

## ОТЗЫВ

официального оппонента **Кленова Геннадия Ивановича**

на диссертационную работу Яковлева Ивана Андреевича

**«Методы повышения конформности протонной лучевой терапии»,**

представленную на соискание ученой степени кандидата физико–математических наук по специальности 01.04.01 - «Приборы и методы экспериментальной физики»

Диссертационная работа посвящена проблеме снижения лучевой нагрузки на здоровые ткани при протонной лучевой терапии (ПЛТ) злокачественных новообразований, что в свою очередь позволяет увеличить дозу на клетки ЗН и значительно повысить эффективность лечения. Пути решения проблемы — это тщательное формирование требуемых дозовых распределений и точное совмещение их с объемом, занимаемых ЗН. Поэтому предлагаемые в диссертации методы реализации этой проблемы являются актуальными и направлены на решение важной социальной проблемы – повышения выживаемости больных при лучевом лечении онкологических заболеваний. Кроме того, придуманные автором способы уменьшения лучевой нагрузки на здоровые ткани носят инновационный характер и обладают несомненной научной новизной.

Первая глава диссертации посвящена описанию различных сведений, которые в результате шестидесяти четырехлетних исследований мировое сообщество накопило, проводя исследования в области протонной лучевой терапии. Автор диссертации Иван Андреевич Яковлев посчитал целесообразным обсудить такие проблемы, как история развития ПЛТ, физическое обоснование ПЛТ, виды взаимодействия элементарных частиц, методы ПЛТ, примеры систем пассивного формирования центров ПЛТ, параметры для описания дозовых полей в ПЛТ, сравнение конвенциональной и протонной лучевой терапии. В результате получился интересный, разнообразный раздел, необходимый для понимания материалов, изложенных в последующих главах, но из-за своей разнообразности, имеющий недостатки, на которые следует указать.

В первой главе соискатель довольно интересно рассказывает об истории протонной лучевой терапии и говорит о первооткрывателях этого направления. Но, по каким-то причинам, совершенно забывает о том, что в 1968 г в Дубне, в ОИЯИ, в 1969 г. В Москве, в ИТЭФ также были введены в действие центры ПЛТ. Оппонент обращает на это внимание, т.к. в те годы вклад российских исследователей в проблему ПЛТ был велик и к 1990 г., когда был построен первый в мире клинический центр ПЛТ, этот вклад составил 30% мирового опыта. Кроме того, замахнувшись на описание Истории развития ПЛТ, соискатель, почему то, обрывает это описание в 1990 г.

Необходимый для расшифровки встречающихся в тексте обозначений раздел 1.6. - «Параметры для описания дозных полей в ПЛТ», по мнению оппонента, выпадает из логики представления материалов первой главы, и его было бы целесообразно перенести в Приложение.

Предложенные автором Выводы к первой главы представляются избыточными, иногда утверждающими то, чего и не было описано.

Вторая глава работы посвящена разработке кода программы, предлагаемой автором для расчета конфигураций гребенчатых фильтров. Здесь описаны основные алгоритмы и вспомогательные программы, использованные для проведения симуляции пробега протонов в среде методом Монте-Карло. Представлены результаты расчета ряда устройств для формирования распределения дозы по глубине. Отметим, что материалы главы имеют важный практический результат, т.к. параметры пучка, на основании которых устройства рассчитывались, это параметры, назовем их так, терапевтического пучка протонов, генерируемого ускорителем «Мезонная фабрика», предназначенного для ПЛТ. И результаты расчетов позволяют реализовать на практике устройства, устанавливаемые на пути пучка от ускорителя к больному и участвующие в формировании необходимых дозовых распределений. Таким образом, на основании результатов, описанных во второй главе, сотрудники центра протонной терапии ИЯИ РАН получают в руки полезный инструмент для решения задач ПЛТ.

Материалы главы не вызывают возражений, однако следует сделать два замечания по изложению материала:

Вначале главы на стр. 33 утверждается, что «Одной из задач представленной работы является исследование возможностей создания центра протонной терапии на базе линейного ускорителя ионов водорода ИЯИ РАН». Оппонент сомневается, что решение поставленной задачи возможно в рамках выполнения диссертационной работы И.А Яковлева.

Раздел 2.2. второй главы называется аналитический расчет. По каким - то причинам этот раздел содержит только текстовую часть, но не содержит ни одной формулы, хотя название раздела, как представляется, обязывает написать хотя бы одну. Правда, потом становится понятным, что указанный раздел носит характер введения, а все формулы, которых так не достает оппоненту, изложены в последующих разделах.

В третьей Главе рассматривается одна из проблем конформного облучения мишени при пассивном формировании дозовых распределений, которой в случае применения болуса является компенсация возникающего при в области перед облучаемой мишенью

искажение дозового распределения, вызывающее дополнительное облучение здоровых тканей.

Была предложена интересная конструкция фильтра, получившая название композитный гребенчатый фильтр (КГФ), представляющая комбинацию поглотителей и гребенок. Идея КГФ заключается в том, чтобы перекрыть отдельные ступени - элементы ГФ тяжелым материалом-поглотителем, исключив их из формирования дозы в своем регионе и, тем самым, одновременно сократить и ширину модуляции, и среднюю интенсивность излучения в заданной области. Чтобы продемонстрировать возможности предлагаемого устройства, соискателю пришлось проделать большую работу, разработав модель КГФ - оригинального устройства формирования трехмерного распределения дозы, а также вспомогательные программы CompositeSolution, отображающую результат ожидаемого суммарного распределения дозы в выбранном срезе, при заданных параметрах системы блокирующих элементов и программу визуализации трехмерного распределения дозы ISOviewer для работы с результатами расчетов другой программы - SRNA; Численное исследование предложенной модели позволили сделать вывод о возможности практической реализации КГФ.

К материалам, изложенным в Главе 3, можно сделать два замечания.

1. В тексте слово модель используется в двух разных определениях: модель композитного гребенчатого фильтра и расчетная модель композитного гребенчатого фильтра, что в некоторых случаях вызывает временные затруднения.
2. При практической реализации предлагаемого КГФ могут встретиться технические трудности, связанные с точностью изготовления его элементов и объединения их в единую конструкцию. Этому вопросу, по мнению оппонента, уделено недостаточное внимание.

В четвертой главе описаны эксперименты, проведенные автором, для проверки представленных во второй главе расчетов, Приведена схема установки формирования дозы в комплексе протонной терапии Института Ядерных Исследований, а также оборудование, использованное при исследовании характеристик формируемого пучка. Сравнение результатов расчетов и эксперимента показало соответствие распределений в искомой области модифицированного пика Брэгга требованиям, заданным при расчете геометрии устройств. Результаты, представленные в работе, являются новыми в области протонной терапии и заслуживают большого интереса для дальнейшего развития метода формирования дозовых распределений, обеспечивающих снижение дозовой нагрузки на здоровые ткани и используемых в ПЛТ при лечении онкологических заболеваний.

Выводы и результаты обоснованы, их достоверность подтверждена публикациями в аккредитованных физических журналах, а также докладами, как на российских, так и международных конференциях. Новизна полученных результатов и их научная ценность заключается в том, что впервые исследован композитный гребенчатый фильтр, внедрение которого в практику ПЛТ позволяет снизить лучевую нагрузку на здоровые ткани больного. Практическая значимость предложенного КГФ заключается в возможности повышения эффективности ПЛТ. Результаты экспериментов и численные расчеты хорошо совпадают. Что говорит о достаточной достоверности результатов проведенных исследований.

Результаты работы в полной мере отражены в трех публикациях в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Диссертант показал высокую квалификацию при проведении сложных аналитических расчетов и разработке новых вычислительных алгоритмов.

Кроме недостатков, указанных после обсуждения каждой главы диссертации, оппонент хочет сделать еще несколько замечаний.

Молодым людям присущи смелые заявления, такие как: повышение конформности облучения является потенциальным способом привлечения финансирования для создания новых центров. Или: распределение Мольера включает несколько членов, первый из которых имеет гауссову форму, стр.11. При помощи магнитов траектория движения частиц изменяется. «Глубина плоскости», стр. 12. Искомая кривая функция, стр. 36. Распад ядер, создаваемых при взаимодействии протонов, стр.45. Материалом внешнего тела принято считать вакуум, стр. 47. Параллельный равномерный пучок, стр.69.

Примеры подобных некорректных утверждений приведены, чтобы обратить внимание соискателя на необходимость более тщательной работы с текстом в своих будущих публикациях.

Можно поспорить с заявленной целью работы (Цель данной работы состоит в изучении существующих методов формирования дозовых полей, определение оптимальной системы формирования для комплекса ПЛТ на базе линейного ускорителя протонов Института ядерных исследований Российской академии наук, а также изучение возможностей повышения качества лечения), в части того, что соискатель будет изучать, или изучил, возможность повышения качества лечения. У И.А. Яковлева специальность другая, и в соответствии с этой специальностью он, видимо, собирался изучать возможность снижения дозовой нагрузки на здоровые ткани. Ради справедливости следует заметить, что и оппонент, выступая в роли медицинского физика, часто ловит себя на том, что пытается говорить о протонной терапии, а не об оборудовании, с помощью которого ПЛТ реализуется.

Соискатель явно переоценил силу своей работы, когда сказал, что «Потенциальным способом привлечения финансирования для создания новых центров и дальнейшего развития метода протонной лучевой терапии (ПЛТ) может быть повышение качества подведения терапевтического пучка таким образом, чтобы формируемое поле распределения высокой дозы максимально соответствовало облучаемому объему, т.е. повышение конформности облучения». Как было бы хорошо, если бы путем получения результатов диссертационной работы, пусть и отличных, можно было бы добиться финансирования для создания центров ПЛТ.

Однако, указанные недостатки носят скорее назидательный характер и не снижают ценности полученных результатов.

Автореферат правильно отражает содержание диссертации.

В заключение скажем, что диссертационная работа выполнена на высоком научном уровне, представляет собой законченную научно-квалификационную работу и удовлетворяет всем критериям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Яковлев Иван Андреевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 01.04.01 – «Приборы и методы экспериментальной физики».

05.12.2018

Официальный оппонент:  
Доктор технических наук,  
Директор научно-технического центра АО Московский радиотехнический институт РАН

Кленов Геннадий Иванович

Адрес: 117519, Москва, Варшавское шоссе, д. 132,  
Тел.: (495) 315-31-11, (495) 315-31-18 или (495) 315-29-50  
Факс: (495) 314-10-53. E-mail: mrti@mrtiran.ru

Подпись Кленова Г.И. удостоверяю  
Ученый секретарь АО Московский  
Радиотехнический институт РАН  
Доктор медицинских наук

Пан Елизавета Ге Римовна

## **Кленов Геннадий Иванович**

Доктор технических наук по специальности 01.04.20 «Физика пучков заряженных частиц и ускорительная техника».

Основные публикации оппонента по теме диссертации за последние 5 лет

1. Кленов Г.И., Хорошков В.С., Черных А.Н., Ускорители для протонной лучевой терапии, Медицинская физика, 2014, № 1 (61), С. 5-17.
2. Клёнов Г.И., Козлов Ю.Ф., Хорошков В.С., Шестьдесят лет протонной лучевой терапии: результаты, проблемы и тенденции, Медицинская физика, 2015, № 1 (65), С. 86-90.
3. Кленов Г.И., Черных А.Н., Стенд для протонной онкоофтальмологии, Медицинская физика. 2016. № 2 (70). С. 18-24.
4. Беляйкин Е.В., Клёнов Г.И., Курашвили Ю.Б., Хорошков В.С., Костылев Д.В., Выбор типа ускорителя и метода облучения для протонной лучевой терапии в педиатрии, Медицинская физика, 2016, № 2 (70), С. 74-81.
5. Хорошков В.С., Клёнов Г.И., Протонная лучевая терапия в 21 веке В сборнике: Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии материалы Международной конференции. под редакцией Е.Л. Глориозова, 2016, С. 47-56.
6. Кленов Г.И., Хорошков В.С., Адронная лучевая терапия: история, статус, перспективы, Успехи физических наук, 2016, Т. 186.