

ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук Помозовой Ксении Александровны
на тему: «Диффузионно-взвешенные изображения магниторезонансной томографии в
радиотерапии опухолей головного мозга»
по специальности 1.5.1. – «Радиобиология»

В эпоху стремительного развития медицинских технологий визуализация становится все более важным компонентом большого числа клинических приложений, касающихся не только диагностических исследований, но также планирования, проведения и последующей оценки радиотерапевтических процедур. Современные методики стереотаксической радиотерапии позволяют осуществлять облучение различной патологии с высокой степенью конформности и градиента дозового распределения с последующим уменьшением связанных с лечением осложнений. При этом визуализация и точное определение границ патологического очага и окружающих его здоровых тканей является одним из важнейших этапов планирования облучения, обеспечивающим высокий контроль роста опухоли при минимизации токсичности, связанной с лучевым лечением. В частности, для пациентов с глиобластомами, получающими высокие дозы в большом объеме головного мозга, остаются существенными такие проблемы, как поздняя нейрокогнитивная дисфункция, проявляющаяся в ухудшении памяти, обучаемости, исполнительных функций и снижении внимания.

В клинической практике имеют место ситуации, требующие использования дополнительных к стандартному протоколу исследований. Это способствует совершенствованию дифференцирования различных морфологических структур опухолевой и неопухолевой природы, а также учёту ориентации и архитектуры компонент ткани головного мозга. В этом контексте диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) МРТ стали широко используемой методикой, базирующейся на информации о трёхмерной анизотропии диффузии молекул воды в биологических тканях. Ввиду возможности извлечения количественной информации о физических характеристиках процессов, происходящих в тканях головного мозга, ДВИ позволяют: – существенно уточнить классификацию опухолей и степень их злокачественности, что способствует детализации границ мишени облучения; – реконструировать волокна белого вещества для определения локализации находящихся близи опухоли радиочувствительных структур. Отдельно стоит отметить потенциал ДВИ в оценке реакции нормальных тканей при облучении опухолей

головного мозга. Данное направление является наиболее востребованным на современном этапе развития медицины, но по-прежнему изучено недостаточно.

С момента появления ДВИ их обработка, анализ и визуализация стали основными направлениями физико-математических исследований в области интроскопии, и особенно, в исследованиях головного мозга. Данная модальность МРТ нуждается в дополнительной обработке, направленной на восстановление изображений, подверженных разного рода искажениям и описанию диффузии в вексельном представлении, что само по себе является нетривиальной задачей. Это способствует постоянному увеличению количества подходов к анализу данных, требующих больших вычислительных мощностей и применения сложных алгоритмов. Также в настоящее время системы планирования облучения не позволяют в полной мере раскрывать потенциал ДВИ. Таким образом, **актуальность диссертационной работы Помозовой Ксении Александровны** не вызывает сомнений и продиктована необходимостью разработки новых адаптированных физико-математических алгоритмов, позволяющих эффективно проводить коррекцию искажений без использования дополнительных измерений, достоверно визуализировать ДВИ, а также проводить их анализ с точки зрения различных задач радиотерапии опухолей головного мозга, в частности, с позиции количественной оценки реакции нормальных тканей при воздействии ионизирующего излучения.

Диссертация имеет традиционную структуру и содержит введение, обзор литературы, три главы, посвященные описанию проведённых исследований, а также выводы работы. Материалы изложены на 184 страницах машинописного текста, список литературы включает 236 наименований.

Во введении представленной диссертации сформулирована цель работы, обосновывается научная новизна, практическая значимость и достоверность результатов, описывается личный вклад автора, приводится список публикаций и перечень конференций и конгрессов, на которых докладывались и обсуждались результаты работы.

Первая глава представляет собой литературный обзор, касающийся основных медико-физических принципов радиотерапии опухолей головного мозга и её радиобиологических аспектов, описывающий физико-математические основы диффузионных процессов в тканях, а также обозначающий место ДВИ в планировании радиотерапии и преимущества такого подхода. Отдельное внимание акцентируется на текущих проблемах использования ДВИ в клинической практике, современных способах их решения и ограничениях, что вновь подчёркивает своевременность и необходимость диссертационного исследования.

Вторая глава содержит комплексное представление разрабатываемых математических методик коррекции искажений ДВИ. Приводится описание адаптируемого алгоритма шумоподавления на основе анизотропной фильтрации и демонстрируется его успешная апробация для нескольких типов изображений. Полностью изложены основные компоненты разработанного метода деформируемой регистрации с морфологическими МР-сериями для коррекции пространственных искажений, обусловленных неоднородностью постоянного магнитного поля. Проведена валидация метода согласно протоколу AARM TG 132 на основе определителя Якоби и ошибки регистрации. Представлена схема и обзор каждого компонента гибридного алгоритма на основе метода моделирования Марковского случайного поля и алгоритма Оцу, который позволяет осуществлять коррекцию искажений интенсивности ДВИ ввиду неоднородности радиочастотного поля.

Третья глава посвящена физической интерпретации данных диффузии, в рамках которой в элементарном объёме изображения головного мозга тензор диффузии был геометрически интерпретирован с помощью эллипсоида, представляющего собой изоповерхность плотности вероятности диффузии молекул воды. При этом отмечается, что эллипсоиды повторяют основные структуры белого вещества головного мозга. Также в данной главе представлена математическая обработка изображений для целей радиотерапии. Создан инструмент расчёта физических показателей диффузии молекул воды по ДВИ и диффузионно-тензорным изображениям, отражающих морфологические характеристики патологических процессов, а также ориентацию структур в пространстве головного мозга.

В четвёртой главе представлены результаты визуализации и количественного анализа диффузионно-взвешенных изображений МРТ в контексте радиотерапии. Продемонстрирована визуализация ДВИ МРТ в виде пространственных распределений физических показателей диффузии молекул воды. Показаны результаты работы гибридного алгоритма коррекции искажений интенсивности и сегментации изображений головного мозга на различные типы тканей (белое вещество, серое вещество, спинномозговая жидкость). Приводится описание методики разработки инструмента динамической оценки плотноклеточности опухоли как интроскопического биомаркера реакции на проводимое лучевое лечение. Апробация показала, что на данный момент его использование возможно только для исследований ДВИ, выполненных в одних и тех же технических условиях. Таким образом, требуется последующая доработка. Достаточное внимание уделено изложению материалов и методов анализа изменения характеристики областей белого вещества головного мозга при воздействии

ионизирующего излучения в рамках стандартного курса радиотерапии пациентов с глиобластомами. Продемонстрированы и подробно описаны результаты данного анализа, являющегося базой для проведения дальнейших проспективных исследований в этой области и совершенствования подходов к планированию лучевой терапии с позиции нагрузок на нормальные ткани головного мозга.

В заключительной части диссертации изложены основные результаты и выводы определенной работе.

Научной новизной и оригинальностью обладают следующие результаты диссертационной работы:

– подход к коррекции вызванных неоднородностью постоянного магнитного поля \vec{B}_0 пространственных искажений диффузионно-взвешенных изображений с использованием деформируемой регистрации (базирующейся на модели деформации B-сплайнов, целевой функции на основе сравнения дескрипторов изображений и методе Гаусса-Ньютона для оптимизации параметров) изображений с морфологическими сериями МРТ;

– гибридный алгоритм, включающий использование порогового алгоритма Оцу и моделирование Марковского случайного поля, для математической коррекции искажений интенсивности ДВИ вследствие неоднородности радиочастотного поля;

– инструмент визуализации динамики изменения объема опухоли на изображениях МРТ во времени для оценки реакции на проведенное лучевое лечение;

– анализ перспективы использования пространственного распределения ИКД в количественной оценке радиационно-индуцированной реакции областей белого вещества головного мозга при облучении пациентов с глиобластомой;

– созданный на базе физико-математических подходов программный продукт, позволяющий проводить предобработку, обработку, визуализацию и анализ ДВИ с возможностью вендорнезависимой имплементации данных в систему дозиметрического планирования.

Диссертация выполнена по плану научно-исследовательских работ Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова и соответствует приоритетным направлениям научно-технологического развития Российской Федерации в части перехода к высокотехнологичному здравоохранению для решения проблем, связанных с онкологическими заболеваниями, их ранней диагностикой и лечением, основанных на применении высоких технологий и разработке новых инновационных подходов и методов.

Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, сомнений не вызывают. Спектр методов, использованных в работе, полностью адекватен поставленным задачам, анализ результатов проведен корректно. Представленный в диссертации иллюстративный материал полностью отражает ее основные результаты. Формулировки цели и задач исследования соответствуют названию и содержанию диссертации. Выводы аргументированы и достоверны, являются логическим следствием полученных фактических данных. Основные положения носят тезисный характер, сформулированы четко (не содержат скрытой информации) в соответствии с задачами исследования и новыми результатами.

Результаты диссертационной работы прошли всестороннюю апробацию на российских и международных конференциях и конгрессах. Материалы исследования опубликованы в полном объеме – всего 18 научных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных Web of Science, Scopus, RSC, 6 статей в журналах, входящих в перечень изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, и 7 тезисов докладов в сборниках материалов российских и международных научных конференций.

Исследования поддержаны Российским фондом фундаментальных исследований (проект «Разработка методологии и инструментов использования диффузионных данных магнитно-резонансной томографии в планировании лучевой терапии», № 19-32-90198).

Личный вклад К.А. Помозовой в исследование состоит в непосредственном ее участии в планировании диссертационной работы, анализе литературы, разработке применяемых расчетных методов, реализации и апробации частей кода программного пакета «MRDiffusionImaging», участии в подготовке публикаций и апробации результатов исследования на научно-практических мероприятиях.

Характеризуя работу в целом, можно отметить, что диссертация, безусловно, является значительным научным вкладом в решение крайне важной задачи лечения нейроонкологических пациентов. Автором на высоком уровне проведена разработка новых методик адаптации и использования ДВИ в планировании радиотерапии опухолей головного мозга. Эти новые методики не только представляют научный интерес, но и высокую **практическую значимость**, подтвержденную успешным применением результатов работы в отделении радиотерапии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н.Бурденко» Минздрава России. Результаты диссертации К.А. Помозовой могут быть основой для дальнейших фундаментальных, прикладных и поисковых исследований в области визуализации и физических методов лечения новообразований головного мозга в научно-исследовательских организациях, а также

могут быть использованы в профильных научно-образовательных организациях для подготовки студентов, ординаторов, аспирантов и в программе курсов повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов в области лучевой диагностики и лучевой терапии.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с действующими рекомендациями.

Также в рамках дискуссии хотелось бы услышать мнение автора по ряду замечаний и вопросов:

1. В качестве патологии головного мозга, на изображениях которой была проведена апробация и демонстрация работы разработанных алгоритмов, была выбрана глиобластома, наиболее показательная ввиду диффузного характера своего роста. Чем именно был продиктован выбор данной опухоли для анализа радиационно-индуцированных изменений белого вещества головного мозга при проведении радиотерапии в стандартном режиме фракционирования? А также почему в качестве максимального периода наблюдения были выбраны 9-11 месяцев?
2. В главе 3 в пункте 3.3 перечисляются различные физические параметры диффузии молекул воды, которые позволяют более детально проанализировать количественную информацию полученных диффузионных данных. В пункте 4.1 указано, что в рамках данного исследования интерес представляли лишь два показателя: фракционная анизотропия и коэффициент средней диффузии. Чем обусловлен выбор именно этих показателей? И в каких случаях по мнению автора может быть полезен анализ других коэффициентов?
3. В главе 4 в пункте 4.3 в рамках оценки динамических изменений плотноклеточности опухоли не указано количество пациентов, данные которых анализировались при выполнении этой задачи.

Вместе с тем, указанные замечания не снижают высокой значимости представленного 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. Работа оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

На основании изложенного можно заключить, что, соискатель Помозова Ксения Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.5.1. – «Радиобиология».

Официальный оппонент

кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник
отделения лучевых методов диагностики
ГБУЗ НИИ неотложной детской хирургии
и травматологии

М.В. Ублинский

05 мая 2023 года

Контактные данные:

Тел.: +7(495)633-58-00, e-mail: maxublinsk@mail.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация: 03.01.02 – «Биофизика»

Адрес места работы: 119180, г. Москва, ул. Большая Полянка, дом 22.

ГБУЗ НИИ неотложной детской хирургии и травматологии,

отделение лучевых методов диагностики

Тел.+7(495)-959-38-40, e-mail: roshal@doctor-roshal.ru

Подлинность документа удостоверяю

Учёный секретарь ГБУЗ НИИ неотложной
детской хирургии и травматологии
Э.А. Сологуб

