

# **РЕЦЕНЗИЯ**

**на дисертационен труд**

**за придобиване на образователната и научна степен „доктор”**

**в професионално направление 4.1. Физически науки,**

**по процедура за защита във Физически факултет**

**на Софийски университет „Св. Климент Охридски“**

Рецензията е изготвена от проф. д-р Жения Начкова Василева, в качеството ѝ на член на научното жури, съгласно Заповед № РД 38-53/26.01.2024 г. на Ректора на Софийския университет „Св. Климент Охридски“.

**Тема на дисертационния труд: МЕТОДИ ЗА ДОЗИМЕТРИЧНА ОЦЕНКА, ОПТИМИЗИРАНЕ И КОНТРОЛ НА ЛЪЧЕТЕРАПЕВТИЧНИТЕ ПЛАНОВЕ**

**Автор на дисертационния труд: ДИМИТЪР РОСЕЛОВ ПЕНЕВ**

**Научен ръководител: проф. дфзн. Добромир Пресиянов**

**Научен консултант: д-р Павел Ставрев**

## **I. ОБЩО ОПИСАНИЕ НА ПРЕДСТАВЕНИТЕ МАТЕРИАЛИ**

### **1. Данни за представените документи**

Кандидатът Димитър Пенев е представил дисертационен труд, автореферат на български и на английски език, както и авторска справка за приносния характер на трудовете със сравнителна таблица по изискванията на Правилник за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ. Представени са още автобиография, копие от диплома за образователно-квалификационна степен „Магистър“ с професионална квалификация „Магистър по медицинска физика“ от СУ, декларация за авторство и копия от основните публикации по дисертационния труд.

Представените от кандидата документи по защитата съответстват на изискванията на ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ „Св. Климент Охридски“.

### **2. Данни за кандидата**

Димитър Пенев е бакалавър по медицинска физика от 2016 г. и магистър по медицинска физика от 2018 г. от Софийския Университет „Св. Климент Охридски“, а през 2019 г. е зачислен за докторант към катедра „Атомна физика“ на СУ по професионално направление Физически науки, докторска програма „Ядрена физика“.

От 2017 до 2018 г. е работил като физик към лаборатория „Радиационна защита при медицинско облъчване“ в Националния център по радиобиология и радиационна защита, а от 2018 г. и по настоящем работи като медицински физик в Лабораторията по клинична дозиметрия и лъчезащита към Клиниката по лъчелечение на Университетската специализирана болница за активно лечение по онкология (УСБАЛО), София. Кандидатът продължава професионалното си развитие чрез тематични курсове в България и в чужбина, включително курс по планиране на лъчелечението и свързаните с това дейности.

Кандидатът води лекции и упражнения по курса „Клинична дозиметрия“ за магистри по специалността „Медицинска физика“ към Физическия факултет на СУ, както и лекции на английски език по курса “Планиране на лъчелечението” за магистри по специалност „Медицинска физика“ по проект МОДЕРН-А.

Научните интереси на Димитър Пенев в областта на радиобиологичното моделиране започват още от студентските му години, като по тази тема е и магистърската му дипломна работа, защитена с отличие през 2018 г.

### **3. Обща характеристика на научните постижения на кандидата**

Дисертационния труд е посветен на много актуалната тема за интегрирането на радиобиологичните знания за повишаване на ефективността на лъчелечението – метод, базиран на унищожаването или намаляването растежа на тумора чрез облъчване с високи дози йонизиращо лъчение от различен вид и енергия. Съвременното лъчелечение е една от най-бързо развиващите се и най-технологичните медицински специалности, използващи радиоактивни източници, рентгенови тръби и ускорители на електрони, протони и други тежки ядра, както и многообразие от съпътстващи методи и апаратура за образна диагностика, компютърни системи за терапевтично планиране и дозиметрична апаратура. Това определя и интердисциплинарния характер на лъчелечението, в което медицинският физик има съществена роля. Развитието на технологиите и методите за лъчелечение е насочено към подобряване на точността на реализиране на дозата в тумора, при максимално запазване на околните здрави тъкани. За целта се развиват и прилагат многообразие от техники за перкутанно облъчване и брахитерапия, които се избират според характеристиките на пациента и на тумора. Дисертационният труд обсъжда съвременните техники конформно, модулирано по интензитет (IMRT, VMAT) лъчелечение, както и различни подходи за фракционирание на

дозата – конвенционално с голям брой фракции с доза на фракция между 1.5 до 4 Gy, и стереотактично или радиохирургия (SRS и SBRT), с малко на брой фракции с доза на фракция от 6 до 30 Gy (хипофракционирание). Целта е повишаване на ефективността на резултата от лъчелечението – висока вероятност за локален контрол на тумора и увеличаване на вероятността за излекуване или облекчаване на състоянието на пациента, при същевременно намаляване на риска за нежелани усложнения при нормалните тъкани и други странични ефекти. Дори малки отклонения на получената при облъчването доза от оптималната, основана на доказателства, предписана доза, могат да компрометират клиничния резултат. Всичко това определя важността на изследванията на кандидата и приносите на дисертационния труд.

Дисертационният труд представя резултатите от усилията за оптимизиране на плана за лъчелечение и повишаване на ефективността на резултата от перкутанното лъчелечение с високоенергийно фотонно лъчение от линеен ускорител, чрез прилагането на радиобиологични модели за оценка на вероятността за туморен контрол (TCP) и интегрирането им в терапевтичния план. Според мен, така би могла да бъде дефинирана целта на дисертационния труд, а целите, формулирани в края на първа глава от дисертацията, са по-скоро задачите за постигането на тази цел.

Като своя първа цел (задача) кандидатът дефинира проследяването на напредъка на радиобиологичните модели за оценка на TCP и вероятността за увреждане на нормалните тъкани (NTCP). Това по същество е проучване на състоянието на проблема и обзор на научната литература, което не може да е цел на дисертацията, а задължително условие, на базата на което се формулират целта и задачите. Първата цел (задача) би могла да се прецизира, за да съответства на извършената работа и отчетена като принос, а именно – създаване на компютърни модели на базата на теоретични модели за TCP и верифицирането им чрез сравняване на резултатите от прилагането им с публикуваните експериментални данни. Другите три цели (задачи), формулирани от кандидата, са изпълнени и правилно отчетени като приноси: изследвано и оценено е влиянието на хипоксията върху TCP при хипофракционирано лъчелечение и е потвърдено, че туморният контрол зависи най-вече от гибелта на най-лъчерезистентните туморни клетки в клетъчния конгломерат; изследвано е влиянието на различните интервали между облъчванията върху вероятността за туморен контрол и е изследвано влиянието на неопределеността на дозата в тумора върху вероятността за туморен контрол.

Резултатите от работата по дисертацията са публикувани в три значими оригинални научни публикации в списанията *Physics in Medicine & Biology* (2018 г.), *Medical Physics* (2021 г.) и *The European Physics Journal Special Topics* (2023 г.), в две от които кандидатът е съавтор, а в едната е водещ автор. Резултатите са представени и на научни форуми, като две разширени

резюмета от докладите са публикувани в списание *Physica Medica* и две – в *Radiotherapy and Oncology*.

Авторефератът представя добре основните части от дисертационния труд, с акцент върху изпълнението на задачите и приносите.

#### **4. Анализ на съдържанието на дисертационния труд и на научните и научно-приложните постижения на кандидата**

Дисертационният труд е структуриран в десет глави и е представен в общо 102 страници, 27 фигури, три таблици и четири приложения. Използвани са 130 литературни източници, които са умело цитирани в литературния обзор и в анализа на собствените резултати. Този списък включва и трите научни публикации, които са представени в глава 8 с научните приноси и публикации във връзка с дисертационния труд и не би трябвало да присъстват в списъка с литературни източници.

Структурата на труда е нетрадиционна, което донякъде затруднява разграничаването на работата, извършена от докторанта, от обзора на литературата по обсъжданите въпроси. Първите три глави по същество са обзор по темата. В тях кратко, но ясно, са разгледани целите и методите за лъчелечение, видовете лъчелечение и техниките за дозиметрично планиране. Дефинирани са различните методи за фракциониране – конвенционално лъчелечение и стереотактично (радиохирургия), които са обект на изследване и сравнение в дисертацията по отношение на вероятността за туморен отговор. Втора глава представя целта и съдържанието на процедурите по калибриране на уредбите за лъчелечение и осигуряването на качеството на всички етапи от лъчелечението, с акцент върху дозиметричното планиране и критериите за проверка на точността на реализираното разпределение на дозата в сравнение с планираното, което също е изследвано в дисертацията. В трета глава са въведени основните понятия, свързани с процесите, протичащи в тумора и туморната динамика и използваните радиобиологични модели за оценка на резултата от лъчелечението. Четенето на дисертацията щеше да е улеснено, ако тези три части бяха обединени и по-ясно отделени от методите, използвани за постигане на целта и задачите на дисертацията, и резултатите от тяхното изпълнение.

От четвърта глава започва представянето на работата, извършена от кандидата, като отделните етапи от нея са представени последователно в следващи четири глави от дисертационния труд (от четвърта до седма).

Четвърта глава е ключова за дисертационния труд, тъй като в нея са представени съществуващите теоретични радиобиологични TSP модели и са обсъдени биологичните и геометричните параметри, влияещи на кривата доза-отговор. Съществен част в тази глава е

представянето на резултатите от радиобиологичното моделиране, направено от кандидата с помощта на разработени от него Монте Карло кодове, както и тяхното валидиране. За целта е направено сравнение с резултатите от аналитичните пресмятания по теоретичните модели и с публикуваните експериментални данни от *in vivo* изследванията на Fischer et al. с лабораторни мишки, облъчени със седем различни режима на фракциониране, и от *in vitro* експеримента на Tarnawski et al. с мега колонии от два вида клетки, облъчени с три режима на фракциониране на дозата. Въпреки подробната дискусия на резултатите в текста, в края на главата липсват обобщени изводи по тази задача.

В кратката пета глава, представена на три страници, е изследвана клетъчната лъчечувствителност на хетерогенен тумор, съставен от две субпопулации от клетки – хипоксични (лъчезистентни) и оксигенирани (лъчечувствителни), чрез два метода – псевдо-експериментални криви на клетъчна преживяемост и TCP. Направено е заключението, че вероятността за туморен контрол при облъчването на хетерогенен тумор зависи изцяло от неговата хипоксична субпопулация клетки, дори и тя да е най-малобройната.

В шеста глава е изследвано влиянието на схемата на облъчване върху вероятността за туморен контрол, като са приложени два теоретични модела, отчитащи реоксигенацията на туморните клетки – моделът Zaider-Minerbo-Stavreva (ZMS) и този на Ruggieri-Nahum (RN). Сравнени са различни режима на фракциониране при SBRT, предложени в няколко клинични проучвания и отличаващи се по интервала между фракциите и общото време на облъчването. Показана е приложимостта на разработените компютърни кодове за симулиране на параметрите на радиобиологичния модел и за избора на схемата на облъчване с цел постигане на максимален туморен контрол. Потвърждава се отново, че хипоксичните клетки в тумора определят изхода от лечението по отношение на TCP.

Седма глава изследва и обсъжда влиянието и компонентите на неопределеността на дозата върху вероятността за туморен контрол. С помощта на разработен компютърен код е направено теоретично изследване на TCP с отчитане на процеса на реоксигенация. Разиграни са 10000 варианта, симулиращи нормално разпределение около целевата (истинската) стойност на дозата с отклонения между 1 и 10%, и при различни режими на фракциониране за конвенционално облъчване и радиохирургия (SBRT). Показано е, че за постигането на желан туморен контрол, при хипофракционираното облъчване с високи дози на фракция се изисква по-малка неопределеност на дозата. За целта е необходимо прилагането на по-строги критерии за точност, методи за осигуряване на качеството и верифициране на дозиметричните планове преди тяхното прилагане върху пациента.

## **5. Критични бележки и препоръки**

Представеният дисертационният труд има безспорни научни и научно-приложни приноси. Работата е достатъчна по обем и е базирана на задълбочено познаване на теорията на радиобиологичното действие на фотонното йонизиращо лъчение върху различните видове клетки на тумора и здравите тъкани, както и на факторите, които определят и модифицират това въздействие. Показана е добро познаване на аналитичните модели на вероятността за туморен контрол, които, заедно с моделите на вероятността за увреждане на нормалните тъкани, позволяват обективно да се оптимизират параметрите на облъчване и да се повиши ефективността на лъчелечението. Кандидатът владее и успешно прилага методите за компютърно моделиране по метода Монте Карло, и верифицира разработените кодове чрез сравняване на радиобиологичните модели с публикувани експериментални резултати. Всички симулирани ситуации на облъчване са взети от реални клинични проучвания или от рутинната клинична практика, което увеличава ценността на дисертационния труд. Заложените цели и задачи са изпълнени, приносите правилно формулирани. Не откривам плагиатство в работата.

Забележките ми са основно по структурата и стила на дисертационния труд. Както вече посочих, отсъстват типичните за подобен труд структурни части като литературен обзор, материал и методи, резултати, дискусия и изводи. Отсъствието на обобщени изводи и заключения от изпълнените задачи затруднява оценката на приносите, които трябва да се търсят сред дискусията в текста.

Четенето е затруднено и от изобилието на стилни и граматични грешки, както и терминологични неточности и липса на систематичност в използваните термини на български език. Ще посоча само няколко примера: На стр. 4 се въвежда величината „доза“,  $D$ , вместо правилната величина „погълната доза“. Ненужно на стр. 18 се обсъждат радиационните тегловни фактори за различните видове йонизиращи лъчения, след като тази величина е въведена от Международната комисия за радиологична защита (ICRP) за целите на радиационната защита и най-вече за описание на стохастичните ефекти, които не се обсъждат в дисертационния труд. За целите на радиобиологичното разглеждане в лъчелечението е достатъчно обсъждането на величината относителна биологична ефективност (RBE). На стр. 6 и 7 се говори за „осигуряване на качеството на дозиметричната апаратура“, въпреки че смислово в текста се обсъжда осигуряването на качеството на апаратурата за лъчелечение. На стр. 9 за първи път се използват съкращенията TCP и NTCP, които се въвеждат по-късно в текста. Многократно в текста са използвани термините „убийство на клетката“ или „клетъчно убийство“, вместо по-коректния на български език „унищожаване на клетката“. На стр. 74 се говори за калибровка и дебит на „машината за лъчелечение“, вместо правилните термини „уредба за лъчелечение“ и „дозиметрично калибриране“. На места са използвани русизмите „ответ“ вместо „отговор“ и „разброс“ вместо „разпределение“, както и „рапорува“ (резултат)

вместо „показва“ или „представя“. Не е ясно защо цитатът от Ruggieri et al. на стр. 17 е на английски език.

Посочените неточности не са по съществуващото на научния труд и не променят оценката ми за неговата стойност и научните и научни-приложните му приноси. Препоръчвам на Димитър Петров да продължи изследователската си работа по тази важна за практиката и много актуална тема, като приложи разработените методи и към моделирането на функцията NTCP и оптимизирането на плана за облъчване, отчитайки едновременно параметрите, модифициращи TPC и NTCP. Надявам се, че той ще продължи и своята специализация по клиничната специалност „Медицинска радиологична физика“ с последващо придобиване на квалификацията „Експерт по медицинска физика“, които са предпоставка за самостоятелна клинична работа и за пълноценното му включване в обучението на специализанти по специалността.

## **6. Заключение**

След като се запознах с представените дисертационен труд, автореферат и другите материали, и въз основа на направения анализ на тяхната значимост и съдържащи се в тях научни и научно-приложни приноси, **потвърждавам**, че научните постижения отговарят на изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за приложението му, както и Правилника на СУ „Св. Климент Охридски“ за придобиване на образователната и научна степен „доктор“. Кандидатът удовлетворява минималните национални изисквания в професионалното направление и не е установено плагиатство в представените по конкурса дисертационен труд, автореферат и научни трудове.

Давам своята **положителна** оценка на дисертационния труд.

## **II. ОБЩО ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

**Въз основа на гореизложеното, препоръчвам на научното жури да присъди образователната и научна степен „доктор“ в професионално направление 4.1. Физически науки на Димитър Росенов Пенев.**

18 април 2024 г.

Изготвил рецензията:



проф. д-р Жения Василева