

СТАНОВИЩЕ

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 (ФзФ)

на Софийски университет „Св. Климент Охридски“ (СУ)

Становището е изготвено от: проф. д-р инж. Кристина Станимирова Близнакова, Медицински Университет -Варна, в качеството му на член на научното жури съгласно Заповед № РД 38-53/26.01.2024. г. на Ректора на Софийския университет.

Тема на дисертационния труд: “Методи за дозиметрична оценка, оптимизиране и контрол на лъчетерапевтичните планове”

Автор на дисертационния труд: Димитър Росенов Пенев

I. Общо описание на представените материали

1. Данни за представените документи

Кандидатът Димитър Росенов Пенев е представил дисертационен труд на тема “*Методи за дозиметрична оценка, оптимизиране и контрол на лъчетерапевтичните планове*” и Автореферат, а така също и задължителните таблици за Физически ф-т от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ „Св. Климент Охридски“ (ПУРПНСЗАДСУ). Кандидатът събира 50 точки по група показатели А и 70 точки по група показатели Г, съгласно правилника на Физическия факултет. Допълнително, се отчитат 2 точки от показател *Доп. Из. ФзФ 25*, 1 точка от публикации по показател *Доп. Из. ФзФ 27* (принос на кандидата) и 4 точки от участие в конференции по показател *Доп. Из. ФзФ 30*, като общият брой на точките достига 127, което е отлично постижение.

Дисертацията на Димитър Пенев се състои от общо 102 страници, включващи глава Въведение, 6 основни глави, глава с научни приноси и публикации, четири приложения с Монте Карло код написан на MATLAB и списък с използваната литература. Структурата на дисертационния труд и свързаните с него постижения съответстват на актуалните стандарти за дисертационна работа. Трудът е добре структуриран, включващ 29 фигури и 3 таблици. Авторефератът е представен на български и английски език и изцяло отразява структурата и съдържанието на дисертационния труд, като акцентира върху най-важните резултати и постижения.

Представените по защитата документи от кандидата 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“ (ПУРПНСЗАДСУ).

2. Данни за кандидата

Димитър Пенев завършва бакалавърска и магистърска програма по медицинска физика в Софийски университет „Св. Климент Охридски“ през 2016 и 2018 съответно. От 2019 година е докторант в докторска програма „Ядрена физика“ към катедра „Атомна физика“ на същия университет. От момента на завършване на магистърската си степен участва в престижни специализирани курсове за подобряване на квалификацията си в областта на лъчелечението.

Димитър Пенев е водещ лектор по дисциплините „Radiation treatment planning“ и „Клинична дозиметрия“ на английски и български език в магистърската специалност „Медицинска физика“ към Физическия факултет на Софийски университет. Професионалният му път включва назначение като физик в НЦРРЗ и понастоящем като медицински физик в Клиниката по лъчелечение на Университетската специализирана болница за активно лечение по онкология (УСБАЛО) в София.

Член е на Българското дружество по биомедицинска физика и инженерство. Той е автор на 5 научни публикации, индексирани в научната база данни Scopus, с h-индекс от 2. Участвал е в 4 научни форума.

3. Обща характеристика на научните постижения на кандидата

Глава 1 Въведение ясно и фокусирано въвежда в целите на лъчелечението, видове и техники за дозиметрично планиране. Ясно са дефинирани и описани четирите цели на дискретизирания турд.

В Глава 2 Дозиметрия и дозиметрични методи и средства в лъчелечението. Осигуряване на качеството, се разглеждат процедурите за дозиметричен контрол, използвани в лечебното заведение, където докторантът работи. В тази глава се обсъждат източниците на грешки, които могат да възникнат при прилагането на лъчетерапия за конкретен пациент. Освен това, се разглежда и важният аспект на проверката за изпълнимост на дозиметричния план, както и критериите, които се използват за определяне на това, кога един план е успешен в тази проверка.

В Глава 3 Основни понятия и връзки се разглеждат фундаментални понятия, свързани с процесите в тумора и туморната динамика, както и различни радиобиологични модели, използвани за оценка на резултатите от лъчелечението. Подробно се разглежда клетъчният отговор при облъчване, като се обсъждат процесите, водещи до увреждане и смърт на клетката.

Описани са основните модели, описващи реакцията на клетката към йонизиращото лъчение, включително Single Hit Model, Multi Hit Model, Single Hit – Multi Target Model, Linear-Quadratic Model, както и еволюцията на моделите през годините с цел по-добро описание на клетъчния отговор на облъчването. В тази глава, Димитър Пенев представя детайлно петте основни биологични фактори, които влияят на лъчелечението. Разглеждат се подробно методите за изчисляване на вероятността за туморен контрол (TCP) и тяхната еволюция във времето, приложими както за популационни, така и за индивидуални модели на TCP.

В Глава 4 Оценка на връзката доза-отговор с помощта на TSP модели, използвайки данни от експерименти с животни са разработени Монте Карло "пълзящи" програмни кодове, които използват данни от експерименти с животни, с цел намиране на различни стойности на радиобиологичните параметри за индивидуални TSP модели. В тази глава се установява взаимовръзката между TSP моделните параметри. Новото откритие е линейността на тази взаимовръзка между радиобиологичните параметри α , β и $\log(N_0)$ в тримерното пространство. Уникален набор от TSP параметри може да бъде определен чрез промяна на режимите на лечение или чрез комбиниране на TSP експерименти и експерименти за клетъчно оцеляване.

Докторантът е разработил Монте Карло код на MATLAB, който симулира процесите, случващи се в тумора по време на лечението, и последващо оценява вероятността за туморен контрол при различни схеми на лечение. Този код е използван за анализ на данни от експерименти на други изследователи, използващи различни фракционни режими на облъчване.

Глава 5 Възможност за оценка на интервала от клетъчни радиосензитивности за клетъчни конгломерати с различна лъчечувствителност изследва клетъчната лъчечувствителност на хетерогенен тумор чрез два метода: псевдо-експериментални криви на клетъчно оцеляване и вероятност за туморен контрол. Изследването отлично демонстрира, че вероятността за туморен контрол при облъчване на тумор, който е хетерогенен по лъчечувствителност, зависи основно от лъчерезистентната компонента на клетките.

Глава 6 Промяна на схемата на облъчване и влияние върху вероятността за туморен контрол е обект на теоретично изследване, свързано с достигането на туморен контрол при различни фракционни режими, при които се прилага еднаква доза на фракция при еднакъв брой фракции, но времето между тях (и общото време на терапията) варира. Изследването е детайлно и включва два модела за TSP оценка, които се различават по начина, по който се моделира туморът. Обсъждат се подробно предимствата на удължения фракционен режим пред конвенционалния, както и условията, при които това предимство е наблюдавано при използването на модела на Zaider-Minerbo-Stavreva.

С модела на Руджери се потвърждава факта, че реоксигенацията на хронично хипоксичните клетки не влияе на туморната регроулация и при изследваните времеви режими на лъчелечение. Тази липса на зависимост е отлично обяснена чрез изчисляване и анализ на вероятността за оцеляване при различните субпопулации от клетки: в оксично състояние, хронично хипоксичната компонента на клетките и тези в акутно хипоксично състояние. Хипотезата, че субпопулацията от хипоксични клетки контролира изхода от лечението във връзка с TSP е отлично потвърдена.

Глава 7 Влияние на неопределеността на дозата върху вероятността за туморен контрол представя теоретично изследване на отклонения в доставената доза от референтната в широки граници - от 1% до 10%. Тези случаи са анализирани при конвенционално облъчване от понеделник до петък и хипофракционирано лъчелечение с висока доза на фракция (SBRT,

SRS). Изследването е отлично организирано, като резултатът демонстрира, че неопределеността в дозата на фракцията играе значителна роля за изхода от лъчелечението, като по-забележимо влияние на неопределеността на дозата се наблюдава при режим на радиохирургия на облъчване. Този извод е важен при планиране на лъчелечение.

Научните публикации, включени в дисертационния труд, са три пълнотекстови статии, публикувани в списания с класификация в квартали Q1 (2 статии) и Q2 (1 статия). Тези публикации са избрани, отчитайки тематиката на дисертационния труд и представят значим принос към научната област. Те значително надвишават минималните национални изисквания (по чл. 26, ал. 2 и 3 на ЗРАСРБ), както и допълнителните изисквания на СУ „Св. Климент Охридски“ за придобиване на образователната и научна степен „доктор“ в съответната научна област и професионално направление. Допълнително, не са установени случаи на плагиатство в представените дисертационен труд и Автореферат, като те възпроизвеждат изцяло оригиналните научни изследвания на докторанта.

4. Характеристика и оценка на преподавателската дейност на кандидата

Димитър Пенев води лекции и упражнения по дисциплината „Клинична дозиметрия“ за магистри специалност „Медицинска физика“, към Физически Факултет, Софийски Университет „Св. Климент Охридски“ Охридски“. Той също така е водещ лектор по курса “Radiation treatment planning” за магистри по специалност "Медицинска физика" на английски език, който се провежда в рамките на проекта МОДЕРН А. Двете дисциплини са тясно свързани с неговата област на експертиза, като това му предоставя възможността да сподели непосредствения си практически опит от работата в клиниката с бъдещите медицински физици.

5. Съдържателен анализ на научните и научно-приложните постижения на кандидата съдържащи се в материалите за участие в конкурса

Димитър Пенев е предоставил 4 нови научни и научно-приложни приноса, които са логични и убедено смятам, че тези приноси са достатъчни за придобиване на ОНС „Доктор“.

Нов научен и научно-приложен принос представлява успешната валидация на TCP модела на Zaider-Minerbo-Stavreva (ZMS), като се отчита клетъчната реоксигенация. За тази цел, данните от експериментите с животни на Fischer et al. са използвани за фитиране с ZMS модела. Този принос е от изключително значение, тъй като представлява основното изискване за използването на всяко научно-математическо моделиране - предварителна успешна валидация с реални експериментални данни.

Нов научен и научно-приложен принос е и оценка на влиянието на хипоксията върху TCP при хипофракционирано лъчелечение, използвайки два различни TCP модела – на Zaider-Minerbo-Stavreva и Ruggeri. Този принос е от изключително значение за практиката и приложенията на фракциите за по-добър изход от лечението.

Друг нов, научен и научно-приложен принос е потвърждението чрез използваните TCP модели, че туморния контрол зависи основно от загиването на най-лъчерезистентните туморни клетки в клетъчния конгломерат. Този принос е от изключително практическо значение при прилагане на различните терапевтични режими с цел по-добър изход от лечението.

Като съществен научен принос е демонстрираната оценка на влиянието на неопределеността на дозата върху вероятността за туморен контрол при различни базово зададени стойности. Приносът има научно-приложен вид като е показано по-силното изразено влияние на неопределеността на дозата при SBRT режимите на облъчване. Установено е, че неопределеността на дозата играе значителна роля в резултата от лечението и че колкото по-малки са фракциите, толкова по-големи дозите, толкова по-голямо е влиянието на неопределеността на дозата на TCP. Приносът е изключително приложим в практиката.

Димитър Пенев е представил 3 публикации в списания с висок импакт фактор като Eur. Phys. J. Spec. Top (Q2), Med. Phys. (Q1), Phys. Med. Biol (Q1). В една от тях, той е водещ автор. Освен това, са отчетени 4 независими цитата. Статията, в която Димитър Пенев е водещ автор е успешно цитирана от Alexander Jaksic (<https://doi.org/10.1140/epjs/s11734-023-00907-4>) като в нея е отделено достатъчно място за резултатите от теоретичното изследване свързано с изследването на неопределеността на дозата върху вероятността за туморен контрол. Възприемам изследванията, резултатите и приносите като индивидуален труд на докторанта. Освен това, Димитър Пенев е представил 4 доклада на международни конференции.

6. Критични бележки и препоръки

Нямам критични забележки към дисертацията. Някои малки забележки са свързани с форматирането на уравненията, които не са консистентни през цялата дисертация. Някои от фигурите, като например Фигура 2 и 3, имат недостатъчна резолюция. Също така, някои таблици, като Таблица 1, не са подходящо форматирани. Някои фигури не са номерирани, като тези на страница 47, същото важи и за уравненията на страница 48. В допълнение, изрази като „оценката на добротността на фитата“ (стр. 54) би било по-подходящо да се заменят с „оценката на адекватността на модела“. Тези забележки не променят общата оценка за изключителната работа, представена в дисертацията.

7. Лични впечатления за кандидата

Познавам Димитър Пенев от курса „Компютърни симулации и модели в медицинската физика“, който вода към НЦРРЗ. Впечатленията ми от участията му в упражненията, които бяха свързани с Монте Карло техники в образната диагностика и лъчелечението са отлични.

8. 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 и съответния Правилник на СУ „Св. Климент Охридски“ за **придобиване на образователната и научна степен „доктор“**. В частност 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 и изразявам пълната си подкрепа за присъждането на образователната и научна степен „доктор“ на Димитър Пенев.

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

18.04.2024 г.

гр. Варна

Изготвил становището: 

(проф. д-р инж. Кристина Близнакова)