₄N₂M₀) составили: $\alpha/\beta = 15$ Гр, $TCD_{50} = 70,3$ Гр (доверительный интервал [68,1-72,5] Гр) при 49 днях лечения, $\gamma_{50} = 10,7$, поглощенная доза для компенсации пролиферации составляет 0,6 Гр/день.
- 4 Разработана методика моделирования и статистического анализа значений вероятности установления контроля над ростом опухоли (*TCP*) и вероятности пострадиационных повреждений здоровых тканей (*NTCP*) на базе распределений поглощенной дозы по объемам анатомических структур (полученных при расчете и дозиметрической проверке), значений суммарной и разовой поглощенных доз, количества сеансов, и неопределенностей основных радиобиологических параметров опухолевых и здоровых тканей.
- 5 Разработаны и внедрены шаблоны дозиметрических планов VMAT при облучении единичной мишени в режиме крупного гипофракционирования и одновременного облучения двух и более мишеней различными по величине суммарными и разовыми поглощёнными дозами для различных локализаций в зависимости от типов функций оптимизации распределения поглощенной дозы по анатомическим структурам и параметрам линейного ускорителя электронов. Данные шаблоны позволяют за достаточно короткое время расчёта получить оптимальное распределение поглощенной дозы, повысить качество покрытия объема мишени суммарной поглощенной дозы при существенном снижении лучевых нагрузок на окружающие здоровые ткани органов, а также улучшить воспроизводимость плана облучения согласно результатам дозиметрической верификации.
- Использование «биологических» функций, оптимизирующих распределение поглощённой дозы по объему анатомической структуры, при дозиметрическом планировании VMAT в системе дозиметрического планирования «Mopaso» позволяет в 1,5-2 раза снизить требуемый интегральный заряд пучка, сократить время облучения и время расчета, повысить качество воспроизведения дозиметрических планов.
- 6 Определены эффективные режимы гипофракционирования при облучении единичной мишени и одновременного облучения двух и более мишеней различными по величине поглощенными дозами при ротационной лучевой терапии с модуляцией флюенса фотонов на основе разработанной методики моделирования и статистического анализа значений радиобиологических критериев *TCP* и *NTCP*.
- Оценена ожидаемая эффективность лучевой терапии для аденокарциномы предстательной железы низкого и среднего рисков в режиме крупного гипофракционирования, для которой значение вероятности контроля над ростом опухоли без осложнений *UTCP* составило 98-99 % при суммарных поглощенных дозах 33 Гр за 4 сеанса

и 36-37 Гр за 5 сеансов. Режим облучения при суммарной 36,25 Гр за 5 сеансов выбран как эффективный и внедрен в медицинскую практику ОГАУЗ «ТООД».

- Показано, что для опухолей органов в области «головы-шеи» (как правило это плоскоклеточный рак): 1) стратегией повышения эффективности лечения является сокращение общей продолжительности лечения, которое может быть достигнуто за счет перехода на 6-ти дневное лечение или использование умеренного гипофракционирования (2,2-2,4 Гр за сеанс); 2) при сохранении стандартного режима фракционирования 2 Гр за сеанс, необходимо подвести $EUD = 78$ Гр за 39 сеансов, что позволит получить $TCP = 96,8\%$ для стадий $T_2N_{1-3}M_0 - T_3N_{1-2}M_0$ и $TCP = 95,2\%$ для стадии $T_3N_3M_0$; 3) использование умеренного гипофракционирования при подведении суммарной поглощенной дозы 70 Гр за 30 сеансов позволяет получить $TCP = 98,7\%$ для стадий $T_2N_{1-3}M_0 - T_3N_{1-2}M_0$, а для стадии $T_3N_3M_0 - TCP = 98,0\%$.
- Показано, что для аденокарциномы предстательной железы высокого риска целесообразно рассматривать систему из трех мишеней (опухоль предстательной железы, семенные пузырьки и регионарные лимфоузлы) и использовать технологию облучения VMAT с режимом одновременного подведения разных по величине суммарных и разовых поглощенных доз сокращая тем самым время лечения. Это позволяет получить величину $EUD \approx 104$ Гр и обеспечить эффективность лечения на уровне 95 % для опухоли без пострадиационных повреждений окружающей здоровой ткани, которые могли бы привести к функциональным нарушениям работы органов.
- Режим одновременного облучения лимфатических узлов малого таза с суммарной поглощенной дозой 50 Гр и опухоли органов в области гинекологии с суммарной дозой $EQD_2 = 82,4$ Гр за 27 сеансов позволяет повысить вероятность контроля над ростом опухоли за счет сокращения общей продолжительности лечения без превышения толерантных уровней лучевых нагрузок для здоровой ткани органов. Внедрение в клиническую практику шаблонов VMAT планов для одновременного подведения разных по величине суммарных и разовых поглощённых доз позволяет снизить продолжительность лечения и количество сеансов при контактной лучевой терапии, повышая ожидаемую эффективность лечения.

Данный подход с применением критериев радиобиологической оценки пространственного распределения поглощённой дозы при учете взаимного расположения опухоли и здоровой ткани позволит персонализировать стратегии и повысить эффективность лечения для различных нозологий при использовании ротационной лучевой терапии с модуляцией флюенса фотонов, а также открывает перспективу для новых клинических исследований и поиска эффективных стратегий лечения при учете:

- других технологий дистанционного конформного фотонного облучения;
- различных вариаций совмещения или замены способов подведения поглощенной дозы (дистанционной и контактной лучевой терапии);
- адаптации изменения объемов облучения после ряда сеансов;
- применения протонной, ионной и нейтронной лучевой терапии;
- индивидуальной радиочувствительности;
- использования различных радиосенсибилизаторов.

Публикации автора с соавторами по теме диссертации

Статьи, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus:

1. **Sukhikh, E.S.** Influence of SBRT fractionation on TCP and NTCP estimations for prostate cancer / **E.S. Sukhikh**, L.G. Sukhikh, A.V. Taletsky, A.V. Vertinsky, P.V. Izhevsky, I.N. Sheino // *Physica Medica*. – 2019. – Vol. 62. – P. 41-46 (WoS, JIF 3,4; **Q2**; 0,7 п.л./85%).
2. **Sukhikh, E.S.** Dosimetric and radiobiological comparison of simultaneous integrated boost and sequential boost of locally advanced cervical cancer / **E.S. Sukhikh**, L.G. Sukhikh, P.A. Lushnikova, Ahmed Taher Ramadan // *Physica Medica*. – 2020. – Vol. 73. – P. 83-88. (WoS, JIF 3,4; **Q2**; 0,7 п.л./85%).
3. Baulin, A. A. Simulation of dose enhancement in radiotherapy caused by cisplatin / A.A. Baulin, **E.S. Sukhikh**, L.G. Sukhikh // *Journal of Instrumentation*. – 2020. – Vol. 15, № 6. – P. C06061 (WoS, JIF 1,3; **Q4**; 1,4 п.л./40%).
4. Isemberlinova, A. A. The pulsed X-ray treatment of wheat against pathogenic fungi / A.A. Isemberlinova, I.S. Egorov, S.A. Nuzhnyh, A.V. Poloskov, E.A. Pokrovskay, A.V. Vertinskiy, F.V. Konusova, **E.S. Sukhikh**, M.V. Chubik, G.E. Remnev // *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with materials and Atoms*. – 2021. – Vol. 503. – P. 75-78 (WoS, JIF 1,2; **Q3**; 0,46 п.л./10%).
5. Савченко, Р.Р. Влияние нокаута гена THBS1 на формирование радиационно-индуцированного клеточного ответа в модельной системе IN VITRO / Р.Р. Савченко, С.А. Васильев, В.С. Фишман, **Е.С. Сухих**, Л.Г. Сухих, А.А. Мурашкина, И.Н. Лебедев // *Генетика*. – 2020. – Т. 56, № 5. – С. 592-601 (РИНЦ 0,977; 1,15 п.л. /15%). (Savchenko, R.R. Effect of the THBS1 Gene Knockout on the Radiation-Induced Cellular Response in a Model System In Vitro / R.R. Savchenko, S.A. Vasilyev, V.S. Fishman, **E.S. Sukhikh**, L.G. Sukhikh, A.A. Murashkina, I.N. Lebedev // *Russian Journal of Genetics*. – 2020. – Vol. 56, № 5. – P. 618-626 (WoS, JIF 0,6; **Q4**; 1,1 п.л./15%)).
6. Савченко, Р.Р. Влияние дифференциальной экспрессии гена ADAMTS1 на радиационно-индуцированный ответ клеточной линии HELA / Р.Р.Савченко, А. А. Мурашкина, В.С. Фишман, **Е.С. Сухих**, А.В. Вертинский, Л.Г. Сухих, О.Л. Серов, И.Н.Лебедев, С.А. Васильев // *Генетика*. – 2021. – Т. 57, № 7. – С. 842-849 (РИНЦ 0,977; 0,9 п.л. /15%). (Savchenko, R.R. Effect of ADAMTS1 Differential Expression on the Radiation-Induced Response of HeLa Cell Line / R.R. Savchenko, A.A. Murashkina, V.S. Fishman, **E.S. Sukhikh**, A.V. Vertinsky, L.G. Sukhikh, O.L. Serov, I.N. Lebedev, S.A. Vasilyev // *Russian Journal of Genetics*. – 2021. – Vol. 57, № 7. – P. 856-862 (WoS, JIF 0,6; **Q4**; 0,9 п.л./15%)).
7. Васильев, С.А. ADAMTS1 дифференциально экспрессируется в лимфоцитах индивидов с различным уровнем эндогенных фокусов γ H2AX и частотой радиационно-индуцированных микроядер / С.А. Васильев, Р.Р. Савченко, А.А. Беленко, Н.А. Скрыбин, А.А. Слепцов, В.С. Фишман, А.А. Мурашкина, О.В. Грибова, Ж.А. Старцева, **Е.С. Сухих**, А.В. Вертинский, Л.Г. Сухих, О.Л. Серов, И.Н. Лебедев // *Генетика*. – 2022. – Т. 58, № 10. – С. 1185-1196 (РИНЦ 0,977; 1,15 п.л. /15%). (Vasilyev, S.A. ADAMTS1 Is Differentially Expressed in Human Lymphocytes with Various Frequencies of Endogenous γ H2AX Foci and Radiation-Induced Micronuclei / S.A. Vasilyev, R.R. Savchenko, A.A. Belenko, N.A. Skryabin, A.A. Sleptsov, V.S. Fishman, A.A. Murashkina, O.V. Gribova, Z.A. Startseva, **E.S. Sukhikh**, A.V. Vertinskiy, L.G. Sukhikh, O.L. Serov, I.N. Lebedev // *Russian Journal of Genetics*. – 2022. – Vol. 58, № 10. – P. 1235-1244 (WoS, JIF 0,6; **Q4**; 1,1 п.л./15%)).
8. **Сухих, Е.С.** Биологическая оптимизация распределения дозы для снижения лучевой нагрузки на пациента при облучении в гипофракционированном режиме / **Е.С. Сухих**,

- Л.Г. Сухих // Медицинская техника. – 2021. – Т. 329, № 5. – С. 44-47 (РИНЦ 0,591; 0,46 п.л./90%). (**Sukhikh, E.S.** Biological Optimization of Dose Distribution to Reduce the Patient Radiation Exposure during Hypofractionated Radiation Therapy / **E.S. Sukhikh**, L.G. Sukhikh // Biomedical Engineering. – 2022. – Vol. 55, № 5. – P. 360-364. (WoS, JIF 0,3; **Q4**; 0,57 п.л./90%)).
9. **Сухих, Е.С.** Сравнительный анализ математических моделей для оценки повреждений критических органов при проведении лучевой терапии / **Е.С. Сухих**, Л.Г. Сухих, Я.Н. Сутыгина, О.М. Стахова // Медицинская техника. – 2023. – Т. 340, № 4. – С. 36-39 (РИНЦ 0,591; 0,46 п.л./90%). (**Sukhikh, E.S.** Comparative analysis of mathematical models for assessing damage to critical organs during radiation therapy / **E.S. Sukhikh**, L.G. Sukhikh, Y.N. Sutygina, O.M. Stakhova // Biomedical Engineering. – 2023. – Vol. 57, № 4. – P. 280-283 (WoS, JIF 0,3; **Q4**; 0,46 п.л./90%)).
 10. **Сухих, Е.С.** Сравнительный анализ математических моделей, описывающих радиобиологические процессы при лучевой терапии / **Е.С. Сухих**, Л.Г. Сухих, О.М. Стахова, Я.Н. Сутыгина, В.В. Розанов // Медицинская техника. – 2023. – Т. 342, № 6. – С. 40-43 (РИНЦ 0,591; 0,46 п.л./90%). (**Sukhikh, E.S.**, Comparative analysis of mathematical models describing radiobiological processes in radiotherapy / **E.S. Sukhikh**, L.G. Sukhikh, O.M. Stakhova, Y.N. Sutygina, V.V. Rozanov // Biomedical Engineering. – 2024. – Vol. 57, № 6. – P. 418-422 (WoS, JIF 0,3; **Q4**; 0,57 п.л./90%)).
 11. Шейно, И.Н. Разработка бинарных технологий лучевой терапии злокачественных новообразований: состояние и проблемы / И.Н. Шейно, П.В. Ижевский, А.А. Липенгольц, В.Н. Кулаков, А.Р. Вагнер, **Е.С. Сухих**, В.А. Варлачев // Бюллетень сибирской медицины. — 2017. — Т. 16, № 3. – С. 192-209 (РИНЦ 0,718; 2,08 п.л./10%). (Sheino, I. N. Development of binary technologies of radiotherapy of malignant neoplasms: condition and problems / I. N. Sheino, P.V. Izhevskij, A.A. Lipengolts, V.N. Kulakov, A.A. Wagner, **E.S. Sukhikh**, V.A. Varlachev // Bulletin of Siberian Medicine – 2017. – Vol. 16, № 3. – P. 192-209 (WoS, JIF 0,2; **Q4**; 2,08 п.л./10%)).
 12. Третьякова, М. С. Изучение радиосенсибилизирующего действия аскорбаталития при нейтронном и фотонном облучении опухолевых клеток / М. С. Третьякова, А.Г. Дрозд, М.В. Белоусов, К.С. Бразовский, М.С. Ларькина, С.В. Кривошеков, А.А. Артамонов, И.А. Милойчикова, А.В. Безмага, А.М. Большаков, **Е.С. Сухих**, Е.В. Плотников // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2023. – Т. 12, № 2. – С. 185–189 (РИНЦ 0,741; 0,57 п.л./10%). (Tretyakova, M.S. Study of the Radiosensitizing Action of Lithium Ascorbate Under Neutron and Photon Irradiation of Tumor Cells / M.S. Tretyakova, A.G. Drozd, M. Belousov, K.V. Brazovskiy, M.S. Larkina, S.V. Krivoshchekov, A.A. Artamonov, I.A. Miloichikova, A.V. Bezmaga, A.M. Bolshakov, **E.S. Sukhikh**, E.V. Plotnikov // Drug Development and Registration. – 2023. – Vol. 12, № 2. – P. 185-189 (Scopus, SJR 0,187; **Q3**; 0,57 п.л./10%)).
 13. Tretyakova, M. Radiosensitizing Effects of Lithium Ascorbate on Normal and Tumor Lymphoid Cells under X-ray Irradiation / M. Tretyakova, K. Brazovskii, M. Belousov, A. Artamonov, S. Stuchebrov, A. Gogolev, M. Larkina, **E. Sukhikh**, E. Plotnikov // Current Bioactive Compounds. – 2023. – Vol. 19, № 8. – P. 75-81 (Scopus, SJR 0,184; **Q3**; 0,8 п.л./10%).
 14. **Сухих, Е.С.** Дозиметрическая оценка различных методик сочетанной лучевой терапии больных раком шейки матки / **Е.С. Сухих**, Л.Г. Сухих, О.Ю. Анিকেева, П.В. Ижевский, И.Н. Шейно // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2019. – Т. 64, № 1. – С. 45-52 (РИНЦ 0,289; 0,924 п.л./90%). (**Sukhikh, E.S.** Dosimetric evaluation for various methods of combined radiotherapy of cervical cancer / **E.S. Sukhikh**, L.G. Sukhikh,

- O.Yu. Anikeeva, P.V. Izhevsky, I.N. Sheino // *Medical Radiology and Radiation Safety*. – 2019. – Vol. 64, № 1. – P. 45-52. (Scopus, SJR 0,176; **Q4**; 0,9 п.л./90%).
15. **Sukhikh, E.S.** Uncertainty of measurement absorbed dose by GAFCHROMIC EBT3 dosimeter for clinical electron and photon beams of medical accelerators / **E.S. Sukhikh**, L.G. Sukhikh, E.L. Malikov, P.V. Izhevsky, I.N. Sheino, A.V. Vertinsky, A.A. Baulin // *Medical Radiology and Radiation Safety*. – 2019. – Vol. 64, № 4. – P. 56-63. (Scopus, SJR 0,176; **Q4**; РИНЦ 0,289; 1,04 п.л./90%).
16. **Сухих, Е.С.** Анализ физической и радиобиологической эквивалентности рассчитанных и измеренных дозовых распределений для стереотаксической терапии предстательной железы / **Е.С. Сухих**, Л.Г. Сухих, А.В. Вертинский, П.В. Ижевский, И.Н. Шейно, В.В. Верхотурова // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. – 2021. – Т. 66, № 3. – С. 68-75 (РИНЦ 0,289; 0,924 п.л./90%). (**Sukhikh E.S.** Analysis of the Physical and Radiobiological Equivalence of the Calculated and Measured Dose Distributions for Prostate Stereotactic Radiotherapy / **E.S. Sukhikh**, L.G. Sukhikh, A.V. Vertinsky, P.V. Izhevsky, I.N. Sheino // *Medical Radiology and Radiation Safety*. – 2021. – Vol. 66, № 3. – P. 68-75. (Scopus, SJR 0,176; **Q4**; 1,04 п.л./90%).
17. **Сухих, Е.С.** Оценка эффективности лучевой терапии рака органов головы-шеи на основе модели локального контроля над опухолью / **Е.С. Сухих**, Л.Г. Сухих, Я.Н. Сутыгина, П.В. Ижевский, И.Н. Шейно, О.В. Стахова, М.И. Клиновицкая // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. – 2021. – Т. 66, № 5. – С. 95-100 (РИНЦ 0,289; 0,693 п.л./90%). (**Sukhikh, E.S.** Estimation of Radiotherapy Efficiency of Head-and-Neck Cancer Based on Tumor Control Probability Model / **E.S. Sukhikh**, L.G. Sukhikh, Ya.N. Sutygina, P.V. Izhevsky, I.N. Sheino, O.M. Stakhova, M.I. Klinovitskaya // *Medical Radiology and Radiation Safety*. – 2021. – Vol. 66, № 5. – P. 95-100 (Scopus, SJR 0,176; **Q4**; 0,693 п.л./90%).
18. Плотников, Е.В. Изучение радиосенсибилизирующих свойств аскорбата лития при нейтронном облучении на моделях опухолевого роста / Е.В. Плотников, М.В. Белоусов, А.Г. Дрозд, К.С. Бразовский, М.С. Ларькина, **Е.С. Сухих**, А.А. Артамонов, И.В. Ломов, В.И. Чернов // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. – 2024. – Т. 69, № 4. – С. 5-12 (РИНЦ 0,289; 0,924 п.л./25%). (Plotnikov, E.V. Study of Radiosensitising Properties of Lithium Ascorbate under Neutron Irradiation in Tumour Growth Models / E.V. Plotnikov, M.V. Belousov, A.G. Drozd, K.S. Brazovsky, M.S. Larkina, E.S. Sukhikh, A.A. Artamonov, I.V. Lomov, V.I. Chernov // *Medical Radiology and Radiation Safety*. – 2024. – Vol. 69, № 4. – P. 5-12. (Scopus, SJR 0,176; **Q4**; 0,8 п.л./25%).
19. Лушникова, П.А. Возможности современной лучевой терапии при местно-распространенном раке эндометрия / П.А. Лушникова, Я.Н. Сутыгина, **Е.С. Сухих**, Ж.А. Старцева, А.А. Поляков // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. – 2024. – Т. 69, № 5. С. 104–108 (РИНЦ 0,289; 0,577 п.л./55%). (Lushnikova, P.A. Possibilities of Modern Radiation Therapy for Locally Advanced Endometrial Cancer / P.A. Lushnikova, Ya.N. Sutygina, **E.S. Sukhikh**, Zh.A. Startseva, A.A. Polyakov // *Medical Radiology and Radiation Safety*. – 2024. – Vol. 69, № 5. – P. 104–108 (Scopus, SJR 0,176; **Q4**; 0,6 п.л./55%).
20. **Sukhikh, E.S.** Feasibility of simultaneous integrated boost for high-dose treatment of high-risk prostate cancer / **E.S. Sukhikh**, L.G. Sukhikh, A.V. Taletsky, Zh.A. Startseva, V.V. Verkhoturova, V.V. Rozanov, E.A. Selikhova // *Siberian journal of oncology*. – 2023. – Vol. 22, № 3. – P. 57-65. (Scopus, SJR 0,125; **Q4**; РИНЦ 0,460; 1,04 п.л./85%).
21. Старцева, Ж.А. Дистанционная нейтронная терапия в Томске: 40 лет на службе онкологии / Ж.А. Старцева, О.В. Грибова, В.В. Великая, **Е.С. Сухих**, В.А. Лисин, В.А. Новиков // *Сибирский онкологический журнал*. – 2024. – Т. 23, № 1. – С. 98-108 (РИНЦ

0,460; 1,15 п.л./45%). (Startseva, Z.A. Fast neutron therapy in Tomsk: 40-year experience in cancer treatment / Z.A. Startseva, O.V. Gribova, V.V. Velikaya, **E.S. Sukhikh**, V.A. Lisin, V.A. Novikov // Siberian Journal of Oncology. – 2024. – Vol. 23, № 1. – P. 98-108. (Scopus, SJR 0,125; **Q4**; 1,15 п.л./45%)).

22. Лушникова, П.А. Рак вульвы. Вклад лучевой терапии в лечение заболевания / П.А. Лушникова, **Е.С. Сухих**, Ж.А. Старцева // Сибирский онкологический журнал. – 2024. – Т. 23, № 3. – С. 150–158 (РИНЦ 0,460; 1,04 п.л./65%). (Lushnikova, P.A. Vulvar cancer. The contribution of radiotherapy to the treatment of the disease / P.A. Lushnikova, **E.S. Sukhikh**, Zh.A. Startseva // Siberian Journal of Oncology. – 2024. – Vol. 23, № 3. – P. 150-158. (Scopus, SJR 0,125; **Q4**; 1,04 п.л./65%)).

Прочие публикации, свидетельства о государственной регистрации на программу для электронных вычислительных машин и базу данных, главы в монографиях, методические рекомендации и учебно-методические пособия

23. **Sukhikh, E. S.** TCP and NTCP based verification analysis of the SBRT treatment plan for prostate cancer / **E. S. Sukhikh**, L.G. Sukhikh // Advances in Medicine and Biology (Book Chapter) // Ed.: Leon V. Berhardt. — Vol. 160. — United States: United States, 2020. — P. 103-127. ISBN: 978-1-53617-451-9.
24. **Sukhikh, E. S.** Dosimetric and radiobiological evaluation of combined radiotherapy of cervical cancer based on the VMAT technique / **E.S. Sukhikh**, L.G. Sukhikh // Gynecological Malignancies - Updates and Advances. (Book Chapter) // Ed.: Gwo Yaw Ho and Sophia Frentzas. - IntechOpen, 2020. — P. 83-97.
25. **Sukhikh, E. S.** Estimation of treatment efficiency of head-and-neck cancer based on tumour control probability model / **E. S. Sukhikh**, L.G. Sukhikh, Ya.N. Sutygina, V.V. Verkhoturova, I.R. Sagov, V.V. Rozanov // South Florida Journal of Development. – 2023. – Vol. 4, № 1. P. 248-263. ISSN: 2675-5459.
26. **Сухих, Е.С.** Дозиметрическая оценка при сочетанном курсе лучевой терапии рака шейки матки в разных системах дозиметрического планирования / **Е.С. Сухих**, А.В. Вертинский, М.А. Синягина, Г.С. Модебадзе, Е.В. Шеффрес, Л.Г. Сухих // Медицинская физика. – 2018. – Т. 79, № 3. – С. 18-23.
27. Вертинский, А.В. Верификация терапевтических планов с объёмной модуляцией интенсивности излучения / А.В. Вертинский, **Е.С. Сухих**, Л.Г. Сухих // Медицинская физика. – 2018. – Т. 78, № 2. – С. 12-20.
28. **Сухих, Е.С.** Использование системы трёхмерного дозиметрического планирования лучевой терапии PLUNC в подготовке медицинских физиков / **Е.С. Сухих**, Л.Г. Сухих, Я.Н. Сутыгина, И.Ж. Хасенова, А.А. Баулин // Медицинская физика. – 2018. – Т. 77, № 1. – С. 108-112.
29. Баулин, А.А. Исследование возможности применения фотонов с энергией 1,25 МэВ для фотоннозахватной терапии с цисплатином / А.А. Баулин, **Е.С. Сухих**, Л.Г. Сухих // Медицинская физика. – 2020. – Т.88, № 4. – С. 54-61
30. **Сухих, Е.С.** Влияние геометрических параметров на качество планов облучения при инверсном планировании объёмно-модулированной лучевой терапии / **Е.С. Сухих**, Л.Г. Сухих, А.В. Вертинский // Медицинская физика. – 2021. – Т.90, № 2. – С. 55-65
31. Сагов, И.Р. Влияние технических параметров планов стереотаксической радиохирургии (SRS) на дозиметрическую и радиобиологическую оценку / И.Р. Сагов, Я.Н. Сутыгина, **Е.С. Сухих** // Медицинская физика. – 2022. – Т.94, № 2. – С. 33-41.

32. **Сухих, Е.С.** Влияние распределения дозы в мишени на значения интегральных радиобиологических критериев на базе “синтетических” доз-объемных гистограмм / **Е.С. Сухих, Я.Н. Сутыгина, Е.А. Селихова, Л.Г. Сухих, В.В. Розанов, В.В. Верхотурова** // Медицинская физика. – 2023. – Т.99, № 3. – С. 5-10.
33. **Сухих, Е.С.** Моделирование интегральных радиобиологических критериев при одновременном облучения множественных мишеней разными по величине поглощенными суммарными дозами по сравнению с последовательным облучением / **Е.С. Сухих, Е.А. Селихова, А.П. Черняев, В.В. Розанов** // Медицинская физика. – 2024. – Т. 101, № 1. – С. 5-12.
34. Савченко, Р.Р. Влияние дифференциальной экспрессии генов ADAMTS1, RBFOX2, THBS1 и WHSC1 на формирование радиационно-индуцированного клеточного ответа / Р.Р. Савченко, С.А. Васильев, В.С. Фишман, **Е.С. Сухих**, О.В. Грибова, Ж.А. Старцева, А.А. Мурашкина, А.В. Дорофеева, Д.М. Шункова, И.Н. Лебедев // Медицинская генетика. – 2020. – Т. 19, № 9. – С. 85-87.
35. **Сухих, Е.С.** Оценка вероятности локального контроля в зависимости от фракционирования для рака корня языка / **Е.С. Сухих, Д.М. Подоплёкин, Л.Г. Сухих, И.Н. Шейно, П.В. Ижевский** // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2018. – Т. 2, № 6. – С. 13-18.
36. **Сухих, Е.С.** Радиобиологическая оценка дозиметрических планов для стереотаксической радиотерапии рака предстательной железы в зависимости от режима фракционирования / **Е.С. Сухих, И.Н. Шейно, Л.Г. Сухих, А.В. Талецкий, А.В. Вертинский, П.В. Ижевский** // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2019. – Т. 100, № 5. – С. 263-269.
37. Лушникова, П.А. Лучевое лечение синхронного гинекологического рака: случай из клинической практики / П.А. Лушникова, **Е.С. Сухих** // Креативная хирургия и онкология. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 221 – 227.
38. Лушникова, П.А. Современные методы лучевой терапии рака шейки матки / П.А. Лушникова, **Е.С. Сухих, Ижевский П.В., Сутыгина Я.Н., Татарченко М.А., Пыжова И.Б.** // Креативная хирургия и онкология. – 2021. – Т. 11, № 1. – С. 58 – 67.
39. **Сухих, Е.С.** Калькулятор ТСП/НТСП (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ). Авторы: **Сухих Е.С., Сутыгина Я.Н., Новоселов К.И., Бразовский К.С.** Номер: 2023664910. Дата получения: 10.07.2023.
40. **Сухих, Е.С.** База данных радиобиологических параметров опухолей и нормальных тканей для фотонной и нейтронной лучевой терапии (свидетельство о государственной регистрации базы данных). Авторы: **Сухих Е.С., Селихова Е.А., Сутыгина Я.Н., Старцева Ж.А., Грибова О.В., Великая В.В., Конев А.В.** Номер: 2023623254. Дата получения: 19.09.2023.
41. **Сухих, Е.С.** Вэб-приложение для работы с базой данных радиобиологических параметров опухолей и нормальных тканей для фотонной и нейтронной лучевой терапии (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ). Авторы: **Сухих Е.С., Селихова Е.А., Сутыгина Я.Н., Конев А.В.** Номер: 2023682233. Дата получения: 24.10.2023.
42. **Сухих, Е.С.** Дозиметрическое планирование гамма-нейтронной терапии злокачественных опухолей РДР (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ). Авторы: Лисин В.А., **Сухих Е.С., Бразовский К.С., Конев А.В.** Номер: 2023669287. Дата получения: 13.09.2023.
43. **Сухих, Е.С.** Методические рекомендации по обеспечению качественной работы линейных ускорителей электронов для дистанционной лучевой терапии (гарантия качества) / сост. **Е.С. Сухих, А.В. Вертинский, О.М. Стахова;** Томский политехнический университет. – Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2022. – 46 с.

44. **Сухих, Е.С.** Обеспечение качественной работы дистанционной и контактной лучевой терапии: методические рекомендации / **Е.С. Сухих**, Я.Н. Сутыгина, О.М. Стахова; Томский политехнический университет. – Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2022. – 28 с.
45. **Сухих, Е.С.** Дозиметрическое планирование конформной лучевой терапии: учебно-методическое пособие / **Е.С. Сухих**, А.В. Вертинский, Л.Г. Сухих и др; Томский политехнический университет. – Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2020. – 66 с.
46. **Sukhikh, E.S.** Dose Planning in three-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT) / **E.S. Sukhikh**, Ya.N. Sutygina, O.M. Stakhova, **L.G. Sukhikh**; Tomsk Polytechnic University. – Tomsk: TPU Publishing House, 2023. – 82 p.
47. **Sukhikh, E.S.** Treatment Planning of intensity modulated radiation therapy (IMRT/VMAT) / **E.S. Sukhikh**, Ya.N. Sutygina, O.M. Stakhova, I.R. Sagov; Tomsk Polytechnic University. – Tomsk: TPU Publishing House, 2024. – 80 p.

Список цитируемой литературы

- 1 Каприн А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году / ed. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2023. – 239 с.
- 2 Черняев А.П. Радиационная медицинская физика: учебник / А.П. Черняев, Е. Н. Лыкова, П. Ю. Борщеговская // М: Издательство Московского университета. – 2023. — 558 с.
- 3 Hunte S.O. Volumetric modulated arc therapy (VMAT): a review of clinical outcomes—what is the clinical evidence for the most effective implementation? / S.O. Hunte, C.H. Clark, N. Zyuzikov, A. Nisbet // Br J Radiol. — 2022. — Vol. 95. – P.1136 DOI: 10.1259/bjr.20201289.
- 4 Арсеньев А. И. Радиобиология высокодозной лучевой терапии: учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования / А.И. Арсеньев, С.Н. Новиков, С.В. Канаев, Ю.С. Мельник, Е.А. Арсеньев, А. О. Нефедов, С.А. Тарков, Н.Ю. Аристидов, Р.В. Новиков, М.В. Рогачев, Ю.В. Семилетова // Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. – 2022. – 156 с.
- 5 Лебеденко И.М. Дозиметрическое обеспечение лучевой терапии с модуляцией интенсивности / И.М. Лебеденко // Москва : Издательство АМФР. – 2022. — с. 290.
- 6 Haixia Cui. Escalation of radiotherapy dose in large locally advanced drug-resistant gastrointestinal stromal tumors by multi-shell simultaneous integrated boost intensity-modulated technique: a feasibility study / Haixia Cui, Ying Li, Wei Huang, Wenli Lu, Xin Yi // Radiat. Oncol. England. — 2022. — Vol. 17, № 1. — P. 216. DOI: 10.1186/s13014-022-02179-z.
- 7 Dashnamoorthy S. Dosimetric Validation of Physical and Biological Indexes From the Dose-Volume Histogram for Evaluation of 3D-CRT and IMRT Techniques with VMAT Treatment Plan Techniques in Cervical Tumors from In-House Developed Software / S. Dashnamoorthy, E. Jeyasingh, V.P. Pandey, K. Rajamanickam, S.S. Kotur, D.P.Sahoo // Iran J Med Phys. — 2024. – Vol. 21. P.16-29. DOI: 10.22038/ijmp.2023.67338.2168.
- 8 X Allen Li. The use and QA of biologically related models for treatment planning: Short report of the TG-166 of the therapy physics committee of the AAPM / X Allen Li, Alber MDeasy J et al. // Medical Physics. — 2012. — Vol. 39, №3. — P. 1386-1409. DOI: 10.1118/1.3685447.
- 9 Ставицкий Р.В., Васильев В.Н., Лебеденко И.М. и др. Рентгено-денсиметрический метод контроля изменения облучаемого патологического очага. В кн. «Аспекты клинической дозиметрии» под ред. Ставицкого В.Р., Гл.6, М., МНПИ, 2000, с.251-281.

- 10 Клеппер Л.Я. МРВ модели для планирования ЛТ злокачественных опухолей / Л.Я. Клеппер // Москва: ЦЭМИ РАН. – 2020. – 195 с.
- 11 Levegrün S. Risk group dependence of dose-response for biopsy outcome after three-dimensional conformal radiation therapy of prostate cancer / S. Levegrün, A. Jackson, M.J. Zelefsky, E.S. Venkatraman, M.W. Skwarchuk, W. Schlegel et al. // *Radiother. Oncol.* — 2002. — Vol. 63, № 1. — P. 11–26. DOI: 10.1016/s0167-8140(02)00062-2.
- 12 Cheung R. Dose-response for biochemical control among high-risk prostate cancer patients after external beam radiotherapy / R. Cheung, S. L. Tucker, L. Dong, D. Kuban // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2003. — Vol. 56, № 5. — P. 1234–1240. DOI:10.1016/S0360-3016(03)00278-5.
- 13 Cheung R. Dose-response characteristics of low- and intermediate-risk prostate cancer treated with external beam radiotherapy / R. Cheung, S. L. Tucker, A.K Lee, R. Crevoisier, L. Dong, A. Kamat, L. Pisters, D. Kuban // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2005. — Vol. 61, № 4. — P. 993–1002. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.07.723
- 14 Dasu A. Prostate alpha/beta revisited an analysis of clinical results from 14 168 patients / A. Dasu, I. Dasu // *Acta Oncol. (Madr)*. — 2012. — Vol. 51, № 8. — P. 963–974. DOI: 10.3109/0284186X.2012.719635.
- 15 Maciejewski B. Dose fractionation and regeneration in radiotherapy for cancer of the oral cavity and oropharynx: Tumor dose-response and repopulation / B Maciejewski, H.R. Withers, J.M. Taylor, A. Hliniak // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1989. — Vol. 16, № 3. — P. 831–843. DOI: 10.1016/0360-3016(89)90503-8
- 16 Okunieff P. Radiation dose-response of human tumors / P. Okunieff, D. Morgan, A. Niemierko, H. D. Suit // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1995. — Vol. 32, № 4. — P. 1227–1237. DOI: 10.1016/0360-3016(94)00475-z
- 17 Beitler J.J. et al. Final results of local-regional control and late toxicity of RTOG 9003: A randomized trial of altered fractionation radiation for locally advanced head and neck cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2014. — Vol. 89, № 1. — P. 13–20.
- 18 Huang Z. Onset time of tumor repopulation for cervical cancer: First evidence from clinical data / Z. Huang, N.A. Mayr, M. Gao, S.S. Lo, J.Z. Wang, G. Jia, W. T. C. Yuh // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2012. — Vol. 84, № 2. — P. 478–484. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.12.037
- 19 Tanderup K. Effect of tumor dose, volume and overall treatment time on local control after radiochemotherapy including MRI guided brachytherapy of locally advanced cervical cancer / K. Tanderup, L. U. Fokdal, A. Sturdza, C. Haie-Meder, R. Mazeron, E. van Limbergen, I. Jürgenliemk-Schulz, P. Petric, P. Hoskin, W. Dörr, S. M. Bentzen, C. Kirisits, J. C. Lindegaard, R. Pötter // *Radiother. Oncol.* — 2016. — Vol. 120, № 3. — P. 441–446. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.05.014.

Благодарности

Автор считает своим приятным долгом выразить огромную благодарность своему научному консультанту Розанову Владимиру Викторовичу, Черняеву Александру Петровичу, Сухих Леониду Григорьевичу, Шейно Игорю Николаевичу, Ижевскому Павлу Владимировичу за бесценные советы, замечания и помощь в повышении качества научной работы. За помощь в подготовке рентген-томографических анатомических данных для исследования огромная благодарность сотрудникам радиотерапевтического отделения ОГАУЗ «ТООД» и НИИ онкологии Томского НИМЦ врачам-радиотерапевтам: Талецкому Александру Владимировичу, Лушниковой Полине Александровне, Подоплекину Дмитрию Ми-

хайловичу. И конечно безграничная признательность сотрудникам отдела медицинской физики ОГАУЗ «ТООД» за помощь по подготовке дозиметрических данных: Вертинскому Андрею Владимировичу, Татарченко Марии Алексеевне и Сутыгиной Яне Николаевне.