

## **ОТЗЫВ официального оппонента**

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

Диссертация Яковлева И.А. посвящена совершенствованию методов формирования дозы в протонной лучевой терапии (ПЛТ), разработке математических моделей и программ для расчета геометрии элементов формирования глубинной кривой энерговыведения.

Современные методы лечения онкологических заболеваний опираются на достижения в области физики, химии и инженерных технологий. Лечение предполагает применение различных схем, использующих один или несколько методов: хирургия, химиотерапия и лучевая терапия. Одним из перспективных направлений лучевой терапии является терапия пучками протонов. Существование ограниченного числа центров протонной лучевой терапии связано с дороговизной установок, а также с конкуренцией в лице высокотехнологичных методов, использующих пучки  $\gamma$ -излучения в широком диапазоне энергий. Потенциальным способом привлечения финансирования для создания новых центров и дальнейшего развития метода ПЛТ может быть повышение качества облучения таким образом, чтобы формируемое поле распределения высокой дозы максимально соответствовало облучаемому объему.

Актуальность данной работы определена необходимостью повышения конкурентоспособности и качества ПЛТ. Основным надежным расчетным методом для контроля качества систем формирования терапевтических пучков является метод Монте-Карло. Тем не менее, данный способ требует значительного времени расчета и позволяет лишь проверить распределение дозы, получаемого в результате прохождения пучка через заранее спроектированную конструкцию системы. Для ускорения расчетов необходимы программы, использующие аналитические средства расчета элементов ПЛТ с возможностью дальнейшей быстрой проверки и коррекции параметров установки. Одним из подходов к формированию подведенной дозы в протонной терапии является так называемый «пассивный метод формирования», предполагающий использование устройств рассеяния и изменения энергетического спектра широких фиксированных пучков протонов. По сравнению со сканированием узким пучком протонов, этот метод, в частности, менее чувствителен к физиологическим движениям облучаемого органа. Однако, данный метод имеет проблему, связанную с повышением дозы в области, расположенной перед мишенью. Модернизация элементов системы формирования, рассмотренная в диссертации, может

позволить избавиться от этого недостатка, тем самым повысив качество проводимого лечения.

Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, заключения, списка сокращений, списка публикаций автора и списка литературы.

Во введении сформулированы актуальность и цели работы, основные результаты и научная новизна, основные положения выносимые на защиту, личный вклад диссертанта.

В первой главе приведен краткий обзор истории развития протонной лучевой терапии, изложено физическое и биологическое обоснования метода, определяются основные виды взаимодействий, которые следует учитывать в расчетах. Представлены методы облучения пациентов: активное сканирование тонким «карандашным» пучком и пассивное формирование широкого пучка.

Во второй главе приводится обоснование выбора конфигурации устройств формирования дозы установки Комплекса протонной терапии ИЯИ РАН. Ключевым и элементом системы формирования дозы является гребенчатый фильтр (ГФ). Диссертантом, для расчета конструкций ГФ, разработана программа FilterCalculus, работа которой построена на проведении предварительного аналитического расчета, проверяемого методом численного моделирования Монте-Карло. Программа сравнивает ожидаемый и моделируемый результаты глубинных кривых распределений дозы и предлагает варианты возможной коррекции конструкции ГФ.

Третья глава диссертации посвящена разработке модифицированной конструкции ГФ, классический вариант которой испытывает сложности при включении в систему формирования болюсов и фильтров – элементов, отвечающих за образования дистальной с проксимальной областей модифицированного пика Брэгга (МПБ). В этом случае, из-за повторения контуров компенсатора, как в области дистального, так и проксимального краев МПБ может происходить переоблучение отдельных областей, расположенных перед мишенью. Для того чтобы избежать указанной проблемы предложено дополнить конструкцию фильтра набором пластин, изготовленных из тяжелого материала-поглотителя. Диссертантом представлено устройство, названное «композитным гребенчатым фильтром» (КГФ), призванное повысить конформность подведения дозы при сохранении однородности дозы в объеме мишени. Для упрощения расчета конструкций КГФ предложена модель, согласно которой пучок, падающий на фильтр, разбивается на множество малых пучков, соответствующих размерам и расположению ступеней элементов. Сравнение расчетов модели и численного моделирования показало хорошее совпадение в области высокой дозы.

Четвертая глава посвящена внедрению и экспериментальной проверке результатов расчетов с использованием системы формирования терапевтического пучка в КПТ ИЯИ

РАН. В диссертационной работе приводится описание двух экспериментов: задача первого состояла в отработке методики настройки системы под выходящий из ионопровода пучок, а также экспериментальной проверке расчетов конструкций ГФ программой FilterCalculus. В рамках первого эксперимента получен ряд глубинных дозных кривых для разработанных гребенчатых фильтров. Результаты измерений поглощенной дозы для ряда ГФ показали хорошее совпадение глубинных кривых в области плато МПБ. Однако часть измерений показала отклонение от расчетов в виде завала глубинного распределения дозы в области дистального края. Для коррекции расхождения, в рамках второго эксперимента, было спроектировано и сконструировано устройство поворота ГФ с дистанционным управлением. В результате калибровки положения ГФ удалось выровнять плато МПБ.

Диссертация написана грамотным квалифицированным языком, выстроена логика в подаче материала, выводы делаются в конце каждой главы диссертации.

Полученные в рамках диссертационной работы результаты имеют как научную новизну, так и практическую ценность. Так, предложенная программа расчета гребенчатых фильтров может использоваться при конструировании центров протонной и ионной терапии, использующих пассивное формирование пучка, а новое устройство для формирования глубинного распределения дозы может позволить повысить качество проводимых сеансов лечения за счет повышения конформности облучения.

В качестве недостатков, на которые можно указать, выделил бы следующие:

1. В тексте диссертации встречаются немногочисленные досадные опечатки (стр. 4, 32, 77 и др.).
2. В первой главе не приводится сравнение методики протонной лучевой терапии с ионной лучевой терапией.
3. В диссертации не приводится сравнение параметров разработанных ГФ с спиральными гребенчатыми фильтрами, разработанными в ИТЭФ, кроме того отсутствуют ссылки на публикации, по теме протонной лучевой терапии, выполненные отделом медицинской физики ИТЭФ.
4. Несмотря на соответствие содержания диссертации специальности физико-математических наук “Приборы и методы экспериментальной физики” формулировка положений выносимых на защиту больше соответствует техническому направлению специальности (разработка программ, устройств, элементов экспериментальной установки).
5. В диссертации приводится подробное описание разработанных и созданных гребенчатых фильтров, но не приводятся их фотографии.

6. Не проводится сравнение разработанной программы для расчета конструкции ГФ с существующими мировыми аналогами.
7. В главе 4 при представлении данных экспериментального измерения дозного поля, полученного с помощью разработанного ГФ, отсутствуют графики поперечного профиля дозы, что не дает в полной мере оценить качество сформированного дозного поля.

Указанные недостатки не снижают общую ценность диссертационной работы.

Результаты диссертационной работы опубликованы в статьях в рецензируемых научных журналах, три из которых входят в перечень ВАК. Основные результаты работы представлены на российских, международных конференциях и опубликованы в их трудах. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Можно констатировать, что представленная 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».

06.12.2018

Официальный оппонент:

Кандидат физико-математических наук

Начальник лаборатории «физики высокой плотности энергии в веществе при воздействии интенсивных ионных пучков», Федеральное государственное бюджетное учреждение «Институт теоретической и экспериментальной физики имени А.И.Алиханова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт».

\_\_\_\_\_ Канцырев А.В.

Адрес: 117218, г. Москва, ул. Большая Черемушкинская, д.25, e-mail: kantsyrev@itep.ru

Подпись заверяю,

Ученый секретарь

НИЦ «Курчатовский институт» - ИТЭФ

кандидат физ.-мат. наук

\_\_\_\_\_ Васильев В.В.

**Канцырев Алексей Викторович**

Кандидат физико-математических наук по специальности 01.04.01 – Приборы и методы экспериментальной физики

Список основных публикаций по теме диссертации за последние 5 лет:

1. A.V. Kantsyrev, A.V. Skoblyakov, A.V. Bogdanov et al, Monte-Carlo Geant4 numerical simulation of experiments at 247-MeV proton microscope, *Journal of Physics: Conference Series*, 2018, Vol. 946, I.1, 012019, pp. 1-7, DOI:10.1088/1742-6596/946/1/012019
2. V.B. Mintsev, ..., A.A. Golubev, A.V. Kantsyrev, A.V. Skobliakov, A.V. Bogdanov et al, High-explosive generators of dense low-temperature plasma for proton radiography, *Contributions to Plasma Physics*, 2018, Vol.58, I.2-3, pp. 93-98, DOI:10.1002/ctpp.201700141
3. Д.С. Колесников, А.В. Канцырев, А.А. Голубев, Методика восстановления объемной плотности динамических объектов в протонно-радиографических экспериментах, *Ядерная Физика и Инжиниринг*, 2017, том. 8, номер 2, стр. 194-199, DOI: 10.1134/S2079562917020129
4. А.В. Скобляков, А.В. Канцырев, Богданов А.В., Голубев А.А., Зубарева А.Н., Шилкин Н.С., Уткин А.В., Минцев В.Б., Численное моделирование протонно-радиографической установки в среде Geant4, *Ядерная Физика и Инжиниринг*, 2017, том. 8, номер 2, стр. 215-220, DOI: 10.1134/S2079562917020233
5. A. V. Kantsyrev, Vl. S. Skachkov, V. A. Panyushkin, A. A. Golubev, et al., Quadrupole Lenses on the Basis of Permanent Magnets for a PRIOR Proton Microscope Prototype, *Instruments and Experimental Techniques*, 2016, Vol. 59, No. 5, pp. 712–723, DOI: 10.1134/S0020441216040072
6. V. Mintsev, V. Kim, I. Lomonosov, D. Nikolaev, A. Ostriak, N. Shilkin, A. Shutov, V. Ternovoi, D. Yuriev, V. Fortov, A. Golubev, A. Kantsyrev, D. Varentsov, D.H.H. Hoffmann, Non-Ideal Plasma and Early Experiments at FAIR: HIHEX - Heavy Ion Heating and Expansion, *Contributions to Plasma Physics*, 2016, Vol. 56, I.3-4, pp. 281-285, DOI 10.1002/ctpp.201500105
7. D. Varentsov, O. Antonov, A. Bakhmutova, C. W. Barnes, A. Bogdanov, C. R. Danly, S. Efimov, M. Endres, A. Fertman, A. A. Golubev, D. H. H. Hoffmann, B. Ionita, A. Kantsyrev, et al., Commissioning of the PRIOR proton microscope, *Review of Scientific Instruments*, 2016, Vol.87, I.2, pp. 023303/1–023303/8, DOI: 10.1063/1.4941685
8. A.V. Kantsyrev, A.A. Golubev, A.A. Bogdanov et al., TWAC-ITEP Proton Microscopy Facility, *Instruments and Experimental Techniques*, 2014, Vol. 57, No. 1, pp. 1–10, DOI:10.1134/S0020441214010151
9. A.A. Drozdovsky, A.V. Bogdanov, R.O. Gavrilin, A.A. Golubev, S.A. Drozdovsky, A.V. Kantsyrev, et al., An Electronic gun for physical researches, *Physics of Particles and Nuclei Letters*, 2014, Vol. 11, I. 5, pp. 577-580, DOI: 10.1134/S1547477114050124
10. N.V. Markov, A.V. Bakhmutova, A.A. Golubev, A.V. Kantsyrev, et al., A Procedure for determining the absorbed dose in a substance exposed to pulsed heavy ion beams, *Instruments and Experimental Techniques*, 2014, Vol. 57, No. 1, pp. 55–61, DOI: 10.1134/S0020441214010084
11. D. Varentsov, A. Bogdanov, V.S. Demidov, A.A. Golubev, A. Kantsyrev, et al., First biological images with high-energy proton microscopy, *European Journal of Medical Physics (Physica Medica)* Vol.29, 2013, pp. 208-213, DOI: 10.1016/j.ejmp.2012.03.002