

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук Щербакова Алексея Александровича на тему: «Оценка влияния физических факторов на дозовое распределение в лучевой терапии» по специальности 1.5.1 Радиобиология

Диссертационная работа посвящена комплексной оценке вклада ряда физических факторов, которые могут оказывать влияние на дозовое распределение и приводить к систематическим и случайным отклонениям дозы при проведении лучевой терапии. В качестве основных факторов рассмотрены вклады в получаемую пациентом дозу ионизирующего излучения от геометрических искажений МР-изображений на этапе диагностики, вторичных нейтронов, а также утечек и рассеянного излучения, связанных с работой многолепесткового коллиматора.

Актуальность темы диссертации. Более 80% пациентов с впервые установленным диагнозом злокачественной опухоли нуждаются в лучевой терапии. По данным ВОЗ лучевая терапия при определенных локализациях и стадиях заболевания является альтернативой хирургическому вмешательству, а значит сохранению качества жизни. Революционное перевооружение лучевой терапии новой ускорительной техникой позволило использовать современные методики лучевой терапии от 3D конформного планирования до лучевой терапии с модулированием интенсивности пучка излучения, как в статическом, так и подвижном варианте, стереотаксической терапии и хирургии, проведение сеанса лучевой терапии с управляемым дыханием, с учетом подвижности мишени.

Произошло переосмысление и так называемой до недавнего времени канцерцидной дозы в 60 Гр. В настоящее время поглощенная доза в мишени значительно превышает указанную. Нельзя, в данном случае, не учитывать лучевую нагрузку на окружающие жизненно-важные органы и системы. Радиотерапевты всегда стремились к расширению радиотерапевтического интервала: максимальному гомогенному облучению мишени с минимальной нагрузкой на окружающие ткани. Недостаточное облучение опухоли снижает эффективность лечения, а избыточное облучение окружающих тканей повышает вероятность развития острых и поздних лучевых осложнений. Возрастают требования к точности на всех этапах лучевого лечения. Они включают в себя получение диагностических изображений,

дозиметрический расчёт плана лечения и его реализацию на ускорителе. Указанные факторы не всегда могут быть учтены в полном объёме, что приводит к расхождению между расчётной и фактически доставляемой дозой.

Наши пациенты доживают до второго, третьего рака и причиной их возникновения нередко является проведенное ранее облучение, а именно неучтенные физические факторы, которые сопровождают ионизирующее излучение в момент сеанса облучения.

В данной работе не только показан, но и доказан вклад неучтенных доз в дозовую нагрузку на пациента на различных этапах облучения, включая искажение МР-снимков, неучтенных доз от нейтронов и утечки излучения через многолепестковые коллиматоры.

Цели, поставленные в работе, полностью подтверждены задачами и положениями, которые вынесены на защиту.

На основании проведенных исследований и расчетов впервые проведена комплексная оценка вкладов неучтенных доз на этапах диагностики, планирования и лечения пациентов со злокачественными опухолями. Кроме того, выполнена количественная оценка вклада вторичных нейтронов и электронов в результате утечки через многолепестковые коллиматоры медицинского ускорителя.

Трудно переоценить практическую значимость работы, т.к. на основании предложенного фантома появилась возможность дополнительного контроля качества диагностических данных для планирования лучевой терапии, а применение комплексного подхода к оценке неучтенных доз позволяет учесть общее влияние ряда факторов на итоговое распределение дозы и скорректировать план лечения.

В связи с этим высокая актуальность диссертационной работы А.А. Щербакова не только очевидна, но и объективно обоснована с научно-практической точки зрения.

Диссертационная работа структурирована в классическом варианте.

Материалы работы изложены на 113 страницах во введении, 5 главах, заключении, выводах, списке литературы, который представлен 245 источниками в основном зарубежных авторов и приложения. Диссертация хорошо иллюстрирована и содержит 25 рисунком и 16 таблиц.

Анализ введения диссертации. Во введении обоснована актуальность работы, сформулированы цели и задачи исследования, представлена научная новизна, методология и методы исследования, практическая значимость и основные положения,

выносимые на защиту, степень достоверных научных результатов, соответствие паспорту специальности.

Личный вклад автора заключался в проведении анализа литературных источников, участии в постановке задач и формировании цели исследования, участии в постановке и проведении экспериментов. Автором разработана модель медицинского ускорителя и проведен модельный расчет с использованием программного кода GEANT4, проведена обработка экспериментальных данных, оценка неопределенностей на различных этапах лучевой терапии и их влияния на риск развития вторичных онкологических заболеваний.

Основные материалы работы изложены в 6 статьях рецензируемых научных изданиях и доложены на всероссийских и международных научных конференциях, форумах и школах.

Анализ основного содержания диссертации. В первой главе дана историческая справка возникновения медицинской физики, которая непосредственно связана с внедрением физических методов в диагностику и лечение заболеваний. Автор анализирует этапы становления медицинской физики от открытия рентгеновского излучения до наших дней. Эти данные подробно представлены в таблице 1. Вместе с тем на 2 страницах автор приводит данные выживаемости при лечении злокачественных опухолей в разных странах. Это информация интересна, но, на наш взгляд, не совсем уместна в данной работе, поскольку нет данных какое лечение было предложено и проведено в данных случаях, т.к. при ряде указанных нозологий лучевая терапия как не использовалась, так и не применяется в настоящее время (рак яичка, яичников, острый лимфобластный лейкоз, лимфома Ходжкина и т.д.).

В подглаве «Закономерности развития отдаленных последствий» рассматриваются связи рисков развития отдаленных радиационных последствий лечения с полом, возрастом, видом излучения, методикой подведения дозы облучения. Это очень важный подраздел для практикующих лучевых терапевтов. В ряде проведенных исследований показано, что однократное облучение дозой 1 Гр населения в возрасте около 30 лет приводит к увеличению относительного избыточного риска развития злокачественных новообразований на 20-47 % у мужчин и 58-64 % у женщин. Использование крупнейших международных баз данных, таких как NCDB4 и SEER5 (США), позволило выявить статистические закономерности возникновения вторичных опухолей после лечения. Подробно представлены данные

риска возникновения вторичных опухолей от вида излучения (фотоны или протоны), выбора методики облучения.

Приведенные данные противоречивы, что указывает на необходимость дальнейшего исследования.

В Приложении в таблице 2 автор приводит данные возникновения вторичных опухолей в зависимости от различных параметров, тем самым указывает на важность точности при планировании и реализации сеанса облучения.

Планирование и проведение лучевого лечения требуют максимальной визуализации тканей пациента. От качества КТ-снимков зависит точность и эффективность лечения пациента. В обзоре показано, что шум и пространственное разрешение КТ снимков оказывают влияние на точность оконтуривания мишени. Более того, одна процедура КТ обычно даёт дополнительную дозу облучения (10–30 мГр). При множественных обследованиях суммарная доза может достигать 100–250 мГр, а частое применение КТ увеличивает риск опухолевой трансформации клеток.

Использование эмиссионной томографии повышает точность исследования, но увеличивает дозовую нагрузку и риск возникновения вторичных опухолей. Одна процедура обычно создаёт дополнительную дозовую нагрузку 10–20 мГр.

В данной главе автор приводит литературные данные о необходимости для лучевой терапии в проведении КТ исследования, эмиссионной томографии, МРТ исследовании указывая не только на значимость, но и опасность для пациентов в зависимости от количества исследований, а анализируя этапы становления системы планирования лучевой терапии, указывает на важность вклада вторичных нейтронов. Так, средняя энергия нейтронов, определённая по восстановленному спектру, составила 0,89 МэВ при энергии пучка электронов 20 МэВ. В ряде работ показано, что вклад нейтронов в дозу, особенно при высоких энергиях, существенно увеличивает риск возникновения вторичных опухолей, а суммарная дополнительная доза при фракционированном облучении может превышать дозу одной фракции. Кроме того, неопределённости, связанные с оборудованием и состоянием пациента, приводят к увеличению неучтенной дозы в мишени на 5%. На этапе доставки дозы к мишени, установка должна воспроизвести расчетное распределение. Любая погрешность в механике, дозиметрии или навигации превращается в сдвиг изодоз.

Материал обзора в целом соответствует тематике работы и обеспечивает корректную постановку дальнейших исследований и их обсуждение.

Во второй главе представлены результаты оценки геометрических искажений МР-изображений, используемых в клинической практике. Рассматривается ряд экспериментальных фантомов для оценки дисторсии МР-снимков. Подробно описана проделанная работа. Глава хорошо иллюстрирует ход выполненных исследований и расчетов, которые представлены цветными снимками, графиками, таблицами и формулами расчетов. По полученным данным был построен и представлен график зависимости дисторсии площади изображений от реальных размеров объекта.

На основании проведенных исследований автор делает заключение, что смещение мишени на 1 мм приводит к падению покрытия 99% дозой на 13% относительного объема для наименьшей мишени и на 0,5% - для наибольшей. Покрытие 95% дозой испытывает меньшую зависимость от смещения мишени. При смещении 1 мм различие в покрытых объемах для этой дозы составляет 4% для меньшей мишени и 0% - для большей мишени. Смещение мишеней объемом, меньшем 1 см<sup>3</sup>, на 3 мм приводит к снижению покрытого клинической дозой объема до 75%. Влияние дисторсии изображения уменьшается с увеличением объема мишени. Покрытие 99% и 90% дозой зависят от дисторсии одинаково.

Третья глава посвящена расчёту неучтённой дозы от вторичных нейтронов на основе компьютерной модели медицинского линейного ускорителя. Расчёты выполнены методом Монте-Карло с использованием пакета GEANT4.

В результате проведенной работы установлено, что вклад вторичных нейтронов в эквивалентную дозу в мишени достигает 1,6%, а за пределами поля облучения – до 2,5% от суммарной дозы за курс лечения.

Четвертая глава посвящена исследованию влияния утечек и рассеянного излучения через многолепестковый коллиматор на распределение дозы за пределами поля облучения. В главе подробно описывается ход исследования, методика расчета утечки дозы излучения. На основании проведенных изысканий, описанных в главе, автор установил, что дополнительная дозовая нагрузка возрастает с увеличением размера поля. При этом рассчитанное максимальное отклонение между измеренными и планируемыми значениями составило 1,5–2,5% в зависимости от размера поля и положения относительно его границы. Средняя дополнительная доза за пределами поля, обусловленная вторичными электронами, достигала порядка 2% от суммарной очаговой дозы. В случае проведения фракционированного лечения с суммарной

очаговой дозой 70 Гр в течение 35 фракций облучения, дополнительная дозовая нагрузка составит 1,2 – 1,5 Гр, что сопоставимо с дозой одной фракции.

Полученный результат представляет практический интерес, поскольку доза за пределами поля облучения может значительно увеличивать лучевую нагрузку на органы риска.

Пятая глава посвящена комплексной оценке выявленных физических факторов на распределение дозы.

На клиническом примере лечения рака предстательной железы были рассмотрены все источники дозовых неопределенностей. В качестве частного примера рассматривалась дополнительная доза на мочевой пузырь пациента. Анатомическое расположение органа мишени и мочевого пузыря предполагает попадание последнего в поле облучения. Переоблучение мочевого пузыря в дальнейшем может негативно сказаться на качестве жизни пациента. Вклад вторичных нейтронов в дозу учитывался как 2,5% от суммарной очаговой дозы в предстательной железе по всему объему мочевого пузыря. Вклад рассеянного излучения фотонов и электронов учитывался как 2% в области тени от суммарной очаговой дозы в предстательной железе. На основании проведенных расчетов дополнительная дозовая нагрузка на мочевой пузырь составила 2,77 Гр, а это 4% от суммарной очаговой дозы в предстательной железе и превышает дозу за одну фракцию лечения. Более 50% дополнительной нагрузки обусловлена вкладом искажений МР снимков, 32% дополнительной дозы приходится на вклад вторичных нейтронов и 18% – на вклад рассеянных фотонов и электронов. Этот пример не ограничивает применимость полученных выводов, которые носят общий характер и могут быть использованы при анализе иных клинических локализаций и планов облучения.

В Заключении проведен анализ результатов исследования. Автор указывает, что предложенный перечень неучтенных физических факторов существенно шире. Однако, предложенный комплексный подход к оценке данных неопределенностей позволяет оценить суммарный вклад в величину и распределение поглощенной дозы, а значит и обосновать необходимость дополнительного контроля качества лечения и повышения точности оценки полученной пациентом дозы.

Выводы вытекают из поставленных задач, полностью отражают результаты проведенного исследования.

Завершает диссертационную работу список 245 литературных источников из них только 6 отечественных.

Приложение представлено 2 объемными таблицами: таблица 15 Пятилетняя выживаемость пациентов с онкологическими заболеваниями, в разные исторические период. Таблица 16 Исследования рисков развития вторичного канцерогенеза в зависимости от различных факторов.

Замечания и недостатки. К сожалению, следует отметить, что работа не лишена ряда недостатков:

1. В разделе, посвящённом оценке геометрических искажений МР-изображений, изложение методики представлено недостаточно полно. Следует подробнее объяснить при каких параметрах выполнены измерения. А также указать, какой именно вклад в ухудшение покрытия относится к дисторсии как физическому фактору.

2. В главе, посвящённой вторичным нейтронам, полученные данные нуждаются в дополнительном обосновании. Без обсуждения корректность сопоставления эквивалентных доз для различных условий облучения остаётся недостаточно очевидной.

3. В разделе комплексной оценки вкладов следует более ясно указать, носит ли оценка консервативный характер, а также пояснить, как она соотносится с пространственной неоднородностью распределения дозы по объёму органа.

4. В тексте автореферата и диссертации встречаются отдельные опечатки и стилистические неточности

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.5.1 Радиобиология (по физико-математическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова. Диссертационное исследование оформлено согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель Щербаков Алексей Александрович заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.5.1 Радиобиология.

Официальный оппонент:

Заведующий отделением лучевой терапии

МНИОИ им. П.А. Герцена –

филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

к.м.н.

Дрошнев И.В.

*01.04.2026*