

**ОТЗЫВ официального оппонента на диссертацию на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук Белихина Михаила Александровича на тему: «Разработка и исследование метода компенсации движения опухолей в протонной терапии сканирующим пучком» по специальности 1.5.1. Радиобиология**

Протонная терапия является наиболее точной и эффективной разновидностью дистанционной лучевой терапии рака, которая активно развивается в последние годы как во всем мире, так и в России. Она предоставляет ряд преимуществ перед фотонной терапией, которые обусловлены физикой взаимодействия ускоренного пучка протонов с веществом. Пик Брэгга в конце пути пучка протонов в веществе позволяет сконцентрировать дозу в опухолевых клетках и минимизировать ее в здоровых тканях. Наибольшую точность облучения и конформность дает метод активного сканирования тонким пучком.

Протонная терапия имеет преимущества в лечении рака, сосредоточенного в грудной клетке и брюшной полости, например, в легких, молочной железе и печени. Применение протонной терапии для таких опухолей позволит снизить вероятность возникновения острых побочных эффектов и радиационно-индуцированного рака для большого количества пациентов по сравнению с фотонной терапией. Однако движение опухоли и окружающих ее органов из-за дыхания создает значительные сложности при лечении этих локализаций, поскольку снижает однородность распределения поглощенной дозы и приводит к повышению дозы в окружающих здоровых тканях. Чтобы добиться приемлемого качества лечения с помощью протонной терапии, необходимо учитывать и тем или иным методом компенсировать эффекты движения. Кроме того, различные клинические установки и системы доставки пучка отличаются своими параметрами и требуют оптимизации этих методов, чтобы добиться приемлемого времени лечения. Таким образом, **актуальность диссертационной работы Белихина Михаила Александровича**

не вызывает сомнений и продиктована необходимостью в разработке метода компенсации движения опухоли для применения протонной терапии в лечении распространенных онкологических локализаций грудной клетки и брюшной полости.

Диссертационная работа имеет традиционную структуру. Она состоит из введения, обзора литературы, трех глав, описывающих разработанную методологию исследования и его результаты, а также выводов из результатов проведенной работы. Диссертация изложена на 118 страницах печатного текста и включает 79 рисунков, 39 формул, 12 таблиц и 100 наименований в списке цитируемой литературы.

Во введении обосновывается актуальность исследования, формулируются цель и задачи, обосновывается научная новизна и практическая значимость, описывается личный вклад автора, а также, приводится список публикаций, в которых представлены основные результаты работы.

Первая глава является подробным обзором литературы, в котором рассмотрены основные физические аспекты протонной терапии подвижных опухолей. Рассмотрены особенности взаимодействия пучка ускоренных протонов с веществом и влияния движения опухоли на распределение дозы. Описаны существующие методы отслеживания движения опухоли и методы ее облучения.

Вторая глава содержит описание материалов и методов, которые были использованы в ходе текущей работе при проведении исследования. Приводится описание действующей клинической установки протонной терапии, рассматриваются ее основные физические и технические параметры. Описывается процесс расчета дозиметрического плана и другие методы облучения, которые также использовались в текущей работе помимо разработанного метода. Там же описана процедура верификации плана облучения и сам процесс облучения динамического фантома. Описан процесс

3 дозиметрии поглощенной дозы в мишени фантома, выполненный с помощью радиохромных пленок.

В третьей главе демонстрируются основные результаты, полученные в ходе диссертационной работы. Приводится описание разработанного динамического фантома и новой модели движения мишени, учитывающей случайные флуктуации всех параметров движения. Приводится описание разработанных систем мониторинга движения на основе инфракрасного излучения и измерения электрического импеданса грудной клетки. Для обеих систем приводятся измеренные значения чувствительности, нелинейности, шума выходного сигнала, соотношения сигнал/шум и временной задержка между актуальным движением и соответствующим изменением выходного сигнала. Рассматриваются алгоритмы пересчета изображений радиохромных пленок в распределения поглощенной дозы, а также алгоритмы обработки данных, заложенных в разработанное программное обеспечение для анализа этих распределений. Приводится полученная экспериментальная зависимость коэффициента однородности распределения поглощенной дозы в движущейся мишени от параметров движения, таких как амплитуда и период. Рассматривается разработанный принцип синхронизации процессов инъекции и ускорения протонов в синхротроне с движением опухоли и демонстрируются результаты его применения в виде распределений поглощенной дозы в движущейся мишени и времени исполнения лечебного плана. Также выводится и обсуждается критерий применимости разработанного метода исходя из величины остаточного движения мишени в пределах окна облучения.

В заключительной части изложены основные результаты и выводы о проделанной работе.

**Научной новизной** и оригинальностью обладают следующие результаты диссертационной работы:

1. Разработанная модель движения мишени и метод измерения распределения поглощенной дозы может быть основой для процедуры доклинического контроля качества протонной терапии.
2. Разработанные системы отслеживания движения опухоли используют воздействие неионизирующего излучения на пациента и обладают высоким временным ( $<2$  мс) и пространственным (сигнал/шум  $>10$ ) разрешением, что повысит точность облучения и улучшит оптимизацию распределения поглощенной дозы в движущейся мишени.
3. Квадратичная зависимость была предложена для моделирования зависимости коэффициента однородности пространственного распределения поглощенной дозы в движущейся мишени от амплитуды ее движения.
4. Разработан режим синхронизации процессов инъекции и ускорения частиц в синхротроне с движением опухоли, обеспечивающий оптимизацию распределения поглощенной дозы в движущейся мишени и устойчивый к случайным флуктуациям параметров движения.
5. Разработанный метод компенсации движения при незначительном увеличении длительности лечения обеспечивает высокий коэффициент однородности поглощенной дозы в движущейся мишени, что позволит минимизировать воздействие на здоровые ткани и снизить вероятность отдаленных последствий действия ионизирующего излучения.

**Достоверность** представленных в диссертационной работе результатов не вызывает сомнений. Разработанная методология исследования подробно изложена. Используемые подходы применимы для решения поставленных задач и воспроизводимы. Разработка методологии была произведена на основе международных документов, используемых в сфере медицинской физики. Кроме того, основные результаты работы опубликованы в профильных журналах. В том числе имеется одна статья, опубликованная в высокорейтинговом журнале по медицинской физике квартиля Q1.

В целом, диссертация представляет собой целостную, законченную работу. Она хорошо структурирована, написана хорошим языком и подробно проиллюстрирована, что облегчает восприятие и понимание методологии и результатов. Результаты являются значительным научным вкладом в решение важной клинической задачи – лечении подвижных опухолей с помощью протонной терапии сканирующим пучком. Обоснованность научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в рамках диссертации, и их новизна и оригинальность не вызывает сомнений. Автореферат в полной мере отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с действующими рекомендациями.

В то же время в диссертации есть некоторые неточности и недостатки в оформлении рукописи, в том числе есть некоторые замечания и вопросы, в том числе:

1. В п.1.4 приводится литературный обзор существующих методов облучения движущихся опухолей в протонной терапии. В нем подробно описан каждый метод в отдельности, однако не в полной мере раскрыто, как зависит эффективность этих методов от типа ускорителя и системы доставки пучка. Какие из описанных методов больше подходят для циклотрона? Применение разработанного в текущей работе метода ограничено синхротроном или может также быть применено и на циклотроне?
2. На стр. 15 говорится о наличии в России 5 действующих протонных центров. В то же время, после аварии на ускорительном комплексе в ИТЭФ (г. Москва) и остановки фазотрона в ОИЯИ (г. Дубна), сейчас в России насчитывается только три медицинских протонных центра.
3. На рисунке 1.21 на стр. 46 использован слишком мелкий шрифт в подписях блоков диаграммы.
4. В большом количестве рисунков, графиков, чертежей и прочих графических материалов в тексте диссертации цветные элементы изображения несут большую информационную нагрузку. Однако в

экземпляре диссертационной работы, который достался оппоненту, в цвете отпечатана оказалась только третья глава, что затруднило восприятие результатов диссертации.

В целом же диссертация написана хорошим и понятным языком. В то же время кое где встречаются опечатки и жаргонные выражения, например:

1. На рисунке 3.5 на стр. 65 присутствует опечатка: в единицах измерения горизонтальной оси по-видимому прописаны секунды, в то время как на гистограмме приводятся миллисекунды;
2. На стр. 51 присутствует жаргон «пациент с локализацией головы»;
3. На стр. 89 пропущен предлог.

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, а также оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

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

Официальный оппонент:

доктор физико-математических наук,  
член-корреспондент РАН  
помощник директора ОИЯИ

Г.Д. Ширков

6

Дата подписания 04.12.2023

Контактные данные:

ул. Школьная, 15, г. Москва, 125080  
Тел: +7 (495) 370-0100  
Факс: +7 (495) 370-0101  
E-mail: shirkov@oia.yandex.ru

ул. Школьная, 15, г. Москва, 125080  
Тел: +7 (495) 370-0100  
Факс: +7 (495) 370-0101  
E-mail: shirkov@oia.yandex.ru

Имя: Ширков Г.Д.

Подпись: Ширков Г.Д.



Г.Д. Ширков  
04.12.2023