

СОФИЙСКИ УНИВЕРСИТЕТ „СВ. КЛИМЕНТ ОХРИДСКИ“

ФИЗИЧЕСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА АТОМНА ФИЗИКА



Автореферат

на дисертация за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“

на тема

Методи за дозиметрична оценка, оптимизиране и контрол
на лъчетерапевтичните планове

Димитър Росенов Пенев

Научен ръководител: Проф. дфзн. Добромир Пресиянов

Научен консултант: д-р Павел Ставрев

София

2024 г.

Съдържание

1. Въведение	3
1.1. Цели на дисертацията	4
2. Дозиметрия и дозиметрични методи и средства в лъчелечението. Осигуряване на качеството 4	
3. Основни понятия и връзки	6
3.1. Вероятност за туморен контрол (TCP)	13
4. Оценка на връзката доза-отговор с помощта на TCP модели, използвайки данни от експерименти с животни.....	17
4.1. Анализ на данните на Fischer & Moulder	18
4.2. Анализ на данните на Tarnawski et al.	26
5. Промяна на схемата на облъчване и влияние върху вероятността за туморен контрол	27
6. Влияние на неопределеността на дозата върху вероятността за туморен контрол	39
7. Научни приноси и публикации, във връзка с дисертацията	45
8. Литература.....	47

1. Въведение

Борбата с раковите заболявания представлява все по-голямо предизвикателство на нашето съвремие. Статистиката за 2020 година е 36 451 новозабоболели, като смъртните случаи са 19 460 (53.4%). Като водещи по честота са ракът на простатата (13.7% от диагностицираните), колоректалният карцином (12.8%), рак на белия дроб (11.8%) и рак на гърдата (11.1%) [1]. Високата смъртност е следствие от недиагностицирането или ненавременното диагностициране на раковото заболяване, и/или ненавременното лечение. Лечението от своя страна включва различни методи, които в зависимост от заболяването могат да бъдат и комбинирани помежду си – хирургия (отстраняване на част от тумора или целият тумор), лъчелечение (перкутанно и/или брахитерапия), химиотерапия и имунотерапия. Въпреки, че в България се откриват все повече болници и лъчелечебни центрове през годините, недиагностицираните и нелекувани пациенти имат ниска преживяемост, варираща в зависимост от хистологията и стадия на заболяването. Лъчелечението от своя страна се развива изключително бързо през последните две десетилетия, след навлизането на съвременните линейни ускорители, които се използват за техники на лечение като - модулирано по интензитет лъчелечение (IMRT), обемно модулирано ротационно лъчелечение (VMAT) [2, 3]. През последните няколко години лечението с протони набира скорост като се води по-щадящ метод за критичните органи, намиращи се около облъчваната туморна маса. Това се дължи на „пика на Бряг“ и способността на протоните да отдават енергията си „рязко“ в дълбочина [4] – тоест имаме ниска изходяща доза. Те са особено полезни като метод за лъчелечение на детски онкологични заболявания [5].

Лъчелечението е един от основните методи при лечение на онкологични и някои неонкологични заболявания използвайки способността на йонизиращите частици да отдават своята енергия в пациента.

Видовете лъчелечение се разделят на:

- Перкутанно лъчелечение – най-разпространеният вид лъчелечение. Източникът на йонизиращо лъчение се намира извън пациента (per cutem – през кожата). Използват се линейни ускорители на електрони и/или фотони, телегаматерапевтична уредба

(източник ^{60}Co), уредба за повърхността/дълбока рентгенова терапия, уредби за протонна терапия.

- Брахитерапия – лечението включва поставяне на радиоактивен източник в естествените човешки кухини в близост до тумора (интракавитарна), интерстициална – източник временно или перманентно въведен в тумора, контактна – източникът се поставя на повърхността на кожата и метаболитна брахитерапия - радионуклидът се инжектира в кръвоносната система и се натрупва в тумора.

Настоящият дисертационен труд се съсредоточава върху перкутанното лъчелечение с фотони.

1.1. Цели на дисертацията

Целите на дисертационния труд са:

- Да се проследи напредъкът на радиобиологичните модели използвани за оценка на вероятността за туморен контрол и вероятността за увреждане на нормалната тъкан. Да се разгледат механизмите на увреждане на клетките и тяхното инкорпориране в самите модели.
- Да се изследва приложението на радиобиологични модели за оценка на влиянието на хипоксията при хипофракционираното лъчелечение.
- Да се изследва влиянието на различните интервали между облъчванията върху вероятността за туморен контрол.
- Да се изследва влиянието на неопределеността на доставената доза в тумора върху вероятността за туморен контрол.

2. Дозиметрия и дозиметрични методи и средства в лъчелечението. **Осигуряване на качеството**

Дозиметрията в лъчелечението и осигуряването на качеството на дозиметричната апаратура са част от задачите на медицинския физик. Има редица документи [6, 7, 8, 9, 10], които служат на медицинския физик при провеждането на различните тестове, с които се верифицира изправността на апаратурата, както и процедури за нейното калибриране. Тъй като лъчелечението е сложен процес и е съвкупност от различни етапи, през които се минава, то грешки може да настъпят във всеки един от тези етапи, които са: скениране, имобилизиране, контуриране на туморен обем и критични органи, дозиметрично планиране, изпълнение на дозиметричния план, възпроизводимост на облъчването (при фракциониране на терапията). Именно, за да се ограничат потенциалните грешки, се използват различни протоколи за работа, които могат да бъдат на болницата, национални или международни. Отделно е необходимо осигуряване на качеството на дозиметричната апаратура чрез регулярни тестове, чиито толеранси и честота на изпълнение са разписани в Наредба 2 от 5 февруари 2018 [11].

Нуждата от осигуряване на качеството цели постигане на висок туморен контрол и едновременно ниска вероятност за увреждане на нормалната тъкан - тоест облъчването на критичните органи да се сведе до възможния минимум, без да се компрометира лечението и постигането на желаня терапевтичен ефект.

Част от настоящия дисертационен труд е да се оцени как влияят неопределеностите в доставената доза върху вероятността за туморен контрол. Макар и теоретично изследване, то служи да онагледи как влияе тази неопределеност върху изхода от лъчелечението и е разгледано в **Глава 6**. По идея може да се приложи и в практиката, тъй като радиобиологични модели, служещи за оптимизиране (решаване на „обратната“ задача) на дозиметричния план и оценката му, ги има интегрирани в планиращите системи (TPS) на водещи производители като Varian (Eclipse TPS), Electa (Monaco TPS) и др. Също така се измислят нови и надграждат вече съществуващи TCP/NTCP модели от медицински физици работещи в практиката и занимаващи се с научна работа.

Информацията за неопределеността на дозиметричните измервания с йонизационна камера, която се използва рутинно в дозиметрията на високоенергийно фотонно лъчение, е налична [6, 12] и обосновава провеждането на такова изследване използвайки TCP модели, които са разгледани в настоящата дисертация. Използваните йонизационни камери при абсолютната

дозиметрия на високоенергийни фотонни лъчения са с обем между 0.1 cm^3 и 1 cm^3 [2]. Този обем е компромис и баланс между чувствителността, която нараства с увеличаването на обема, и способността за измерване на доза в точка. Те трябва да бъдат „отворени“ камери, за да могат да достигат бързо равновесие с околната среда (температура и атмосферно налягане). Стените на камерата се изработват от графит, който има по-добра стабилност на показанията, от камерите със стени от полиметилметакрилат (PMMA).

3. Основни понятия и връзки

В представения дисертационен труд се разглеждат основни понятия, свързани с процесите протичащи в тумора и туморната динамика, и в следствие използвани различни радиобиологични модели за оценка на изхода от лъчелечението.

Счита се, че структурата на ДНК (дезоксирибонуклеинова киселина), която представлява двойноверижна спирала изградена от монозахариди и фосфатни групи, свързани помежду си с естерни връзки [13], е основната мишена при облъчване с йонизиращи лъчения [14, 15, 16]. Тъй като тази структура е носител на наследствената информация и тя е в основата на способността на клетките да предават своята генетична информация чрез процеса репликация, то нейното увреждане може да доведе до смърт на клетката или настъпване на мутации. В зависимост от броя и мястото на разкъсване на структурата на ДНК, следствие на преминалите йонизиращи частици, имаме едновержно или двувержно разкъсване. Едновержното разкъсване е поправимо [17, 18] и с голяма вероятност клетката продължава да съществува. В частни случаи тя може да не възстанови напълно функциите си и да мутира. Дувержното разкъсване с голяма вероятност води до смърт на клетката. Двете разкъсвания следва да са в близки участъци. Тогава клетката няма механизъм да възстанови нормалните си функции и престава да съществува [19, 20]. Ако двете разкъсванията на двете вериги са достатъчно раздалечени едно от друго, то клетката има механизъм да възстанови отново своите функции [21, 22].

Разкъсването на структурата на ДНК може да се случи по два начина. Първият механизъм е директното преминаване на йонизиращата частица през ДНК веригата и така смъртта / увреждането е пряко индуцирано. Вторият механизъм е непряк – при него йонизиращите частици създават активни форми на кислорода и водата. Пример са: супероксиден анион (O_2^-) водороден перексид (H_2O_2), хидроксилен радикал ($HO\bullet$), хидроксилен йон (OH^-), хидропероксиден радикал, които са химически високо реактивни и атакуват съседни биологично важни молекули, предизвиквайки химични реакции в тях и така ги увреждат [23, 24].

През 1956 година е публикувана от Puck et al. [25] първата крива на клетъчна преживяемост (survival curve \equiv SC) на клетки от бозайници. Това поставя началото на съвременното лъчелечение. Три години по-късно Hewitt et al. [26] публикуват подобно изследване на клетки от бозайници, анализирани *in vivo*. Фракция на оцелелите клетки (SF) представлява относителната част от оцелели клетки N_{surv} , след облъчване на клетъчна колония, с начален брой клетки N_0 , до доза D . Кривата на клетъчна преживяемост е функцията $S = SF(D)$ и показва зависимостта между фракцията оцелели клетки и погълнатата доза. Тази зависимост се показва графично, като фракцията оцелели клетки се представя на ординатата в логаритмичен мащаб, а дозата по абсцисата – в линеен мащаб. При лъчения с малка линейно-предавана енергия (LET), кривата първоначален наклон, след което следва област с рамо, след което кривата над прагова висока доза, се изправя. При лъчения с висока LET, кривите са почти експоненциални, и на логаритмично-линейната скала са представени с почти права линия. Първите модели, не могат да фитират напълно кривите на клетъчна преживяемост, и по-точно частта над дадена прагова висока доза. Ще разгледаме основни модели, които дават основата на мишенната теория и опитът да се обяснят механизмите на убийство на клетката.

Модели, които описват реакцията на клетката към йонизиращото лъчение са: модел „Единичен удар“ (Single Hit Model), модел „Множество удари“ (Multi Hit Model), модел „Един удар – много мишени“ (Single Hit – Multi Target Model), Линейно-квадратичен модел (Linear-Quadratic Model), Линейно-квадратичен-линеен модел (Linear-Quadratic-Linear Model). Тъй като се счита, че основната мишена в клетката е ДНК, то Douglas Lea [27] дава

началото на така наречената мишенна теория (Target theory), с един от първите модели, който успява да опише радиационно индуцираната смърт на клетката, наречен модел „Единичен удар“.

Ще се съсредоточим върху линейно-квадратичния модел, тъй като е най-широко използван и доказано добре описва радиационно индуцираната смърт на клетките. Именно той е използван във всички изчисления в настоящия дисертационен труд.

През 1972 [28] и 1973 [29], последователно на базата на различни съображения и използвайки като основа изследванията проведени от Lea et al. [27, 30], две групи учени въвеждат линейно-квадратичния модел. Според този модел клетъчното убийство настъпва, тогава когато се случат поне два „фатални“ удара, като тези удари могат да бъдат причинени от една частица поразяваща едновременно двете вериги на ДНК или от две частици, като всяка поразява по една от веригите на ДНК. Тъй като тези два мода на поразяване са независими, то вероятността за оцеляване на клетката се дава с:

$$P_s = P_1 P_2 \quad (1)$$

където P_1 е вероятността за избягване на „смъртоносен“ удар причинен от една частица, а P_2 е вероятността за избягване на „смъртоносен“ удар причинен от две частици.

$$P_s = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (2)$$

където α и β са параметри, определящи лъчечувствителността, и представляват вероятността за смърт на клетката при преминаването на една (α) и две (β) частици.

Kellerer et al. [28] извеждат линейно-квадратичния механизъм на увреждане на клетките на базата на микродозиметрични съображения (влияние на линейно предадената енергия (LET) и относителната биологична ефективност (RBE) към процесите настъпващи в клетката), докато Chadwick et al. [29] извеждат уравнение (2) базирайки се на молекулната теория и на биологичните процеси в клетката.

Последователно ще бъдат разгледани основните биологични фактори, влияещи на лъчелечението. Те са по-известни като 5-те “R” в радиобиологията – лъчечувствителност (Radiosensitivity), репопулация (Repopulation), реоксигенация (Reoxygenation), преразпределение (Redistribution), възстановяване (Repair), и са от ключова роля за фракционирането на лъчелечението и неговата ефективност.

- **Лъчечувствителност:**

Клетките в тялото могат да имат различна лъчечувствителност към различните йонизиращи лъчения. Тя зависи от фактори като вида и енергията на лъчението. При еднакво предадена в живия организъм енергия ($D = d\bar{E} / dm$, [J/kg]), лъченията с различно линейно предаване на енергия (LET – linear energy transfer) предизвикват различен ефект. Въз основа на скоростта, с която енергията се депозира в клетките, различните лъчения биват с ниска линейно-предадена енергия, като фотони и електрони) и с висока линейно-предадена енергия, като протони, неутрони, алфа частици и др. [31]. Основно приложение към настоящия момент имат лъченията с ниска LET, но през последните години все повече навлиза терапията с протони, които са с висока LET и благодарение на тяхната характеристика да отдават рязко своята енергия в края на своя пробег (пик на Bragg). В началото на своя пробег в пациента, при преминаването им през здравите тъкани, протоните имат ниска LET и достигайки тумора те отдават цялата си енергия за много кратък пробег, като пикът на Bragg може да се „настройва“, чрез регулиране на енергията на лъчевия сноп, се регулира и дълбочината, на която ще се отдаде енергията.

За да може да бъдат сравнени въздействията от различните видове лъчения – се въвежда понятието относителна биологична ефективност (RBE – relative biological effectiveness) или съотношението на погълнатата доза от дадено лъчение към погълнатата доза от референтното лъчение, необходимо за получаване на идентичен биологичен ефект. LET зависи от масата (заряда) и скоростта на частицата. По-тежките и бавни частици (алфа частици, неутрони, тежки ядра) имат по-голяма LET. Максималната относителна биологична ефективност на лъчението се наблюдава при $LET \sim 100 \text{ keV}/\mu\text{m}$ [32]. При тази стойност на LET, разстоянието между събитията на йонизация са точно равни на диаметъра на двойната спирала на ДНК. Типични стойности на LET за различните йонизиращи

частици са: за X-лъчи, γ и e^- \rightarrow 0.2-0.5keV/ μ m; за протони \rightarrow 0.5-5 keV/ μ m; за неутрони и алфа частици \rightarrow \sim 100keV/ μ m. По-високи стойности на LET могат да предизвикват по-нагъсто йонизации, но тези допълнителни йонизации не водят до допълнителни двойноверижни разкъсвания, затова и след праговата стойност 100keV/ μ m, с увеличаване на LET \rightarrow RBE намалява.

- **Репопулация:**

Репопулацията представлява свойството на туморните клетки интензивно да пролиферират след облъчване с йонизиращи лъчения. Това им дава възможност също както при нормалните клетки – да увеличат (и възстановят) своя брой, следствие на индуцираната клетъчна смърт от йонизиращото лъчение. В своя статия [33], Н. Rodney Withers описва процесите на репопулация на туморните клетки и това, че скоростта им на делене след започване на лъчелечението се ускорява с до 15-20 пъти за разлика от скоростта им преди започване на лечението. Като причина за това се счита, че факторът отчитащ това, каква част от клетките след процесите на делене умират или не могат да продължат да се делят – наречен cell-loss factor (CLF) – намалява в хода на лъчелечението. Като допълнителна потенциална причина – ускоряването на цикъла на делене поради процесите на реоксигенация в тумора.

Тук ще споменем и обратния процес на репопулацията, а именно естествената клетъчна смърт. Тя се различава от радиационно индуцираната клетъчна смърт и е фактор, който е редно да се отчита при радиобиологичното моделиране и използването на различни TSP модели.

- **Реоксигенация:**

В основата си туморът представлява конгломерат от клетки с различна лъчечувствителност. По правило клетките намиращи се в центъра на тумора са лъчерезистентни поради факта, че при тях липсва добро кръвоснабдяване и липсва достъп до кислород – така наречените хипоксични клетки. Това се дължи на факта, че присъствието на кислород спомага за

индиректното увреждане/убийство на туморните клетки – чрез образуване на активни форми на кислорода. Клетките по периферията от своя страна са богато кръвоснабдени и са с по-добра лъчечувствителност към йонизиращите лъчения – оксигенирани клетки [34, 35]. В хода на лъчелечението и между две поредни облъчвания – туморните клетки могат да преминават от хипоксично в оксигенирано състояние, тъй като при облъчването, с най-голяма вероятност умират лъчечувствителните клетки (тези по периферията) и така се осигурява достъп на кислород до клетките намиращи се в централните части на туморното образуване.

Има различни математични модели разглеждащи динамиката на процеси като реоксигенацията. В проучването на Stavreva et.al. [36] например, клетките в тумора са разделени на две подгрупи – оксигенирани и хипоксични. Авторите се концентрират върху резистентните клетки и тяхната реоксигенация – подход, обоснован от факта, че те са по-трудни за убийство. В други проучвания [37, 38, 39], хипоксичните клетки са разделени на акутно хипоксични и хронично хипоксични и така подгрупите стават три.

Моделите на Stavreva et al. [36] и този на Ruggieri et al. [39] бяха използвани при анализа [40] на резултатите рапортувани в статията на Alite et al. [41], който анализ ще бъде представен в **Глава 5**.

- **Преразпределение:**

Преразпределението на клетките в рамките на цикъла на делене между отделните фракции представлява важен фактор за отговора на тумора към фракционираното лъчелечение [42, 43].

Цикълът на клетъчно делене преминава през 4 фази:

- **G1** – клетките от фаза G0 могат да навлязат в G1. Това е първата фаза от цикъла на клетъчно делене. Клетката започва да расте и да се подготвя за репликация (копиране/дублиране) на ДНК. Тази фаза е с времетраене 3-24 часа. (Gap phase 1).

- **S** – За да може от една матерна клетка да се получат две напълно идентични дъщерни клетки е необходимо копирането на ДНК и това става в тази фаза. Тази фаза е с времетраене 6-8 часа.
- **G2** – по време на тази фаза клетката се подготвя за следващата фаза – на митоза. Тази фаза е с времетраене 3-4 часа.
- **M** – клетката се разделя на две напълно идентични (дъщерни) клетки. Тази фаза е с времетраене около 1 час.

Туморните клетки притежават различна лъчечувствителност в зависимост от това, в коя фаза на клетъчния цикъл се намират по време на облъчването [44, 45, 46, 47, 48]. Клетки намиращи се в късна S фаза обичайно са с най-висока лъчерезистентност, докато клетките във фаза M и фаза G2 са най-лъчечувствителни. Именно тази разлика в лъчечувствителността в различните фази на клетъчния цикъл са в основата на идеята за фракциониране на лъчелечението.

- **Възстановяване:**

Под възстановяване се разбира възстановяването (sub-lethal damage Repair) на сублетални увреждания на ДНК веригата, предизвикани от преминаване на йонизиращи частици. Известно е, че здравите клетки в човешкия организъм имат по-голяма способност (от туморните клетки) да се възстановяват след едноверижни разкъсвания вследствие на преминали йонизиращи частици през структурата на ДНК в клетката [31, 49]. Фракционирането на лъчелечението е показало големи ползи за изхода от лъчелечението [31, 50], тъй като времеви интервал между две последователни облъчвания е времето, в което здравите, но увредени клетки, трябва да претърпят възстановяване. Увреждането вследствие на едноверижните разкъсвания на веригата на ДНК е валидно и за здравите и за туморните клетки. Поради свойството здравите клетки да се възстановят между две облъчвания с по-голяма вероятност от туморните клетки, то ползите от фракционирането са повече от вредите [51, 52]. Ако увреждането на ДНК вследствие на радиацията се поправи, така че да имаме възстановяване на нейните функции, то увреждането се нарича сублетално. Обратно, ако не се възстановят нейните функции, то клетката умира и тогава увреждането се нарича летално. Леталните увреждания от своя страна се разделят на двойноверижни разкъсвания вследствие на една частица разкъсваща едновременно двете вериги на ДНК и

двойноверижни разкъсвания следствие на две независими събития в малък интервал от време dt , когато две частици разкъсват по една от веригите в тесен участък. Именно тези два мода на увреждане участват в LQ модела на клетъчно увреждане с параметрите α и β . Параметърът α е свързан с двойноверижно разкъсване от една частица, докато β е свързан с разкъсване на двете вериги от две отделни частици.

3.1. Вероятност за туморен контрол (ТСР)

Вероятността за туморен контрол за първи път е въведена от Munro et al. [53], като вероятност за нула оцелели туморни клетки, тъй като дори една клетка е достатъчна за възстановяване на тумора.

Първо трябва да разделим ТСР моделите според:

А) условията на облъчване:

- хомогенни ТСР модели – счита се, че целият обем на тумора получава еднаква (предписаната) доза;
- хетерогенни ТСР модели – разпределението на дозата е нееднородно и имаме различни части от тумора получаващи различна доза.

Б) дали се оценява реакцията на:

- индивид – индивидуални ТСР модели;
- популация – популационни ТСР модели.

В началото се използва поасоновата статистика за описването на тези процеси [53, 54, 55], която е граничен случай на биномното разпределение.

При хомогенно облъчване до доза D и съответно вероятност за оцеляване $p_s(D)$, вероятността за оцеляване на i туморни клетки, $i \in [0, N]$ след облъчването, е:

$$P(i, N) = C_N^i p_s^i (1 - p_s)^{N-i} \quad (3)$$

C_N^i – биномен коефициент.

От където за нула оцелели клетки уравнение (3) става:

$$TCP = (1 - p_s)^N \quad (4)$$

Поасоновият модел е приближение на биномното разпределение, при изпълнение на критериите: голяма извадка ($N > 50$) и малка вероятност за събитие ($p_s \ll 1$). В случая броят клетки е голям ($> 10^3$), а вероятността за клетъчно оцеляване p_s трябва да е доста по-малка от единица:

$$TCP = P_0 = e^{-Np_s} = e^{-Np_s} \quad (5)$$

където N е първоначалният брой клетки, p_s е вероятността за клетъчно оцеляване, а Np_s е средният брой оцелели клетки след облъчването.

В този модел може да се инкорпорират параметрите отчитащи репопулацията, λ , и естествената клетъчна смърт, μ , в тумора, чрез решението на: $\frac{dN}{dt} = \lambda N$ и $\frac{dN}{dt} = -\mu N$:

$$N(t) = Ne^{\lambda T}, \quad N(t) = Ne^{-\mu T} \quad (6)$$

$N(t)$ е броят клетки във време t , откъдето уравнение (5) става:

$$TCP = e^{-Np_s e^{\lambda T}} e^{-\mu T} \quad (7)$$

Основен недостатък на Поасоновия модел е липсата на зависимост от времето. Не може да бъде използван за произволни времеви интервали, тъй като в уравнението участва само параметърът T , който е общото време на терапията. Друг недостатък е, че репопулацията, λ , и естествената клетъчна смърт, μ , участват в уравнението като разлика, тоест със своя нетен ефект, което е слабост на модела.

През 2000 Zaider & Minerbo [56] извеждат аналитичен израз за вероятността за туморен контрол, който е приложим за фракционирано лъчелечение с произволни времеви интервали между фракциите:

$$TCP(t) = \left[1 - \frac{(p_s(t)e^{(\lambda-\mu)t})}{(1 + \lambda p_s(t)e^{(\lambda-\mu)t} \int_0^t \frac{dt'}{p_s(t')e^{(\lambda-\mu)t'}})} \right]^N \quad (8)$$

Формула (8) е преработена и представена за случаите на фракционирано лечение с произволни времеви интервали между фракциите в Глава 4.1 (формула 15).

Представените досега в тази глава TCP модели са индивидуални TCP модели валидни при хомогенно облъчване.

За първи път Fischer [57] разглежда случая на хетерогенно облъчване и съответният индивидуален ответ. Туморът се разделя на n на брой туморлети (суб-обеми) с обем V_i - всеки облъчен хомогенно до доза D . Изчислява се TCP за всеки суб-обем и произведението на $TCP_i(V_i)$ дава вероятността за туморен контрол след облъчването на целия обем. Приема се, че събитията са независими, тоест облъчването на даден суб-обем не влияе на останалите [58]. Откъдето уравнението има вида:

$$TCP_{ind} = \prod_{i=1}^n TCP(\rho(r_i)\delta V_i, D(r_i)) \quad (9)$$

където $\rho(r_i)$ е клоногенната плътност, а $\rho(r_i)\delta V_i$ представлява броят клетки в малък обем δV_i около точка r_i и $D(r_i)$ е дозата в тази точка. Счита се също, че параметрите в линейно-квадратичния модел на клетъчно убийство (α и β), както и репопулацията, λ , са константа за целия тумор. Така може да се използват данните от диференциалните хистограми доза-

обем (dDVH) от планиращата система, които показват относителния обем от структурата V_i , облъчен до доза D_i : dDVH= $\{V_i, D_i\}$ и уравнение (9) става:

$$TCP_{ind} = e^{-N_0 \sum_{i=1}^n V_i e^{-\left(\alpha + \frac{\beta D_i}{nf}\right) D_i + \lambda T}} \quad (10)$$

където nf е броят фракции.

След като обобщихме индивидуалните TCP модела, ще разгледаме и популационните такива. Клиничните данни се различават от експерименталните по това, че имаме разброс в радиобиологичните параметри сред популацията, тъй като хората са различни и туморогенезиса протича различно при всеки пациент. През 1993 година Brenner DJ [59] първи показва, невъзможността на индивидуален модел да опише клинични данни (популационни) след като опитва да фитира индивидуален TCP модел към клинични данни и получава биологично нереалистични стойности на моделните параметри. Година по-късно, през 1994, Webb [60] повтаря анализа на същите клинични данни, но използвайки популационен TCP модел и рапортува съществуването на интра-параметрична връзка между отделните параметри (ρ - клоногенна плътност, α -лъчечувствителност, σ_α – стандартно отклонение, V - обем и D - доза), която води до еднакви стойности на популационния TCP модел. Интра-параметричната корелация се елиминира в работата на Carlone et al. [61] като всички параметри се обединяват в два независими параметъра – D_{50} и γ_{50} . Това представляват геометричните характеристики на кривата „доза-отговор“ (TCP кривата) указващи – позицията на кривата, чрез D_{50} , която има смисъл на дозата водеща до 50% вероятност за туморен контрол, и наклона на кривата, чрез γ_{50} . Така популационният модел в случай на хомогенно облъчване има вида [61]:

$$TCP_{pop} = \frac{1}{2} \operatorname{erfc} \left[\sqrt{\pi} \gamma_{50} \left(\frac{D_{50}}{D} - 1 \right) \right] \quad (11)$$

където *erfc* е допълнителна функция на грешката.

В случай на популяционен модел при хетерогенно облъчване Stavrev et al. [58] извеждат формулата:

$$TSP_{pop} = \frac{1}{(2\pi)^{3/2} \sigma_\alpha \sigma_\beta \sigma_\lambda} \int_{\alpha} \int_{\beta} \int_{\lambda} e^{\left[-N_0 \sum_i v_i e^{-(\alpha + \beta D_i/n_f) D_i + \lambda (T - T_k)} \right]} e^{\left(\frac{\alpha - \bar{\alpha}}{\sigma_\alpha} \right)^2 + \left(\frac{\beta - \bar{\beta}}{\sigma_\beta} \right)^2 + \left(\frac{\lambda - \bar{\lambda}}{\sigma_\lambda} \right)^2} d\lambda d\beta d\alpha \quad (12)$$

където $\bar{\alpha}$, $\bar{\beta}$, $\bar{\lambda}$ са средните стойности в популацията на параметрите α , β и λ . σ_α , σ_β , σ_λ са съответно техните стандартни отклонения, приемайки че параметрите в популацията имат нормално разпределение. Авторите доказват (фигура 2(b) в тяхната статия), че с голяма точност може да бъде прилаган феноменологичният индивидуален модел, в който участват само геометричните параметри (γ_{50} , D_{50}):

$$TSP_{ind/pop}^{geom} = 0.5 \sum_i v_i \exp \left[\frac{2\gamma_{50}}{\ln 2} \left(1 - \frac{D_i}{D_{50}} \right) \right] \quad (13)$$

4. Оценка на връзката доза-отговор с помощта на TSP модели, използвайки данни от експерименти с животни

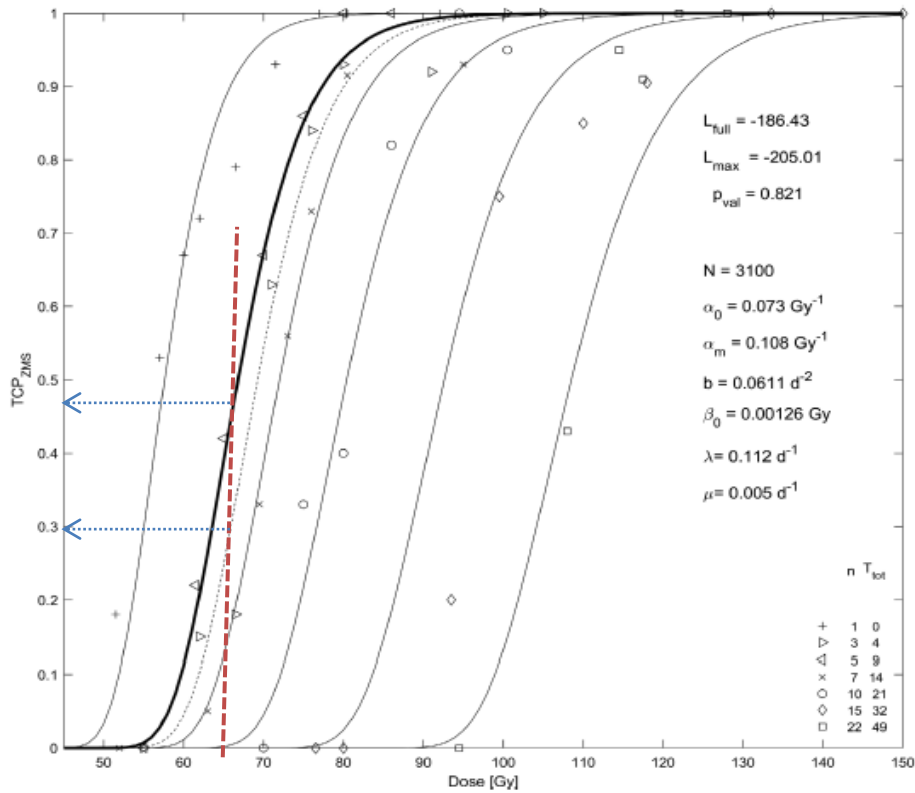
Експерименти с лабораторни животни, в частност мишки, са се използвали в областта на радиобиологията за количествена и качествена оценка на влиянието на различни видове йонизиращи лъчения върху различни видове тумори [62, 63, 64]. Има и in-vitro експерименти с клетъчни култури [65], които също могат да послужат за тестване на различни TSP модели. Именно експеримента на Fischer & Moulder [63] послужи за тестване

на посочения в **Глава 4.1** TSP модел (уравнение **15**), използвайки линейно-квадратичния модел (уравнение **2**) и с отчитане реоксигенацията (уравнения **16** и **18**).

Тестването на какъвто и да е TSP модел е необходимост, за да бъде верифициран и използван в последствие. Индивидуалните TSP модели могат да бъдат тествани именно върху данни от експерименти с мишки, защото използваните в експериментите мишки се считат за идентични, тоест се приема, че туморите се развиват по сходен начин при тях и ответът към радиацията е идентичен. В практиката, индивидуален TSP модел, не може и не бива да бъде използван за количествена оценка на изхода от дадено лечение, тъй като туморите при болните се развиват по различен начин и с различна скорост и в такъв случай трябва да бъдат използвани популационни модели (бяха разгледани в **Глава 3.1**).

4.1. Анализ на данните на Fischer & Moulder

При in-vivo експеримента на Fischer et al. [63], са облъчени лабораторни мишки, които са инокулирани предварително с рядък вид рак – rhabdomyosarcoma. Схемите на облъчване са 7 различни режима на фракциониране – [1 3 5 7 10 15 22] фракции съответно за време [1 5 10 15 22 33 50] дни. Облъчва се понеделник-сряда-петък.



Фигура 1: Фит на данните на Fischer и Moulder с TCP_{ZMS} модела

Две от TCP кривите на фигура 1 показват обратна дозова зависимост спрямо останалите. Това са режимите – 3 фракции за 5 дни (3/5) и 5 фракции за 10 дни (5/10). Кривата (5/10) е вляво от (3/5). Този феномен е обяснен от Stavreva et al. [36] с процеса на промяна на лъчечувствителността (ресенситизация) на клетките в хода на лечението, поради реоксигенацията на тумора. В работата на Stavrev et al. от 2018 [66] данните на Fischer & Moulder бяха анализирани, включвайки и процеса на естествена (нерадиационна) клетъчна смърт на туморните клетки. Като основа, от която се тръгва, се използва TCP моделът на Zaider et al. [56], който представлява решение на безкрайната система диференциални уравнения на Kendall [67] описващи процесите на раждане и смърт:

$$\frac{dP_i(t)}{dt} = (i-1)bP_{i-1}(t) - i[b + \delta]P_i(t) + (i+1)\delta P_{i+1} \quad (14)$$

В това уравнение δ е сума от радиационно индуцираната и естествената клетъчна смърт, докато $b(\lambda)$ е параметър описващ процеса на делене (раждане) на клетките. Дясната страна на уравнението представлява сума от вероятностите за процесите, които могат да доведат до промени във $Pi(t)$ – в резултат на делене на някоя от клетките в състояние с $(i-1)$ клетки, чрез „разпадане“ на състоянието с i клетки в резултат на деление или смърт на някоя от клетките i и в резултат на смърт на някоя от клетките в състояние с $i+1$ клетки.

Формулата на Zaider et al. е решение при $i=0$, тъй като концепцията за TCP е вероятност за 0 оцелели клоногенни клетки. В последствие формулата е преработена, за да може да бъде използвана за фракционирано лъчелечение с произволни времена между фракциите, от Stavreva et al. [68]:

$$TCP(t) = \left[1 - \frac{p_s(t)e^{(\lambda-\mu)t}}{1 - \left(\frac{\lambda}{\lambda-\mu}\right) p_s(t)e^{(\lambda-\mu)t} \sum_{k=1}^{n-1} p_s^{-1}(T_{k-1}) \cdot [e^{-(\lambda-\mu)T_k} - e^{-(\lambda-\mu)T_{k-1}}]} \right]^N \quad (15)$$

Където λ и μ съответно отчитат репопулацията и естествената клетъчна смърт, $P_s(t)$ е вероятността за клетъчно оцеляване, t е общото време на курса на лечение, T_k и T_{k-1} са съответно моментите непосредствено преди и след дадена фракция (облъчване) и N е началният брой туморни клетки. Формула (15) е валидна при промяна на $p_s(T_{k-1})$ между облъчванията и за различни модели на клетъчно убийство.

За вероятността за оцеляване на клетките след облъчване е използван линейно-квадратичният модел

Към този LQ модел, ще бъде добавен и параметър отчитащ реоксигенацията на клетките и съответно тяхната промяна на лъчечувствителността в хода на лечението. Уравнението отчитащо промяната на α като функция на времето е изведено от Stavreva et al. [36]:

$$\alpha(t) = \alpha_0 e^{-a_0 t - \frac{bt^2}{2}} + \alpha_m \left(1 - e^{-a_0 t - \frac{bt^2}{2}} \right) \quad (16)$$

където a_0 и b са константи, свързани с увеличаването на пропускливостта за кислород на външния слой на тумора. α_0 е първоначалната ниска стойност на лъчечувствителността, докато α_m е максималната стойност постигната във времето. β в конкретния случай се приема за константа, макар може да се предположи, че двата параметъра менят своята стойност в хода на лъчелечението. Затова, за целите на изследванията в **Глави 5 и 6**, ще въведем тук и уравнението за изчисляване на промяната на β във времето.

Важен параметър е коефициентът на кислородно усилване (**Oxygen Enhancement Ratio**), който представлява отношението на дозата отдадена в среда без кислород, към дозата отдадена в среда с кислород, за да се постигне същият биологичен ефект [69]. Предполага се, че β е свързан с α чрез OER [40]:

$$OER = \frac{\alpha_m}{\alpha_0} = \sqrt{\frac{\beta_m}{\beta_0}} \quad (17)$$

където α_0 и β_0 са първоначалните ниски стойности на параметрите, а α_m и β_m са максималните стойности постигнати във времето. Тази промяна в двата параметъра следва пряко от реоксигенирането на хипоксичните клетки в центъра на тумора вследствие на йонизиращото лъчение и съответно увеличаването на лъчечувствителността като функция на времето. Предполагаме, че за междинни времена (в хода на лъчелечението) трябва да

има аналогична връзка на уравнение 17, тоест $\left(\frac{\alpha(t)}{\alpha_0} = \sqrt{\frac{\beta(t)}{\beta_0}} \right)$. Откъдето за $\beta(t)$ имаме:

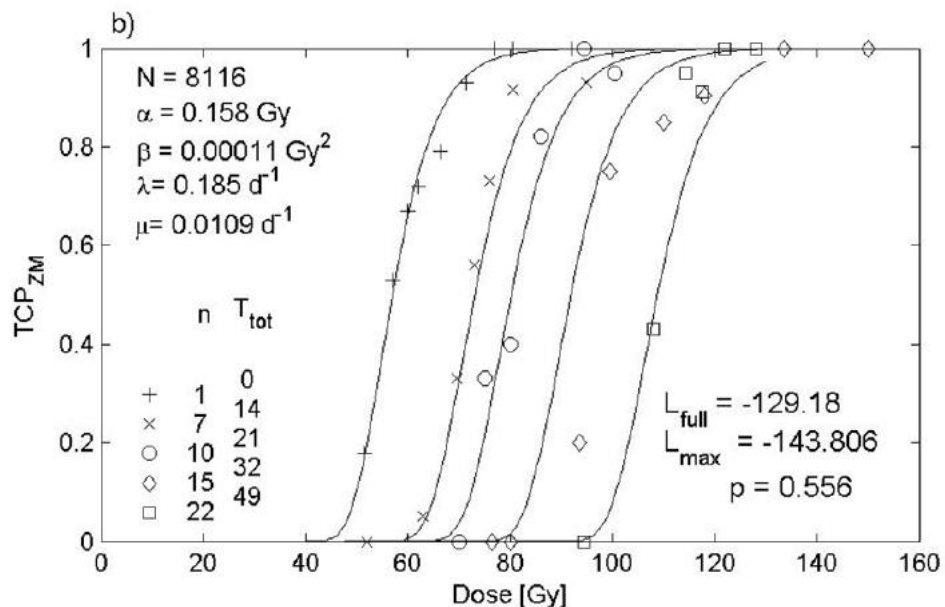
$$\beta(t) = \beta_0 \left(\frac{\alpha(t)}{\alpha_0} \right)^2 \quad (18)$$

В проведеното изследване и анализ на данните на Fischer et al. [63] първо бяха фитирани данните от петте режима на облъчване (изключвайки двете криви показващи обратен дозов ефект (при 3 и 5 фракции)) без да се отчита процесът на реоксигенация, използвайки уравнения **2** и **15**. След което са фитирани и седемте криви отчитайки и реоксигенацията (уравнения **16** и **18**). Методът, използван за фитиране на експерименталните данни с изследвания TSP модел, е посредством метода на максималното правдоподобие [70, 71]. Използвана е Монте Карло техника за намиране на минимума на отклонението $D = -2(L_{fit} - L_{full})$, където L_{fit} е максималната стойност на логаритмичната вероятност на най-добрия фит, докато L_{full} е максималната стойност на логаритмичната вероятност на така наречения „full“ модел, в който теоретичните TSP стойности съвпадат с експерименталните във всяка експериментална точка. Данните на Fischer et al. са групирани в 12 животни в група. Това позволява оценката на добротността на фита да се направи посредством изчисляването на p -стойността (p -value) на фита. Предполагайки, че отклонението D има χ^2 разпределение, то p -value се изчислява:

$$p = \int_D^{\infty} f(x)dx \quad (19)$$

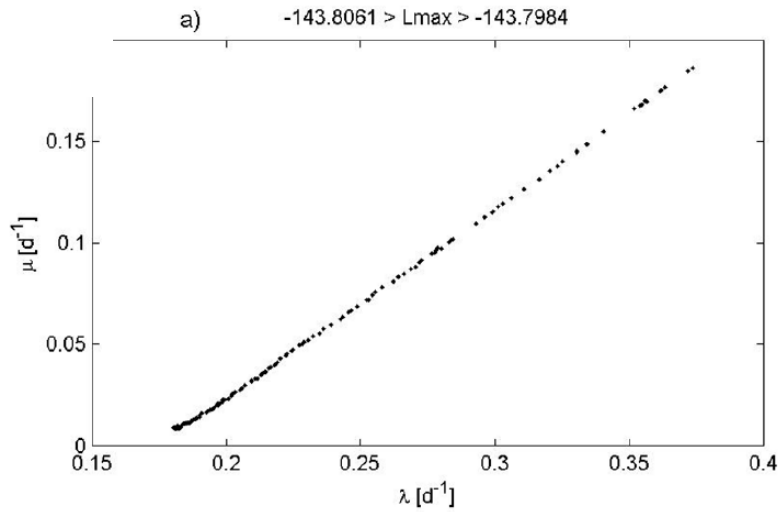
където $x = \chi_{df}^2$ е χ^2 -функцията за df брой степени на свобода.

Стойности на p под 5% водят до отхвърляне на TSP модела като неуспешно описващ експерименталните данни. На фигура **2** може да се види фит на TSP_{ZM} модела към данните от Fischer et al. и са показани параметрите, описващи най-добре експерименталните данни (α , β , N , λ и μ):



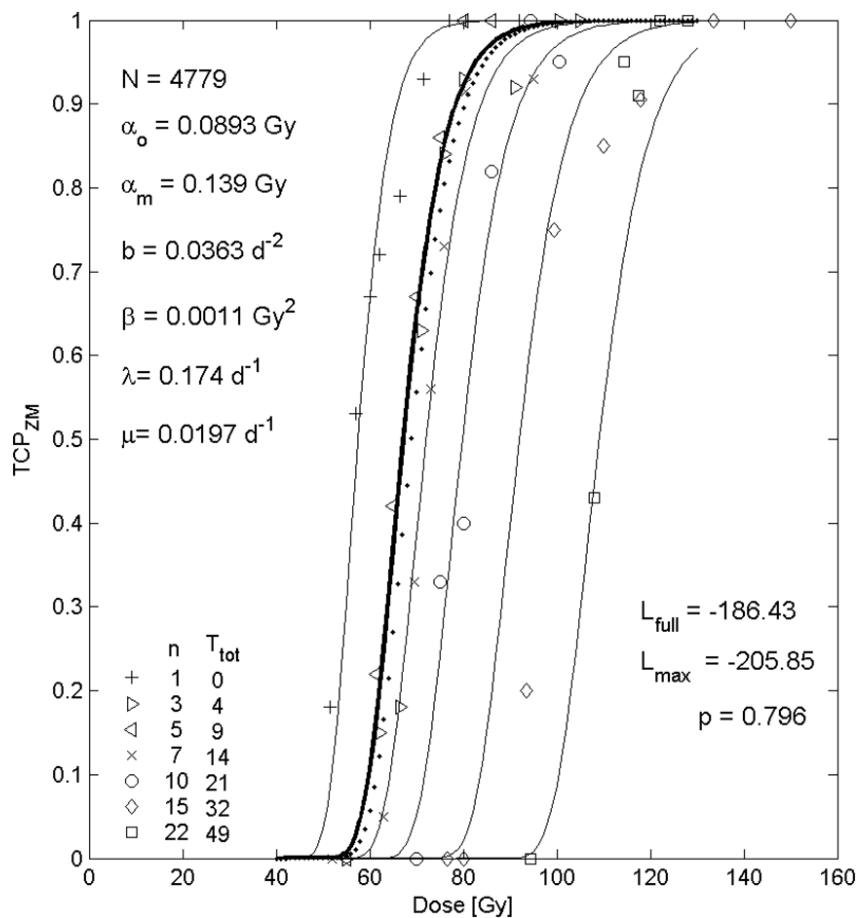
Фигура 2: Примерен фит на данните на Fischer et al. използвайки TCP_{ZM} модела, без да са включени двете криви (3 и 5 фракции), които водят до обратна зависимост от дозата.

Интересна корелация бе открита между стойностите на λ и μ и по-точно в техния нетен ефект изразяващ се в разликата между двете стойности. Бяха подбрани двойки стойности на параметрите λ и μ , които водят до еднакво добър фит на данните ($L_{\text{fit}} \in [143.8061, -143.7984]$), и построена зависимостта $\lambda(\mu)$. Стигаме до заключението, че съществуват безкраен брой такива двойки параметри, всички произтичащи от фитове с близки стойности (показано е на фигура 3):



Фигура 3: Двойки параметри λ и μ , водещи до еднакво добър фит на данните на Fischer et al., използвайки TSP_{ZM} модела, без да са включени двете криви (3 и 5 фракции), които водят до обратна зависимост от дозата.

Следва фитиране на пълния набор от данни от експеримента на Fischer et al., включващ седемте TSP криви. Този път в TSP модела е отчетена и реоксигенацията (уравнения **16** и **18**). Данните са представени на следващата фигура:

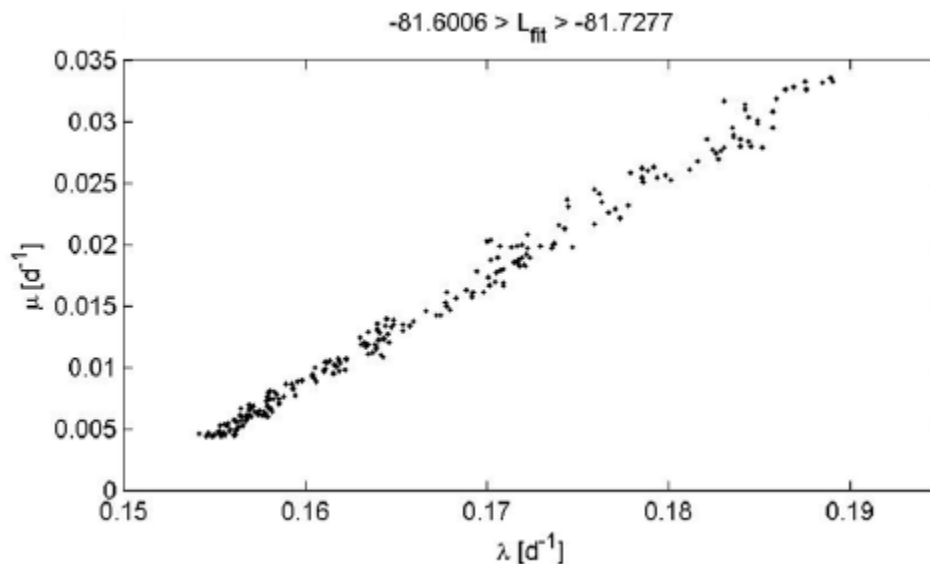


Фигура 4: Фит на TCP_{ZM} модела, включвайки реоксигенация, към пълния набор от данни от експеримента на Fischer & Moulder.

Беше изследвано влиянието на λ и μ върху TCP използвайки уравнение (15) и при различни двойки на параметрите λ и μ , така че тяхната разлика $\Delta = (\lambda - \mu)$ да бъде еднаква. Откри се разлика в изчислените стойности на TCP и зависят основно от Δ и броят на фракциите (времето на терапията). Разликите варират от 1-2% до около 10%. При $\mu = 0.13 \text{ d}^{-1}$ и $\mu = 0 \text{ d}^{-1}$ разликата в TCP е 10.2% (30 фракции и 3Gy на фракция). Наблюдаваната корелация между двата параметъра описващи скоростите на раждане и смърт, показват, че дори в този модел, където двата процеса са слабо отделени, ще са необходими доста разнообразни набори от данни, за да може двата ефекта да бъдат оценени поотделно. Слабото отделяне може да бъде обяснено с факта, че в уравнение (15) има само едно място, където параметъра λ участва самостоятелно. Навсякъде другаде участва като разлика – $(\lambda - \mu)$.

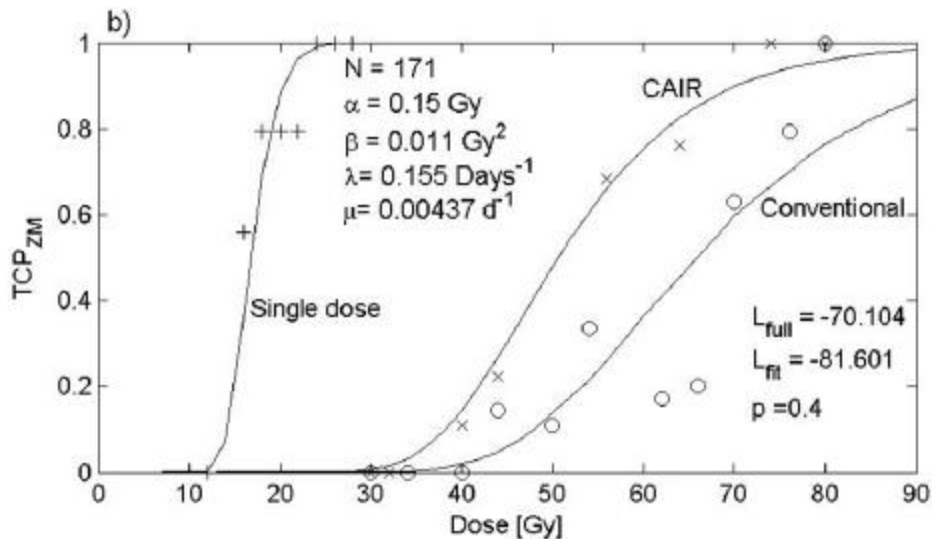
4.2. Анализ на данните на Tarnawski et al.

В своя in-vitro експеримент, Tarnawski et al. [65] облъчва мега-колонии от два вида клетки използвайки 3 фракционни режима – единично (акутно) облъчване, всекидневно облъчване (понеделник-неделя) и всеки работен ден (понеделник-петък). Фракционните режими са изпълнени с 2Gy на фракция. Данните са фитирани използвайки уравнение (15) и метода описан в Глава 4.1. Резултатите от фита при двата вида мега-колонии са идентични, затова са показани само тези от клетките A549 (човешки клетки от белодробен аденокарцином). Данните от Tarnawski са също групирани, както тези на Fischer et al., в 9 мега-колонии в група, което позволява оценката на добротността на фита да се направи посредством изчисляването на p -стойността (p -value) посредством уравнение (19). Резултатите тук също показват силна зависимост между λ и μ , видно на следващата фигура:



Фигура 5: Двойки параметри λ и μ , водещи до еднакво добър фит на данните на Tarnawski et al., използвайки TSP_{ZM} модела.

Графика на данните от Tarnawski, фитирани използвайки уравнение (15), са показани на фигура 6:



Фигура 6: Примерен фит на данните на Tarnawski et al. използвайки TCP_{ZM} модела.

5. Промяна на схемата на облъчване и влияние върху вероятността за туморен контрол

В тази глава е проведено теоретично изследване, вдъхновено от получените клинични резултати в статията на Alite et al. [41] докладващи постигането на туморен контрол при различни SBRT режими: конвенционалният – 1-5 фракции реализирани в последователни дни (събота и неделя – почивка), и удълженият – 1-5 фракции реализирани в схема понеделник-сряда-петък (събота и неделя – почивка). В своята статия Alite et al. рапортува, 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.

За целта на настоящото изследването се използват два TCP модела, в които се отчита реоксигенацията на клетките в хода на лъчелечението:

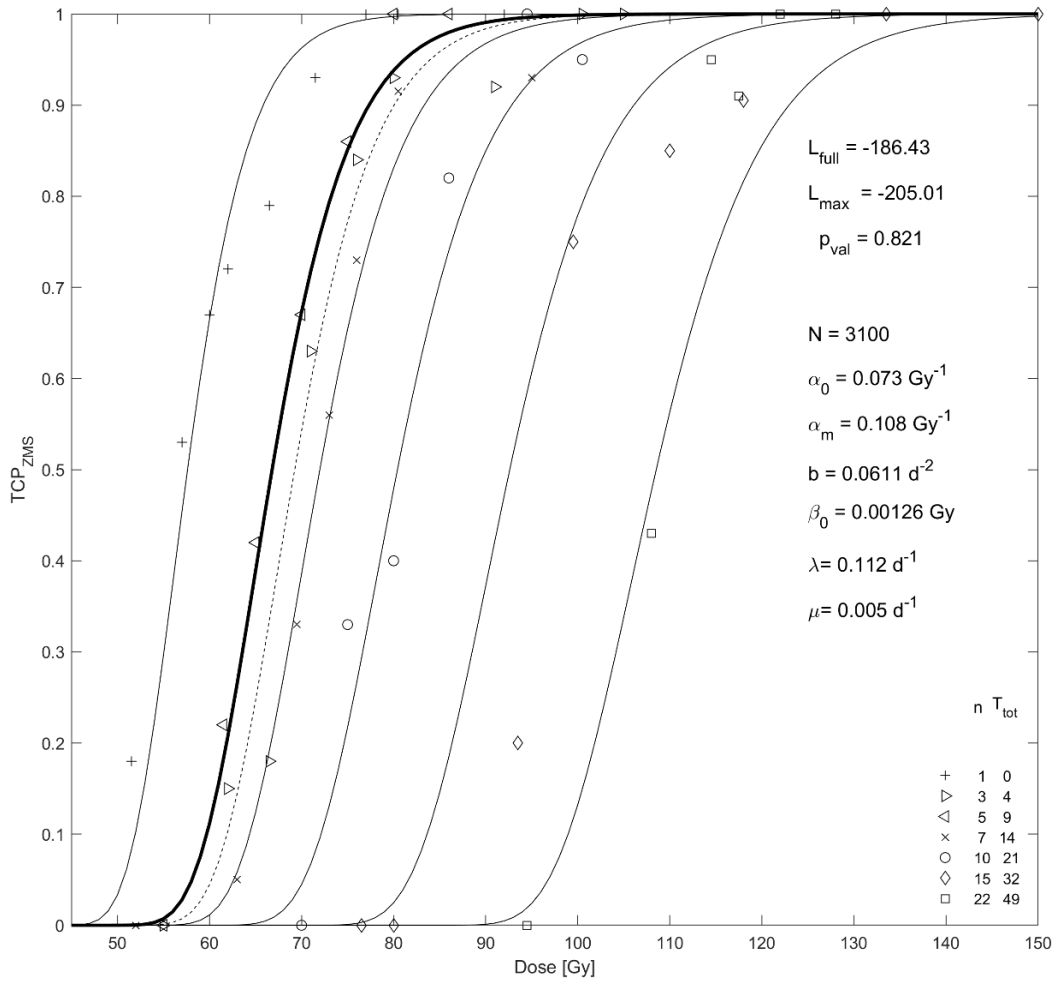
а) Първият модел е моделът Zaider-Minerbo-Stavreva (ZMS), който представлява решение на уравнението на Zaider et al. [56] в случай на фракционирано лъчелечение с

произволни времеви интервали между фракциите (формула 15) и отчитане на реоксигенацията на туморните клетки (формула 16). В този TSP модел, линейно-квадратичният модел на клетъчно оцеляване е модифициран, така че да отчита реоксигенацията на тумора по време на лечението.

Трябва да се отбележи, че въпреки, че в този модел, се предполага наличието на две субпопулации от клетки – едните в хипоксично състояние (лъчерезистентни) и другите в оксигенирано състояние (лъчечувствителни), то ние използваме уравненията (2, 15, 16 и 18) да опишем реакцията на еднокомпонентен по лъчечувствителност тумор облъчен хомогенно. Това е оправдано, поради факта, че в редица статии [54, 72, 73] е показано, че изхода от лечението на тумор, хетерогенен по лъчечувствителност, се определя основно от неговата хипоксична субпопулация.

Три различни фракционни режима са сравнени. При тях се доставя еднаква доза на фракция при еднакъв брой фракции, но времето между фракциите (и общото време на терапията) се различава. Първият режим е използваният в експеримента на Fischer et al., а именно 5 фракции в 10 дена (понеделник-сряда-петък-понеделник-сряда). Вторият е конвенционалният – от понеделник до петък (5 дни). Третият е използваният в клиничното проучване на Alite et al. – понеделник-сряда-понеделник-сряда-понеделник (общо 15 дни). Методологията за класиране на лъчетерапевтичните планове, чрез сравняване на вероятностите за туморен контрол, получени за различни планове и при различни стойности на радиобиологичните моделни параметри, е разгледан подробно в [74].

За да бъде проверена валидността на модификациите описани по-горе (уравнения 17 и 18), предложеният модел беше фитиран към експерименталните данни на Fischer et al., по метод вече споменат в Глава 4.1 и подробно описан от Stavrev et al. [71]. Резултатът е $p\text{-value} = 0.821$, който е толкова добър, колкото и резултатът получен от Stavrev et al. [66] ($p\text{-value} = 0.796$) – виж фигура 4 в Глава 4.1. Тъй като е по-логично двата параметъра, α и β , да нарастват във времето, поради процесите на реоксигенация, то по-нататъшното изследване е проведено, на базата на приемането на концепцията, че β също нараства във времето. Получените параметри от фитата, най-добре описващи данните на Fischer et al., са показани на фигура 7:



Фигура 7: Напасване на модифицирания ZMS модел към данните на Fischer и Moulder

От горната фигура се вижда, че стойностите на параметрите N , λ , μ , α_0 , α_m са по-ниски от тези получени в Глава 4.1 (фигура 4). По-ниските стойности се дължат на факта, че отчитайки реоксигенацията, вече $\beta(t)$ не е константа и се изменя във времето, както и $\alpha(t)$, чрез зависимостта описана в уравнение (18). Отново първоначалният брой клетки е нисък ($N=3100$), тъй като той кореспондира с броя на хипоксичните клетки в субпопулацията. Стойността на β_m , изчислена по формула (18) е 0.0028Gy^{-2} , а $\text{OER} = \alpha_m/\alpha_0 = 1.48$.

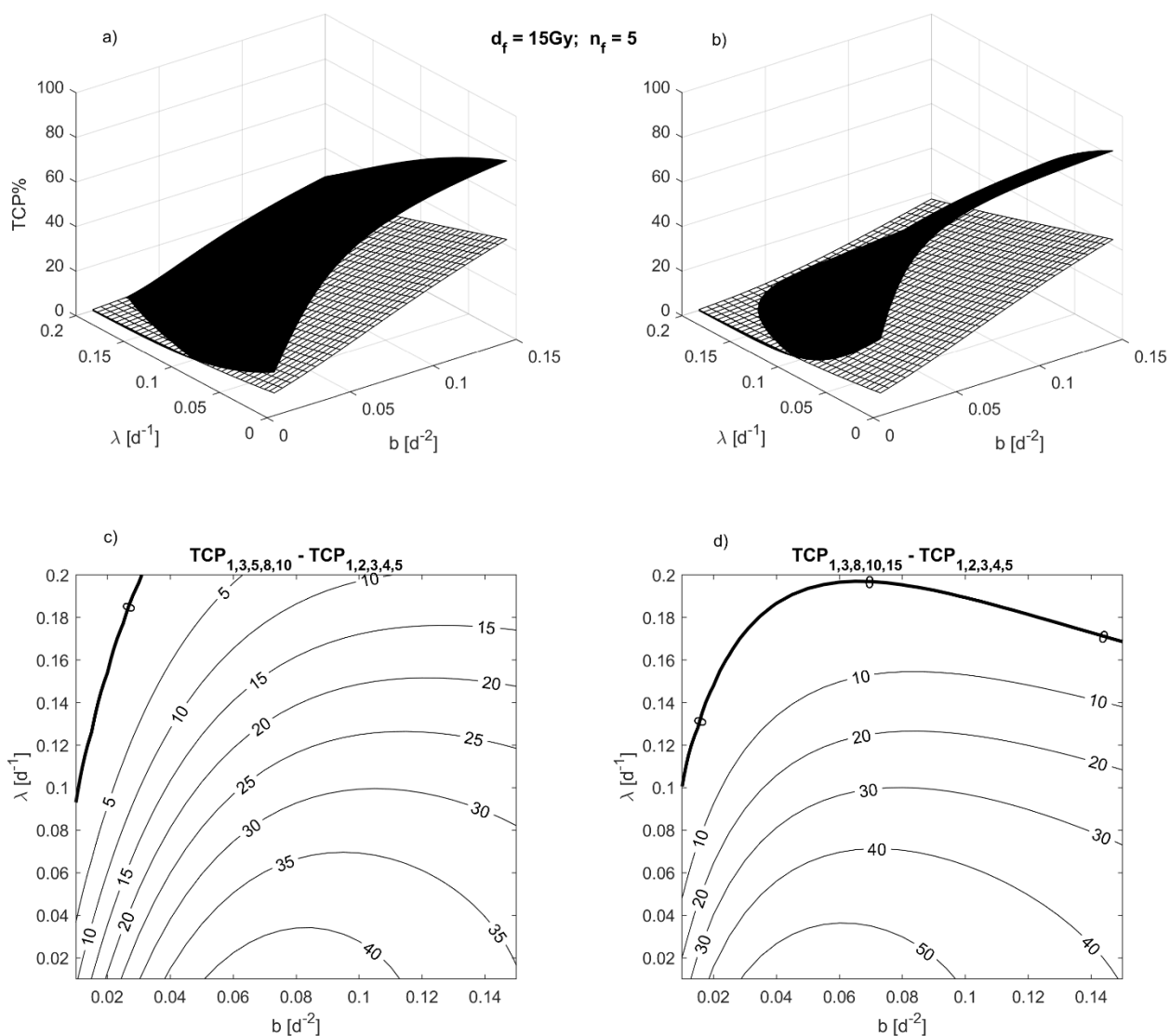
След като сме открили параметрите, описващи най-добре експерименталните данни на Fischer et al., следва изчисляване на TCP, използвайки уравнения (2, 15, 16 и 18), за трите

фракционни режима. Разгледани са два случая с различни входни параметри, като първият е:

- 5 фракции и доза на фракция $d_f=15\text{Gy}$:

Получените стойности на TSP са представени на фигура **8a** като 2D функция на параметрите λ и b , и са сравнени режимът на Fischer (5 фракции в 10 дни) с режима 5 фракции в 5 дни (от понеделник до петък). Интервалите на моделните параметри, λ и b , са съответно ($\lambda \in [0.01, 0.2]d^{-1}$) и ($b \in [0.01, 0.15]d^{-2}$), и съдържат интервалите от стойности на всеки от двата параметъра, които водят до еднакво добър фит на експерименталните данни. Съответно е изчислена разликата на TSP стойностите на двата режима, за набор от двойки параметри (λ и b) и са построени съответните изолинии (фигура **8c**) кореспондиращи с фиксирана стойност на разликата $\Delta TSP = TSP_{1,3,5,8,10} - TSP_{1,2,3,4,5}$ (индексите обозначават деня на съответната фракция), като ΔTSP варира в граници от 0% до 40%. В много малък интервал от параметричното пространство, се наблюдава отрицателна стойност на ΔTSP , но това може да бъде пренебрегнато, тъй като е в участък където на практика двете TSP клонят към 0, което представлява клинично неприемлив резултат.

$$N_0 = 3.1 \cdot 10^3; \alpha_0 = 0.073 \text{Gy}^{-1}; \alpha_m = 0.108 \text{Gy}; \beta_0 = 0.0013 \text{Gy}^{-2}; \beta_m = 0.0028 \text{Gy}^{-2}; \mu = 0.005 \text{d}^{-1}$$



Фигура 8 TCP като 2D функция на параметрите λ и b , при доза на фракция $d_f=15\text{Gy}$. TCP повърхността на удължените режими (5 фракции в 10 дни (5/10) / 5 фракции в 15 дни (5/15)) е показана в черно. На фиг. 8a са сравнени режимите 5/10 и 5/5, а на фиг. 8b – 5/15 и 5/5. На фигури 8c,d са представени съответно изолиниите на ΔTCP в равнината (λ и b), за двата случая: $TCP_{1,3,5,8,10} - TCP_{1,2,3,4,5}$ и $TCP_{1,3,8,10,15} - TCP_{1,2,3,4,5}$.

Същото изследване се проведе, за да се сравни и режимът използван от статията на Alite et al. (5 фракции в 15 дни) спрямо конвенционалния. Резултатите са представени на фигура 8 b,d. Тука имаме ΔTCP стойности достигащи до +50% в полза на удължения режим. Това, което беше забелязано е, че в 12% от случаите имаме отрицателна стойност на ΔTCP

(достигайки до -7%), което кореспондира с по-добра прогноза за изхода от лъчелечението при краткия режим (5 фракции в 5 дни). Само в 2% от общия брой разгледани случаи обаче имаме значителна отрицателна разлика за ΔTSP (между -5% и -7%). Също така трябва да се отбележи, че тази негативна разлика се наблюдава в региона с ниски стойности на TSP ($\text{TSP}_{\max} < 20\%$) – стойности, които не са клинично значими.

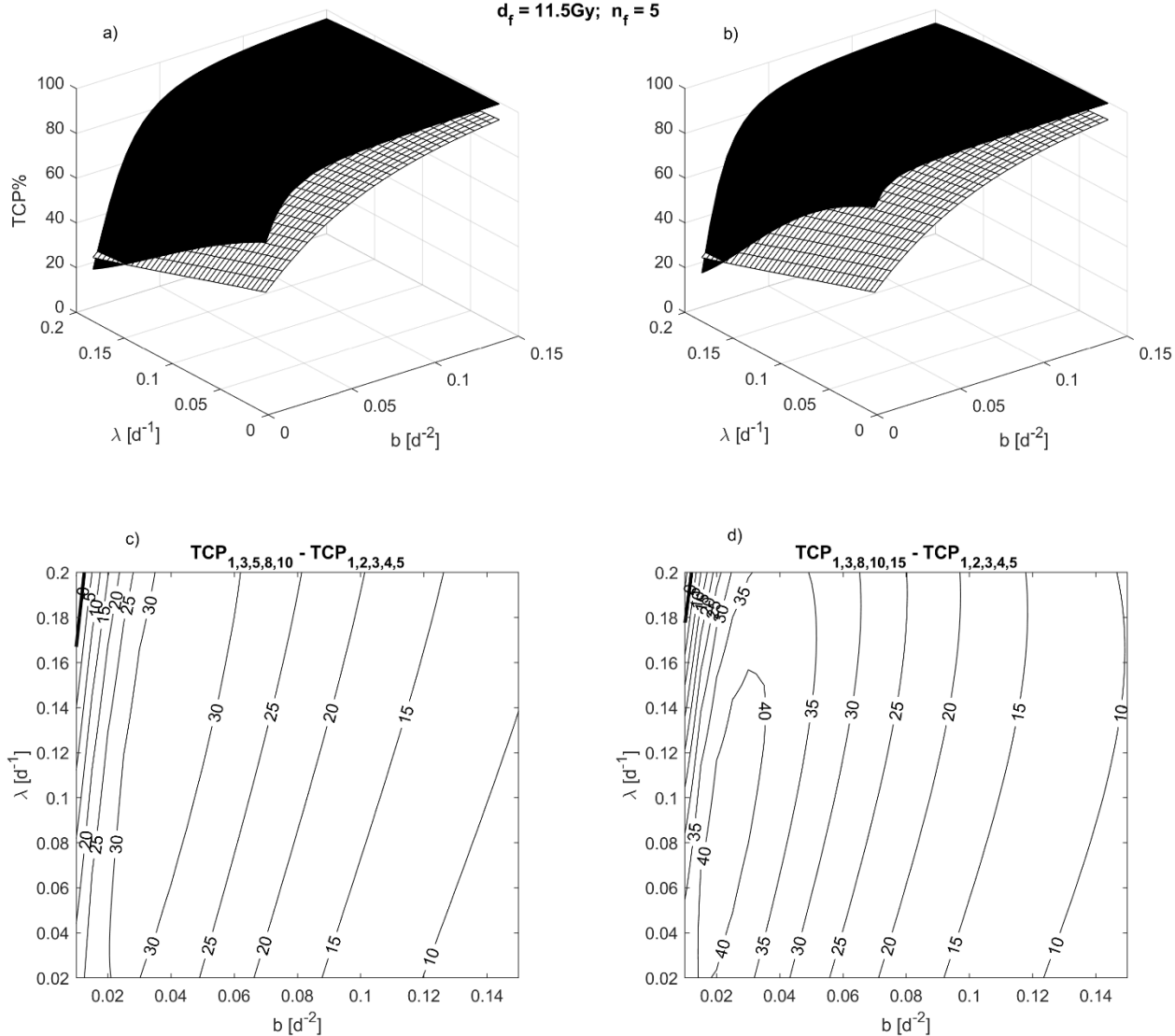
Вторият разгледан терапевтичен режим е:

- 5 фракции и доза на фракция $d_f = 11.5\text{Gy}$:

В този случай променяме входните параметри, така че отношението α/β в началото на облъчването, тоест α_0/β_0 да е равно на 10 – стойности рапортувани в [75, 76]. Тогава за β_m се получава (чрез формули 16 и 18): $\beta_m = 0.024\text{Gy}^{-2}$, откъдето $\alpha_m/\beta_m = 7.9\text{Gy}$, а $\text{OER} = \alpha_m/\alpha_0 = 1.27$. Предположената силна зависимост на β механизма, както и по-високите стойности на $\alpha_0 = 0.15\text{Gy}^{-1}$ и $\alpha_m = 0.19\text{Gy}$ (сравнено с предходния случай, където $\alpha_0 = 0.073\text{Gy}^{-1}$ и $\alpha_m = 0.108\text{Gy}$), позволяват постигането на приемливи стойности за TSP при използваните фракционни режими с доза на фракция $d_f = 11.5\text{Gy}$ и при много по-голям брой начални хипоксични туморни клетки. Тази доза на фракция е използвана клинично от Alite et al. Резултатите са представени на фигура 9, като отново имаме преимущество на двата удължени режима (на Fischer et al. (5 фракции в 10 дни) и на Alite et al. (5 фракции в 15 дни)) спрямо конвенционалния – 5 фракции в 5 дни, като се достига до стойности на $\Delta\text{TSP}_{\text{Fischer}} = \text{TSP}_{1,3,5,8,10} - \text{TSP}_{1,2,3,4,5} = 30\%$ и $\Delta\text{TSP}_{\text{Alite}} = \text{TSP}_{1,3,8,10,15} - \text{TSP}_{1,2,3,4,5} = 40\%$.

$$N_0 = 1 \cdot 10^8; \alpha_0 = 0.15 \text{Gy}^{-1}; \alpha_m = 0.19 \text{Gy}; \beta_0 = 0.015 \text{Gy}^{-2}; \beta_m = 0.024 \text{Gy}^{-2}; \mu = 0.01 \text{d}^{-1}$$

$$d_f = 11.5 \text{Gy}; n_f = 5$$



Фигура 9. TCP като 2D функция на параметрите λ и b , при доза на фракция $d_f=11.5\text{Gy}$. TCP повърхността на удължените режими (5 фракции в 10 дни (5/10) / 5 фракции в 15 дни (5/15)) е показана в черно. На фиг. 9а са сравнени режимите 5/10 и 5/5, а на фиг. 9б – 5/15 и 5/5. На фигури 9с,d са представени съответно изолиниите на ΔTCP в равнината (λ и b), за двата случая: $\text{TCP}_{1,3,5,8,10} - \text{TCP}_{1,2,3,4,5}$ и $\text{TCP}_{1,3,8,10,15} - \text{TCP}_{1,2,3,4,5}$.

Отново е забелязан участък от параметричното пространство, където имаме слабо преимущество на конвенционалния режим спрямо останалите два (фигура 9 а,b), но тази разлика е под -5% за режима на Fischer et al. и под -7% за режима на Alite et al. Отново тази аномална зависимост се наблюдава в регион с ниски стойности на TCP от порядъка на

≈20%, които отново не са клинично значими стойности. Въпреки това ако се предположи по-висока стойност на α_m , то абсолютното преимущество на удължените режими се наблюдава в цялото разгледано параметрично пространство, но това няма да бъде графично показано.

В заключение:

По-високите стойности α_m за дадена стойност на α_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 имаме пълно предимство от самата ресенсибилизация.

Интересен резултат представлява по-голямата стойност на $\Delta TSP_{Alite} = TSP_{1,3,8,10,15} - TSP_{1,2,3,4,5}$ (режимът на Alite спрямо конвенционалния режим) спрямо стойността $\Delta TSP_{Fischer} = TSP_{1,3,5,8,10} - TSP_{1,2,3,4,5}$ (режимът на Fischer спрямо конвенционалния режим) във всички разгледани примери. Същевременно и при наблюдаваните отрицателни стойности на ΔTSP при двете сравнения – отново „преимущество“, макар и отрицателно, е при режима на Alite спрямо този на Fischer ($\Delta TSP_{Alite} > \Delta TSP_{Fischer}$).

б) Вторият модел, който ще бъде разгледан и използван за оценка на различните режими на фракциониране при SBRT техника на облъчване, е моделът на Ruggieri-Nahum (RN). При този TSP модел, описан в няколко статии [39, 77, 78], 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, α и β , участващи в LQ модела на клетъчно убийство.

Добре оксигенираните клетки се делят непрекъснато, докато акутно хипоксичните клетки в част от времето (C) са в хипоксично състояние, а другата част от времето ($I-C$) – в оксично. Времето, в което акутно хипоксичните клетки са в оксично състояние, тяхната

лъчечувствителност е като на добре оксигенираните клетки и също се делят като тях. Хронично хипоксичните клетки не се делят, но могат да преминат от хипоксично в оксично състояние в хода на лъчелечението. Частта от клетки, която се реоксигенира (преминава от хипоксично в оксично състояние), се счита за функция на времето: $B(t) = 1 - e^{-at}$. Поради сложната взаимовръзка между трите клетъчни компонента (оксични, акутно и хронично хипоксични клетки), за изчисляване на вероятността за туморен контрол е използван опростения Поасонов TCP модел:

$$TCP = e^{-N_s} = e^{-(N_o^n + N_{ah}^n + N_{ch}^n + \tilde{N}_o^n)} \quad (20)$$

където N_o^n е средният брой оцелели оксични клетки, N_{ah}^n - акутно хипоксични, N_{ch}^n - хронично хипоксични, \tilde{N}_o^n - хронично хипоксични, превърнали се в оксични клетки, след n на брой облъчвания. Съответно N_s е общият брой оцелели клетки (хипоксични и оксични).

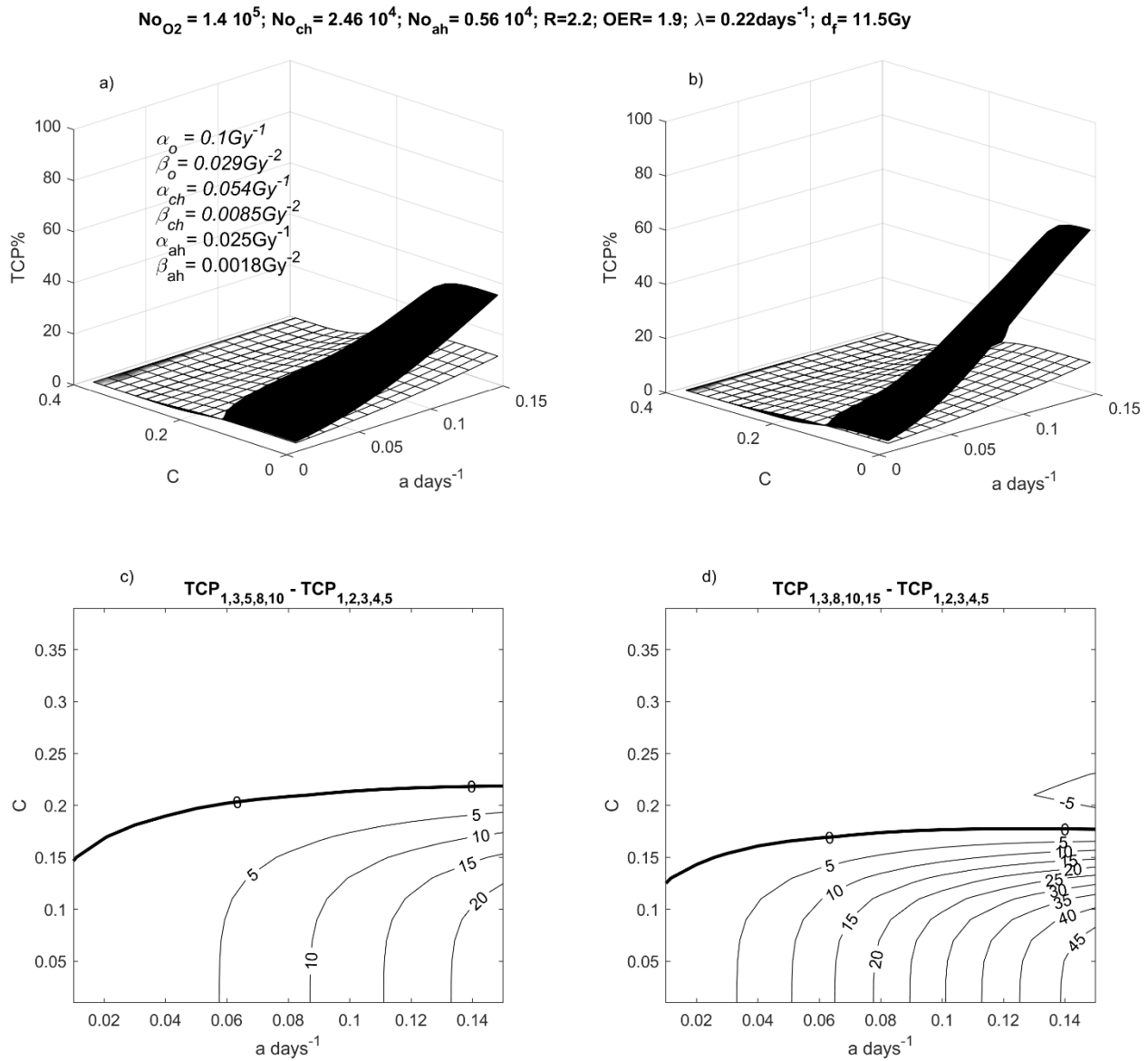
Използвахме стойностите на параметрите, които са получени от Ruggieri et al. [39] при фитиране на данните на Fischer и Moulder [63]. Изчислени бяха TCP стойностите за двата режима на облъчване и са представени като 2D-функция на параметрите C и a , за различни стойности останалите моделни параметри и за две различни стойности на дозата на фракция. Параметрите C и a са в интервала $C \in [0, 0.4]$ и $a \in [0, 0.15] \text{d}^{-1}$, така че да се обхванат стойностите получени от Ruggieri et al. Изборът за изследване на зависимостта на изхода от лъчелечението от конкретно тези два параметъра (C и a), е поради фактът, че параметърът C определя кислородния статус на акутно хипоксичната компонента, а параметърът a определя скоростта на реоксигенация на хронично хипоксичните клетки. Идеята тук отново е, че изходът от лъчелечението се счита, че зависи основно от убиването на конгломерата от хипоксични туморни клетки, откъдето е логично да се приеме, че именно тези два параметъра биха оказали най-голямо влияние върху TCP.

Аналогично на изследването с модела на ZMS, при RN модела ще съпоставим конвенционалния режим (от понеделник до петък) – с този от статията на Fischer et al. (пон-

ср-пет-пон-ср) и този от статията на Alite et al. (пон-ср-пон-ср-пон), за следните SBRT случаи:

- 5 фракции и доза на фракция $d_f=11.5\text{Gy}$:

Резултатите са представени на фигура 10:



Фигура 10: TCP изчислено по модела на Ruggieri & Nahum, като 2D функция на параметрите C и a, при доза на фракция $d_f=11.5\text{Gy}$. Останалите стойности на параметрите са получени и взети от статията на Ruggieri et al. [39]. TCP повърхността на удължените режими (5 фракции в 10 дни (5/10) / 5 фракции в 15 дни (5/15)) е показана в черно. На фиг. 10а са сравнени режимите 5/10 и 5/5, а на фиг. 10b – 5/15 и 5/5. На фигури 10с,d са

представени съответно изолиниите на ΔTSP в равнината (C и a), за двата случая: $TSP_{1,3,5,8,10} - TSP_{1,2,3,4,5}$ и $TSP_{1,3,8,10,15} - TSP_{1,2,3,4,5}$.

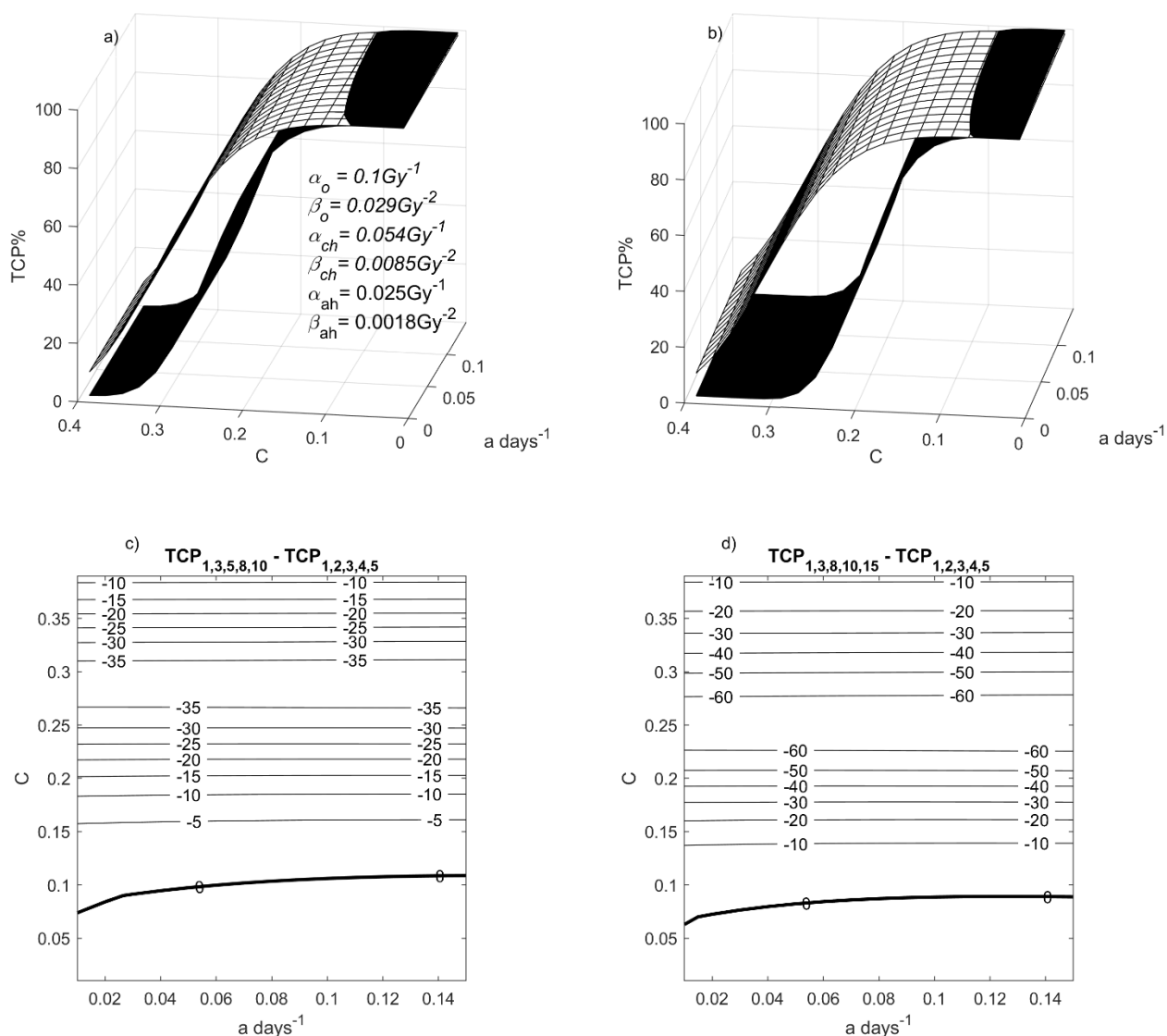
Наблюдава се разлика в TSP стойностите, достигаща 20% в полза на режима на Fischer & Moulder и до 45% в полза на режима на Alite et al. Отново има малък участък от параметричното пространство (около 2% от случаите), където конвенционалният режим дава по-добри резултати за TSP от режима на Alite, достигащи до разлика от $\Delta TSP = (-5\%)$. Тази разлика в полза на конвенционалния режим обаче е при много ниски (и за двата режима) стойности на изчисленото TSP , от порядъка на 10%, които не са клинично значими стойности. При режима на Fischer & Moulder максимално получените стойности на TSP са около 30%, което също е твърде ниска стойност и не би била приемлива в практиката. От друга страна при режима на Alite et al., тази максимална стойност е по-голямо и достига до около 60%, но е в малък участък от параметричното пространство – където имаме ниски стойности на параметъра C и високи стойности на a .

Вторият разгледан терапевтичен режим е:

- 5 фракции и доза на фракция $d_f = 15\text{Gy}$:

Поради незадоволителните стойности на TSP при 11.5Gy на фракция, се разгледа случай с по-висока доза – 15Gy на фракция. Останалите моделни параметри остават непроменени. Противно на първоначално очаквания резултат – тук имаме преимущество на късия режим, спрямо двата удължени режима и то за всички разгледани стойности на C и a . Резултатите са представени на фигура 11:

$No_{O_2} = 1.4 \cdot 10^5$; $No_{ch} = 2.46 \cdot 10^4$; $No_{ah} = 0.56 \cdot 10^4$; $R=2.2$; $OER= 1.9$; $\lambda = 0.22 \text{days}^{-1}$; $d_f = 15 \text{Gy}$



Фигура 11: TCP изчислено по модела на Ruggieri & Nahum, като 2D функция на параметрите C и a, при доза на фракция $d_f=15 \text{Gy}$. Останалите стойности на параметрите са получени и взети от статията на Ruggieri et al. [39]. TCP повърхността на удължените режими (5 фракции в 10 дни (5/10) / 5 фракции в 15 дни (5/15)) е показана в черно. На фиг. 11a са сравнени режимите 5/10 и 5/5, а на фиг. 11b – 5/15 и 5/5. На фигури 11c,d са представени съответно изолиниите на ΔTCP в равнината (C и a), за двата случая: $TCP_{1,3,5,8,10} - TCP_{1,2,3,4,5}$ и $TCP_{1,3,8,10,15} - TCP_{1,2,3,4,5}$

В първия случай $\Delta \text{TCP} = TCP_{1,3,5,8,10} - TCP_{1,2,3,4,5}$ достига до (-35%), а във втория $\Delta \text{TCP} = TCP_{1,3,8,10,15} - TCP_{1,2,3,4,5}$ достига до (-60%). От горната фигура се забелязва интересна

находка – параметърът a не оказва влияние върху TSP и изхода от лечението, което означава, че реоксигенацията на хронично хипоксичните клетки няма влияние върху TSP и при трите времеви режима на лъчелечение.

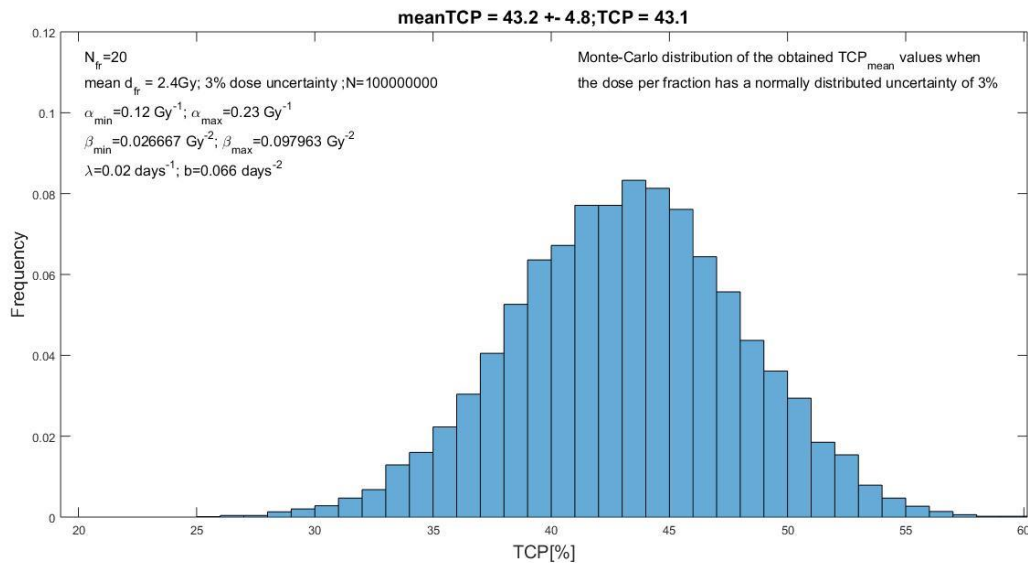
6. Влияние на неопределеността на дозата върху вероятността за туморен контрол

Това теоретично изследване е необходимо поради факта, че доставянето на дозата в тумора има неопределеност породена от фактори като – калибровка на машината за лъчелечение (дебит на машината, профили на полето), позиция на „листата“ на многолистовия колиматор (MLC) във всеки един момент по време на процедурата (важи за техники с модулиране на интензитета – IMRT, VMAT), изчислителните алгоритми на планиращата система. Това са неопределености свързани с машината, но има и такива, които са свързани с човешкия фактор – правилно очертаване на планирания мишенен обем (PTV) и критичните органи (OAR), движение на тумора и критичните органи по време на облъчването, позиция на масата на машината, имобилизационни устройства, правилно 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.

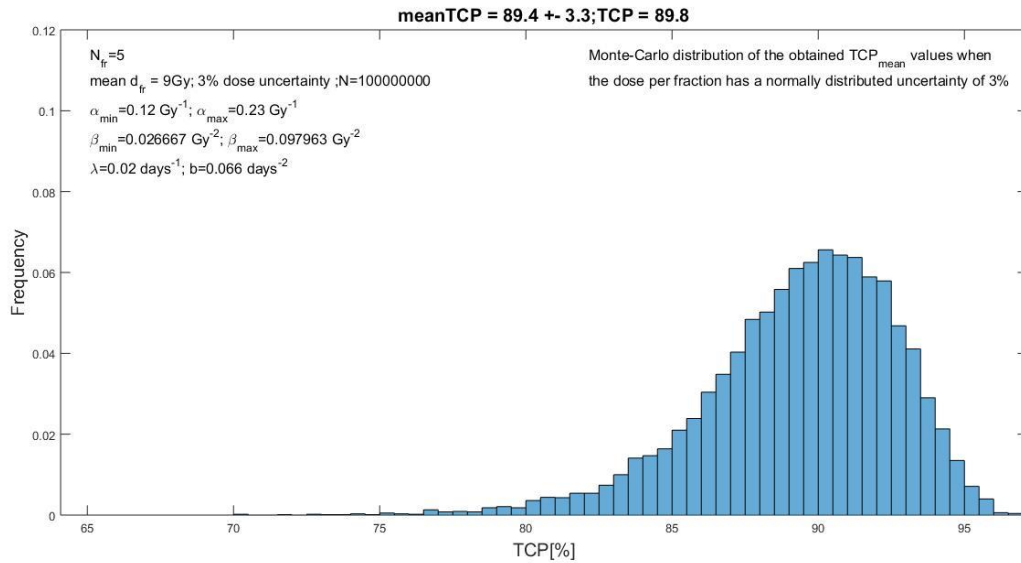
При цилиндричните йонизационни камери на PTW dosimetry, тези които са използвани масово за абсолютна дозиметрия (при калибриране на уредбите) на високоенергийно X лъчение, са от вида Farmer. Те са водоустойчиви, за да могат да се провеждат измервания във воден фантом, където се постига равновесие на вторично заредените частици, при референтни условия. Докладваната неопределеност на дозиметричната система използвана при дозиметрични измервания на уредбите за лъчелечение е от порядъка на 1.5% [6, 12]. Тя е докладвана за измерване на величината доза във вода $D_{w,Q}$ от високоенергийно фотонно лъчение, на референтна дълбочина във воден фантом и използвайки йонизационна камера калибрирана в ^{60}Co гама-лъчение. Като комбинираната относителна стандартна

неопределеност е сума от относителната неопределеност свързана с калибрирането на камерата във вторична стандартна дозиметрична лаборатория (SSDL), която е 0.6%, и относителната неопределеност свързана със самото измерване на дозата при референтни условия във фантома, която е 1.4%. Комбинираната относителна неопределеност е оценена на 1.5%. Ако калибрирането на дозиметричната система е извършено в първична стандартна дозиметрична лаборатория (PSDL), тази неопределеност е от порядъка на 1.2%. Thwaites [79] в своя публикация докладва неопределеността на дозата спрямо референтната стойност при самото доставяне на дозата в пациента, посредством in-vivo дозиметрия. Отклоненията варират в граници 1.6% - 3.2%.

Тъй като изследването [80] е теоретично, е създадена програма написана на Матлаб, която разглежда случаи на отклонения на доставената доза от референтната (предписаната) в широки граници – от 1% до 10%. Разгледани са случаи на конвенционално облъчване от понеделник до петък и хипофракционирано лъчелечение с висока доза на фракция (SBRT, SRS). Изчислени са стойностите на TCP по формула (15), като е отчетен и процеса реоксигенация. Разиграни са 10000 случая с вариране на дозата на фракция. Тази вариация на дозата е нормално разпределена около истинската стойност на дозата. На фигури 12 и 13 са представени хистограми на вероятността за туморен контрол кореспондираща със съответната предписана доза:



Фигура 12: Хистограма на разпределението на TCP стойностите като функция на честотата, при неопределеност на доза на фракция от 3%. Режим: от понеделник до петък. Фракционирание: 20x2.4Gy



Фигура 13: Хистограма на разпределението на TCP стойностите като функция на честотата, при неопределеност на доза на фракция от 3%. Режим: от понеделник до петък. Фракционирание: 5x9Gy

Входните параметри (α_{min} , α_{max} , β_{min} , β_{max} , b , N , λ) не са случайни, а са взети от [81] и отговарят на облъчване на простатен карцином.

На фигури 12 и 13 се вижда голям разброс на резултатите за TCP. В случая на облъчване 20x2.4Gy (фигура 12) – имаме средна стойност на TCP [43.2±4.8]% (неопределеността е 1σ), с минимална стойност 25.3% и максимална 60.3%. При 5x9Gy (фигура 13) – имаме средна стойност [89.4±3.3]%, с минимална стойност 70.4% и максимална 97.2%.

Разгледаните конвенционални фракционни режими са както следва: 20x2.4Gy | 23x2.12Gy | 25x2Gy | 30x2Gy, а хипофракциониранияте режими са: 3x15Gy | 4x10Gy | 4x11Gy | 5x9Gy и 5x10Gy. Представени са в таблица 1:

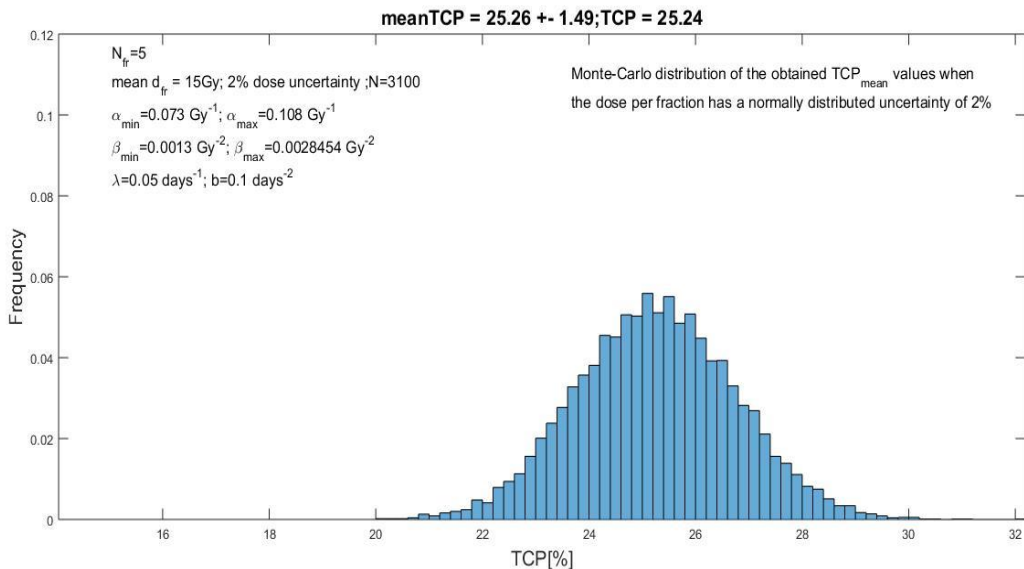
Dose prescription	TCP _{mean} ± 1σ (%)			TCP _{ZMS} (%)
	3%	5%	10%	
<i>Conventional</i>				
20 × 2.4 Gy	43.21 ± 4.75	43.46 ± 7.01	43.51 ± 13.57	43.09
23 × 2.12 Gy	25.46 ± 4.09	25.71 ± 5.98	27.18 ± 11.63	25.25
25 × 2 Gy	30.76 ± 4.04	30.83 ± 5.96	32.04 ± 11.52	30.57
28 × 2 Gy	90.34 ± 1.09	90.31 ± 1.67	90.18 ± 3.41	90.35
30 × 2 Gy	98.08 ± 0.24	98.08 ± 0.36	98.02 ± 0.76	98.09
<i>SBRT</i>				
3 × 15 Gy	99.90 ± 0.06	99.88 ± 0.11	99.73 ± 0.64	99.91
4 × 10 Gy	24.82 ± 10.36	25.83 ± 14.63	29.73 ± 24.67	24.01
4 × 11 Gy	94.20 ± 2.13	93.75 ± 3.53	91.49 ± 9.69	94.50
5 × 9 Gy	89.38 ± 3.26	88.93 ± 5.15	86.10 ± 12.79	89.80
5 × 10 Gy	99.81 ± 0.08	99.79 ± 0.14	99.67 ± 0.55	99.82

Таблица 1: Сравнение на получените TCP стойностите, когато се приложи 3,5 и 10% неопределеност, както и изчислената стойност на TCP_{ZMS} без вариации в дозата на фракция

Както е видно от таблица 1, режимите 23x2.12Gy и 4x10Gy имат почти еднаква стойност на TCP (25.25% и 24.01%). Въпреки почти еднаквият резултат за TCP е видно, че при SBRT режима и в трите случая на неопределеност в дозата на фракция [3 5 10]% - имаме по-голяма неопределеност в TCP. Тъй като 3% неопределеност при SBRT техниката е някак недостатъчен, при този тип лечение се изискват по-строги критерии към неопределеността на дозата [82, 83, 84], така че в тези случаи е разгледано и влиянието на 2% неопределеност към резултата за TCP. В този случай резултатът е TCP_{mean}=24.26 ± 5.35%, което е съпоставимо като неопределеност със случая 20x2.4Gy и 3% неопределеност. Това е показателно, защо при хипофракционирание с високи дози на фракция, са необходими по-строги критерии.

Ще разгледаме случай на облъчване в режим понеделник-сряда-петък (удължен) и ще го съпоставим с конвенционалния – понеделник-петък. Тъй като удълженият режим анализиран от Alite et al. [41] и допълнително изследван от Stavrev et al. [40] показва по-добър туморен отговор на лечението, ще бъде разгледано влиянието на неопределеността на дозата върху TCP. Моделните параметри са избрани от статията [40], като λ (репопулацията) и параметърът отчитащ скоростта на реоксигенация в тумора b са произволно избрани от диапазона, в който са разгледани там. Моделните параметри са: N =

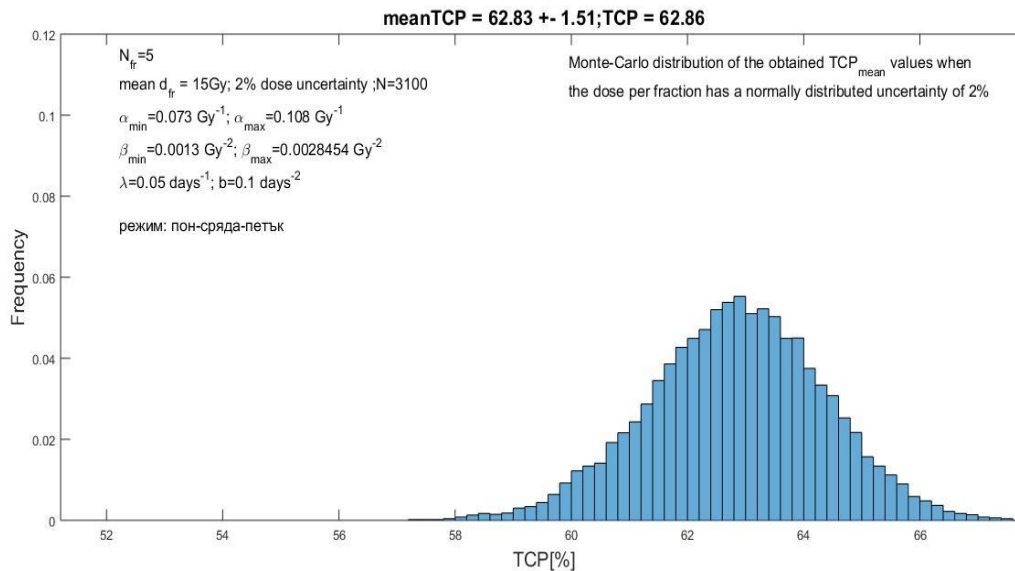
3.1×10^3 , $\alpha_0 = 0.073 \text{Gy}^{-1}$, $\beta_0 = 0.0013 \text{Gy}^{-2}$ $\alpha_m = 0.108 \text{Gy}^{-1}$, $\beta_m = 0.0028 \text{Gy}^{-2}$, $d = 0.005 \text{d}^{-1}$, $d_f = 15 \text{Gy}$, $n_f = 5$ и съответно подбрани $\lambda = 0.05 \text{d}^{-1} [0 - 2]$ и $b = 0.1 \text{d}^{-2} [0 - 0.15]$.
 Хистограмата с разпределението на TCP стойностите при неопределеност на дозата 2% е показана на следващата фигура. Режимът е понеделник-петък:



Фигура 14: Хистограма на разпределението на TCP стойностите като функция на честотата, при неопределеност на доза на фракция от 2%. Режим: от понеделник до петък. Фракциониране: 5x15Gy

Минималната стойност на TCP е 20.05%, максималната 32.19%, а средната стойност е $25.26 \pm 1.49\%$.

На следващата фигура е показан режимът понеделник-сряда-петък:



Фигура 15: Хистограма на разпределението на TCP стойностите като функция на честотата, при неопределеност на доза на фракция от 2%. Режим: понеделник-сряда-петък. Фракционирано: 5x15Gy

Минималната стойност на TCP е 57.21%, максималната 67.85%, а средната стойност е $62.83 \pm 1.51\%$.

При 10% неопределеност на дозата резултатите са както следва - за режима от понеделник до петък: $TCP_{mean}^{10\% (monday-friday)} = 25.94 \pm 8.76\%$, ($TCP_{min}=3.83\%$, $TCP_{max}=62.61\%$). За режима понеделник-сряда-петък: $TCP_{mean}^{10\% (monday-wednesday-friday)} = 62.35 \pm 9.11\%$, ($TCP_{min}=22.17\%$, $TCP_{max}=88.33\%$).

В заключение:

- Неопределеност в дозата на фракция играе съществена роля за изхода от лъчелечението (в термини на TCP);
- По-силно изразено влияние на неопределеността на дозата има при SBRT режимите на облъчване (с високи дози на фракция). Именно затова и там критериите са по-строги.
- Във всички случаи – най-големи отклонения в TCP има при стойности на TCP в граници от 30%-70%. Това следва логично от факта, че тези стойности на TCP – са в

най-стръмна част на кривата и малки девиации в дозата променят най-силно стойността на TCP.

7. Научни приноси и публикации, във връзка с дисертацията

Научните и научно-приложни приноси на настоящата дисертация са:

- Успешно бяха фитирани данните от експеримента с животни на Fischer et al. с модела на ZMS отчитайки клетъчната реоксигенация и така моделът беше верифициран.
- Оцени се влиянието на хипоксията върху TCP при хипофракционирано лъчелечение, използвайки два различни TCP модела – TCP_{ZMS} и TCP_{RN} .
- Потвърди се чрез използваните TCP модели, че туморния контрол зависи основно от загиването на най-лъчерезистентните туморни клетки в клетъчния конгломерат.
- Оцени се влиянието на неопределеността на дозата върху вероятността за туморен контрол при различни базово зададени стойности на тази неопределеност.

В хода на изследванията по този дисертационен труд бяха написани и публикувани статии, където дипломанта е съавтор и една, в която е първи автор. Също така бяха представени доклади на международни конференции:

Статии в списания с импакт фактор:

1. Penev, D., Stavrev, P., Stavreva, N. , Pressyanov, D. Influence of dose uncertainty on TCP estimates: a model study. *Eur. Phys. J. Spec. Top.* 232, 1543–1547 (2023). <https://doi.org/10.1140/epjs/s11734-023-00880-y> (квартил Q2).

2. Stavrev PV, Stavreva N, Ruggieri R, Nahum AE, Tsonev P, Penev D, Pressyanov D. Theoretical investigation of the impact of different timing schemes in hypofractionated radiotherapy. *Med. Phys.* 2021 Jul;48(7):4085-4098. doi: 10.1002/mp.14908. Epub 2021 May 31. PMID: 33905547 (квартил Q1).
3. Stavrev P, Stavreva N, Penev D, Nahum A, Ruggieri R, Pressyanov D. Investigation of the effect of natural tumor cell death on radiotherapy outcomes. *Phys. Med. Biol.* 2018 Oct 9;63(20):205001. doi: 10.1088/1361-6560/aae05d. PMID: 30204124 (квартил Q1).

Доклади на международни конференции, с разширени резюмета публикувани в списания с импакт фактор:

4. N. Stavreva, P. Stavrev, D. Penev, A. Nahum, R. Ruggieri, D. Pressyanov. On the possibility of estimating the radiosensitivity range in a cell mixture. April 2019, *Radiotherapy and Oncology* 133: S1029, DOI: 10.1016/S0167-8140(19)32314-X
5. P. Stavrev, N. Stavreva, R. Ruggieri, A.E. Nahum, D. Penev, A. Balabanova, D. Pressyanov. A user friendly Matlab code for TCP/NTCP estimation in HDR brachytherapy available. Dec 2021 *Physica Medica* 92: S184, DOI:10.1016/S1120-1797(22)00393-3
6. P. Stavrev, N. Stavreva, D. Penev, R. Ruggieri, A.E. Nahum, A. Balabanova, D. Georgiev, M. Gancheva, D. Pressyanov. Re-irradiation: Estimating NTCP when only the dDVHs for an OAR from the first and the second treatments are available, December 2021 *Physica Medica* 92: S183-S184, DOI: 10.1016/S1120-1797(22)00392-1
7. Stavreva, P. Stavrev, D. Penev Impact of natural tumor cell death on TCP N. ESTRO37, April 2018, *Radiotherapy and Oncology* 127:S1081, DOI:10.1016/S0167-8140(18)322977

8. Литература

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [07 02 2023]
2. RADIATION ONCOLOGY PHYSICS: A Handbook for Teachers and Students; E. B. Podgorsak – Technical Editor © the International Atomic Energy Agency, 2005
3. Fathy, M.M., Hassan, B.Z., El-Gebaly, R.H. et al. Dosimetric evaluation study of IMRT and VMAT techniques for prostate cancer based on different multileaf collimator designs. *Radiat Environ Biophys* 62, 97–106 (2023). <https://doi.org/10.1007/s00411-022-01011-2>
4. Liu H, Chang JY. Proton therapy in clinical practice. *Chin J Cancer*. 2011 May;30(5):315-26. doi: 10.5732/cjc.010.10529. PMID: 21527064; PMCID: PMC4013396
5. Thomas H, Timmermann B. Paediatric proton therapy. *Br J Radiol*. 2020 Mar;93(1107):20190601. doi: 10.1259/bjr.20190601. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31529979; PMCID: PMC7066960
6. International Atomic Energy Agency. Absorbed dose determination in external beam radiotherapy, Technical Reports Series No. 398, IAEA, Vienna (2000)]
7. Gary A. Ezzell et al. - IMRT commissioning: Multiple institution planning and dosimetry comparisons, a report from AAPM Task Group 119, *Med. Phys.* 36 (11), November 2009, <https://doi.org/10.1118/1.3238104>
8. Eric E. Klein et al. Task Group 142 report: Quality assurance of medical accelerators, *Medical Physics* 36, 4197 (2009); doi: 10.1118/1.3190392
9. Daniel A. Low, Jean M. Moran, James F. Dempsey, Lei Dong, Mark Oldham - Dosimetry tools and techniques for IMRT, a report from AAPM Task Group 120, *Medical Physics*, Vol. 38, No. 3, March 2011, <https://doi.org/10.1118/1.3514120>
10. Hugo Palmans et al. Report No. TRS-483 - Dosimetry of small static fields used in external photon beam radiotherapy the IAEA-AAPM international Code of Practice for reference and relative dose determination (2018)
11. НАРЕДБА № 2 ОТ 5 ФЕВРУАРИ 2018 Г. ЗА УСЛОВИЯТА И РЕДА ЗА ОСИГУРЯВАНЕ ЗАЩИТА НА ЛИЦАТА ПРИ МЕДИЦИНСКО ОБЛЪЧВАНЕ, В сила от 09.02.2018 г. Издадена от министъра на здравеопазването
12. Pedro Andreo, David T. Burns, Alan E. Nahum, Jan Seuntjens, Frank Herbert Attix *Fundamentals of Ionizing Radiation Dosimetry* John Wiley & Sons, 2017, ISBN 3527409211,9783527409211
13. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. *Molecular Biology of the Cell*. 4th edition. New York: Garland Science; 2002. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21054/>
14. Olive, Peggy L. “The Role of DNA Single- and Double-Strand Breaks in Cell Killing by Ionizing Radiation.” *Radiation Research*, vol. 150, no. 5, 1998, pp. S42–51. JSTOR, <https://doi.org/10.2307/3579807>
15. Maier P, Hartmann L, Wenz F, Herskind C. Cellular Pathways in Response to Ionizing Radiation and Their Targetability for Tumor Radiosensitization. *Int J Mol Sci*. 2016 Jan 14;17(1):102. doi: 10.3390/ijms17010102. PMID: 26784176; PMCID: PMC4730344

16. Qian Li, Guoping Zhao, Wei Han, Shengmin Xu, Lijun Wu, Radiation target: Moving from theory to practice, *Nuclear Analysis*, Volume 1, Issue 2, 2022, 100024, ISSN 2773-1839, <https://doi.org/10.1016/j.nucana.2022.100024>
17. Caldecott, K. Single-strand break repair and genetic disease. *Nat Rev Genet* 9, 619–631 (2008). <https://doi.org/10.1038/nrg2380>
18. Biau J, Chautard E, Verrelle P, Dutreix M. Altering DNA Repair to Improve Radiation Therapy: Specific and Multiple Pathway Targeting. *Front Oncol.* 2019 Oct 10; 9:1009. doi: 10.3389/fonc.2019.01009. PMID: 31649878; PMCID: PMC6795692
19. N. Foray, C.F. Arlett, E.P. Malaise, Radiation-induced DNA double-strand breaks and the radiosensitivity of human cells: A closer look, *Biochimie*, Volume 79, Issues 9–10, 1997, Pages 567-575, ISSN 0300-9084, [https://doi.org/10.1016/S0300-9084\(97\)82005-6](https://doi.org/10.1016/S0300-9084(97)82005-6)
20. Nickoloff JA, Sharma N, Taylor L. Clustered DNA Double-Strand Breaks: Biological Effects and Relevance to Cancer Radiotherapy. *Genes (Basel)*. 2020 Jan 15;11(1):99. doi: 10.3390/genes11010099. PMID: 31952359; PMCID: PMC7017136
21. J. F. Ward The yield of DNA double-stand breaks produced intracellularly by ionizing radiation: a review, *Int. J. Radiat. Biol.* Vol. 57, No:6, 1141-1150, 1990
22. Toulany M. Targeting DNA Double-Strand Break Repair Pathways to Improve Radiotherapy Response. *Genes (Basel)*. 2019 Jan 4;10(1):25. doi: 10.3390/genes10010025. PMID: 30621219; PMCID: PMC6356315
23. John B. Little – Cellular effects of ionizing radiation, *The New England Journal of Medicine*, 1968
24. Wanyeon Kim, Sungmin Lee, Danbi Seo, Dain Kim, Kyeongmin Kim, EunGi Kim, JiHoon Kang, Ki Moon Seong HyeSook Youn and BuHyun Youn, Cellular Stress Responses in Radiotherapy, *Cells*. 2019 Sep; 8(9): 1105. Doi: 10.3390/cells8091105
25. Puck, T. T. & Marius, P. I. - Action of x-rays on mammalian cells (1956) *J. exp. Med.* 103: 653
26. HEWITT HB, WILSON CW. A survival curve for mammalian cells irradiated in vivo. *Nature*. 1959 Apr 11;183(4667):1060-1. doi: 10.1038/1831060a0. PMID: 13644286
27. Dr. D. E. Lea - *Actions of Radiations on Living Cells*, Cambridge: At the University Press, 1946
28. Kellerer, A M, and Rossi, H D. *THEORY OF DUAL RADIATION ACTION*. United States: N. p., 1972. Web
29. Chadwick, K. H. & Leenhouts, H. P. A molecular theory of cell survival. *Phys Med Biol* (1973), 18, 78
30. Lea, D.E., Catcheside, D.G. The mechanism of the induction by radiation of chromosome aberrations in *Tradescantia*. *Journ. of Genetics* 44, 216–245 (1942). <https://doi.org/10.1007/BF02982830>
31. Hubenak JR, Zhang Q, Branch CD, Kronowitz SJ. Mechanisms of injury to normal tissue after radiotherapy: a review. *Plast Reconstr Surg.* 2014 Jan;133(1):49e-56e. doi: 10.1097/01.prs.0000440818.23647.0b. PMID: 24374687; PMCID: PMC3921068
32. D.S. Chang et al., *Basic Radiotherapy Physics and Biology*, Springer Science (2014) DOI 10.1007/978-3-319-06841-1_22
33. H. Rodney Withers. Treatment-Induced Accelerated Human Tumor Growth, *Seminars in Radiation Oncology*, Vol 3, No 2 (April), 1993: pp 135-143, DOI: [https://doi.org/10.1016/S1053-4296\(05\)80089-X](https://doi.org/10.1016/S1053-4296(05)80089-X)
34. Campillo N, Falcones B, Otero J, Colina R, Gozal D, Navajas D, Farré R, Almendros I. Differential Oxygenation in Tumor Microenvironment Modulates Macrophage and Cancer Cell Crosstalk:

- Novel Experimental Setting and Proof of Concept. *Front Oncol.* 2019 Feb 6;9:43. doi: 10.3389/fonc.2019.00043. PMID: 30788287; PMCID: PMC6373430
35. Khan, B., Nhan, T. N. T., Chau, H. N. M., & Nhi, N. T. Y. Roles of hypoxia in tumor progression and novel strategies for cancer treatment. *Biomedical Research and Therapy*, 2022, 9(10), 5361-5374. <https://doi.org/10.15419/bmrat.v9i10.774>
 36. Stavreva N, Warkentin B, Stavrev P, Fallone BG. Investigating the effect of clonogen re-sensitization on the tumor response to fractionated external radiotherapy. *Med Phys* 2005; 32:720e5
 37. J. Denekamp and A. Dasu, “Inducible repair and the two forms of tumour hypoxia—time for a paradigm shift,” *Acta Oncol.* 38, 903–918 s1999d
 38. A. Dasu, I. Toma-Dasu, and M. Karlsson, “Theoretical simulation of tumour oxygenation and results from acute and chronic hypoxia,” *Phys. Med. Biol.* 48, 2829–2842 s2003d
 39. Ruggieri, R.; Stavreva, N.; Naccarato, S.; Stavrev, P. Applying a hypoxia-incorporating TCP model to experimental data on rat sarcoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012, 83, 1603–1608
 40. Stavrev PV, Stavreva N, Ruggieri R, Nahum AE, Tsonev P, Penev D, Pressyanov D. Theoretical investigation of the impact of different timing schemes in hypofractionated radiotherapy. *Med Phys.* 2021 Jul;48(7):4085-4098. doi: 10.1002/mp.14908. Epub 2021 May 31. PMID: 33905547
 41. Alite F, Stang K, Balasubramanian N, et al. Local control dependence on consecutive vs. nonconsecutive fractionation in lung stereotactic body radiation therapy. *Radiother Oncol.* 2016; 121:9–14
 42. Withers HR. Cell cycle redistribution as a factor in multifraction irradiation. *Radiology.* 1975a;114(1):199–202
 43. Syljuåsen, R.G. Cell Cycle Effects in Radiation Oncology. In: Wenz, F. (eds) *Radiation Oncology*. Springer, Cham. (2019). https://doi.org/10.1007/978-3-319-52619-5_101-1
 44. Terasima T, Tolmach LJ: Variations in several re- sponses of HeLa cells to x-irradiation during the division cycle. *BiophysJ* 3:11-33, Jan 1963
 45. Elkind MM: Sublethal x-ray damage and its repair in mammalian cells. [In] *Radiation Research*, Silini G, ed. Amsterdam, North Holland Pub Co, 1967, pp 558-586
 46. Mauro F, Madoc-jones H: Age-response to x-radiation of murine lymphoma cells synchronized in vivo. *Proc Nat Acad Sci* 63:686-691, Jul 1969
 47. Hellman S: X-irradiation of the hematopoietic stem cell compartment. *Frontiers of Radiation Therapy and Oncology* 6:415-427, 1972
 48. H R Withers, K A Mason: The kinetics of recovery in irradiated colonic mucosa of the mouse *Cancer.* 1974 Sep;34(3): suppl:896-903
 49. Ryan K. Funk, MD*, Abigail L. Stockham, MD, Nadia N. Issa Laack, MD, MS - Basics of Radiation Therapy 2016 <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-44227-5.00003-X>
 50. Biau J., Chautard E., Verrelle P., Dutreix M. Altering DNA repair to improve radiation therapy: Specific and multiple pathway targeting. *Front. Oncol.* 2019; 9:1009. doi: 10.3389/fonc.2019.01009
 51. Lt Gen SR Mehta, AVSM, VSM, PHS*, Maj V Suhag+, M Semwal#, Maj N Sharma* *Radiotherapy: Basic Concepts and Recent Advances*, MJAFI, Vol. 66, No. 2, 2010
 52. Nima Ghaderi,1,† Joseph Jung,1,† Sarah C. Brüningk,2,3 Ajay Subramanian,4 Lauren Nassour,5 and Jeffrey Peacock5,* A Century of Fractionated Radiotherapy: How Mathematical Oncology Can Break the Rules, *Int J Mol Sci.* 2022 Feb; 23(3): 1316. 10.3390/ijms23031316

53. Munro T R and Gilbert C W 1961 The relation between tumour lethal doses and the radiosensitivity of tumour cells *Br. J. Radiol.* 34 246–51
54. E. H. PORTER, The statistics of dose/cure relationships for irradiated tumours. Part II. *Br. J. Radiol.* 53, 336-345 (1980)
55. H. D. SUIT, R. J. SHALEK, and R. WETTE, Radiation response of C3H mammary carcinoma. In *Cellular Radiation Biology*, pp. 514-530. Williams & Wilkins, Baltimore, 1965
56. Zaider M and Minerbo G N 2000 Tumour control probability: a formulation applicable to any temporal protocol of dose delivery *Phys. Med. Biol.* 45 279–93
57. Fischer JJ. Theoretical considerations in the optimisation of dose distribution in radiation therapy. *Br J Radiol* 1969; 42:925–30
58. Pavel Stavrev, Colleen Schinkel, Nadia Stavreva, Brad Warkentin, Marco Carlone & B. Gino Fallone (2010) Population TCP estimators in case of heterogeneous irradiation: A new discussion of an old problem, *Acta Oncologica*, 49:8, 1293-1303, DOI: 10.3109/02841861003649232
59. Brenner DJ. Dose, volume, and tumor-control predictions in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26:171–9
60. Webb S. Optimum parameters in a model for tumor-control probability including interpatient heterogeneity. *Phys Med Biol* 1994; 39:1895–914
61. Carlone M, Warkentin B, Stavrev P, Fallone B. Fundamental form of a population TCP model in the limit of large heterogeneity. *Med Phys* 2006; 33:1634–42
62. van Putten LM. Tumour reoxygenation during fractionated radiotherapy; studies with a transplantable mouse osteosarcoma. *Eur J Cancer.* 1968; 4:172–182
63. Fischer J J and Moulder J E 1975 The steepness of the dose-response curve in radiation therapy. Theoretical considerations and experimental results *Radiology* 117 179–84
64. Fowler JF, Denekamp J, Sheldon PW, et al. Optimum fractionation in Xray treatment of C3H mouse mammary tumours. *Br J Radiol.* 1974; 47:781–789
65. Tarnawski R, Widel M and Skladowski K 2003 Tumor cell repopulation during conventional and accelerated radiotherapy in the in vitro megacolony culture *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 55 1074–81
66. Stavrev P, Stavreva N, Penev DN, Nahum AE, Ruggieri R, Pressyanov DS. Investigation of the effect of natural tumor cell death on radiotherapy outcomes. *Phys Med Biol.* 2018; 63:205001
67. Kendall D G 1948 On the generalized ‘birth and death’ process *Ann. Stat. Math.* 19 1–15
68. N.A.Stavreva, P.V.Stavrev, B.Warkentin and B.G.Fallone- Investigating the effect of cell repopulation on the tumor response to fractionated external radiotherapy, *Med. Phys.* 30(5), May 2003
69. Wenzl, T., Wilkens, J.J. Theoretical analysis of the dose dependence of the oxygen enhancement ratio and its relevance for clinical applications. *Radiat Oncol* 6, 171 (2011). <https://doi.org/10.1186/1748-717X-6-171>
70. Jackson A, Ten Haken R K, Robertson J M, Kessler M L, Kutcher G J and Lawrence T S 1995 Analysis of clinical complication data for radiation hepatitis using a parallel architecture model *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 31 883–91
71. Stavrev P, Niemierko A, Stavreva N and Goitein M 2001 The application of biological models to clinical data *Phys. Med.* 17 71–82
72. Porter EH. The statistics of dose/cure relationships for irradiated tumours. Part I. *Br J Radiol.* 1980; 53:210–227

73. Stavrev P, Stavreva N, Ruggieri R, Nahum AE. On differences in radiosensitivity estimation: TCP experiments versus survival curves. A theoretical study. *Phys Med Biol.* 2015; 60: N293–N299
74. Stavreva N, Nahum A, Markov K, Ruggieri R, Stavrev P. Analytical investigation of the possibility of parameter invariant TCP-based radiation therapy plan ranking. *Acta Oncol.* 2010;49(8):1324–1333
75. Chapman JD. Can the two mechanisms of tumor cell killing by radiation be exploited for therapeutic gain? *J Radiat Res* 2013; 55:2e9. <http://dx.doi.org/10.1093/jrr/rrt111>
76. Nahum AE. The radiobiology of hypofractionation. *Clin Oncol.* 2015;27 (5):260–269
77. Ruggieri R. Hypofractionation in non-small cell lung cancer (NSCLC): suggestions from modelling both acute and chronic hypoxia. *Phys Med Biol.* 2004; 49:4811– 4823
78. Ruggieri R, Nahum AE. The impact of hypofractionation on simultaneous dose-boosting to hypoxic tumor subvolumes. *Med Phys.* 2006; 33:4044–4055
79. D. Twhaites, *J. Phys Conf. Ser.* 444, 012006 (2013) DOI 10.1088/1742-6596/444/1/012006
80. Dimitar Penev, Pavel Stavrev, Nadejda Stavreva, and Dobromir Pressyanov Influence of dose uncertainty on TCP estimates: a model study 2023 *Eur. Phys. J. Spec. Top.* <https://doi.org/10.1140/epjs/s11734-023-00880-y>
81. Stavrev P. et al., The impact of different timing schedules on prostate HDR-mono-brachytherapy. A TCP modeling investigation. *Cancers* 13(19), 4899 (2021)
82. Zhen H, Nelms BE, Tome WA. Moving from gamma passing rates to patient DVH-based QA metrics in pretreatment dose QA. *Med Phys.* 2011 Oct;38(10):5477-89. doi: 10.1118/1.3633904. PMID: 21992366
83. Heilemann G, Poppe B, Laub W. On the sensitivity of common gamma-index evaluation methods to MLC misalignments in Rapidarc quality assurance. *Med Phys.* 2013 Mar;40(3):031702. doi: 10.1118/1.4789580. PMID: 23464297
84. Fredh A, Scherman JB, Fog LS, Munck af Rosenschöld P. Patient QA systems for rotational radiation therapy: a comparative experimental study with intentional errors. *Med Phys.* 2013 Mar;40(3):031716. doi: 10.1118/1.4788645. PMID: 23464311

Благодарности

Изказвам своите благодарности към всички преподаватели, с които ме срещна животът по време на моето обучение.

Изказвам специални благодарности на Проф. Добромир Пресиянов, който повярва в мен и който беше неотлъчно до мен с напътствия и идеи свързани с написването на този дисертационен труд.

Изказвам специални благодарности на д-р Павел Ставрев и д-р Надежда Ставрева, които ме вдъхновиха, след магистърската степен да продължа своето научно развитие. Д-р Ставрев е човекът, който разкри за мен света на радиобиологично моделиране. Той ме накара да погледна медицинската физика от още един ъгъл, непознат за мен допреди това. Той беше неотлъчно до мен през всички тези години, помагайки и вдъхновявайки.

Искам да благодаря на своите родители, които ме изградиха като човека, който съм и ми дават винаги правилните съвети. Майка ми беше човекът, който ме насочи към медицинската физика – специалност, непозната за мен допреди това. Обичам ви!

И последно, но не по значение, искам да благодаря на моята съпруга Виктория! Човекът, който беше до мен и в силните и в слабите ми дни. Човекът, който ми помагаше, когато губех мотивация и ми даваше хъс да не спирам да уча и да се развивам! Благодаря ти, че понесе дните, в които учех и нямах достатъчно време за теб. Благодаря ти, че прие моята кауза – да напиша този труд, като своя собствена. Благодаря ти, че ме дари с нашата прекрасна дъщеря Анна! Нашето слънце, нашата усмивка, нашата любов!