

# РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационен труд

за придобиване на образователната и научна степен „доктор”

в професионално направление 4.1. Физически науки, ДП “Ядрена физика”,

по процедура за защита във Физически факултет (ФзФ)

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

Рецензията е изготвена от доц. д-р Десислава Звездомирова Костова-Лефтерова, МБАЛ „Национална кардиологична болница“, МУ-Плевен, 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 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“](#). Представени са и 6 на брой други документи (справка за научните приноси на дисертационния труд, справка за цитирания на публикациите, списък на публикации и участия в научни форуми, копия от публикации, автобиография на автора, декларация за авторство и копие от диплома за „магистър“), подкрепящи постиженията на кандидата.

Забележка: Предоставената авторска справка за приносния характер на трудовете на Димитър Росенов Пенев, не е реална справка за научните приноси на дисертационния труд, а е сравнителна таблица с препоръчителни изисквания на ФзФ.

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).

Докторската дисертация е написана на 85 страници основна част и общо 102 страници, в които са книгописа от 8 страници, 4 приложения от 8 страници и 1 страница с благодарности. Работата е богато илюстрирана – тя съдържа 27 фигури, някои от които с няколко отделни

части. Броят на таблиците е 3. Списъкът на използваните литературни източници включва 130 заглавия, като те не са подредени съгласно БДС стандарта, а по реда на появяване в текста.

Авторефератът на докторската дисертация на г-н Пенев отговаря на изискванията и отразява точно и пълно нейното съдържание, основните разработки и научно-приложните постижения.

## **2. Данни за кандидата**

Димитър Росенов Пенев завършва Природоматематическа гимназия „Акад. Никола Обрешков“, гр. Разград през 2011 г. През 2016 г., завършва бакалавър по медицинска физика в Софийски Университет „Св. Климент Охридски“, а през 2018 г. - магистър по медицинска физика. От 2019 е докторант към Софийски Университет по професионално направление Физически науки, докторска програма „Ядрена физика“ към катедра „Атомна физика“. Професионалното си развитие стартира през 2017 г. като физик към лаборатория „Радиационна защита при медицинско облъчване“, в Националния център по радиобиология и радиационна защита. От 2018 г. работи като медицински физик в Лаборатория по клинична дозиметрия и лъчезащита към Клиниката по лъчелечение в Университетска специализирана болница за активно лечение по онкология, София. Специализира в три курса свързани с работата му като медицински физик в областта на лъчелечението. Член е на БДБФИ. Научната му професионална дейност и интереси са в областта на радиобиологичното моделиране, тестване на ТСП и NTСП модели и влиянието на неопределеността дозата върху изхода от лечението, както и ефект на различните схеми на облъчване върху вероятността за постигане на туморен контрол.

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

Актуалността на дисертационния труд на Димитър Росенов Пенев е безспорна – методите за дозиметрична оценка, оптимизиране и контрол на лъчетерапевтичните планове са от основно значение за точното реализиране на лъчетерапевтичните планове. Борбата с онкологичните заболявания е едно от предизвикателствата в съвременната медицина. Дозиметрията в лъчелечението и осигуряването на качеството са част от задачите на медицинския физик.

Докторантът не формулира една цел и задачи за нейното постигане, а дефинира 5 различни цели, които аз по-скоро бих определила като задачи за постигане на основната цел. Г-н Пенев проследява напредъка на различните радиобиологични модели използвани за оценка на вероятността за туморен контрол и вероятността за увреждане на нормалната тъкан. Докторантът разглежда в детайли механизмите на увреждане на клетките и тяхното инкорпориране в самите радиобиологични модели. Друга, от така дефинираните цели е свързана с изследване на приложението на радиобиологични модели за оценка на влиянието на хипоксията при хипофракционираното лъчелечение. В дисертационни труд се изследва влиянието на различните

интервали между облъчванията върху вероятността за туморен контрол и влиянието на неопределеността на доставената доза в тумора върху вероятността за туморен контрол.

Поради липса на ясна структура на предложения дисертационен труд, в която да се дефинират на едно място методите и материалите, както и резултати, дискусия и изводи, е изключително трудно в текста ясно да се проследи личния принос на Димитър Пенев. Докторантът слива своите допълнителни разработки и анализи с литературния обзор и актуалните за момента разработки по поставените цели. Изводите не са ясно изведени навсякъде в текста.

Димитър Пенев разглежда теоретично как влияят неопределеностите в доставената доза върху изхода от лъчелечението и вероятността за туморен контрол. В раздел 4.1, г-н Пенев описва разработен код, който използва „пълзящ“ Монте Карло метод, който търси различни стойности на радиобиологичните параметри ( $N_0$  (първоначален брой клетки),  $\alpha$  и  $\beta$  ( $\alpha$  е свързан с двойноверижно разкъсване от една частица, докато  $\beta$  е свързан с разкъсване на двете вериги от две отделни частици)), които да водят до идентични стойности за геометричните  $D_{50}$  и  $\gamma_{50}$  (при зададен толеранс  $\Delta D_{50}$  и  $\Delta \gamma_{50}$ ) (дозата даваща 50% вероятност за компликация и средноквадратично стандартно отклонение по  $50D$  в популацията). Дисертантът стига до заключението, че взаимовръзката между TSP моделните параметри (вероятност за туморен контрол, TSP) е очаквана, но линейността на тази взаимовръзка между  $\alpha$ ,  $\beta$ , и  $\log(N_0)$  в 3D пространството е ново откритие. Подобна линейна зависимост е открита и при популационния модел на Webb и Nahum, където различни двойки на параметрите  $\alpha_{mean}$  и  $\ln(N)$  водят до еднакви стойности на  $D_{50}$ . Уникален набор от TSP параметри може да бъде определен чрез промяна на режимите на лечение, така че да се получат редица TSP криви или чрез комбиниране на TSP експерименти и експерименти за клетъчно оцеляване. Допълнително към анализа е включен и параметър, който отчита репопулацията.

Разработен е втори „пълзящ“ Монте Карло метод [предоставен в Приложение 1], чрез който се търсят в параметричното пространство всички комбинации от параметри, които биха довели до идентични стойности на  $D_{50}$  и  $\gamma_{50}$  и респективно TSP, но за различни стойности на параметъра на репопулация.

В раздел 4.2 и 4.3 се представят анализи на данните на Fischer & Moulder и на данните на Tarnawski et al. За симулиране на процесите случващи се в тумора по време на лечението и последваща оценка на вероятността за туморен контрол при различните схеми на лечение, докторантът предлага Монте Карло код написан на Матлаб и представен в Приложение 2. Г-н Пенев първо моделира процесът на радиационно индуцирана клетъчна смърт, следват процесите на раждане и естествена (нерадиационна) клетъчна смърт, като за всяка клетка оцеляла фракция облъчване от общия курс на лечение – се сравняват с времето между реализираната фракция и следващата такава.

В раздел 5, докторантът проучва клетъчната лъчечувствителност на хетерогенен тумор, чрез използването на два метода – псевдо-експериментални криви на клетъчно оцеляване и

вероятност за туморен контрол. Заключение, до което се достига е, че вероятността за туморен контрол при облъчване на тумор, хетерогенен по лъчечувствителност, зависи изцяло от лъчерезистентната компонента клетки, макар тя да е най-малобройна. Друго заключение е, че туморът може да бъде разгледан като еднокомпонентен по лъчечувствителност – приемайки една ефективна стойност на параметъра,  $\alpha_{eff}$ .

В раздел 6 провежда теоретично изследване свързано с клинични резултати от проучване на Alite et al., в което се докладва постигането на туморен контрол при различни SBRT режими: конвенционален – 1-5 фракции реализирани в последователни дни (събота и неделя – почивка), и удължен – 1-5 фракции реализирани в схема понеделник-сряда-петък (събота и неделя – почивка). В своята статия Alite et al. докладват, че – SBRT терапия в пет фракции, доставена в непоследователни дни, води до по-добър локален контрол и подобна токсичност, в сравнение с облъчването в пет последователни дни, твърдение, което напълно се потвърждава с експерименталните данни на van Putten, Fowler JF et al. и на Fischer et al. [106]. За целта, докторантът използва два TCP модела, в които се отчита реоксигенацията на клетките в хода на лъчелечението.

При първият модел се разглежда фракционирано лъчелечение с произволни времеви интервали между фракциите (формула 45) и отчитане на реоксигенацията на туморните клетки. Предполага се, че реоксигенацията причинява едновременна ресенситизация (промяна на лъчечувствителността) на туморните клетки намиращи се в хипоксично състояние. Достига се до заключението, че по-високите стойности  $\alpha_m$  за дадена стойност на  $\alpha_0$  е в полза на удължените режими спрямо краткия, тъй като по този начин в повечето случаи (зависи от стойността на параметъра  $b$ ) по-краткото време на терапията не е достатъчно лъчечувствителността да достигне своята максимална стойност и по този начин да има пълно предимство от самата ресенситизация. Ниските стойности на  $b$  означават бавна ресенситизация. В същото време удължените режими нямат преимущество при високи стойности на скоростта на репопулация ( $\lambda$ ), но трябва да се има предвид, че високата скорост на репопулация не е много вероятна, когато клетките се намират в хипоксично състояние.

При вторият модел се оценяват различните режими на фракциониране при SBRT техника на облъчване, модел на Ruggieri-Nahum (RN). При този TCP модел туморът се разглежда като конгломерат от клетки с различна лъчечувствителност и съответно разделени в три групи – оксигенирани клетки, акутно хипоксични и хронично хипоксични. Всяка една от тези суб-популации от клетки се характеризира със свои собствени стойности на параметрите определящи тяхната лъчечувствителност,  $\alpha$  и  $\beta$ , участващи в LQ модела на клетъчно убийство. В Приложение 3, г-н Пенев представя разписаните формули за изчисляване на средния брой оцелели оксични клетки, акутно хипоксичните клетки, хронично хипоксичните и хронично хипоксичните, превърнали се в оксични клетки, след  $n$  на брой облъчвания. Изследвано е и влиянието

на субпопулацията от клетки намиращи се в оксично състояние, върху вероятността за туморен контрол. Отново се потвърждава, че субпопулацията от хипоксични клетки (най-резистентните) контролира изхода от лечението по отношение на ТСР.

В раздел 7 се изследва теоретично изследване на влиянието на неопределеността на дозата върху вероятността за туморен контрол. Доставянето на дозата в тумора има неопределеност породена от фактори свързани с апаратурата, като – калибровка на машината за лъчелечение (дебит на машината, профили на полето), позиция на „листата“ на многолистовия колиimator (MLC) във всеки един момент по време на процедурата (важи за техники с модулиране на интензитета – IMRT, VMAT), изчислителните алгоритми на планиращата система. Неопределености свързани с човешкия фактор са правилното очертаване на планирания мишенен обем (PTV) и критичните органи (OAR), движението на тумора и критичните органи по време на облъчването, позицията на масата на машината, имобилизационните средства, правилното напасване на 3D образа получен посредством СВСТ (Cone Beam Computed Tomography) непосредствено преди облъчването, с този от СТ скенера, на който 3D образ е изготвен самият дозиметричен план. Неопределеността, с която са калибрани йонизационните камери, които се използват при измервания свързани с въвеждането в експлоатация на уредбите за лъчелечение, както и при последващите периодични контрол на качеството и калибриране е известна. Докторантът разработва програма написана на Матлаб и представена в Приложение 4, която разглежда случаи на отклонения на доставената доза от референтната (предписаната) в широки граници – от 1% до 10%. Заключение от проучването е, че неопределеността в дозата на фракция е от съществено значение за изхода от лъчелечението (в термини на ТСР). По силно изразено влияние на неопределеността на дозата се наблюдава при SBRT режимите на облъчване (с високи дози на фракция), което налага прилагането на по-строги критерии. Най-големи отклонения в ТСР се наблюдават при стойности на ТСР в граници от 30%-70%, което се дължи на това, че тези стойности на ТСР попадат в най-стръмната част на кривата и дори и малки отклонения в дозата водят до големи промени в стойността на ТСР.

Научните публикации, включени в дисертационния труд напълно отговарят на минималните национални изисквания (по чл. 2б, ал. 2 и 3 на ЗРАСРБ) и на допълнителните изисквания на СУ „Св. Климент Охридски“ за придобиване на образователната и научна степен „доктор“. Две от публикациите са в международни списания попадащи в квантил Q1, а една в квантил Q2. Допълнително, докторантът е участвал с 4 доклада в международни конференции, на които са представени резултатите. Димитър Росенов Пенев, декларира, че представения дисертационен труд на тема: „Методи за дозиметрична оценка, оптимизиране и контрол на лъчетерапевтичните планове“ за придобиване на ОНС „доктор“ по професионално направление 4.1 Физически науки, докторска програма „Ядрена физика“, представлява авторска разработка, а приложените документи са достоверни. Декларира също, че настоящия дисертационен труд не е представян пред други институции за придобиване на ОНС „доктор“.

#### **4. Характеристика и оценка на преподавателската дейност на кандидата**

Преподавателската дейност на Димитър Пенев е свързана с:

- лекции и упражнения по „Клинична дозиметрия“ на магистри специалност „медицинска физика“, към Физически Факултет, Софийски Университет „Св. Климент Охридски“;
- лекции по “Radiation treatment planning” на магистри специалност „медицинска физика на английски език“, към Физически Факултет, Софийски Университет „Св. Климент Охридски“, по проект МОДЕРН-А.

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

Научните и научно-приложни приноси на настоящата дисертация са:

• Успешно фитиране на данните от експеримента с животни на Fischer et al. с модела на ZMS отчитайки клетъчната реоксигенация, като по този начин се верифицира модела.

• Оценка на влиянието на хипоксията върху TCP при хипофракционирано лъчелечение, използвайки два различни TCP модела – TCPZMS и TCPRN.

• Чрез използваните TCP модели се потвърждава, че туморния контрол зависи основно от загиването на най-лъчерезистентните туморни клетки в клетъчния конгломерат.

• Оценка на влиянието на неопределеността на дозата върху вероятността за туморен контрол при различни базово зададени стойности на тази неопределеност.

В хода на изследванията по дисертационния труд са публикувани статии, където докторанта е съавтор в две статии и първи автор в една. Резултатите са представени с 4 доклади на международни конференции:

#### **6. Критични бележки и препоръки**

Като основна критична бележка бих посочила разхвърляната структура на дисертационния труд. Правилното структуриране на дисертацията би улеснило нейното четене и използване: Увод; Литературен обзор, в който ясно да се наблегне на актуалността на проблема; Цел (основната цел) и задачите за нейното постигане; Методи и Материали; Резултати по задачите; Дискусия по задачите и ясно изведени Изводи.

#### **7. Лични впечатления за кандидата**

Не познавам добре Димитър Пенев, за да представя личните си впечатления от него, но проследявайки професионалното му развитие и научните му разработки, виждам в негово лице последователен и старателен млад учен с голям потенциал за допълнителни разработки и проучвания в областта на лъчелечението. Това е първият успешно защитен дисертационен труд от медицински физик в областта на лъчелечението от много години насам, което само по себе си е изключително голямо постижение и приветствам мотивацията на дисертанта за разработката и желанието му да се развива академично в направлението лъчелечение.

## 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.

## 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, ДП “Ядрена физика” на Софийски университет „Св. Климент Охридски“.

17.04.2024 г.

Изготвил рецензията:  .....

(доц. д-р Десислава Костова-Лефтерова)