



Instytut Fizyki Jądrowej im. Henryka Niewodniczańskiego
Polskiej Akademii Nauk

Rozprawa doktorska

**Wspomaganie decyzji w planowaniu
spersonalizowanej radioterapii protonowej w
oparciu o modelowanie radiobiologiczne**

Kinga Małgorzata Jeleń

Promotorzy:

Prof. dr hab. Paweł Olko

Prof. dr hab.n.med. Irena Roterman-Konieczna

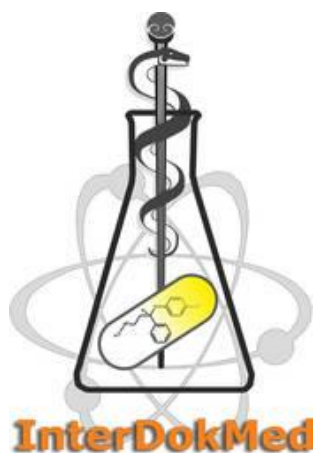
Promotor pomocniczy:

Dr Leszek Grzanka

Zakład Badań Radiacyjnych i Radioterapii Protonowej (NZ62)

Oddział Zastosowań Fizyki (NO6)

Kraków 2022

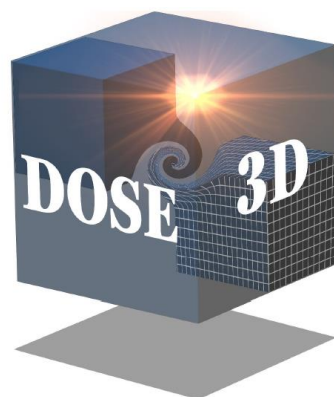


Rozprawa doktorska powstała w trakcie realizacji Środowiskowych Studiów Doktoranckich w ramach Projektu nr POWR.03.02.00-00-I013/16,

"Interdyscyplinarność dla medycyny innowacyjnej" InterDokMed,

realizowanych w ramach Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój 2014-2020, współfinansowanego ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego

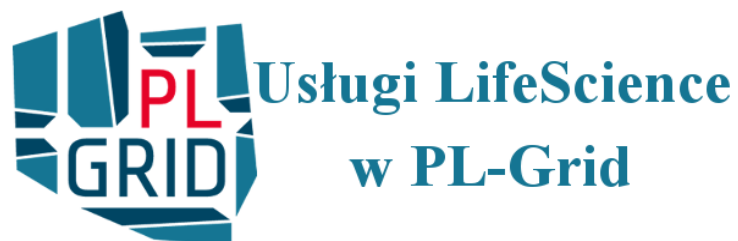




Niniejsza praca jest współfinansowana z projektu pod nazwą Rekonfigurowalny detektor do pomiaru przestrzennego rozkładu dawki promieniowania dla zastosowań w przygotowaniu indywidualnych planów leczenia pacjentów, numer projektu: POIR.04.04.00-00-15E5/18, w którym biorę udział jako doktorantka.

Projekt realizowany jest przez konsorcjum naukowe "Dose-3D", którego członkami są: Akademia Górniczo-Hutnicza im. Stanisława Staszica w Krakowie (lider konsorcjum), Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki w Krakowie oraz Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie --- Państwowy Instytut Badawczy --- Oddział w Krakowie.

Projekt POIR.04.04.00-00-15E5/18 jest realizowany w ramach programu TEAM-NET Fundacji na rzecz Nauki Polskiej współfinansowanego przez Unię Europejską z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego.



This study was partly supported by the POIR.04.04.00-00-15E5/18 Project of the Foundation for Polish Science. The POIR.04.04.00-00-15E5/18 project is carried out within the “TEAM-NET” programme of the Foundation for Polish Science co-financed by the European Union under the European Regional Development Fund.

Niniejsza praca została częściowo sfinansowana przez Projekt POIR.04.04.00-00-15E5/18 Fundacji na rzecz Nauki Polskiej. Projekt POIR.04.04.00-00-15E5/18 jest realizowany w ramach programu “TEAM-NET” Fundacji na rzecz Nauki Polskiej współfinansowanego przez Unię Europejską z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego.

Streszczenie

Wspomaganie decyzji w planowaniu spersonalizowanej terapii protonowej w oparciu o modelowanie radiobiologiczne

Organizmy żywe wykazują złożoną reakcję na dawki promieniowania jonizującego. Reakcja na promieniowanie jest często kwantyfikowana poprzez przeżywalność komórek biologicznych i silnie zależy od wielu czynników, zarówno fizycznych jak i biologicznych. Dla porównania działania różnych modalności promieniowania stosuje się pojęcie Względnej Skuteczności Biologicznej (*ang. Relative Biological Effectiveness, RBE*), które określa stosunek dawek promieniowania referencyjnego i badanego, wywołujących ten sam efekt biologiczny np. przeżywalność. Obecnie w radioterapii protonowej stosuje się, zgodnie z zaleceniami ICRU i AAPM, stałą wartość $RBE = 1,1$, która służy do wyliczenia aktualnych wartości tzw. dawek biologicznych (D_{RBE}). Wyniki wielu eksperymentów *in vitro* i *in vivo* pokazują, że pod koniec toru protonu, w obszarze rosnącej gęstości jonizacji (tzw. pik Bragga) RBE rośnie powyżej wartości 1,1, co może mieć wpływ na wynik leczenia. Dostępne modele radiobiologiczne, oparte na danych uzyskanych z eksperymentów *in vitro*, wiążą zmienność RBE dla protonów z liniowym transferem energii (*ang. Linear Energy Transfer, LET*) i stosunkiem α/β z modelu liniowo-kwadratowego (Linear –Quadratic, LQ).

W niniejszej pracy przeanalizowano model radiobiologiczny Wedenberg, zbudowany na bazie wyników 34 eksperymentów dla 10 różnych linii komórkowych, napromienianych monoenergetycznymi wiązkami protonów o wartościach LET z zakresu od $6 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$ do $30 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$. Model ten ma jeden wolny parametr $q = 0.434 \text{ Gy} \cdot \mu\text{m} \cdot \text{keV}^{-1}$ uzyskany z dopasowania zbioru wartości parametrów α , β w funkcji LET . Parametr ten ma kluczowe znaczenie, łączy bowiem wartość RBE z parametrami α , β . Jednak zbiór wartości parametrów α , β wykazuje znaczny rozrzut, co sugeruje, że wartość wolnego parametru q może silnie zależeć od niepewności danych radiobiologicznych. Dlatego w ramach tej pracy zaproponowano probabilistyczne podejście do modelu Wedenberg, polegające na wyznaczeniu rozkładu parametru $q(\alpha, \alpha_{ref}, \beta_{ref}, LET)$ i analizie wpływu zmienności tego parametru na zmienność RBE . Do propagacji niepewności zastosowano metody statystyczne typu bootstrap i Monte Carlo, proponując tzw. poszerzony model Wedenberg.

Wynikiem tego podejścia było uzyskanie nowego rozkładu wartości RBE , ze średnią porównywalną z oryginalnym modelem Wedenberg. Pokazano, że niepewności parametrów modelu LQ (α i β) na poziomie 40% - 60% prowadzą do niepewności RBE na poziomie 5%-7%. Poszerzony model Wedenberg umożliwił analizę niepewności danych radiobiologicznych i ich wpływ na dawkę biologiczną, stosowaną w planowaniu leczenia w radioterapii protonowej. Przeprowadzone porównania potwierdziły, że mimo stosowania uproszczonej analizy niepewności, wyniki modelu Wedenberg niewiele odbiegają od bardziej zaawansowanej analizy i mogą być stosowane do planowania leczenia w radioterapii protonowej.

Abstract

Decision support in planning personalized proton therapy based on radiobiological modelling

Living organisms demonstrate a complex response after their exposure to a dose of ionizing radiation. This response, often quantified via survival of cells in culture, may significantly depend on several biological and physical factors. To compare between effects of different radiation modalities, the concept of Relative Biological Effectiveness (*RBE*) is applied, defined as the ratio of doses of reference and tested radiation resulting in the same biological effect, such as the level of cellular survival. Presently, in proton radiotherapy the ICRU and AAPM recommend a constant value of $RBE = 1,1$ to be applied in calculating the so-called biological doses (D_{RBE}) in proton radiotherapy planning. Many *in-vitro* and *in-vivo* experiments indicate however that at the distal end of the proton beam where ionization density rapidly increases (within the so-called Bragg peak), *RBE* values exceed 1,1, which may affect the outcome of proton radiotherapy. The available radiobiological models based on results of *in vitro* experiments relate the variability of proton *RBE* with linear energy transfer (*LET*) and the α/β ratio of the linear-quadratic (LQ) model.

In this study the model of Wedenberg, based on 34 experiments using 10 different cell lines irradiated by monoenergetic proton beams of *LET* values ranging between $6 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$ and $30 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$, was analysed. This model features one free parameter, $q = 0,434 \text{ Gy} \cdot \mu\text{m} \cdot \text{keV}^{-1}$, which results from fitting a set of values of the α and β parameters as a function of *LET*. The q parameter is of key importance in relating the value of *RBE* with the α and β parameters. However, the set of α and β values varies broadly, suggesting that the value of this free q parameter may be significantly affected by the uncertainty of radiobiology data. Therefore, within this work, a probabilistic approach to the Wedenberg model was proposed whereby the distribution of the $q(\alpha, \alpha_{ref}, \beta_{ref}, LET)$ parameter was determined and the influence of the variability of this parameter on the value of *RBE* analysed. For uncertainty propagation bootstrap and Monte Carlo statistical methods were applied, and thus the so-called extended model of Wedenberg proposed.

As a result of this approach, a new distribution of *RBE* values was obtained, its average value being comparable with that of the original Wedenberg model. It was shown that uncertainties in the parameters of the LQ model (α and β values) of the order of 40%-60% lead to an uncertainty of the *RBE* value of some 5%-7%. Application of the extended Wedenberg model allowed a detailed analysis of the uncertainties in radiobiological data and of their influence on the value of biological dose, to be performed. These comparisons confirmed that despite its cruder uncertainty analysis, results of the original Wedenberg model do not differ widely from results of its more extensive analysis and that they may be applied in proton beam therapy planning.

*Powiedz mi, to zapomnę. Naucz mnie, to może zapamiętam.
Zaangażuj mnie, to się nauczę.
Benjamin Franklin*

Podziękowania

Chciałabym wyrazić najszczerzą wdzięczność wszystkim osobom, które spotkałam na swojej drodze w Instytucie Fizyki Jądrowej PAN w Krakowie, za umożliwienie realizacji pracy doktorskiej.

Dziękuję mojemu Promotorowi prof. dr hab. Pawłowi Olko za życzliwość, nieocenioną opiekę merytoryczną oraz wiele ciekawych i pouczających dyskusji. Szczególnie dziękuję za motywowanie, w chwilach, kiedy tej motywacji zaczynało brakować.

Podziękowania składam także dr Leszkowi Grzance za poświęcony czas, pomoc w trakcie realizacji pracy, a także za nieograniczoną wyrozumiałość i wiarę we mnie. Dziękuję również za wprowadzenie mnie w przestrzeń radioterapii protonowej oraz data science.

Dziękuję Pani Promotor prof. dr hab.n.med. Irenie Roterman-Koniecznej z Katedry Bioinformatyki i Telemedycyny Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego za serdeczność i pomoc w realizacji tematów związanych ze statystyką i matematyką.

Dziękuję koleżankom i kolegom z Zakładu Badań Radiacyjnych i Radioterapii Protonowej za stworzenie milej atmosfery sprzyjającej twórczej pracy naukowej. Prof. dr hab. Michałowi Waligórskiemu dziękuję za niezliczone dyskusje oraz wsparcie podczas realizacji pracy doktorskiej.

Dziękuję Kierownictwu i Pracownikom Centrum Cyklotronowego Bronowice w Krakowie, a w szczególności dr hab. inż. Renacie Kopeć oraz mgr inż. Tomaszowi Kajdrowiczowi za umożliwienie zapoznania się z systemem do planowania leczenia oraz przygotowanie planu leczenia pacjenta. Gorąco też dziękuję mgr Magdalenie Garbacz za pomoc w realizacji pewnego etapu tej pracy.

Chciałabym także podziękować Wszystkim, których spotkałam w IFJ w ramach działalności popularyzatorskiej. Szczególne podziękowania dla dr Dominiki Kuźmy i Anny Czarny, za pokazanie nauki od strony eksperymentalnej oraz umożliwienie wzięcia udziału w popularyzacji nauki.

Na koniec pragnę najgoręcej podziękować mojej Rodzinie i wszystkim moim Przyjaciołom za Waszą obecność i wsparcie w chwilach zwątpienia. Dziękuję Wam za modlitwę i ciągłą wiarę w moje możliwości.

Spis treści

1. Wstęp	21
1.1. Wprowadzenie	21
1.2. Cel pracy	23
2. Oddziaływanie promieniowania z materią	25
2.1. Oddziaływanie fotonów z materią	25
2.1.1. Efekt Comptona	26
2.1.2. Efekt fotoelektryczny	26
2.1.3. Tworzenie par elektron-pozyton	27
2.2. Oddziaływanie cząstek naładowanych z materią	28
2.2.1. Oddziaływanie elektromagnetyczne	29
2.2.2. Zdolność hamowania	30
2.2.3. Liniowy Przekaz Energii	32
2.2.4. Dawka pochłonięta	34
2.2.5. Reakcje jądrowe i ich wpływ na LET	35
2.3. Źródła promieniowania jonizującego stosowane w radiobiologii	35
2.3.1. Fotony	36
2.3.2. Źródła wiązek protonowych w radiobiologii i radioterapii	36
2.4. Charakterystyka wiązki w CCB	40
3. Podstawy radiobiologii i radioterapii	43
3.1. Odpowiedź komórkowa i tkankowa na promieniowanie	43
3.2. Model liniowo-kwadratowy	46
3.2.1. Model liniowo kwadratowy a promieniowrażliwość komórek	49
3.3. Względna Skuteczność Biologiczna	49
3.3.1. Zależność <i>RBE</i> od <i>LET</i>	50
3.4. Modele radiobiologiczne	51
3.4.1. Modele oparte o <i>LET</i>	52
3.4.2. Modele mikrodozymetryczne	55
3.5. Podstawy planowania leczenia w radioterapii protonowej	56
3.5.1. Początki i rozwój radioterapii protonowej	57
3.5.2. Systemy planowania leczenia	59
3.5.3. Obszary tarczowe	60
4. Model Wedenberg i statystyczne metody analizy danych radiobiologicznych	64
4.1. Model Wedenberg	64
4.2. Dane radiobiologiczne	68
4.3. Baza Danych PIDE	69

4.4. Podstawowe pojęcia statystyczne stosowane w analizie danych radiobiologicznych	69
4.4.1. Algorytm Levenberga-Marquardta	71
4.4.2. Kowariancja i korelacja	71
4.4.3. Współczynnik determinacji (R^2)	72
4.4.4. Kryterium Informacyjne Akaike'a (AIC)	73
4.4.5. Bayesowskie Kryterium Informacyjne (BIC)	73
4.4.6. Test równości dwóch średnich (test dla dwóch prób)	73
4.4.7. Technika Resamplingu - Bootstrap	74
5. Rozkład wolnego parametru modelu Wedenberg	76
5.1. Metoda	76
5.1.1. Dopasowanie parametrów modelu liniowo-kwadratowego do krzywych przeżywalności	77
5.1.2. Weryfikacja obliczeń Wedenberg parametru q	78
5.1.3. Metodologia wyznaczenia niepewności parametru q	80
5.2. Wyniki	84
5.2.1. Rozkład parametrów α, β	84
5.2.2. Rozkład parametru q	86
5.3. Dyskusja	87
5.3.1. Porównanie parametrów modelu liniowo-kwadratowego, otrzymanych przy użyciu różnych metod	87
5.3.2. Wybór wielkości próbki dla metody bootstrap	89
5.3.3. Wpływ danych odstających na rozkład parametru q	90
5.3.4. Przeniesienie niepewności q na RBE	93
5.4. Podsumowanie	94
6. Propagacja rozkładu q na niepewność wyznaczenia dawki biologicznej w poszerzonym piku Bragga w fantomie wodnym.	95
6.1. Metoda	95
6.1.1. Obliczenia transportu programem SHIELD-HIT12A	95
6.1.2. Rozkład $LETd$ w fantomie wodnym (SOBP)	97
6.2. Wyniki	98
6.2.1. Głębokościowy rozkład dawki w SOBP	98
6.2.2. Niepewności dawki biologicznej w SOBP	100
6.2.3. Zależność niepewności dawki biologicznej od rodzaju napromienianej tkanki	102
6.2.4. Zależność niepewności RBE od LET	103
6.3. Dyskusja	104
6.3.1. Porównanie modeli	104

6.3.2.	Przeniesienie niepewności parametrów modelu LQ na niepewność <i>RBE</i>	104
6.3.3.	Niepewności w radioterapii protonowej	106
6.4.	Podsumowanie	107
7.	Analiza propagacji niepewności <i>RBE</i> w planie leczenia	108
7.1.	Materiały i metody	108
7.1.1.	Przygotowanie planu leczenia pacjenta	108
7.1.2.	Odporność planu leczenia	110
7.1.3.	Wyznaczenie zmienności dawki biologicznej w planie leczenia	110
7.2.	Wyniki	111
7.2.1.	Odporność planu leczenia	111
7.2.2.	Przestrzenny rozkład dawki biologicznej	114
7.2.3.	Przestrzenny rozkład niepewności dawki biologicznej	116
7.3.	Dyskusja	119
7.4.	Podsumowanie	120
8.	Podsumowanie i wnioski	121
	Bibliografia	123
	Załączniki	134

Lista skrótów

CCB	Centrum Cyklotronowe Bronowice
CTV	kliniczna objętość tarczowa (<i>ang. Clinical Target Volume</i>)
DVH	histogram dawka-objętość (<i>ang. Dose Volume Histogram</i>)
GTV	makroskopowa objętość guza (<i>ang. Gross Tumor Volume</i>)
ICRU	Międzynarodowa Komisja ds. Jednostek Promieniowania i Pomiarów (<i>ang. International Commission on Radiation Units and Measurements</i>)
IFJ PAN	Instytut Fizyki Jądrowej Polskiej Akademii Nauk
IMPT	terapia protonowa z modulowaną intensywnością wiązki (<i>ang. Intensity Modulated Proton Therapy</i>)
IMRT	radioterapia z modulowaną intensywnością wiązki (<i>ang. Intensity Modulated Radiation Therapy</i>)
LET	liniowy przekaz energii (<i>ang. Linear Energy Transfer</i>)
LQ model	model liniowo-kwadratowy (<i>ang. Linear-Quadratic model</i>)
MU	jednostka monitorowa (<i>ang. Monitor Unit</i>)
NTCP	prawdopodobieństwo powikłań w tkankach prawidłowych (<i>ang. Normal Tissue Complication Probability</i>)
OAR	organ krytyczny (<i>ang. Organs At Risk</i>)
PBS	ołówkowa wiązka skanująca (<i>ang. Pencil Beam Scanning</i>)
PTV	planowana objętość tarczowa (<i>ang. Planning Target Volume</i>)
RBE	względna skuteczność biologiczna (<i>ang. Relative Biological Effectiveness</i>)
RT	radioterapia (<i>ang. Radiation Therapy</i>)

SAD	odległość źródła promieniowania od izocentrum aparatu terapeutycznego (<i>ang. Source Axis Distance</i>)
SOBP	poszerzony pik Bragga (<i>ang. Spread Out Bragg Peak</i>)
SSD	odległość źródła promieniowania od punktu zdefiniowanego na skórze chorego (<i>ang. Source-to-skin distance</i>)
TCP	prawdopodobieństwo miejscowego wyleczenia nowotworu (<i>ang. Tumor Control Probability</i>)
TPS	system planowania leczenia (<i>ang. Treatment Planning System</i>)

Lista symboli

α, β	parametry modelu liniowo-kwadratowego dla protonów [1/Gy, 1/Gy ²]
$\alpha_{ref}, \beta_{ref}$	parametry modelu liniowo-kwadratowego dla fotonów [1/Gy, 1/Gy ²]
D_{ref}	dawka od wiązki fotonowej [Gy]
D	dawka od wiązki protonowej [Gy]
D_{RBE}	dawka ważona po RBE [Gy]
LET_d	LET ważony dawką (<i>ang. Dose-averaged LET</i>) [keV · μm^{-1}]
LET_t	LET ważony po rozkładzie fluencji (<i>ang. Track-averaged LET</i>) [keV · μm^{-1}]

1. Wstęp

1.1. Wprowadzenie

Radioterapia jest obok chirurgii, chemioterapii i hormonoterapii podstawową metodą leczenia nowotworów. W radioterapii wykorzystuje się głównie wiązki fotonowe (X , γ), wiązki cząstek naładowanych (protony, elektrony, cząstki α , ciężkie jony) lub wiązki neutronowe ([Baskar et al., 2012](#)). Dla fotonów stosowanych w radioterapii maksymalna wartość dawki występuje na stosunkowo niewielkiej głębokości, skorelowanej z głębokością penetracji elektronów wtórnych generowanych przez wiązkę. Dla protonów energia przekazywana wzdłuż toru cząstki rośnie z malejącą prędkością i pod koniec swego zasięgu osiąga maksimum, określane jako pik Bragga (*ang. Bragg Peak*) ([Newhauser, 2009](#)), ([Wilson, 1946](#)). Dodatkowo, na głębokościach przekraczających zasięg wiązki, dawka jest praktycznie równa zero. Te dwie cechy wiązki protonowej umożliwiają istotne zwiększenie dokładności napromieniania.

W radioterapii podaje się wymaganą dawkę na objętość leczoną, przy minimalizacji dawek do zdrowych tkanek, w szczególności tych, których uszkodzenie grozi powikłaniami ([Kooy et al., 2015](#)). Zatem precyzja radioterapii protonowej jest szczególnie korzystna w przypadku nowotworów, które znajdują się w sąsiedztwie narządów krytycznych (*ang. Organ at Risk*) ([Moreno et al., 2019](#)). Efekt biologiczny oddziaływania protonów zależy od wielu czynników, spośród których najważniejsze to rodzaj badanego efektu, rodzaj tkanki, dawka, mocy dawki, i energia cząstki. W celu skwantyfikowania tego efektu, wprowadzone zostało pojęcie względnej skuteczności biologicznej (*ang. Relative Biological Effectiveness, RBE*), definiowane jako stosunek dawki fotonów do dawki pochodzącej od badanej cząstki (w tym przypadku protonów), wywołującej ten sam efekt biologiczny ([Jäkel, 2008](#)) ([Gerweck et al., 1999](#)). Iloczyn dawki pochłoniętej i *RBE* nazywamy dawką ważoną po *RBE*, D_{RBE} ([Newhauser, 2009](#)). W wielu publikacjach D_{RBE} jest nazywana też dawką biologiczną, a powszechnie stosowaną w literaturze jednostką był Gy(RBE) ([Wambersie et al., 2002](#)), ([Garbacz et al., 2021](#)), ([Ödén, 2019](#)), ([Kase et al., 2011](#)). Ostatnie rekomendacje ([ICRU93, 2016](#)) uznają za legalne stosowanie D_{RBE} w jednostkach grej [Gy]. W tej pracy przyjęto tę właśnie konwencję.

Obecnie w radioterapii protonowej dla celów planowania leczenia przyjmuje się stałą wartość *RBE* równą 1,1, niezależnie od parametrów fizycznych wiązki protonowej, czy też radioczułości napromienianego narządu ([Gerweck et al., 1999](#)). Oznacza to, iż do uzyskanie tego samego efektu terapeutycznego potrzebna jest dawka protonowa 10% mniejsza od fotonowej tzn. $D = D_{RBE}/1,1$. Eksperymenty komórkowe *in-vitro* ([Paganetti, 2014](#)) wykazały, że *RBE* zależy od dawki fizycznej, rodzaju napromienianej tkanki oraz liniowego przekazu energii (*ang. Linear Energy Transfer, LET*) ([Mohan et al., 2017](#)).

W raporcie Międzynarodowej Komisji ds. Jednostek Promieniowania i Pomiarów ([ICRU78, 2007](#)) zaleca się stosowanie stałego RBE do celów planowania leczenia dla wiązek protonowych. Raport zwraca uwagę, że w dystalnej części zasięgu protonów wartość RBE wzrasta ([Newhauser, 2009](#)). Jednocześnie, dla wejściowej wiązki protonowej efekt biologiczny może być przeszacowany, jeżeli zastosuje się stałą wartość $RBE = 1,1$ ([Sethi et al., 2014](#)) ([Ödén et al., 2017](#)).

Aby uwzględnić zmienność dawki biologicznej w funkcji parametrów charakteryzujących penetrację wiązki opracowano szereg fenomenologicznych modeli radiobiologicznych do obliczenia RBE w radioterapii protonowej ([Wilkens et al., 2004](#)) ([Carabe et al., 2012](#)) ([Wedenberg et al., 2013](#)), ([McNamara et al., 2015](#)).

Modele te konstruowane są w oparciu o matematyczny model liniowo-kwadratowy (*ang. Linear-Quadratic Model*), dopasowany do krzywych przeżywalności, pochodzących z napromieniania *in vitro* różnych linii komórkowych. Dzięki tym modelom, w planie leczenia, oprócz rozkładu dawki fizycznej, możemy wyliczać rozkład dawki biologicznej, uwzględniający zmienne RBE . Ten rozkład dawki biologicznej może stanowić przesłankę do korekty planu leczenia w przypadku, gdy przy danej konfiguracji wiązek może dojść do nadmiernej ekspozycji, w szczególności narządów krytycznych. Odpowiedzi komórek i tkanek na promieniowanie jonizujące charakteryzuje się dużą zmiennością, co determinuje skalę niepewności parametrów biologicznych. Niepewności RBE związane z parametrami dopasowania modelu liniowo-kwadratowego wpływają na niepewność końcową wyliczanej dawki biologicznej, w zależności od pacjenta oraz leczonego narządu. Wynika z tego, że plany leczenia wykonywane dla stałego RBE równego 1,1, mogą zawierać niedoszacowaną dawkę w narządach krytycznych ([Resch et al., 2017](#)). Znając zmienność oraz niepewności RBE można optymalizować leczenie uwzględniającą zależność dawki biologicznej od parametrów wiązki.

Celem planowania leczenia jest takie podanie wiązek promieniowania, aby zwiększyć prawdopodobieństwo miejscowego wyleczenia nowotworu (*ang. Tumour Control Probability, TCP*) i zmniejszyć prawdopodobieństwo komplikacji zdrowych tkanek (*ang. Normal Tissue Complication Probability, NTCP*). Szczególnej uwagi w radioterapii protonowej wymaga uwzględnienie niepewności zasięgu oraz towarzyszące pikowi Bragga zwiększone RBE . Obecnie stosowane narzędzia do planowania leczenia w radioterapii protonowej umożliwiają ocenę wielu scenariuszy leczenia, biorąc pod uwagę marginesy terapeutyczne ([Newhauser, 2009](#)), ([van Herk, 2004](#)). Znajomość zmienności efektów biologicznych pozwoliłaby na dodanie kolejnego czynnika niepewności do planu leczenia, a to umożliwiłoby kompleksową ocenę planu protonowego i jego odporności na zmiany (*ang. Robustness*). Jest to ważne z tego względu, że zakwalifikowanie pacjenta do przeprowadzenia leczenia metodą radioterapii protonowej opiera się na wybraniu najkorzystniejszego planu, oraz redukcji skutków ubocznych. W ostatnich latach pojawia się coraz więcej doniesień dotyczących wyników leczenia pacjentów metodą radioterapii protonowej, a także jej toksyczności.

Badania te obejmują głównie nowotwory pediatryczne, mięsaki, chrząstniakomięsaki podstawy czaszki, nowotwory złośliwe naskórka ([Chen et al., 2013](#)) ([Gunther et al., 2015](#)) ([Nanda et al., 2017](#)) ([Stacchiotti et al., 2015](#)) ([Weber et al., 2016](#)). W związku ze stosowaniem RBE równego 1,1, formuluje się tezę, że niepewności rozkładu dawki biologicznej przyczyniają się do wystąpienia nieprzewidzianych toksyczności lub niepowodzenia w leczeniu ([Mohan et al., 2017](#)). Jednak założenie stałego RBE uzasadnia się niepewnościami dostępnych danych radiobiologicznych i klinicznych.

Empiryczne modele radiobiologiczne oparte na modelu liniowo-kwadratowym i stosowane do wyliczania RBE w radioterapii protonowej, wyliczają niepewność RBE poprzez niepewność parametrów α i β , uzyskanych poprzez ich dopasowanie do wyników eksperymentalnych. W ten sposób uśrednione wartości parametrów i ich niepewności przenoszone są na niepewności RBE . Jednym z najczęściej dyskutowanych modeli RBE w radioterapii protonowej jest model Wedenberg ([Wedenberg et al., 2013](#)), ustalający liniową zależność między wartością RBE i uśrednionym po dawce Liniowym Przekazem Energii (LET). Model Wedenberg posiada jeden wolny parametr q , uzyskany z dopasowania zbioru wartości parametrów α , β w funkcji LET . Rozrzut wartości parametrów α , β sugeruje, że wartość wolnego parametru q może silnie zależeć od niepewności danych radiobiologicznych. Dlatego w ramach tej pracy zaproponowano probabilistyczne podejście do modelu Wedenberg, polegające na wyznaczeniu rozkładu parametru q i analizie wpływu jego zmienności na RBE .

1.2. Cel pracy

Celem pracy było zbadanie własności zmodyfikowanego modelu radiobiologicznego Wedenberg, uwzględniającego nowe podejście do propagacji niepewności radiobiologicznych i jego wpływu na planowanie leczenia w radioterapii protonowej. Takie podejście może zweryfikować użyteczność obecnie proponowanych modeli RBE w radioterapii protonowej oraz dostarczyć dodatkowych informacji potrzebnych do podejmowaniu decyzji w procesie leczenia.

1.3. Zakres pracy

W ramach pracy przygotowano modyfikację empirycznego modelu Wedenberg, opartego na dobrze ugruntowanym modelu liniowo-kwadratowym i skonstruowanym na opublikowanych wynikach badań przeżywalności komórek klonogennych. Metoda włączenia niepewności RBE do modelu Wedenberg polega na analizie statystycznej danych radiobiologicznych, w szczególności na analizie niepewności danych pomiarowych i ich propagacji. Bazowano tu na surowych, samodzielnie opracowanych, danych radiobiologicznych dostępnych w literaturze ([Paganetti, 2014](#)), ([Friedrich et al., 2012](#)).

Zaproponowana metoda pozwala na generowanie rozkładu D_{RBE} z uwzględnieniem niepewności zmiennej RBE . Takie rozkłady dawek D_{RBE} mogą być wykorzystywane przy porównywaniu planów protonowych między sobą oraz planu protonowego z fotonowym, ze szczególnym uwzględnieniem dawek w strukturach krytycznych i ich niepewności. Poszerzony model radiobiologiczny Wedenberg zastosowano do obliczenia przestrzennego rozkładu dawki biologicznej w planie leczenia pacjenta. W tym celu konieczne było modelowanie transportu protonów dla konkretnego planu leczenia, wygenerowanie fluencji wiązki protonów, odpowiadającego mu przestrzennego rozkładu dawki fizycznej, a następnie przeliczenia dla tego rozkładu dawki niepewności biologicznych. W wyniku propagacji niepewności parametrów modelu liniowo-kwadratowego na niepewności RBE otrzymano nowy rozkład dawki biologicznej, co umożliwiło weryfikację przenoszenia niepewności w modelu Wedenberg.

W ramach pracy nie wykonywano eksperymentów radiobiologicznych.

Przedstawione w pracy wyniki obliczeń w większości wykonane zostały osobiście przez Autorkę pracy pod opieką promotora prof. dr hab. Pawła Olko oraz promotora pomocniczego dr Leszka Grzanki z Zakładu Badań Radiacyjnych i Radioterapii Protonowej w Instytucie Fizyki Jądrowej Polskiej Akademii Nauk. Kody źródłowe przygotowane w tej pracy są zawarte w publicznie dostępnych projektach na licencjach Open-Source, co zapewnia łatwiejszą współpracę i uniwersalność tworzonego oprogramowania.

Symulacje transportu promieniowania stosowane w radioterapii wymagają znacznej mocy obliczeniowej, dlatego do efektywnego przeprowadzenia symulacji wykorzystano zasoby superkomputera Prometheus, udostępnionego przez Infrastrukturę PLGRID.

Analiza statystyczna danych w rozdziale 5 została przeprowadzona z pomocą prof. dr hab. n. med. Ireny Roterman-Koniecznej z Katedry Bioinformatyki i Telemedycyny Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego.

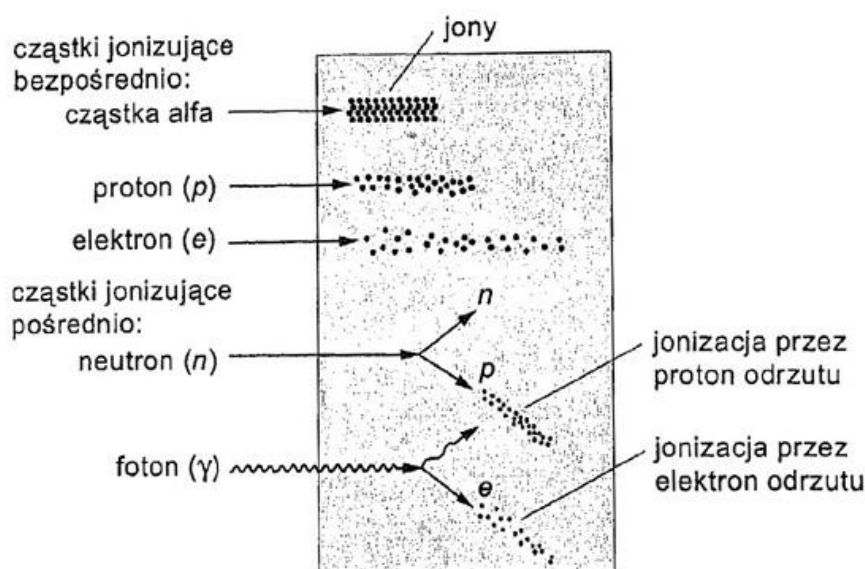
Wyniki przedstawione w podrozdziale 6.1.1 opracowano m.in. na podstawie wyników symulacji Monte Carlo, do których pliki wejściowe charakteryzujące skład wiązki przygotował dr Leszek Grzanka.

Część badań przedstawionych w niniejszej pracy zostały wykonane w Centrum Cyklotronowym Bronowice w Instytucie Fizyki Jądrowej im. Henryka Niewodniczańskiego Polskiej Akademii Nauk w Krakowie. Plan leczenia Pacjenta przedstawiony w rozdziale 7.2 został w Pracowni Planowania Leczenia CCB przez mgr Magdalenę Garbacz pod opieką dr hab. inż. Renatę Kopeć oraz mgr inż. Tomasza Kajdrowicza.

Stworzony model może być wykorzystany w Centrum Cyklotronowym Bronowice pierwszym i jedynym ośrodkiem w Polsce oferującym radioterapię protonową.

2. Oddziaływanie promieniowania z materią

Rozdział ten zawiera wprowadzenia do fizyki oddziaływań fotonów i protonów z materią oraz do koncepcji dawki pochłoniętej i liniowego przekazu energii *LET*. Promieniowanie jonizujące oddziałujące z materią prowadzi do jonizacji i wzbudzeń atomów ośrodka. Do promieniowania bezpośrednio jonizującego zaliczamy cząstki naładowane, oddziałujące głównie poprzez siły kulombowskie. Do tej grupy zaliczają się m.in. elektrony, miony, protony, cząstki alfa i ciężkie jony. Fotony i neutrony zaliczamy do promieniowania pośrednio jonizującego. Nie posiadają one ładunku elektrycznego i w wyniku oddziaływania z jądrem atomowym lub powłoką elektronową atomów produkują naładowane cząstki wtórne. Fotony jonizują głównie za pośrednictwem elektronów komptonowskich, fotoelektronów oraz cząstek produkowanych podczas kreacji par elektron-pozyton. Neutrony jonizują najczęściej za pośrednictwem protonów odrzutu lub innych cząstek naładowanych, wyzwalanych w wyniku reakcji jądrowych.



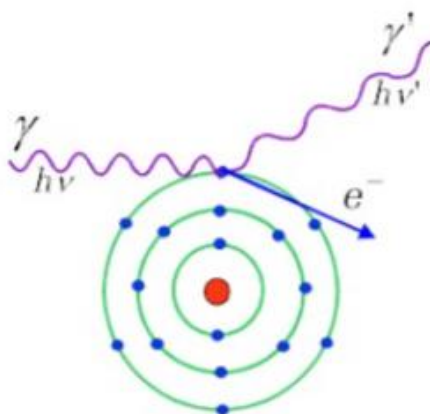
Rysunek 1.1. Jonizacja materii przez cząstki jonizujące bezpośrednio: cząstka alfa, proton, elektron i cząstki jonizujące pośrednio: neutron, foton ([Dziunikowski, 1990](#)).

2.1. Oddziaływanie fotonów z materią

W przypadku, gdy energia kwantu rozproszonego jest taka sama jak kwantu pierwotnego, mamy do czynienia z rozpraszaniem koherentnym. Gdy energia kwantu rozproszonego jest mniejsza, mamy do czynienia z rozpraszaniem niekoherentnym. Fotony (kwanty, promieniowanie rentgenowskie, X) mogą oddziaływać zarówno z elektronami na powłokach atomowych, jak i z jądrami atomowymi. Poniżej zostały przedstawione podstawowe rodzaje oddziaływań kwantów γ z materią ([Dziunikowski, 1990](#)).

2.1.1. Efekt Comptona

Efekt Comptona polega na niekoherentnym rozpraszaniu fotonów na elektronach. W wyniku zderzenia część energii fotonu zostaje przekazana elektronowi, który w ten sposób zyskuje energię kinetyczną (energię odrzutu), a sam foton tracąc energię, zmienia kierunek toru lotu (równanie 1.1) ([Evans, 1958](#)).



Rysunek 1.2. Schemat niekoherentnego rozproszenia fotonu na elektronie walencyjnym ([Pluta, 2004](#)).

Kąt rozproszenia fotonu φ może przyjmować wartości od 0° do 180° , w odniesieniu do pierwotnego kierunku. Energię fotonu $h\nu'$, który został rozproszony pod określonym kątem φ , wyznacza się korzystając z zależności:

$$h\nu' = \frac{h\nu}{1 + \frac{h\nu_0}{m_0 c^2} (1 - \cos\varphi)} \quad (1.1)$$

gdzie:

$m_0 \approx 9.11 \cdot 10^{-31} \text{ kg}$ – masa spoczynkowa elektron

$c \approx 299\,792\,458 \text{ m/s}$ prędkość światła w próżni

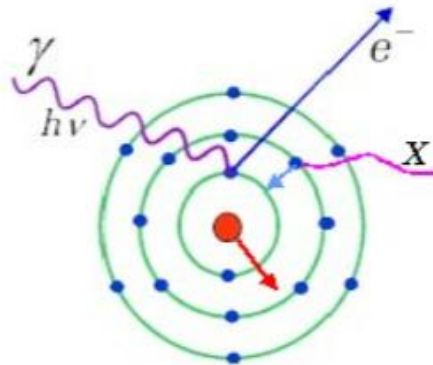
$h\nu$ – energia fotonu przed rozproszeniem

Dla organizmów żywych zjawisko to jest istotne w zakresie energii fotonów od około 20 keV do 30 MeV.

2.1.2. Efekt fotoelektryczny

Dla fotonów o energiach poniżej kilkudziesięciu keV, rośnie prawdopodobieństwo oddziaływania poprzez efekt fotoelektryczny, w którym energia kwantów jest w całości zaabsorbowana. Foton o energii $h\nu$, większej od energii wiązania elektronu na jednej z wewnętrznych powłok elektronowych atomu E_w , przekazuje temu elektronowi całą swoją energię. W wyniku tego foton znika, a z atomu emitowany jest elektron (fotoelektron) z energią kinetyczną E_k równą ([Dwek et al., 1996](#)):

$$E_k = h\nu - E_w \quad (1.2)$$



Rysunek 1.3. Schemat zjawiska fotoelektrycznego.

Odwzbudzenie atomu, po wybiciu elektronu z powłoki wewnętrznej, może nastąpić poprzez:

- emisję charakterystycznego kwantu promieniowania X,
- emisję elektronu Auger'a.

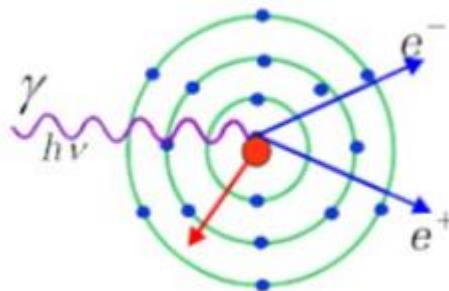
Dla żywych organizmów, zbudowanych głównie z lekkich pierwiastków, emisja elektronu Auger'a jest podstawowym szlakiem odzwbudzenia atomów.

2.1.3. Tworzenie par elektron-pozyton

Kolejnym sposobem oddziaływania fotonów z materią jest tworzenie par cząstek i antycząstek (elektron-pozyton). Zjawisko to następuje w polu kulombowskim jąder atomowych, przy spełnionym warunku, że foton posiada energię większą lub równą dwóm masom spoczynkowym elektronu m_0c^2 i wynoszącą 1.02 MeV ([Feynman, 2018](#)).

$$h\nu \geq 2m_0c^2$$

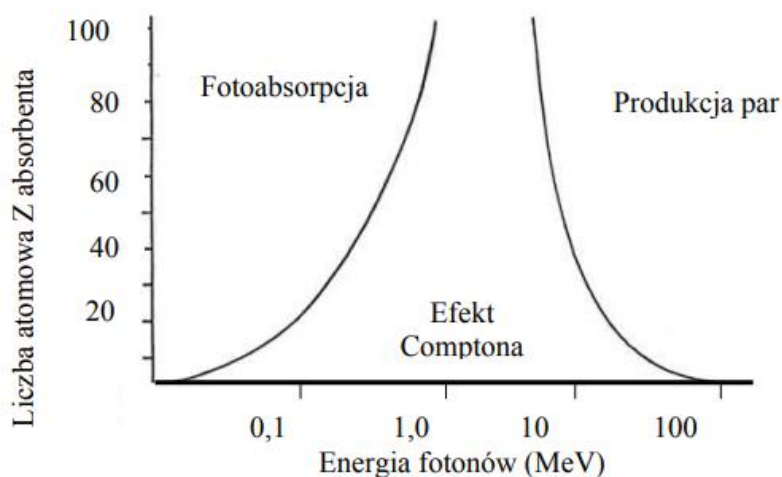
$$h\nu \geq 1.02\text{MeV}$$



Rysunek 1.4. Schemat zjawiska tworzenia pary elektron-pozyton.

Powstała para cząstek dzieli między siebie nadwyżkę energii fotonu ponad energię progową jej wytworzenia. Następnie pozyton, po uprzednim spowolnieniu, anihiluje z jednym z elektronów absorbenta emitując dwa lub więcej kwantów γ . Prawdopodobieństwo produkcji par dla lekkich pierwiastków jest proporcjonalne do kwadratu liczby atomowej atomów ośrodka Z^2 . Zjawisko to staje się istotne dla stosunkowo dużych energii fotonu, przekraczających 10 MeV.

Sposób oddziaływania fotonów z materią zależy przede wszystkim od ich energii oraz liczby atomowej absorbenta. Na rysunku 1.5 przedstawiono obszary dominacji poszczególnych efektów. W tkance miękkiej, której skład atomowy można przybliżyć liczbą atomową $Z = 7$, dominuje efekt fotoelektryczny, jeżeli energia fotonów nie przekracza około 30 keV. Powyżej tej energii zaczyna przeważać efekt Comptona i utrzymuje się aż do około 24 MeV. Po przekroczeniu tej energii fotonów, przeważa kreacja par.



Rysunek 1.5. Obszary dominacji poszczególnych rodzajów oddziaływania fotonów z materią ([NCBI](#)).

2.2. Oddziaływanie cząstek naładowanych z materią

Ciężkie cząstki naładowane, przechodząc przez materię, tracą energię poprzez jonizację i wzbudzenia atomów, a także przez oddziaływania silne z jądrami atomowymi. W zależności od parametrów zderzenia możliwe jest:

- wzbudzenie atomu, czyli przeniesienie elektronu na wyższy poziom energetyczny,
- jonizacja, czyli usunięcie elektronu z atomu.

Jeśli wybity elektron posiada wystarczająco wysoką energię jest zdolny do produkcji dalszych elektronów, zwanych „elektronami delta” (*ang. delta rays*). Zasięg elektronów d jest na ogół mniejszy niż zasięg cząstki pierwotnej. Oznacza to, że efekty jonizacyjne związane z elektronami d zachodzą głównie blisko trajektorii cząstki pierwotnej.

2.2.1. Oddziaływanie elektromagnetyczne

Cząstki naładowane, przechodzące przez materię, tracą swoją energię kinetyczną w wyniku dominujących oddziaływań elektromagnetycznych, które polegają na wzbudzeniu i jonizacji atomów. Jeśli powstałe w wyniku procesów jonizacji elektrony δ mają wystarczająco dużą energię, to będą również wzbudzać i jonizować atomy. Jednak energia, przekazywana ośrodkowi na jednostkę drogi, jest zwykle niższa niż energia tracona w wyniku zderzeń. Dzieje się tak, ponieważ δ elektrony o wysokiej energii mogą zostać całkowicie pochłonięte daleko od miejsca ich wygenerowania lub opuścić ośrodek. Szczegółowe obliczenia strat energii dla cząstek naładowanych przechodzących przez ośrodek wykraczają poza zakres tej pracy i można je znaleźć na przykład w ([Ziegler, 1999](#)).

Oddziaływania protonów z elektronami atomów

W obszarze wejściowym protony pierwotne tracą swoją energię głównie w wyniku oddziaływań kulombowskich z elektronami walencyjnymi atomów ośrodka, powodując ich wzbudzenie lub jonizację. W pojedynczym akcie jonizacji czy wzbudzenia strata energii jest niewielka, więc nie powoduje znaczącego odchylenia toru protonu w tym obszarze. Zasięg elektronów wtórnych, dla typowych wiązek protonowych stosowanych w radioterapii, jest mniejszy niż kilka mm, ale większość energii jest absorbowana lokalnie, w odległościach poniżej $1 \mu\text{m}$ od toru cząstki. Pomimo, że oddziaływaniom kulombowskim protonów z materią towarzyszą względnie małe straty energii (rzędu kilku- kilkunastu eV), to ze względu na ich częstość występowania, stosunkowo duża frakcja energii (około 50%) jest przekazywana do ośrodka ([Attix, 2008](#)). Co więcej, oddziaływaniom z elektronami towarzyszą niewielkie zmiany kierunku pędu protonu. Te wielokrotne zmiany te wzajemnie się kompensują, w wyniku czego cząstka porusza się w przybliżeniu po linii prostej wyznaczonej przez pierwotny kierunek jej pędu, a związane jest to m.in. z jej masą spoczynkową – masa spoczynkowa protonu jest 1823 razy większa niż masa spoczynkowa elektronu ([Paganetti, 2018](#)).

Oddziaływania protonów z jądrami atomów

Protony mogą oddziaływać z jądrami atomowymi ośrodka w zderzeniach elastycznych i nieelastycznych. Protony wchodzi w reakcje jądrowe z jądrami ośrodka ([Breuer et al., 2000](#)), prowadząc najpierw do utworzenia wzbudzonego jądra złożonego, a następnie do emisji z jądra nukleonów lub innych lekkich cząstek wtórnych np. proton, deutron, cząstki alf, protony odrzutu, neutrony oraz promieniowanie γ . Udziały w pochłoniętej dawce przez rozpraszanie nieelastycznym wynoszą ok. 1% dla 25 MeV energii protonów ([ICRU63, 2000](#)), a przy energii 200 MeV ok. 25%. Cząstki wtórne mogą być emitowane pod dużymi kątami względem toru pierwotnej cząstki prowadząc do rozproszenia wiązki. Ten typ oddziaływania występuje w przypadku wysokoenergetycznych cząstek, a względne prawdopodobieństwo jego wystąpienia rośnie wraz ze wzrostem energii protonów.

Nieelastyczne oddziaływania protonów z jądrami atomów ma miejsce w części proksymalnej krzywej Bragga i wpływa głównie na wysokość dawki wejściowej. Z kolei zasięg cząstek wtórnych generowanych podczas tego rodzaju oddziaływania może przyczynić się do poszerzenia zasięgu pierwotnej wiązki i wystąpienia w części dystalnej krzywej Bragga tzw. „ogona” – charakterystycznego dla wiązki jonów o większej liczbie atomowej Z niż protony, np. dla wiązki węglowej ([Breuer et al., 2000](#)).

W przypadku oddziaływań elastycznych protonów z jądrami atomowymi tkanki, masy obiektów uczestniczących w takim zderzeniu są tego samego rzędu. Skutkuje to zmianą kierunku toru cząstki padającej. Oddziaływania elastyczne prowadzą do względnie dużych strat energii, podczas gdy tylko niewielka frakcja energii przekazywana jest do jądra. Przykładowo, dla protonów o energii 1 MeV rozproszonych na jądrze węgla, maksymalna strata energii wynosi w przybliżeniu 90 keV. Jednak prawdopodobieństwo takiego oddziaływania jest niewielkie $\sim 0.1\%$ i maleje wraz ze wzrostem energii. Dlatego, w przypadku jonów o energii powyżej 1 MeV, oddziaływania te zwykle są pomijane ([Breuer et al., 2000](#)). Protony poruszając się w ośrodku materialnym ulegają wielu oddziaływaniom tego typu, stąd proces ten określany jest jako wielokrotne rozpraszanie kulombowskie (*ang. Multiple Coulomb Scattering, MCS*).

2.2.2. Zdolność hamowania

Zarówno wzbudzenie jak i jonizacja zachodzą kosztem energii cząstki naładowanej, co skutkuje zmniejszeniem jej prędkości. Z zasady zachowania pędu w mechanice nierelatywistycznej wynika, że maksymalna energia ΔE_{MAX} przekazana elektronowi \square w jednym akcie rozpraszania to:

$$\Delta E_{MAX} = E_0 \frac{4Mm_0}{(M + m_0)^2} \quad (1.3)$$

gdzie:

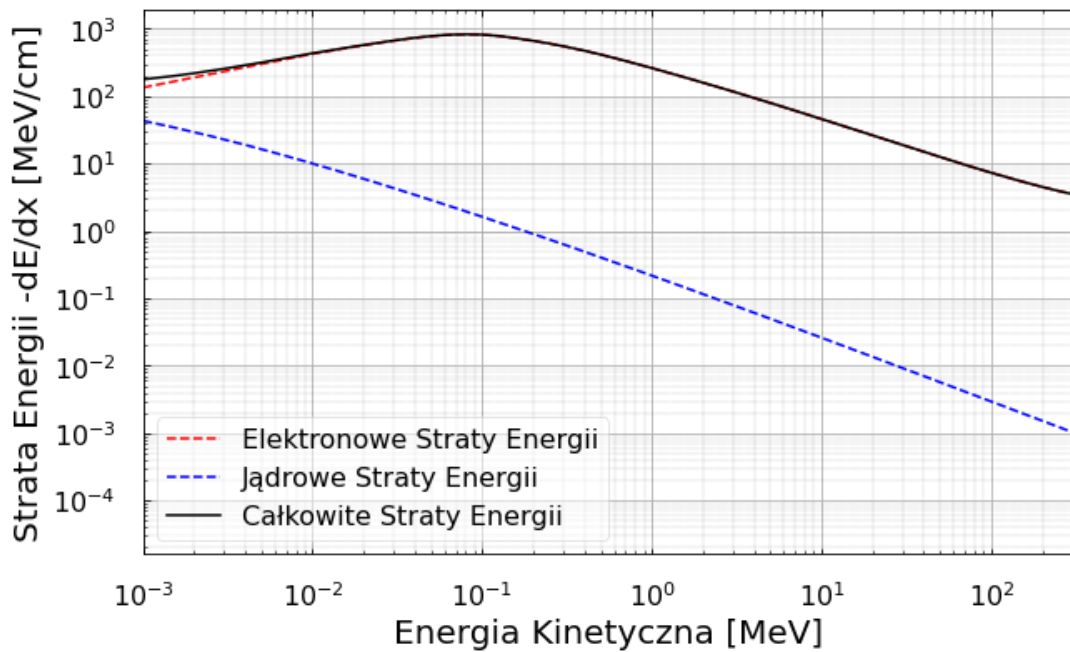
E_0 – energia padającego jonu

M – masa jonu

m_0 – masa spoczynkowa elektronu

Ze wzoru 1.3 wynika, że padający proton może przekazać maksymalnie tylko około 1/500 swojej energii wybitemu elektronowi, co oznacza, że energia tracona w pojedynczym akcie jonizacji stanowi niewielki procent energii kinetycznej cząstki. Ponieważ do wytracenia energii cząstki wymagana jest duża liczba aktów jonizacji, straty energii mają charakter kwazi-ciągły i można je scharakteryzować poprzez średnie straty energii cząstki na jednostkę jej drogi w ośrodku materialnym. Straty te zależne są od ładunku i energii cząstki, a także od własności ośrodka.

Wielkością fizyczną charakteryzującą efektywność tego oddziaływania w ośrodku jest liniowa zdolność hamowania: $S = -dE/dx$, gdzie dE jest stratą energii cząstki naładowanej na jednostkę drogi, dx , zwykle wyrażoną w jednostkach $\text{MeV} \cdot \text{cm}^{-1}$ lub $\text{keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$. (Hryniewicz, 2001). Wielkość $S = -dE/dx$ zależy od rodzaju i energii cząstki oraz od własności ośrodka. Rysunek 1.6 przedstawia straty energii protonów o energii kinetycznej w zakresie od 10^{-3} MeV do 10^4 MeV w wodzie z podziałem na elektronowe i jądrowe straty energii (Kordyuk et al., 2005). W przypadku protonów o energiach z zakresu 70-250 MeV dominującą rolę odgrywają ich oddziaływania kulombowskie z elektronami orbitalnymi (Sigmund, 1998).



Rysunek 1.6. Straty energii protonów w wodzie w oddziaływaniach z elektronami i jądrami ośrodka. Wykres sporządzono na podstawie danych wyliczonych programem PSTAR.

Przybliżone równanie (Newhauser et al., 2015) opisujące stratę energii $-\frac{dE}{dx}$ cząstki naładowanej, przechodzącej przez ośrodek z prędkością $v = \beta c$, z uwzględnieniem efektów relatywistycznych, jest formuła Bethe'go Blocha (1.4) (Bloch, 1933):

$$-\frac{dE}{dx} = 4\pi N_A r_e^2 m_e c^2 z^2 \frac{Z}{A} \frac{1}{\beta} \left[\ln \frac{2m_e c^2 \gamma^2 \beta^2}{I} - \beta^2 - \frac{\delta}{2} - \frac{C}{Z} \right] \quad (1.4)$$

gdzie:

N_A – liczba Avoadro $\sim 6.022 \cdot 10^{23} \text{mol}^{-1}$

r_e – klasyczny promień elektronu $\sim 2.817 \cdot 10^{-15} \text{m}$

m_e – masa elektronu $\sim 9.109 \cdot 10^{-31} \text{kg}$

c – prędkość światła $\sim 3 \cdot 10^8 \frac{\text{m}}{\text{s}}$

z – ładunek cząstki jonizującej (protonu)

Z – liczba atomowa absorbenta

A – masa atomowa atomów ośrodka

$$\beta = \frac{v}{c}$$

v – prędkość cząstki naładowanej (jonu przechodzącego przez materię)

$$\gamma = \sqrt{1 - \beta^2}$$

I – średni potencjał jonizacyjny materiału ośrodka

δ – korekta wynikająca z przysłaniania ładunku cząstki padającej przez pole elektronów ośrodka, istotna dla materiałów o dużej gęstości

C – korekta powłokowa, istotna dla energii protonów porównywalnych z energią elektronów atomowych

2.2.3. Liniowy Przekaz Energii

Chociaż dawka pochłonięta jest uważana za główny czynnik odpowiadający za skutki biologiczne w radioterapii, efekty wynikające z jakości promieniowania (gęstości jonizacji) nie są pomijalne w przypadku cząstek naładowanych. Oznacza to, że równe dawki dla różnych rodzajów promieniowania niekoniecznie wywołują jednakowe skutki biologiczne.

Liniowe przekazanie energii, LET to wielkość opisująca średnią energię zdeponowaną dE w medium przez cząstkę naładowaną, przemierzającą dystans dl w tym ośrodku ([Attix, 2008](#)), (*Linear Energy Transfer or restricted electronic stopping power*) ([ICRU16, 1970](#)).

$$LET = \frac{dE}{dl} \quad (1.5)$$

LET zgodnie ze wzorem 1.5 jest zdefiniowany w punkcie. Jednakże w realistycznym przypadku napromieniania protonami, mamy do czynienia z transportem promieniowania o pewnym rozkładzie energetycznym w danej objętości.

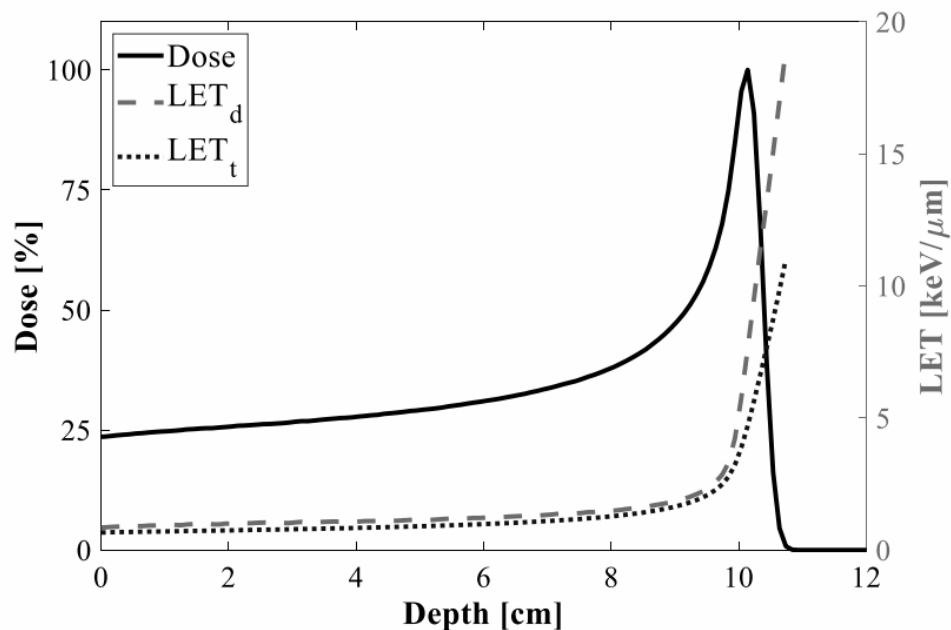
Dlatego w praktyce LET jest uśredniany w rozważanej objętości i dla danego widma energii naładowanych cząstek (wzory 1.6 i 1.7). LET_t jest średnią wartością zdolności hamowania cząstek, ważoną po widmie fluencji protonów. W LET_d względny udział dawki każdego zdarzenia jest traktowany jako czynnik ważący ([Paganetti, 2014](#)), ([Grassberger et al., 2011](#)).

$$LET_t(x) = \frac{\int_0^\infty \Phi(x) S(E) dE}{\int_0^\infty \Phi(x) dE} \quad (1.6)$$

$$LET_d(x) = \frac{\int_0^\infty \Phi(x) S^2(E) dE}{\int_0^\infty \Phi(x) S(E) dE} \quad (1.7)$$

gdzie $\Phi(x)$ jest widmową fluencją protonów wchodzących do punktu x z wartością energii kinetycznej między energią E i $E + dE$, a $S(E)$ jest zależną od energii zdolnością hamowania tych protonów.

Rysunek 1.7 pokazuje dawkę względną w fantomie wodnym dla szerokiej, monoenergetycznej wiązki protonów o energii 120 MeV oraz odpowiadające jej zależności LET_t i LET_d w funkcji głębokości. Obie wielkości LET zostały obliczone z uwzględnieniem zarówno pierwotnych, jak i wtórnych protonów, podczas gdy udział cięższych cząstek wtórnych został pominięty.



Rysunek 1.7. Profil głębokościowy dawki w wodzie, dla protonów o energii 120 MeV, znormalizowany do dawki maksymalnej (lewa oś) oraz rozkłady LET_d i LET_t (Ödén, 2019).

Przy malejącej energii cząstki rośnie strata energii na jednostkę drogi, zgodnie z równaniem Bethe'go-Blocha (równanie 1.4). Zależność opisującą stratę energii protonu w ośrodku w funkcji drogi określała jest potocznie jako krzywa Bragga (Rys. 1.7). W radioterapii protonowej zwykło się też określać krzywą Bragga jako głębokościowy rozkład dawki. Głębokościowy rozkład dawki różni się dla szerokiej, równoległej wiązki protonów oraz dla wąskiej wiązki ołówkowej, stosowanej we współczesnej radioterapii protonowej. Różnica ta wynika z rozpraszania wiązki pod koniec toru, gdzie średnica komory jonizacyjnej użytej do pomiaru jest mniejsza od szerokości wiązki.

2.2.4. Dawka pochłonięta

Oddziaływania fotonów i protonów, opisane w rozdziale 2.1, prowadzą do depozycji energii w materii. Energię promieniowania jonizującego, zaabsorbowaną w materii na jednostkę jej masy, nazywamy dawką pochłoniętą. Dawka jest podstawową wielkością fizyczną stosowaną w radioterapii do kwantyfikowania efektów biologicznych napromienienia.

W raporcie nr 85 ICRU, *Fundamental Quantities and Units for Ionizing Radiation*, dawka pochłonięta, D , jest zdefiniowana jako (ICRU85, 2012):

$$D = \frac{d\bar{\varepsilon}}{dm} \quad (1.8)$$

gdzie $d\bar{\varepsilon}$ jest średnią energią przekazaną przez promieniowanie jonizujące do materii o masie dm . Energia przekazana do danej objętości materii jest określona przez równanie:

$$\varepsilon = \sum_i \varepsilon_i = \sum_i (\varepsilon_{in,i} - \varepsilon_{out,i} + Q_i) \quad (1.9)$$

gdzie ε_i jest energią przekazaną w pojedynczym oddziaływaniu i , $\varepsilon_{in,i}$ jest energią padającej cząstki jonizującej powodującej oddziaływanie i (z wyłączeniem energii spoczynkowej), $\varepsilon_{out,i}$ jest sumą energii wszystkich cząstek jonizujących powstałych w wyniku oddziaływania i (cząstki naładowane i nienaładowane, z wyłączeniem energii spoczynkowej), a Q_i to zmiana energii jądra i cząstek powstałych w wyniku reakcji i . Jeśli Q jest dodatnie, to energia spoczynkowa maleje, a jeśli Q jest ujemne to, energia spoczynkowa rośnie (ICRU85, 2012).

W Międzynarodowym Układzie Jednostek Miar (SI) jednostką dawki pochłoniętej jest 1 Grej [Gy], równy dżulowi na kilogram. W przypadku radioterapii jonowej dawkę pochłoniętą mnoży się zwykle przez względną skuteczność biologiczną RBE , otrzymując dawkę ważoną po RBE (D_{RBE}) z jednostką Gy(RBE) (ICRU78, 2007). Dla tej samej dawki fotonów w Gy i protonów D_{RBE} w Gy(RBE), efekt biologiczny, będący przedmiotem zainteresowania, powinien być równy.

Nowe rekomendacje ICRU (ICRU93, 2016) zalecają stosowanie tylko jednostek [Gy] tzn. jednostką dawki D_{RBE} jest Gy. Dlatego, w ramach tej rozprawy ta konwencja jest konsekwentnie stosowana.

2.2.5. Reakcje jądrowe i ich wpływ na LET

Fizyczny opis przejścia jonów cięższych od protonów w tkankach i materiałach osłonowych jest przedmiotem zainteresowania radiobiologii i radioterapii. Straty energii na drodze ciężkich jonów można traktować jako procesy ciągłe, dobrze opisane przez algorytmy liniowego przekazu energii (*LET*), rozrzutu energii (*ang. energy straggling*) oraz wielokrotnego rozpraszania. Oddziaływania jądrowe prowadzą do znacznie większej lokalnej depozycji energii niż zderzenia atomowo-cząsteczkowe, a dodatkowo zmieniają skład wiązek ciężkich jonów, prowadząc do produkcji jąder wtórnych.

Gdy jony wnikają głębiej w ośrodek, główną rolę zaczynają odgrywać zarówno fragmentacja jądra, jak i wielokrotne rozpraszanie kulombowskie. Cząstki wiązki są zastępowane lżejszymi fragmentami w przybliżeniu o tej samej energii, a tym samym niższym *LET* ([Rovituso et al., 2017](#)). Jony pierwotne zmieniają swój początkowy tor z powodu wielokrotnego rozpraszania kulombowskiego i kończą, tracąc swoją energię, poza pierwotnym torem wiązki. Zarówno procesy kulombowskie, jak i jądrowe, powodują zmniejszenie całkowitej depozycji dawki w kierunku początkowym. Z drugiej strony, wtórne cząstki pochodzące z fragmentacji jąder, mogą mieć bardzo wysoki *LET*, a tym samym przyczyniają się do wzrostu dawki w wiązce pierwotnej. Zależność *LET* od Z^2 sprawia, że fragmentacja jąder ośrodka jest istotna dla opisu oddziaływania terapeutycznej wiązki protonów.

2.3. Źródła promieniowania jonizującego stosowane w radiobiologii

Głównymi rodzajami promieniowania jonizującego emitowanego podczas rozpadu radioaktywnego są cząstki alfa, cząstki beta i promienie gamma. Inne rodzaje, takie jak promieniowanie rentgenowskie, mogą występować naturalnie, jak i można je wytworzyć sztucznie. Cząstki alfa są na ogół emitowane w wyniku rozpadu tylko najcięższych jąder radioaktywnych, takich jak uran, aktyn i rad. Chociaż cząstki alfa są bardzo energetyczne i mają silne właściwości jonizujące, tracą one swoją energię na stosunkowo krótkich dystansach, przeciętnie kilkudziesięciu mikrometrów w tkance ([Krane, 1991](#)).

Przez cząstki beta rozumiane są elektrony emitowane z jądra atomu podczas rozpadu radioaktywnego. Emisja cząstek beta ma miejsce, gdy neutron w jądrze przekształca się w proton i elektron, emitowany z energiami do paru MeV. Typowe emitery cząstek beta to C-14 i Sr-90. Cząsteczki beta są bardziej penetrujące niż cząstki alfa, ale powodują mniejsze uszkodzenia biologiczne na jednostkę pochłoniętej dawki, ponieważ mają mniejszą zdolność hamowania ([Rutherford, 1911](#)).

2.3.1. Fotony

Promieniowanie gamma jest emitowane zarówno podczas rozpadu radioaktywnego jak i reakcji jądrowych, indukowanych przez przyspieszone cząstki naładowane. Energia promieniowania gamma dla typowych źródeł i reakcji jądrowych nie przekracza zazwyczaj kilku MeV. ([Aharonian et al., 2001](#)), ([Hamada et al., 2014](#)). Ze względów praktycznych ^{60}Co i ^{137}Cs są jedynymi izotopami, które w wystarczającym stopniu spełniają wymagania izotopu do zastosowania w radioterapii. Izotopy te mają długi okres półtrwania, emitują promienie gamma o wysokiej energii, są dostępne w dużych ilościach oraz mają wysoką „aktywność właściwą”, aby materiał promieniotwórczy emitujący bardzo wysokie natężenie promieniowania mógł być skoncentrowany w źródle o małych wymiarach fizycznych ([IAEA](#)). Jednakże, w krajach rozwiniętych nie stosuje się już praktycznie źródeł izotopowych w teleradioterapii, zastępując je liniowymi przyspieszaczami elektronów. Medyczne zastosowanie promieniowania gamma ma współcześnie miejsce głównie w brachyterapii oraz medycynie nuklearnej.

Promieniowanie rentgenowskie powstaje w wyniku oddziaływania m.in. cząstek naładowanych z elektronami atomu. Widmo energetyczne promieniowania rentgenowskiego wytwarzanego w terapeutycznej lampie rentgenowskiej jest widmem ciągłym, na które nakładają się linie charakterystyczne, zależne od materiału anody. Kształt widma oraz wartość energii średniej zależą od stosowanych filtrów, używanych w celu utwardzenia wiązki poprzez pochłonięcie niskoenergetycznych kwantów promieniowania. Najczęściej stosuje się aparaty rtg. z napięciami lampy nie przekraczającymi 300 kVp, co przy mocnej filtracji umożliwia uzyskanie średniej energii fotonów do około 250 keV. W radiobiologii stosuje się aparaty rtg. pracujące na dużym prądzie anody, co przy słabszej filtracji umożliwia uzyskanie mocy dawek rzędu $\text{Gy} \cdot \text{min}^{-1}$.

2.3.2. Źródła wiązek protonowych w radiobiologii i radioterapii

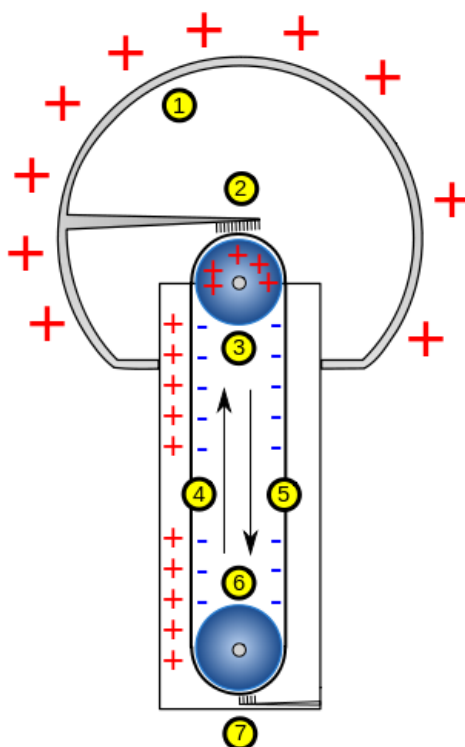
Poszukiwania nowych źródeł promieniowania nakierowane zostały na zwiększenie energii i mocy dawki, a co za tym idzie, na leczenie głębiej położonych nowotworów oraz skrócenie czasu napromieniania pacjenta. Urządzeniami, które to umożliwiają są akceleratory cząstek, które przyspieszają naładowane cząstki za pomocą pól elektromagnetycznych.

Akceleratory cząstek można podzielić na elektrostatyczne i cykliczne. Akceleratory elektrostatyczne, takie jak np. akcelerator Van de Graaffa, wykorzystują stałe w czasie pole elektryczne. Główną ich wadą jest konieczność wygenerowania bardzo dużych pól elektrycznych, co ogranicza ich stosowanie do energii protonów około 5 MeV.

W akceleratorach cyklicznych przyspieszające pole elektryczne okresowo zmienia się w czasie. W radioterapii stosuje się akceleratory umożliwiające przyspieszenie protonów do energii ok. 230-250 MeV.

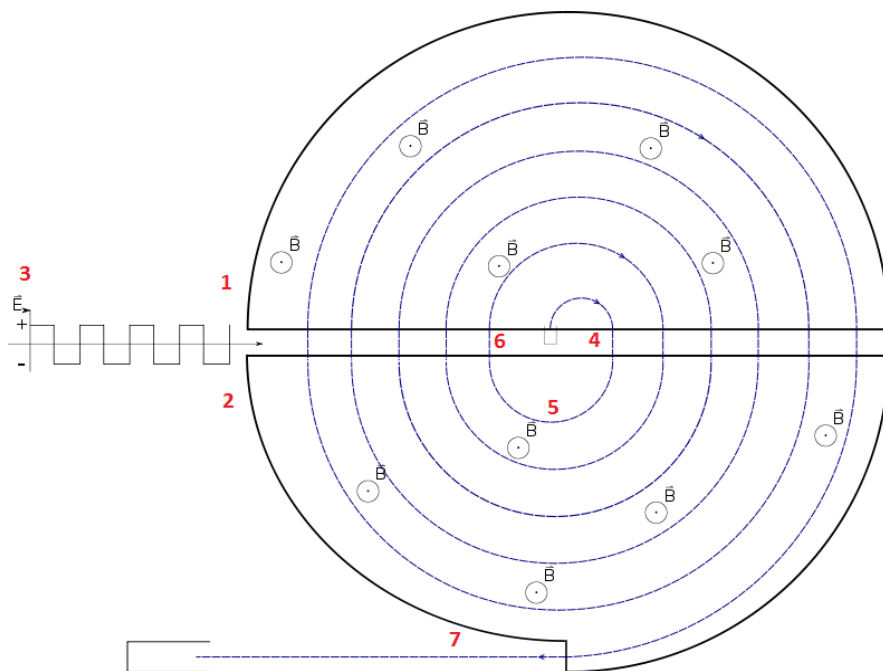
Akcelerator Van de Graaffa posiada dużą metalową kulę (1) na szczycie kolumny izolacyjnej, wewnątrz której znajduje się pas wykonany z materiału przewodzącego (4 i 5) naciągniętego na dwa koła pasowe (3 i 6). Jedno z kół pasowych jest przymocowane do silnika elektrycznego napędzającego pasek (6), na każdym końcu paska znajduje się szczotka z metalowych drutów (2 i 7), dolna szczotka (7) jest podłączona do źródła napięcia, które poprzez szczotkę przenosi ładunek na pasek, pasek następnie przenosi ładunek w górę (4) do drugiej szczotki, która przeniesie ładunek do dużej metalowej kuli, będącej elektrodą. Nagromadzenie ładunku w elektrodzie powoduje różnicę potencjałów między elektrodą a uziemieniem.

Cząstka może zostać przyspieszona dzięki różnicy potencjałów. Po II wojnie światowej rozpoczęto produkcję generatorów Van de Graaffa na potrzeby radioterapii ([Malicki et al., 2016](#)). Pozwalały one uzyskać wiązkę promieniowania fotonowego o energii maksymalnej 2.5 MeV. W porównaniu z aparatami rentgenowskimi, użycie akceleratora Van de Graaffa pozwoliło na leczenie nowotworów zlokalizowanych głębiej, oraz na obniżenie dawki podanej na skórę pacjenta ([Brobeck, 1948](#)).



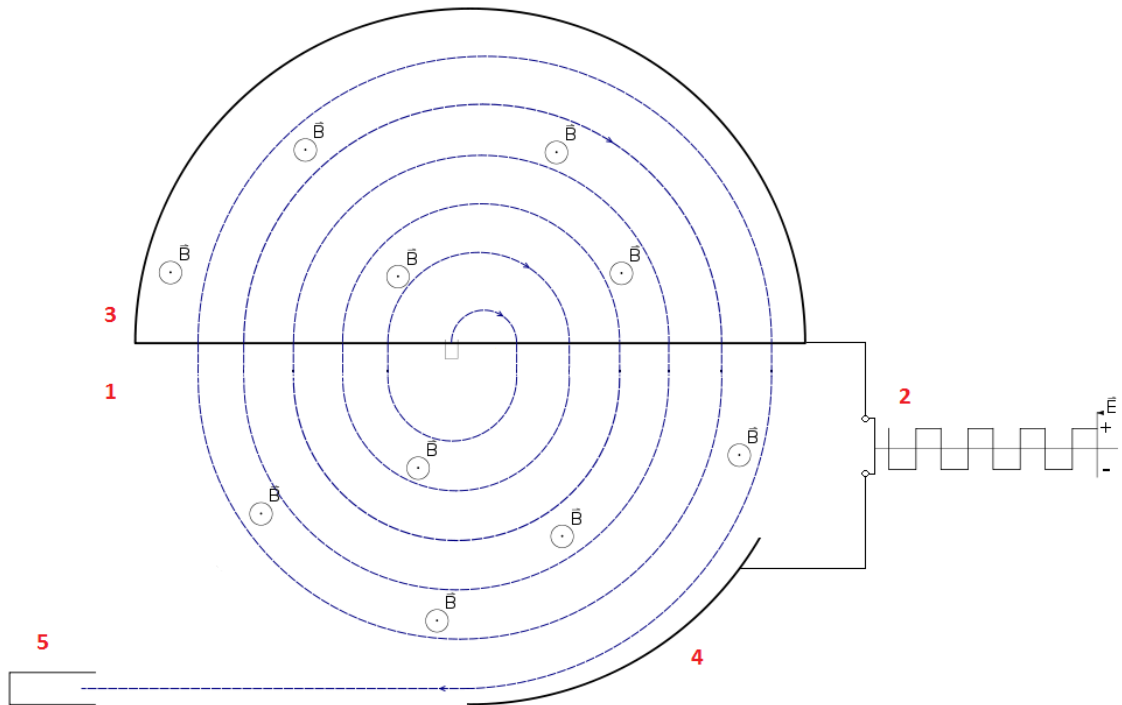
Rysunek 1.8. Schemat budowy generatora Van de Graaffa ([Accelerators, 2013](#)).

Zasadniczym elementem cyklotronu są elektrody w kształcie litery D, zwane duantami. (1 i 2) naprzemiennie ładowane napięciem z generatora wysokiej częstotliwości (3). Duanty umieszczone są w stałym, odpowiednio uformowanym polu magnetycznym. Elektrody te są oddzielone niewielką szczeliną. Gdy jedna z elektrod jest naładowana, cząstka jest przyspieszana przez szczelinę do drugiej elektrody (4), gdzie pod wpływem pola magnetycznego porusza się po półkolistej drodze z powrotem na powierzchnię elektrody (5). Gdy napięcie ładuje drugą elektrodę, cząstka ponownie przyspiesza przez szczelinę (6). Wraz ze wzrostem prędkości cząstki, promień półkolistego ruchu cząstki wzrasta, aż protony zostaną wyprowadzone z cyklotronu jako wiązka o wysokiej energii (7). Korzystając z tej konstrukcji, pierwszy akcelerator Lawrence'a, zbudowany w 1931 r. ([Lawrence, 1951](#)), był w stanie przyspieszyć wiązki protonów do 80 keV. Po kilku modyfikacjach oryginalnego projektu Lawrence był w stanie zwiększyć energię wiązki wyjściowej do 1.22 MeV.



Rysunek 1.9. Podstawowy schemat cyklotronu (Małe kółka zawierające kropkę z literą B obok nich oznaczają pole magnetyczne skierowane w kierunku czytelnika) ([Accelerators, 2013](#)).

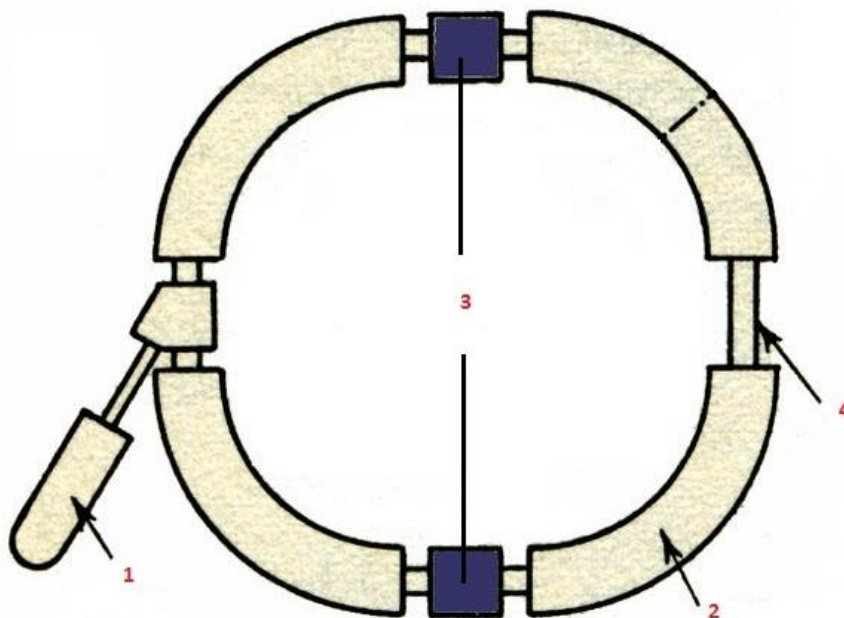
Synchrocyklotron to modyfikacja klasycznego cyklotronu, opracowana w celu przewyższenia jego relatywistycznych ograniczeń. Synchrocyklotron różni się od klasycznego cyklotronu tym, że częstotliwość napięcia przemiennego nie pozostaje stała i synchronizuje się z częstotliwością orbity przyspieszanych cząstek. Jest to konieczne, gdyż wraz ze wzrostem energii cząstki, a co za tym idzie masy relatywistycznej, wydłuża się czas potrzebny cząstce na ukończenie danej orbity. Pierwszym synchrocyklotronem był zmodyfikowany cyklotron z Berkeley ([Kamal, 2014](#)). Przykładowy schemat synchrocyklotronu pokazany jest na rysunku 1.10.



Rysunek 1.10. Schemat przedstawiający podstawową konstrukcję synchrocyclotronu ([Accelerators, 2013](#)).

Cząstka jest przyspieszana w taki sam sposób jak w cyklotronie, z tą różnicą, że generator RF odpowiedzialny za wytwarzanie napięcia AC, które przyspiesza cząsteczkę, zostaje zastąpiony generatorem RF o zmiennej częstotliwości (2), dzięki czemu częstotliwość AC może być zsynchronizowana z częstotliwością orbitalną cząstki. Napięcie przemiennie jest przykładane do elektrody w kształcie litery D (3) i nowej elektrody odchylającej (4), która jest odpowiedzialna za wiązki z akceleratora (5).

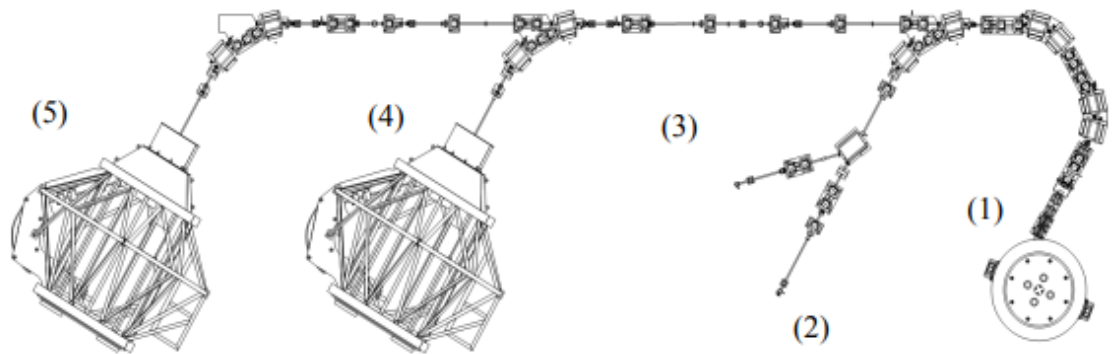
Synchrotron utrzymuje przyspieszane cząstki na stałym promieniu orbity. Osiąga się to poprzez synchronizację pola magnetycznego z energią przyspieszanych cząstek. W synchrotronie protony są wstępnie przyspieszane w akceleratorze wstępnym, którym może być akcelerator Van de Graaffa, Linac lub w przypadku niektórych większych synchrotronów, takich jak SPS w CERN, może to być nawet mniejszy synchrotron. Protony następnie wprowadzane są do synchrotronu przez iniektor (1) i poruszają się po zakrzywionym torze w polu magnetycznym. Przy rosnącej energii protonów pole magnetyczne jest zwiększane dla utrzymania stałej orbity cząstek. Cząstki są przyspieszane w szczelinach rezonatorów synchronicznie do ich czasu obiegu. Synchrotrony są obecnie powszechnie stosowane w eksperymentach fizycznych i odgrywają coraz większą rolę w radioterapii jonowej ([Mobilio et al., 2016](#)).



Rysunek 1.11. Prosty schemat konfiguracji akceleratora synchrotronowego protonów ([Accelerators, 2013](#)).

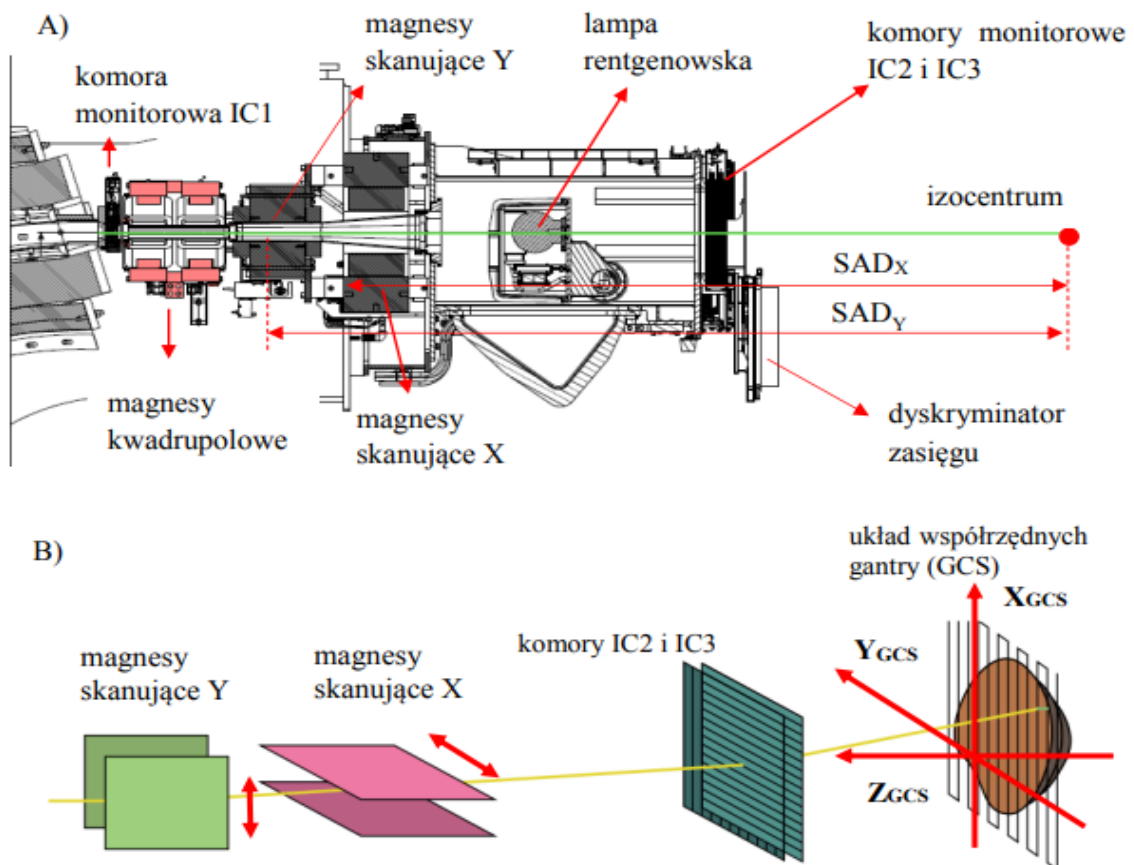
2.4. Charakterystyka wiązki w CCB

Centrum Cyklotronowe Bronowice IFJ PAN w Krakowie posiada dwa pomieszczenia terapeutyczne wyposażone w dedykowane stanowiska terapeutyczne z głowicę skanującą, zamontowaną na obrotowej konstrukcji gantry. Protony są przyspieszane do energii 230 MeV w izochronicznym cyklotronie Proteus C-235 (IBA, Ion Beam Applications S.A., Belgia). Protony wyprowadzone z cyklotronu trafiają do systemu selekcji energii i transportu wiązki, który to umożliwia zmniejszenie energii cząstek z 230 MeV do 70 MeV za pomocą degradera. Za degraderem energii znajdują się magnesy kwadropolowe i dipolowe, które w połączeniu ze szczelinami w jonowodach pozwalają na zmniejszenie szerokości połówkowej rozkładu energii i emitancji wiązki. Do pomieszczeń terapeutycznych wiązka skierowana jest za pomocą systemu transportu wiązki, na który składa się m.in. jonowód oraz zestaw magnesów kwadropolowych i dipolowych ([Applications, 2014](#)). W CCB wiązka jest wprowadzona do hali eksperymentalnej, hali terapii oka lub dwóch pomieszczeń gantry wyposażonych w terapeutyczną głowicę skanującą (Rys. 1.12). Gantry to obrotowe ramię stanowiska terapii, które pozwala na modyfikację kąta padania wiązki, pozwalając na obrót o kąt 360° wokół pacjenta. Zmiana kierunku napromieniania pacjenta może być również definiowana w innych płaszczyznach np. poprzez możliwość przesuwania i obracania stołu terapeutycznego.



Rysunek 1.12. Schemat systemu produkcji i transportu wiązki protonowej w Centrum Cyklotronowym Bronowice. (1) Cyklotron Proteus C-235. (2) Hala eksperymentalna. (3) Hala terapii oka. (4) i (5) Pomieszczenia terapeutyczne wyposażone w głowicę skanującą zamontowaną do obrotowej konstrukcji gantry ([Applications, 2014](#)), ([IBA, 2012](#)), ([IBA, 2015](#)).

System selekcji energii umożliwia zmniejszenie energii wiązki protonowej do 70 MeV, co przekłada się na zasięg ok. 4 cm w wodzie. W celu napromienienia nowotworów znajdujących się płycej, istnieje możliwość wsunięcia w tor wiązki, zamontowanego do głowicy skanującej, dyskryminatora zasięgu (*ang. Range Shifter, RS*).



Rysunek 1.13. A) Schemat budowy dedykowanej głowicy skanującej IBA. SADx i SADy (*ang. Source Axis Distance*) to odległości między wirtualnym źródłem a izocentrum. B) Realizacja napromieniania za pomocą techniki PBS ([Applications, 2014](#)).

Budowa głowicy skanującej zainstalowanej w CCB IFJ PAN została przedstawiona na rysunku 1.13.A. Do głównych komponentów należą komory jonizacyjne IC1, IC2 i IC3, lampa rentgenowska oraz magnesy dipolowe i magnesy skanujące. Zadaniem komór IC2 i IC3 jest monitorowanie dawki, a także kontrola rozmiaru i położenia wiązki ołówkowej. Głowica skanująca wraz z jonowodem i zestawem magnesów zamontowana jest na obrotowej konstrukcji gantry o średnicy 11 m. Ruch obrotowy gantry umożliwia napromienianie pacjentów z dowolnego kierunku ([Applications, 2014](#)).

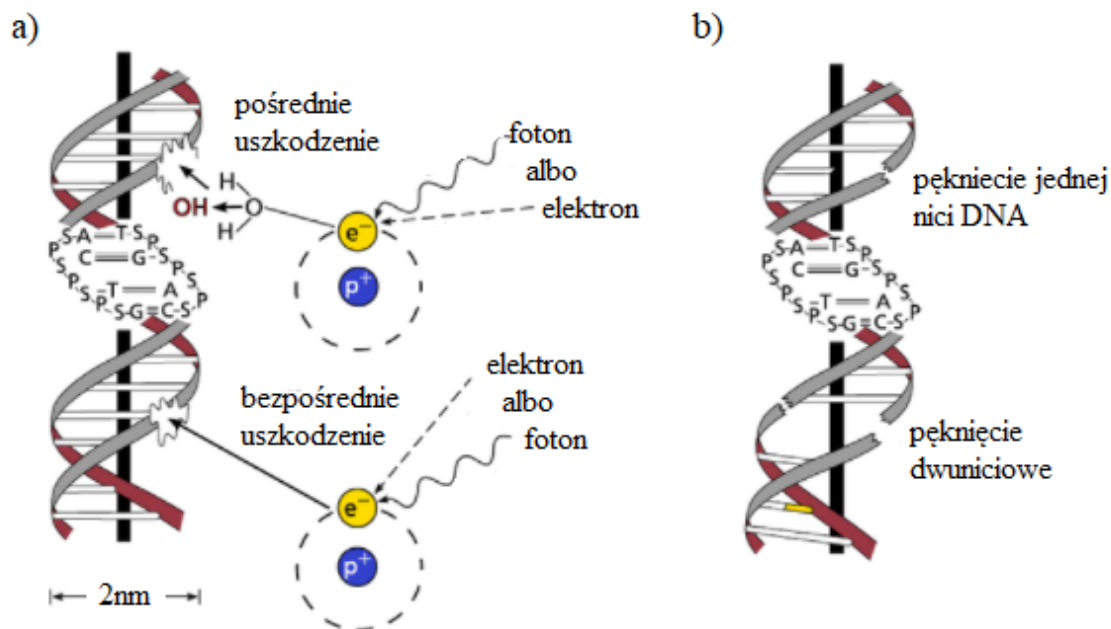
Radioterapia protonowa z wykorzystaniem ołówkowej wiązki skanującej (*ang. Pencil Beam Scanning, PBS*) umożliwia realizację najbardziej konformalnych technik radioterapii protonowej. Napromienianie rozpoczyna się od energii odpowiadającej najgłębszej warstwie nowotworu. Następnie wiązka ołówkowa o zadanej energii jest odchylana punkt po punkcie przez magnesy skanujące tak, aby napromienić całą wybraną warstwę (Rys. 1.13.B). W kolejnym kroku energia wiązki jest zmniejszana i rozpoczyna się skanowanie kolejnych warstw. Proces jest powtarzany, aż do napromienienia całej objętości nowotworu. Położenie wiązek ołówkowych, ich energie oraz wagi dobierane są przez komputerowy system planowania leczenia (*ang. Treatment Planning System, TPS*).

3. Podstawy radiobiologii i radioterapii

Eksperymentalne i teoretyczne badania radiobiologiczne przyczyniają się do rozwoju radioterapii poprzez dostarczanie jej koncepcyjnych podstaw, takich jak identyfikacja mechanizmów i procesów leżących u podstaw odpowiedzi nowotworów i zdrowych tkanek na napromienianie. Pomaga to wyjaśnić obserwowane zjawiska, np. repopulację komórek nowotworowych lub mechanizmy naprawy uszkodzeń DNA. Z kolei sporządzane protokoły radioterapii umożliwiają przygotowanie harmonogramów radioterapii klinicznej (sposób frakcjonowania, wielkość dawki) lub metody przewidywania najlepszego sposobu leczenia dla indywidualnego pacjenta (radioterapia zindywidualizowana). W tym rozdziale zostanie omówiona odpowiedź tkanek na promieniowanie oraz model, który opisuje zależność przeżywalności komórek od dawki promieniowania (model liniowo-kwadratowy), a także najważniejsze parametry charakteryzujące oddziaływanie protonów z układami biologicznymi.

3.1. Odpowiedź komórkowa i tkankowa na promieniowanie

Oddziaływanie promieniowania jonizującego z komórkami biologicznymi powoduje uszkodzenia we wszystkich ich częściach składowych. Uważa się, że uszkodzenia samej cytoplazmy, zawartych w niej cząsteczek białek, enzymów lub składników błony komórkowej, mają zazwyczaj mniejszy wpływ na żywotność komórki. Z kolei uszkodzenie jądra komórkowego, a zwłaszcza znajdujących się w nim cząsteczek DNA, może uniemożliwić dalsze podziały komórki. Uszkodzenia DNA uważane są za główne czynniki śmierci komórek, mutacji komórkowych i karcenogenezy. ([Borges et al., 2007](#)). DNA zawiera informacje genetyczne dotyczące rozwoju i funkcji wszystkich żywych komórek ([Fleet, 2006](#)). Cząsteczka DNA i związane z nią białka są ułożone w strukturę zwaną chromatyną, która po dalszych poziomach fałdowania i zapętlenia tworzy zwartą architekturę chromosomu. Sama cząsteczka DNA ma strukturę podwójnej helisy z dwiema niciami polinukleotydowymi, które są utrzymywane razem przez wiązania wodorowe występujące między zasadami. Uszkodzenia DNA mogą nastąpić albo w wyniku bezpośrednich jonizacji w atomach tworzących cząsteczkę, albo pośrednio, poprzez reakcje chemiczne z wytworzonymi reaktywnymi wolnymi rodnikami (Rys. 2.1) ([Fleet, 2006](#)). Jednak większość uszkodzeń DNA jest naprawiana i nie prowadzi do zahamowania dalszych podziałów komórek. Przy pęknięciu pojedynczej nici DNA (ang. *Single Strand Break, SSB*), ścieżki naprawcze komórki mogą wykorzystywać przeciwną nić jako szablon do jej naprawy. Jeśli jednak dwa SSB występują naprzeciw siebie lub są oddzielone tylko kilkoma parami zasad, może powstać pęknięcie dwuniciowe (ang. *Double Strand Breaks, DSB*).



Rysunek 2.1. (a) Bezpośrednie i pośrednie uszkodzenie DNA wywołane przez jonizację i produkcję wolnych rodników hydroksylowych (OH). (b) Schematyczna ilustracja wybranych typów uszkodzeń DNA spowodowanych oddziaływaniem promieniowania (zaadaptowano z [\(Richter, 2012\)](#)).

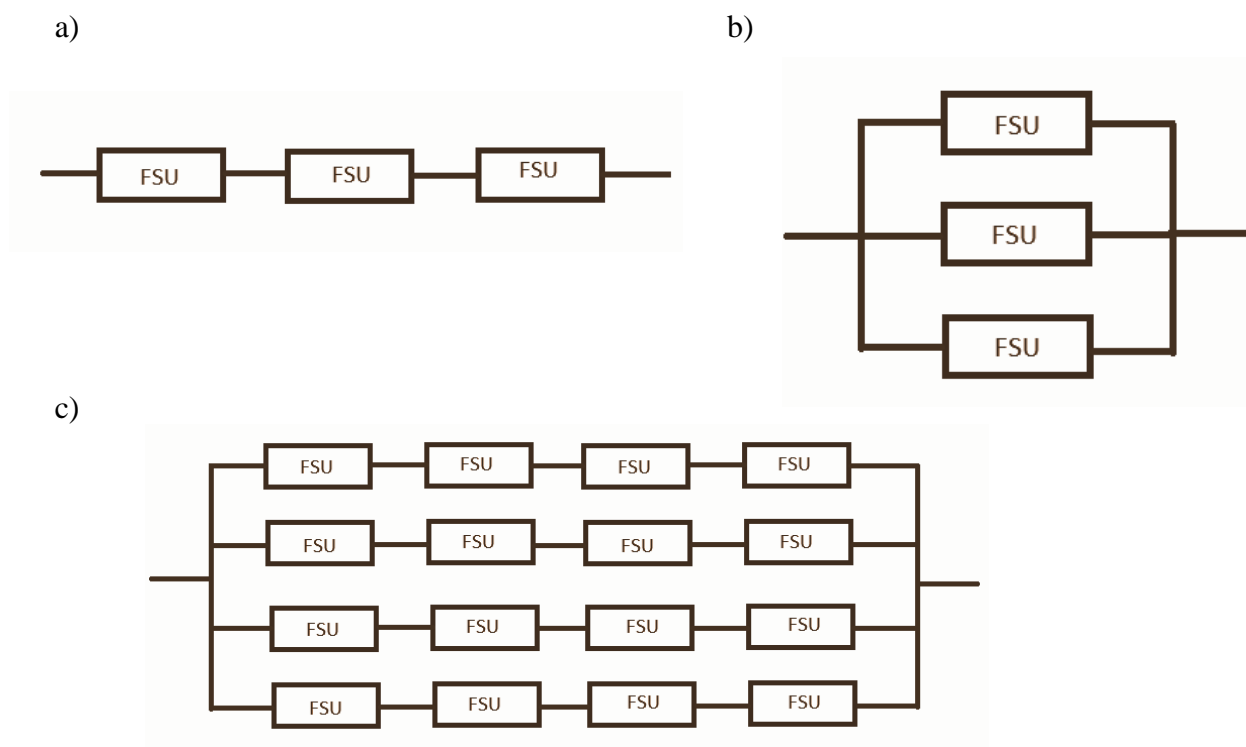
Dawka promieniowania 1 Gy od fotonów powoduje około 10^5 jonizacji w jądrze komórkowym, co prowadzi do około 10^3 SSB i około 10^2 DSB. Mimo to większość normalnych komórek przeżywa taką dawkę dzięki wydajnym systemom naprawy ([Barnard et al., 2013](#)). DSB jest trudniejszy do naprawy niż SSB i ścieżki naprawy DSB są inne od tych dla SSB. Naprawa DSB składa się z dwóch głównych procesów: rekombinacji homologicznej i łączenia niehomologicznych końców. Upraszczając, łączenie niehomologicznego końca ponownie łączy zerwane nici, podczas gdy rekombinacja homologiczna wykorzystuje nieuszkodzony chromatydę lub chromosom, jako szablon do naprawy. W związku z tym niehomologiczna ścieżka naprawy łączenia końców jest bardziej podatna na błędy.

Złożoność uszkodzenia wzrasta, jeśli wiele SSB i / lub DSB występuje w bliskim sąsiedztwie. Jest to często określane jako zgrupowane (klastrowe) uszkodzenie DNA ([Fleet, 2006](#)). Z tego powodu promieniowanie o wyższej gęstości jonizacji (tj. wysoki *LET*) może powodować bardziej skomplikowane uszkodzenia DNA w porównaniu z promieniowaniem o niskim *LET*. W konsekwencji, dawki promieniowania o wysokim *LET* prowadzą do niższej przeżywalności komórek na jednostkę dawki Gy ([Joiner et al., 2009](#)). Złożone uszkodzenia DNA i błędy systemu naprawczego mogą prowadzić do m.in. aberracji chromosomowych, które ostatecznie mogą być śmiertelne dla komórki.

Przeżywalność komórki odnosi się zwykle do komórki klonogennej, która ma zdolność namnażania się w celu wytworzenia dużej kolonii. Stąd komórka, która utraciła zdolność do proliferacji, jest zgodnie z tą definicją martwa. Śmierć komórki po uszkodzeniach wywołanych promieniowaniem może być spowodowana na różne sposoby. W przypadku większości komórek dominującym szlakiem jest tak zwana śmierć mitotyczna, w której komórka umiera próbując się podzielić.

Bardziej kontrolowanym szlakiem jest śmierć apoptotyczna, w której śmierć komórki jest zaprogramowana genetycznie, aby wyeliminować się z powodu uszkodzeń. Inne mechanizmy śmierci komórki to starzenie się, autofagia i nekroza ([van der Stoep et al., 2009](#)). Chociaż odpowiedź biologiczna na radioterapię systemów *in vivo* jest bardziej złożona niż odpowiedź na śmierć komórki w systemach *in vitro*, wiele biologicznych efektów koreluje z przeżywalnością komórek. Sprawdza się to w przypadku guzów, czyli w przypadku, gdzie teoretycznie wszystkie komórki klonogenne powinny zostać wyeliminowane, aby kontrolować nowotwór. Z drugiej strony odpowiedź mechanistyczna guzów *in vivo* jest bardziej skomplikowana, niż w przypadku hodowli komórkowej badanej *in vitro*, w zależności od mikrośrodowiska guza pod względem unaczynienia, zaopatrzenia w tlen i składniki odżywcze ([Cole et al., 2008](#)).

W przypadku niekorzystnych skutków występujących po radioterapii, takich jak nudności, zmęczenie i ostry obrzęk, bezpośredni związek promieniowania z procesem zabijania komórek jest skomplikowany. Jednak większość efektów w tkankach zdrowych koreluje w jakiś sposób z przeżywalnością komórek. Efekty są często dzielone na wczesne i późne ([Fleet, 2006](#)). Wczesne efekty pojawiają się w ciągu kilku dni lub tygodni z powodu masywnej śmierci komórek po napromieniowaniu i zwykle występują w tkankach o wysokim stopniu proliferacji, takich jak naskórek, szpik kostny lub tkanki śluzówki. Nowotwory są również najczęściej klasyfikowane jako wczesnie reagujące. Późne efekty pojawiają się z opóźnieniem miesięcy lub lat. W przeciwieństwie do wczesnych efektów, patogeneza późnych skutków ubocznych jest bardziej złożona ([Georg et al., 2009](#)). W związku z tym, późne niekorzystne skutki mogą wystąpić we wszystkich narządach. Zależność między śmiercią komórki a funkcją narządu zależy również od wewnętrznej struktury tkanki. Tkanekę można modelować jako zespół szeregowych i równoległych podjednostek funkcjonalnych (*ang. functional subunits, FSU*). W skrajnych przypadkach narząd, w którym FSU są ułożone szeregowo, traci swoją funkcję, jeśli tylko jeden z FSU zostanie wyeliminowany, podczas gdy w czysto równoległym narządzie wszystkie FSU muszą zostać wyeliminowane, aby utracić swoją funkcję. Tkanki można klasyfikować schematycznie jako narządy szeregowo z niewielkim efektem objętościowym (np. rdzeń kręgowy i pień mózgu) lub jako narządy równoległe z dużym efektem objętościowym (np. płuca i wątroba) ([Fleet, 2006](#)).



Rysunek 2.2. Schematyczne przedstawienie tkanek jako zespół podjednostek funkcjonalnych (FSU) o budowie: a) szeregowej (np. rdzeń kręgowy, pień mózgu), b) równoległej (np. płuca nerki), c) mieszanej (np. jelito grube, serce, skóra, mózg).

Należy zauważyć, że ze strukturalnego punktu widzenia, guz można uznać za tkankę równoległą, ponieważ w zasadzie wszystkie jego komórki klonogenne muszą zostać wyeliminowane, aby kontrolować guz ([Källman et al., 2009](#)).

3.2. Model liniowo-kwadratowy

Przeżycie i śmierć komórki są podstawowymi pojęciami w radiobiologii. Komórki nieproliferujące (komórki mięśnia sercowego, komórki nerwowe) są uważane za martwe, gdy tracą swoją funkcję. Natomiast komórki, takie jak komórki szpiku kostnego, komórki naskórka, komórki nabłonka przewodu pokarmowego, można eliminować poprzez pozbawienie ich zdolności do proliferacji. Komórki guza proliferują powodując jego repopulację, co trzeba brać pod uwagę podczas radioterapii. ([Zimmerman et al., 2013](#)).

Krzywe przeżywalności komórek, które opisują zależność między dawką promieniowania jonizującego, a frakcją komórek, które przeżyły, uwzględniają zdolność komórki do reprodukcji. Chadwick i Leenhouts w 1973 roku ([Chadwick et al., 1973](#)) przedstawili molekularny model radiobiologiczny, opisujący wpływ dawki promieniowania na przeżywalność komórek, znany jako model liniowo-kwadratowy (LQ - Linear-Quadratic model). Zgodnie z tym modelem komórka zawiera molekuly, które są odpowiedzialne za zdolność reprodukcyjną komórki.

Zakłada się, że krytyczną częścią komórki jest DNA (podwójna helisa), a kluczowe uszkodzenie jest spowodowane przerwaniem podwójnej nici DNA. Zerwanie wiązania molekularnego, wywołane pierwotnym działaniem promieniowania na komórkę, może zostać naprawione w określonych warunkach. Rozróżnia się trzy sposoby uszkodzenia komórki: letalne, subletalne i potencjalnie letalne ([Bedford, 1991](#)).

Celem modelu LQ było połączenie danych o absorpcji energii promieniowania jonizującego z efektami biologicznymi, biofizycznymi i biochemicznymi, które wpływają na odpowiedź komórki. Dzięki analizie krzywej przeżywalności, teoretyczne parametry modelu nabierają biologicznego znaczenia. Zakładając, że N_0 to liczba wiązań na jednostkę masy, których uszkodzenie powoduje zerwanie pojedynczej nici (SSB), N to liczba wiązań, które nie pękają po dawce D , a K to prawdopodobieństwo zerwania pojedynczego wiązania na jednostkę dawka, a więc:

$$-\frac{dN}{dD} = KN \quad (2.1)$$

$$N = N_0 e^{(-KD)} \quad (2.2)$$

Jeśli f_0 jest liczbą zerwanych wiązań, które nie są naprawiane, liczba efektywnie zerwanych wiązań w pojedynczej nici wynosi ([Ballarini, 2010](#)):

$$N_0 - N = f_0 N_0 [1 - e^{(-KD)}] \quad (2.3)$$

Zgodnie z modelem LQ ([Chadwick et al., 1973](#)) podwójna helisa DNA może zostać uszkodzona przez dwa mechanizmy działania promieniowania: (i) obie nici DNA są przerywane przez jedną ścieżkę promieniowania lub (ii) każda z dwóch nici DNA jest przerywana niezależnie przez różne cząstki promieniowania, które są wystarczająco blisko w przestrzeni i czasie, aby rozpoznać je jako DSB. Zakładając, że parametr Δ jest frakcją dawki D , która działa poprzez mechanizm (i), a $(1-\Delta)$ jest frakcją dawki działającej poprzez mechanizm (ii), wówczas liczba nienaprawionych przerywanych wiązań dla nici 1 wynosi:

$$q_1 = f_1 N_1 [1 - e^{(-kD(1-\Delta))}] \quad (2.4)$$

i odpowiednio dla nici 2:

$$q_2 = f_2 N_2 [1 - e^{(-kD(1-\Delta))}] \quad (2.5)$$

$f_1, f_2 \rightarrow$ to pęknięcia nici, które nie są naprawiane

$N_1, N_2 \rightarrow$ to liczba nienaprawialnych wiązań na jednostkę masy w nici 1 i 2

$k \rightarrow$ prawdopodobieństwo zerwania wiązania na wiązanie i na dawkę jednostkową

Średnią liczbę nienaprawionych pęknięć podwójnej nici na komórkę, można określić przy założeniu, że pęknięcia podwójnej nici w DSB wystąpią jako kombinacja pojedynczych przerw w SSB związanych w czasie i przestrzeni:

$$Q_{ii} = f_0 q_1 q_2 \quad (2.6)$$

Średnia liczba nienaprawionych pęknięć podwójnej nici DNA wywołanych przez mechanizm (i) wynosi:

$$Q_i = f_0 N_0 [1 - e^{(-k_0 D \Delta)}] \quad (2.7)$$

gdzie:

$N_0 \rightarrow$ liczba lokalizacji w DNA, w których może wystąpić DSB

$k_0 \rightarrow$ prawdopodobieństwo zerwania podwójnej nici na lokalizację i na dawkę jednostkową

W związku z tym średnia liczba pęknięć podwójnej nici DNA na komórkę jest równa $Q_i + Q_{ii}$, a średnia liczba letalnych pęknięć podwójnej nici, przy uwzględnieniu współczynnika proporcjonalności łączącego wydajność pęknięć podwójnej nici DNA i śmierci komórki p , wynosi:

$$Q = p(Q_i + Q_{ii}) \quad (2.8)$$

$$Q = p[f_0 N_0 [1 - e^{(-k_0 D \Delta)}] + f_0 f_1 N_1 f_2 N_2 [1 - e^{(-k D (1 - \Delta))}]^2] \quad (2.9)$$

Zgodnie ze statystyką Poissona prawdopodobieństwo przeżycia komórki S po dawce D jest określane przez zerowe prawdopodobieństwo wystąpienia letalnych uszkodzeń, stąd $S = e^{-Q}$.

$$S = \exp\{-p \cdot [f_0 N_0 [1 - e^{(-k_0 D \Delta)}] + f_0 f_1 N_1 f_2 N_2 [1 - e^{(-k D (1 - \Delta))}]^2]\} \quad (2.10)$$

Ponieważ k i k_0 są bardzo małe, po rozwinięciu w szereg wynik można przybliżyć do:

$$S = \exp\{-p f_0 N_0 k_0 \Delta D - p f_0 f_1 N_1 f_2 N_2 k^2 (1 - \Delta)^2 D^2\} \quad (2.11)$$

Uzyskane równanie zgadza się z formułą podaną przez Sinclaira ([Sinclair, 1966](#)), który zastosował matematyczną analizę niektórych danych dotyczących przeżycia komórek oraz z wynikiem uzyskanym przez Kellerera i Rossiego ([Kellerer et al., 1971](#)), mimo że punkt wyjścia obliczeń był inny.

Na podstawie modelu Chadwicka i Leenhouta przeżywalność komórek można wyznaczyć ze wzoru:

$$S = \exp(-\alpha D - \beta D^2) \quad (2.12)$$

gdzie stała α jest proporcjonalna do dawki, β do kwadratu dawki i są one odpowiednio równe: $\alpha = pf_0 N_0 k_0 \Delta$, $\beta = pf_0 f_1 N_1 f_2 N_2 k^2 (1 - \Delta)^2$.

3.2.1. Model liniowo kwadratowy a promieniowrażliwość komórek

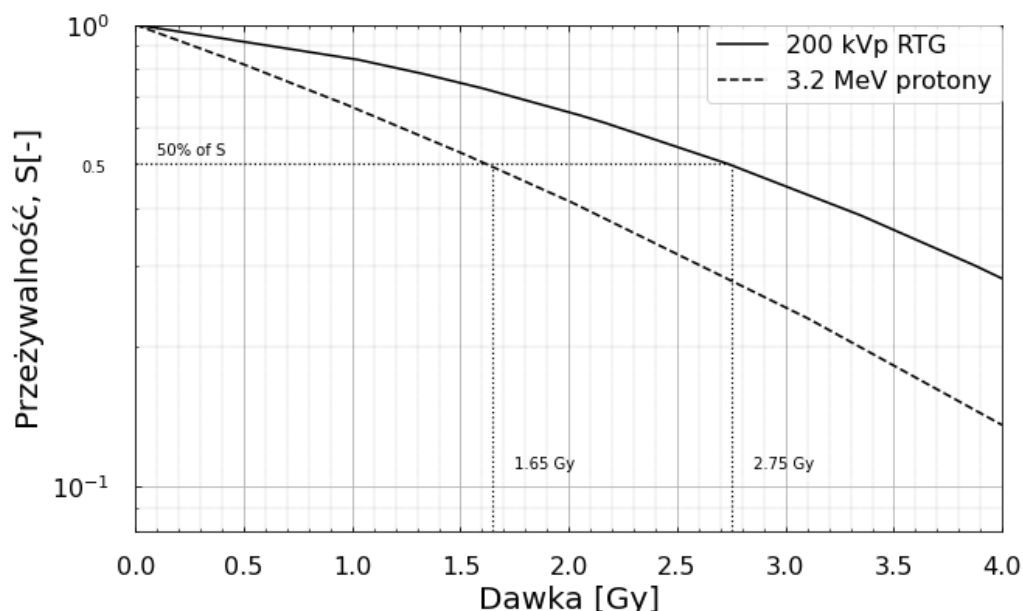
Przy pomocy parametrów α i β dla promieniowania referencyjnego z modelu LQ można scharakteryzować typ komórki lub tkanki pod kątem wrażliwości na promieniowanie. Niski stosunek $(\alpha/\beta)_{ref}$ po ekspozycji na fotony jest powiązany z późno reagującymi tkankami, podczas gdy wysoki stosunek $(\alpha/\beta)_{ref}$ jest powiązany z wczesnymi reagującymi tkankami i większością nowotworów. Z tego względu stosunek $(\alpha/\beta)_{ref}$ ma wpływ na efekty frakcjonowania dawki. W niniejszej pracy wrażliwość komórek na promieniowanie fotonowe, mierzona stosunkiem $(\alpha/\beta)_{ref}$, może być wykorzystana do wyznaczenia niepewności *RBE*.

3.3. Względna Skuteczność Biologiczna

W przypadku niekonwencjonalnych źródeł promieniowania, takich jak wiązki protonowe, zastosowanie samej dawki pochłoniętej jako wyznacznika efektu biologicznego jest niewystarczające. Głównym powodem są tu różnice w obrazie mikroskopowym oddziaływania różnych rodzajów i energii promieniowania ([Joiner et al., 2009](#)). Aby wziąć pod uwagę te zależności, stosuje się pojęcie Względnej Skuteczności Biologicznej (*RBE*), które zostało zdefiniowane w raporcie nr 30 ICRU ([ICRU30, 1979](#)).

Względna skuteczność biologiczna, *RBE*, jest zdefiniowana jako stosunek dawek od promieniowania fotonowego, D_{ref} , i promieniowania badanego (np. od protonów), D , wywołujących ten sam efekt biologiczny.

$$RBE = \frac{D_{ref}}{D} \quad (2.13)$$



Rysunek 2.3. Zależność przeżywalności komórek od dawki dla protonów i promieniowania referencyjnego RTG oraz sposób wyznaczenia RBE , jako stosunek dawek wywołujących ten sam efekt (Opracowanie własne na podstawie danych dla linii komórkowej V79 ([Belli et al., 2009](#))).

$$RBE_{0.5} = \frac{D_{ref}}{D} = \frac{2.60 \text{ Gy}}{1.65 \text{ Gy}} = 1.58$$

Jako stosunek wielkości makroskopowych RBE jest wielkością makroskopową. RBE zależy od wielu czynników, takich jak typ cząstki, energia cząstki, promieniowanie referencyjne, dawka, typ komórki lub tkanki, rodzaj obserwowanego efektu, poziom natlenienia, moc dawki i inne ([Paganetti et al., 2002](#)). Stała wartość RBE , wynosząca 1,1, i zalecana przez ICRU ([ICRU78, 2007](#)) dla radioterapii protonowej, jest od kilkadziesiąt lat standardem klinicznym ([Paganetti et al., 2019](#)). Stała wartość RBE nie odzwierciedla jednak zależności RBE od wielu czynników takich jak np. LET , dawka frakcyjna, typ tkanki i rodzaju efektu.

3.3.1. Zależność RBE od LET

Przegląd wyników eksperymentów radiobiologicznych z wykorzystaniem protonów wskazuje na silną korelację między RBE i LET_d , i wzrost RBE wraz ze wzrostem LET_d ([Belli et al., 2009](#)), ([Folkard, 2009](#)), ([Perris et al., 2009](#)), ([Coutrakon et al., 1997](#)). Oznacza to, że RBE w obszarze dystalnej krawędzi poszerzonego piku Bragga (*Spread Out Bragg Peak, SOBP*) jest większe niż w regionie plateau. Zwiększony liniowy przekaz energii na dystalnym końcu poszerzonego piku Bragga jest skorelowany z odpowiednio zwiększoną skutecznością radiobiologiczną ([Maeda et al., 2016](#)). Z tego powodu coraz więcej badaczy sugeruje poszerzenie zasięgu protonów o dodatkowy margines wynikający z niepewności zasięgu dawki biologicznej ([Robertson et al., 1975](#)), ([Paganetti et al., 2000](#)).

W zestawieniu danych literaturowych przeprowadzonym przez McNamara ([McNamara et al., 2015](#)), przeanalizowano ponad 70 raportów, pokazujących związek RBE z dawką i LET_d ([Paganetti, 2014](#)), dla przeżywalności komórek klonogennych. Wyniki tej analizy potwierdzają, że RBE dla protonów wzrasta wraz ze wzrostem LET_d , jak również maleje, wraz ze wzrostem $(\alpha/\beta)_{ref}$ (2.2.1). Jednak parametry te nie zostały do tej pory wdrożone do planowania leczenia, m.in. ze względu na dużą zmienność wartości RBE od 0,8 do 2,0 ([Paganetti et al., 2002](#)), ([Sethi et al., 2014](#)).

3.4. Modele radiobiologiczne

Zaproponowano wiele modeli radiobiologicznych, opisujących zależność między dawką pochłoniętą a odsetkiem przeżywających komórek, ([Joiner et al., 2009](#)), od teorii jednotarczowej i wielotarczowej, aż do modeli uwzględniających m.in. wrażliwość i mechanizmy naprawcze ([Lind et al., 2003](#)), ([Joiner et al., 1988](#)), ([Tobias, 1985](#)). Model liniowo-kwadratowy LQ ([Barendsen, 2009](#)) jest, ze względu na prostotę, prawdopodobnie najbardziej rozpowszechnionym modelem przeżywalności komórki ([Joiner et al., 2009](#)). Dla pojedynczej dawki, przeżywalność komórek (*ang. Surviving Fraction, S*) jest opisana jako:

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (2.14)$$

gdzie:

$\alpha, \beta \rightarrow$ parametry modelu liniowo – kwadratowego

W ostatnich latach powstało kilka fenomenologicznych modeli RBE dla wiązek protonowych, wykorzystujących współczynniki α, β modelu LQ. Modele te wykorzystują, uśredniony po dawce liniowy przekaz energii (LET_d) oraz parametry specyficzne α, β dla tkanek, wygenerowane na podstawie zbioru danych *in vitro*. Natomiast w modelach mechanistycznych próbuje się skorelować parametry przekazu energii cząstek w układzie biologicznym z prawdopodobieństwem zajścia efektu, np. pęknięcia i dynamiki naprawy pęknięć dwuniciowych DNA (DSB). Modele te, oparte o różne założenia, dają w dużej mierze spójne wyniki, sugerujące wyższe RBE niż przyjmowane obecnie w radioterapii protonowej 1,1 ([Ödén, 2019](#)). Wyniki te pokazują zależności RBE od dawki, LET_d i $(\alpha/\beta)_{ref}$, co można wykorzystać w planowaniu leczenia. Dotyczy to zwłaszcza wiązek skierowanych w kierunku lub przechodzących w sąsiedztwie OAR lub w przypadku tkanek o niskim stosunku $(\alpha/\beta)_{ref}$. Dlatego w planowaniu leczenia zaleca się używanie dodatkowo narzędzi obliczeniowych, które mogą modelować zmienne RBE (*ang. variable RBE, vRBE*) i ich niepewności przy użyciu modeli empirycznych, takich jak model Wedenberg lub nowszy model McNamara.

3.4.1. Modele oparte o *LET*

Modele empiryczne opierają się zazwyczaj na wynikach przeżywalności różnych linii komórkowych *in vitro* po napromienianiu protonami. Rørvik opublikował przegląd mechanistycznych modeli *RBE*, których główne cechy podano w tabeli 2.1 (Rørvik et al., 2018). Modele empiryczne, które nie miały pełnej definicji dla wszystkich parametrów wejściowych, nie zostały uwzględnione. Szczegółowe informacje można znaleźć w oryginalnej publikacji (Rørvik et al., 2018).

W pracy tej przedstawiono ogólny formalizm matematyczny (równanie 2.15-2.17), który może zostać zredukowany do modeli przedstawionych w tabeli 2.1 poprzez odpowiedni wybór zależności RBE_{max} i RBE_{min} od *LET*. Aby umożliwić porównania, modele dopasowano do wspólnego formalizmu matematycznego, tak aby *RBE* było funkcją parametrów modelu LQ i fizycznej dawki protonu:

$$RBE [D_p, \alpha, \alpha_{ref}, \beta, \beta_{ref}] = \tag{2.15}$$

$$= \frac{1}{2D_p} \left(\sqrt{\left(\frac{\alpha_{ref}}{\beta_{ref}}\right)^2 + 4D_p \frac{\alpha_{ref}}{\beta_{ref}} \frac{\alpha}{\alpha_{ref}} + 4D_p^2 \frac{\beta}{\beta_{ref}}} - \frac{\alpha_{ref}}{\beta_{ref}} \right)$$

gdzie D_p jest fizyczną dawką zdeponowaną przez protony na frakcję. Równanie 2.15 przy górnej i dolnej granicy dawki fizycznej przyjmuje następujące wartości:

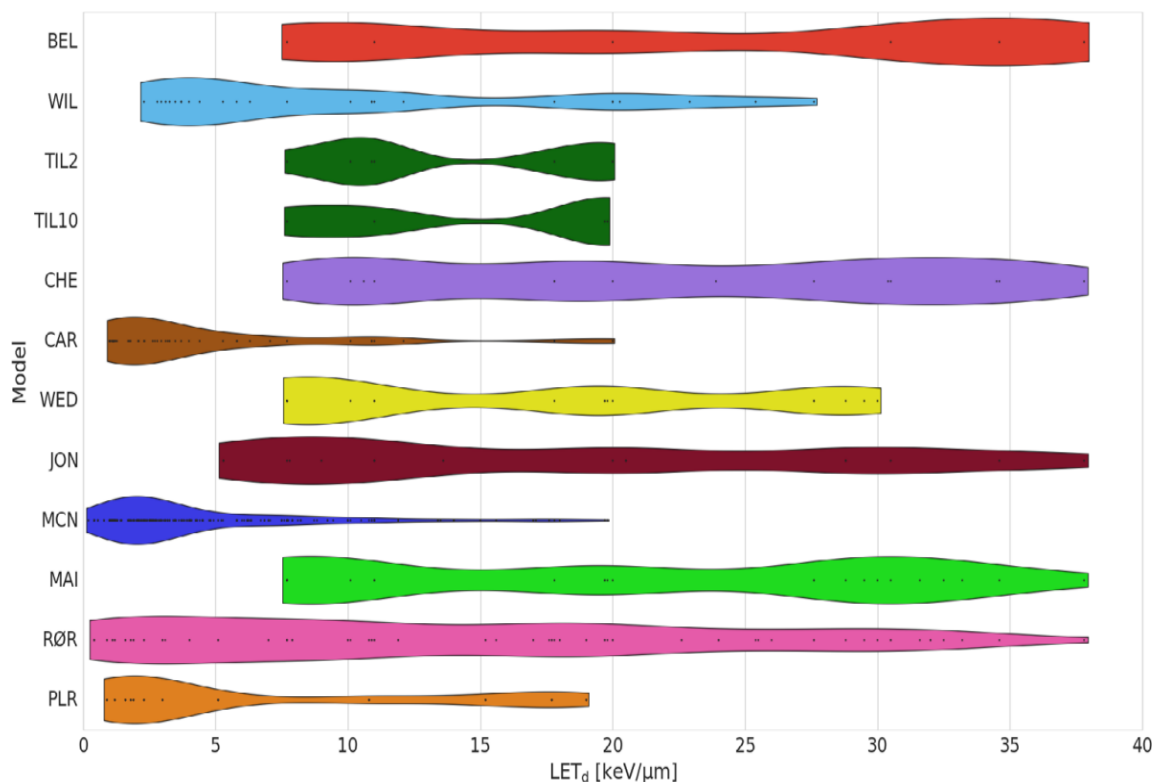
$$\lim_{D_p \rightarrow 0} RBE = RBE_{max} = \frac{\alpha}{\alpha_{ref}} \tag{2.16}$$

$$\lim_{D_p \rightarrow \infty} RBE = RBE_{min} = \sqrt{\frac{\beta}{\beta_{ref}}} \tag{2.17}$$

Wszystkie modele *RBE* cytowane w tabeli 2.1 oparte są na modelu liniowo-kwadratowym, a różnią się one jedynie definicją RBE_{max} i RBE_{min} . W przypadku większości modeli funkcje RBE_{max} i RBE_{min} zostały znalezione poprzez regresję do bazy danych z eksperymentów radiobiologicznych. Zwrócić należy uwagę, że opublikowane modele różnią się wielkością i wyborem danych *in vitro* oraz techniką regresji.

Tabela 2.1. Modele fenomenologiczne wymienione chronologicznie według daty publikacji, z dwoma modelami opartymi na planach leczenia (u dołu tabeli). Model Rørvika uwzględnia dwa dopasowania modelu, pochodzące z regresji nieważonej (RØRU) i ważonej (RØRW). Modele WED i MAI wykluczają punkty danych dla komórek z $(\alpha/\beta)_{ref} = \infty$ w analizie regresji, zatem efektywna liczba punktów danych jest niższa niż całkowita liczba podana w nawiasach. Model JON stworzono na podstawie eksperymentów z różnymi jonami. Liczbę eksperymentów z protonami podano w tabeli, a łączną liczbę punktów danych ze wszystkich cząstek podano w nawiasach. $D(E)$ i $d(L)$ to odpowiednio widmo energii ważone dawką i widmo LET ważone dawką (z publikacji ([Rørvik et al., 2018](#))).

Model reference	Model abbreviation	Cell lines	Number of data points	RBE _{max} dependencies	RBE _{min} dependencies
Belli <i>et al</i> (1997)	BEL	V-79	6	$d(E)$	$d(E)$
Wilkins and Oelfke (2004)	WIL	V-79	19	LET _d	1
Tilly <i>et al</i> (2005)	TIL (TIL2/TIL10)	V-79/multiple	7/4	LET _d , $(\alpha/\beta)_x$	1
Chen and Ahmad (2012)	CHE	V-79	14	LET _d	1
Carabe <i>et al</i> (2012)	CAR	V-79	44	LET _d , $(\alpha/\beta)_x$	LET _d , $(\alpha/\beta)_x$
Wedenberg <i>et al</i> (2013)	WED	Multiple	19 (24)	LET _d , $(\alpha/\beta)_x$	1
Jones (2015b)	JON	Multiple	28 (200)	LET _d , α_x	LET _d , β_x
McNamara <i>et al</i> (2015)	MCN	Multiple	285	LET _d , $(\alpha/\beta)_x$	LET _d , $(\alpha/\beta)_x$
Mairani <i>et al</i> (2017)	MAI	Multiple	25 (31)	LET _d , $(\alpha/\beta)_x$	1
Rørvik <i>et al</i> (2017)	RØR (RØRU/RØRW)	Multiple	85	LET _d , $(\alpha/\beta)_x/d(L)$, $(\alpha/\beta)_x$	1
Peeler (2016)	PLR	Multiple	48	LET _d , $(\alpha/\beta)_x$	LET _d , $(\alpha/\beta)_x$
Frese <i>et al</i> (2011)	FRE	Plan-based	0	LET _d , α_x	1
Unkelbach <i>et al</i> (2016)	UNK	Plan-based	0	LET _d	LET _d



Rysunek 2.4. Wartości LET_d [$keV \cdot \mu m^{-1}$] dla wiązek użytych w eksperymentach, na podstawie których zostały zbudowane poszczególne modele radiobiologiczne (Rørvik et al., 2018).

Rørvik w swej pracy wykazał znaczne różnice między badanymi modelami *RBE*, zarówno pod względem danych wejściowych do modelu, założeń modelu, jak i wynikającej z nich oceny wielkości *RBE* (dawek biologicznych). Najniższe *RBE* uzyskano za pomocą modeli UNK i FRE, a także w pewnym stopniu modeli PLR i BEL. Zastosowanie modeli WED, MCN, MAI i RØRW prowadziło do średnich wartości *RBE*, podczas gdy modele WIL, RØRU i JON prowadziły do najwyższych *RBE*. Ta zmienność oszacowań *RBE*, a za czym idzie dawki biologicznej, to wynik różnic w bazach danych, na podstawie których konstruowane są modele, a także różnic w założeniach i technice dopasowania. Badania, wykorzystujące fenomenologiczne modele *RBE*, powinny uwzględniać te podstawowe różnice przy interpretacji ich wyników.

Model Wedenberg, będący przedmiotem tej pracy, jest modelem, któremu przy minimalnych założeniach udaje się, pomimo prostego formalizmu, uchwycić podstawowe cechy *RBE* dla protonów. Każda hipoteza modelu została poddana testom statystycznym na podstawie zbioru danych eksperymentalnych, obejmujących 10 różnych linii komórkowych o wartościach $(\alpha/\beta)_{ref}$ od 2,7 Gy do ponad 70 Gy. Model ten zostanie szerzej omówiony w rozdziale 4.

3.4.2. Modele mikrodozymetryczne

Model Katza (Track Structure Theory)

Teoria struktury śladu, opracowana przez Katza około 1970 r., opiera się na koncepcji radialnego rozkładu dawki wokół toru jonu ([Katz, 1978](#)). Model opisuje i przewiduje przeżywalność komórek po napromieniowaniu mieszanymi wiązkami jonów i fotonów oraz jest w stanie przewidzieć zależności *RBE*. Jego głównym założeniem jest to, że depozycja energii na torze jonów jest całkowicie opisana przez radialny rozkład dawki od elektronów δ oraz że przy danej dawce lokalnej, taką samą reakcję obserwuje się przy fotonach i elektronach δ dookoła toru jonu. Tak więc, znając odpowiedź na promieniowanie fotonowe w układzie komórkowym i stosując odpowiedni opis struktury śladu jonu, można obliczyć przeżywalność komórki po napromieniowaniu różnymi jonami.

The Local Effect Model (LEM)

Model efektu lokalnego został opracowany około 1990 r. przez Scholza i Krafta ([Scholz et al., 1994](#)) w GSI, Darmstadt jako narzędzie dla nowo wybudowanego wówczas eksperymentalnego obiektu do radioterapii jonami węgla C-12. Głównym celem LEM jest obliczenie przeżywalności komórek i innych biologicznych punktów końcowych w mieszanych polach ciężkich jonów. Odpowiedź (przeżywalność) S_γ określonej linii komórkowej po napromieniowaniu fotonami jest parametryzowana przez uogólnione równanie liniowo-kwadratowe:

$$S_\gamma(D) = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad \text{dla } 0 \leq D \leq D_t \quad (2.18)$$

$$S_\gamma(D) = e^{\beta D_t^2 - (\alpha + 2\beta D_t)D} \quad \text{dla } D > D_t \quad (2.19)$$

w którym D_t to dawka, przy której następuje przejście między liniową a kwadratową częścią modelu.

W modelu zakłada się, że napromieniowana objętość jest dostatecznie mała, aby można było wykonać dwuwymiarowe obliczenia przestrzennego rozkładu dawki lokalnej, $D(x, y)$. Po napromienieniu układu biologicznego fotonami lub jonami, liczbę zdarzeń letalnych $N(x, y)$ definiuje się jako:

$$N(x, y) = -\ln(S_\gamma(D(x, y))) \quad (2.20)$$

Ostatecznie przeżywalność komórek S_i po napromieniowaniu jonami oblicza się następująco:

$$S_i = e^{-N_{av}} \quad (2.21)$$

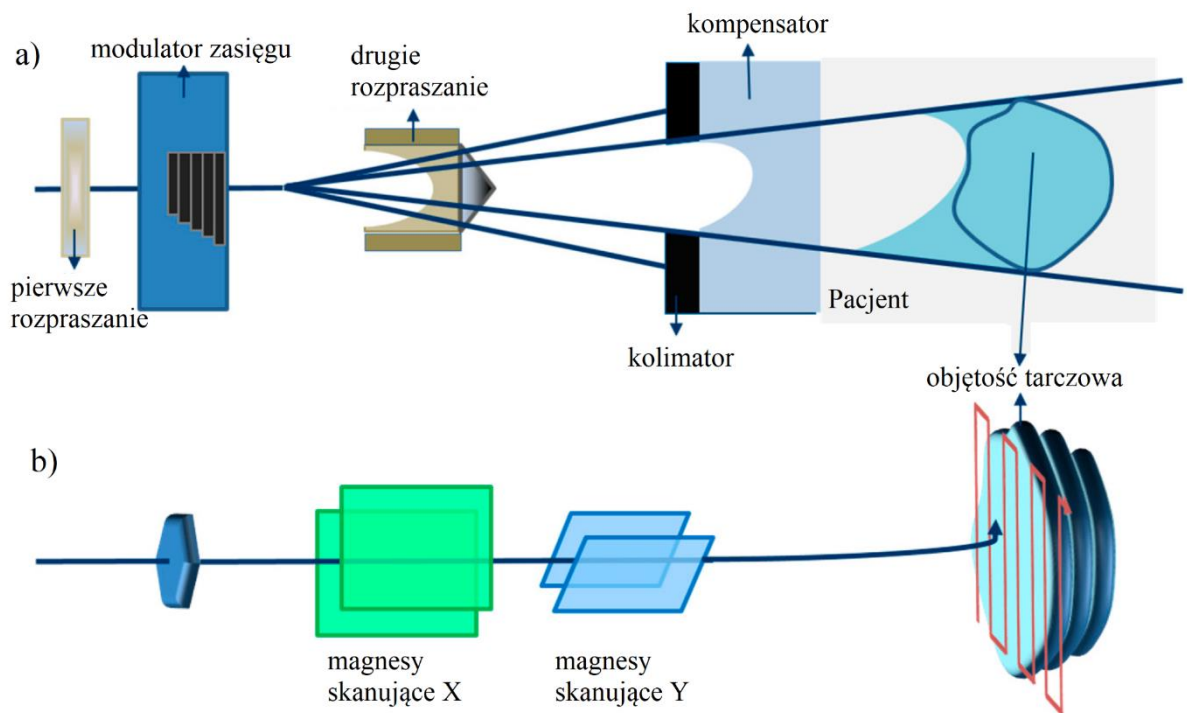
gdzie N_{av} to średnia liczba letalnych zdarzeń w jądrze komórkowym, w objętości V_{nuclei} i jest określona wzorem $N_{av} = \frac{1}{V_{nuclei}} \int \int_{V_{nuclei}} N(x, y) dx dy$.

3.5. Podstawy planowania leczenia w radioterapii protonowej

Wiązki protonów do radioterapii, produkowane z wykorzystaniem cyklotronów, synchrociklotronów lub synchrotronów są transportowane do stanowisk radioterapii ([Schippers, 2012](#)). Istnieją dwa główne podejścia do formowania wiązek protonowych do celów leczenia: pasywne rozpraszanie (*ang. Passive Scattering*) i skanowanie wiązką ołówkową. W rozpraszaniu pasywnym, prawie monoenergetyczna, wąska wiązka protonów jest poszerzana w przestrzeni i energii, za pomocą folii rozpraszających i urządzeń do modulacji zasięgu.

Do ograniczenia pola, w kierunku poprzecznym do kierunku wiązki, stosuje się odpowiedni kolimator. Kolimator taki jest przygotowywany indywidualnie dla każdego pacjenta. Ostatnim elementem pasywnego systemu formowania wiązki jest kompensator. Odpowiada on za kształtowanie części dystalnej rozkładu dawki. Jego kształt również jest ustalany indywidualnie dla każdego pacjenta. Wadą pasywnego rozpraszania wiązki jest stała szerokość SOBP w całym polu terapeutycznym, co powoduje powstawanie obszarów z wysoką dawką w tkankach zdrowych znajdujących się przed naświetlanym guzem.

W technice PBS zachowany jest na stanowisku terapii kształt i rozkład energii ołówkowej wiązki protonów. Aby uzyskać pożądany rozkład dawki, wiązki ołówkowe są odchylane magnetycznie, aby mogły pokryć lezoną warstwę. Złożenie wielu takich warstw umożliwia pokrycie wymaganą dawką objętości tarczowej. W związku z tym, technika PBS jest bardziej elastyczna w porównaniu z rozpraszaniem pasywnym i przy jej użyciu można planować bardziej konformalne rozkłady dawek, m.in. z wykorzystaniem niejednorodnych pól obliczonych dzięki rozwiązaniu problemu optymalizacji odwrotnej (*ang. Inverse Optimisation*) ([McGowan et al., 2013](#)).



Rysunek 3.1. Techniki formowania i dostarczania wiązki protonów: tryb pasywnego rozpraszania (a) i tryb skanowania wiązką ołówkową (b) (zaadaptowano z (Son et al., 2018)).

3.5.1. Początki i rozwój radioterapii protonowej

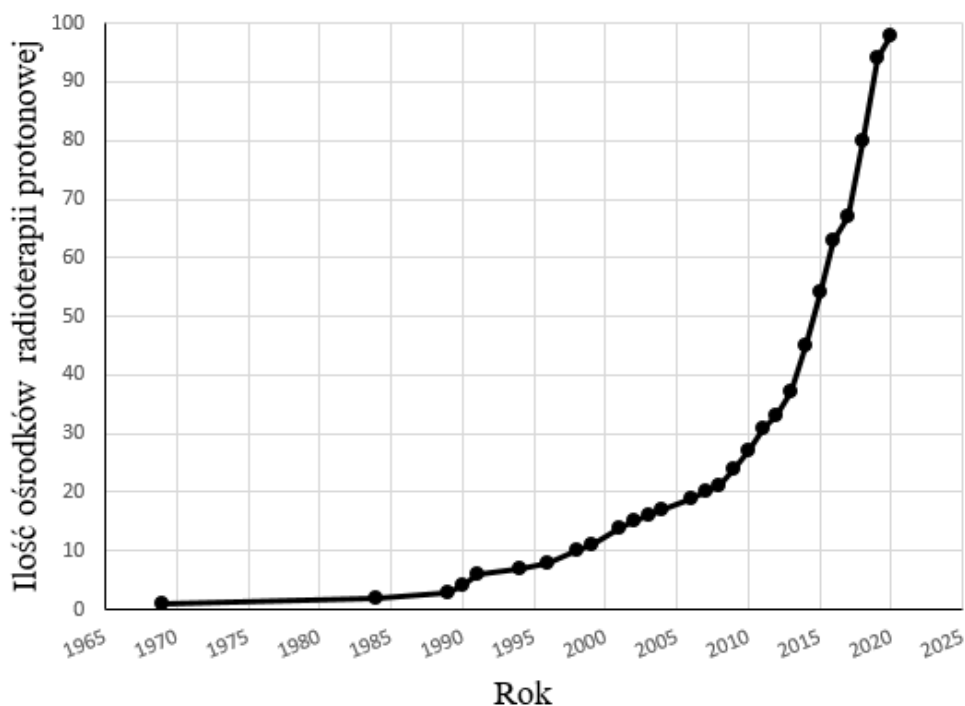
Początki radioterapii sięgają 1895 r., kiedy to Wilhelm Conrad Roentgen ogłosił odkrycie promieni X (Glasser, 1993), a rok później Emil Herman Grubbe wykorzystał to promieniowanie do leczenia pacjentki z rakiem piersi (Grubbe, 1902). Niestety właściwości fizyczne oraz skutki biologiczne oddziaływania promieniowania z organizmem człowieka nie były wtedy jeszcze zbadane ani zrozumiane. Jednak brak tej wiedzy nie przeszkadzały w stosowalności tej metody, ze względu na uzyskiwane dobre wyniki leczenia (Lederman, 1981).

W 1946 r. Robert Wilson (Kirn, 1988), zaproponował wykorzystanie skończonego zasięgu protonów do leczenia nowotworów. W swym artykule zauważył, że głębokość maksymalnej dawki od wiązki protonowej można dobierać, zamieniając energię protonów. Miało to umożliwić leczenie głębszych nowotworów przy jednoczesnym uniknięciu napromieniania zdrowych tkanek. Pierwsze kliniczne zastosowanie protonów miało miejsce w Lawrence Berkeley Laboratory (LBL) w Kalifornii, gdzie leczono pacjenta z guzem przysadki mózgowej (Tobias et al., 1958).

Na początku lat 90., ze względu na ograniczoną dostępność wiązki, radioterapię protonową prowadzono głównie w placówkach badawczych i stosowano ją u niewielkiej liczby pacjentów. W 1990 uruchomiono pierwszy kliniczny ośrodek radioterapii protonowej w Loma Linda University Medical Center (LLUMC) w Kalifornii

([Slater et al., 1992](#)). Obejmował on zastosowanie pierwszego w świecie stanowiska terapeutycznego z obrotowym ramieniem, zwanego gantry ([Coutrakon et al., 1991](#)). Zastosowany system terapii, oparty na synchronotronie ([Mobilio et al., 2016](#)), powstał w współpracy z Fermilab. Przy formowaniu wiązki protonów stosowano wtedy wyłącznie metodę pasywnego rozpraszania ([Yan et al., 2002](#)). Jednak w 1980 roku Kanai et al. ([Kase et al., 2011](#)) zaproponował, by skanować docelową objętość tarczową wąską wiązką protonów w trzech wymiarach. Pomysł ten został rozwinięty w Paul Scherrer Institut (PSI) z końcem lat 80. XX wieku, a w grudniu 1996 r. pierwszy pacjent był tam leczony na pierwszym gantry z wiązką skanującą metodą punktowego skanowania ([Pedroni, 2008](#)). Pierwsze gantry z wiązką skanującą stały się komercyjnie dostępne dopiero w drugiej dekadzie XXI wieku. Jednym z pierwszych urządzeń tego typu na świecie było zainstalowane w 2014 roku gantry ze skanującą wiązką ołówkową w Instytucie Fizyki Jądrowej PAN w Krakowie.

Akceptacja radioterapii protonowej trwała znacznie dłużej niż np. radioterapii fotonowej z modulacją intensywności wiązki (*ang. Intensity-Modulated RadioTherapy, IMRT*). Choć radioterapia protonowa daje możliwość bardzo precyzyjnego podania dawki, wiąże się ona z wyższymi kosztami zakupu i użytkowania sprzętu. Dopiero wprowadzenie metody ołówkowej wiązki skanującej doprowadziło do rozpowszechnienia tej metody leczenia (Rys. 3.2). W 2020 roku na całym świecie funkcjonowało 98 ośrodków terapii protonowej, 31 było w trakcie budowy, a kolejne 28 na etapie planowania ([PTCOG](#)).



Rysunek 3.2. Ilość ośrodków radioterapii protonowej na świecie w latach 1969-2020 (opracowano na podstawie danych dostępnych na stronie ([PTCOG](#))).

3.5.2. Systemy planowania leczenia

Współczesne systemy planowania leczenia (Treatment Planning Systems, TPS) dla wiązek ołówkowych, takie jak Eclipse (Varian Medical Systems), XiO (CMS Software, Electa), Syngo RT (Siemens AG Healthcare) czy RayStation (RaySearch Americans) wykonują obliczenia rozkładów dawki w oparciu o analityczne modele transportu promieniowania pojedynczych wiązek ołówkowych ([Ulmer et al., 2011](#)), ([Soukup et al., 2005](#)). Konfiguracja modeli wiązki w części systemów TPS przebiega w oparciu o rozkład dawki wyznaczony w wodzie wzdłuż osi centralnej wiązki oraz rozkład wyznaczony w płaszczyźnie prostopadłej do osi wiązki w powietrzu ([Arjomandy et al., 2009](#)), ([Saini et al., 2016](#)), ([Mirandola et al., 2015](#)). Aby uzyskać wymaganą dokładność obliczeń dawki w ograniczonym czasie, rozkład dawki jest zwykle obliczany przy użyciu modeli analitycznych poszczególnych wiązek ołówkowych i przy założeniu stałego RBE (ang. *constant RBE*, $cRBE$). W niektórych systemach prototypowych, takich jak wersja badawcza RayStation oferowana przez RaySearch Laboratories ([Ödén et al., 2017](#)), dostępne są pewne możliwości oceny zmiennego νRBE w odniesieniu do standardowego planu $cRBE$.

Z drugiej strony opracowane zostały platformy badawcze, takie jak TOPAS i TRiP98, które zawierają bardziej zaawansowane opcje do wdrożenia, pozwalające na wprowadzenie zmiennej wartości RBE do planowania leczenia. W ramach platformy TRiP98 zaimplementowano optymalizator, dzięki czemu system może nie tylko zweryfikować istniejący plan, ale i przygotować nowy ([Krämer et al., 2000](#)). TOPAS zapewnia dobre wsparcie dla danych obrazowych i uproszczone podejście do ponownego obliczenia planowanej dawki ([Perl et al., 2012](#)). Istotną cechą tych platform jest możliwość oceny przestrzennego rozkładu LET , co jest dużą zaletą, bo analityczne modele przestrzennego rozkładu LET są nadal dość ograniczone ([Wilkens et al., 2003](#)), ([Sanchez-Parcerisa et al., 2016](#)), ([Wilkens et al., 2004](#)) i nie zostały jeszcze wprowadzone do komercyjnych systemów TPS. Aby rozwiązać ten problem, można zastosować obliczenia Monte-Carlo (MC) transportu wiązki, które wymagają czasochłonnego śledzenia trajektorii każdej cząstki. Zaletą TPS opartego na MC jest jednak dostępność szczegółowych widm energii i fluencji wszystkich cząstek powstałych w wyniku interakcji jonów wiązki pierwotnej z ośrodkiem, dzięki czemu można obliczyć średnie wartości, w tym LET_d . Wyniki te zapewniają niezbędne dane wejściowe dla modeli νRBE .

Obecnie za najbardziej zaawansowaną platformą badawczą uważany jest TOPAS ([Perl et al., 2012](#)), który wykorzystuje rozbudowany i ciągle aktualizowany kod transportu cząstek Geant4. TOPAS obsługuje bezpośredni odczyt danych diagnostycznych pacjenta (skany CT) i specyfikacji planu leczenia (pliki DICOM RT). Dane te można wykorzystać do przygotowania symulacji transportu cząstek. Jako wynik symulacji, użytkownik otrzymuje dawkę, LET (LET_t i LET_d dla protonów pierwotnych i wtórnych), RBE lub dawkę biologiczną, obliczoną przy użyciu wybranego modelu fenomenologicznego.

System planowania leczenia TRiP98 wywodzi się z wczesnego okresu radioterapii jonami węgla ([Iancu et al., 2009](#)) i został opracowany w GSI w czasie, gdy radioterapia jonami węgla była wprowadzana w Europie. TRiP98 symuluje transport cząstek metodą Monte Carlo, ale opiera się na wstępnie obliczonych widmach energii. Widma wejściowe dla TRiP98 mogą być generowane przez kody transportu promieniowania Monte Carlo, takie jak np. SHIELD-HIT12A ([Toftegaard et al., 2014](#)), FLUKA ([Böhlen et al., 2014](#)) oraz TOPAS. Niezwykle przydatną funkcją TRiP98 jest rozbudowany optymalizator, który umożliwia nieliniową optymalizację biologiczną przy użyciu kilku wersji modelu LEM. W przeciwieństwie do produktów komercyjnych, większość badawczych TPS nie posiada zaawansowanych graficznych interfejsów (*ang. Graphical User Interface, GUI*) i wymaga wprowadzania danych w postaci skryptów lub poleceń. Pakiet *pytripgui* wypełnia tę lukę, umożliwiając użytkownikom przygotowywanie planów leczenia za pomocą pakietu TRiP98, lokalnie lub zdalnie. Rozwój narzędzi open source, w tym pakietów *pytrip* / *pytripgui*, jest wspierany w ramach europejskiego grantu infrastrukturalnego INSPIRE ([INSPIRE](#)).

System TPS Eclipse v.13.6 ([Eclipse, 2011](#)) wykorzystywany w CCB IFJ PAN działa w oparciu o algorytm PCS (*ang. Proton Convolution Superposition*). Wiązka ołówkowa w modelu PCS opisana jest za pomocą energii nominalnej i rozkładu energetycznego, które mogą zostać opisane funkcją Gaussa.

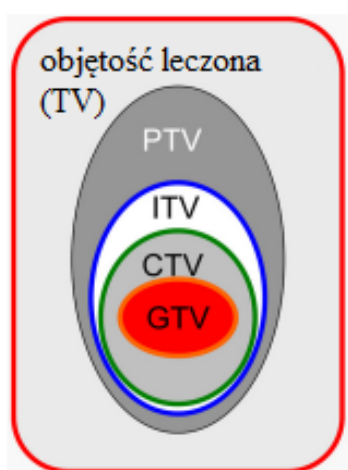
3.5.3. Obszary tarczowe

Niezależnie od wybranej metody radioterapii, do przygotowania indywidualnego planu leczenia potrzebne są diagnostyczne dane obrazowe pacjenta. Współczesne systemy planowania leczenia prawie wyłącznie stosują dane z tomografii komputerowej TK, choć rozwijane są też metody oparte o dane obrazowe z jądrowego rezonansu magnetycznego (NMR- MRI). Aby umożliwić obliczenie rozkładu dawki 3D, dane obrazowania należy przeliczyć na właściwości materiału za pomocą krzywej kalibracyjnej, która odwzorowuje jednostki Hounsfielda w CT na gęstość elektronową. Aby umożliwić planowanie leczenia i spójne raportowanie dawki do docelowej objętości i OAR, odpowiednie obszary zainteresowania powinny zostać wyznaczone zgodnie z rekomendacjami raportów ICRU 78 ([ICRU78, 2007](#)).

- GTV (*ang. Gross Tumor Volume*) – makroskopowa objętość guza, guz wyczuwalny w badaniu palpacyjnym, albo widoczny w badaniu obrazowym o dobrze określonych granicach. W przypadku napromieniania pacjentów po chirurgicznej resekcji guza obszaru GTV nie definiujemy.
- CTV (*ang. Clinical Target Volume*) – kliniczna objętość tarczowa, obszar tkanek zawierający GTV i mikroskopowe zmiany subkliniczne.
- PTV (*ang. Planning Target Volume*) – planowana objętość tarczowa (leczona), obszar będący odzwierciedleniem koncepcji geometrycznej mającej na celu uwzględnienie złożenia ruchów CTV i niepewności ułożenia pacjenta.

PTV powstaje przez dodanie marginesu do CTV z uwzględnieniem kierunku wiązek. Przygotowanie PTV ma na celu maksymalizację prawdopodobieństwa, że CTV, pomimo niedokładności ułożenia pacjenta i ruchu narządów wewnętrznych, zostanie napromienione dawką objętą izodozą terapeutyczną).

- (OAR ang. *Organ at Risk*) - narządy krytyczne, to w zasadzie wszystkie tkanki inne niż docelowe. W praktyce wybiera się tkankę zdrową, której reakcja po napromieniowaniu może prowadzić do istotnych komplikacji.
- PRV (ang. *Planning Organs at Risk Volume*) - Planowana objętość narządów krytycznych. Zgodnie z PTV, PRV to objętość geometryczna zawierająca OAR z dodatkowymi marginesami uwzględniającymi istotne niepewności podczas wykonywania leczenia w celu uniknięcia powikłań.



Rysunek 3.3. Koncepcje objętości stosowane w planowaniu radioterapii. Oznaczono makroskopową objętość guza (GTV), kliniczną objętość tarczową (CTV), wewnętrzną objętość leczoną (ITV), która uwzględnia ruchy CTV i planowaną objętość tarczową (PTV), a także narządy krytyczne (OAR). Objętość leczona (TV) to objętość zamknięta przez powierzchnię izodozy, wybrana i określona przez lekarza radioterapeutę, jako odpowiednia do osiągnięcia celu leczenia. PTV i ITV uwzględniają błędy konfiguracji pacjenta i inne źródła niepewności podczas podawania dawki promieniowania. Głównym celem planowania radioterapii jest maksymalizacja TCP przy uzyskaniu jednolitej dawki w PTV i jednoczesnym zminimalizowaniu NTCP.

Histogram Dawka- Objętość, DVH

Histogram dawka-objętość (ang. *Dose-Volume Histogram, DVH*) przedstawia ilościowo przestrzenny rozkład dawki w formie dwuwymiarowej zależności dawka-objętość. Możliwa jest prezentacja dawki i objętości struktur w postaci wykresu różniczkowego (ang. *differential*), lub całkowego (ang. *cumulative*). Na histogramie różniczkowym przedstawiona jest częstotliwość występowania danej dawki w objętości. Histogram całkowity ilustruje procent całkowitej objętości strukturalnej, która otrzymuje dawkę równą lub większą niż dawka zadana, w funkcji tej dawki.

Zadana objętość może być objętością nowotworu lub zdrowych tkanek wokół guza. Objętość ta dzielona jest na elementy, tzw. woksele, w których wyliczana jest dawka. Idealny DVH powinien pokazywać, że 100% docelowej objętości otrzymuje dawkę równą 100% zaplanowanej dawki. Histogram DHL dla zdrowych tkanek lub narządów krytycznych powinien przedstawiać jak najmniejszy udział objętości otrzymujących wysokie dawki([Podgorsak, 2003](#)).

DVH-e służą jako podstawowe narzędzie do porównywania konkurencyjnych planów leczenia poprzez analizę jednorodności dawki w objętości leczonej i w punktach z podwyższoną dawką w sąsiednich narządach lub tkankach. Ze względu na utratę informacji o przestrzennym rozkładzie dawki, analiza DVH-a nie powinna być jedynym kryterium oceny planu ([Drzymala et al., 1991](#)).

Odporność planu leczenia

Ważnym aspektem planowania leczenia jest odporność planu na zakłócenia (błędy), ponieważ optymalizacja i ocena są zwykle przeprowadzane dla niezakłóconego planu, ignorując niektóre niepewności, które mogą wystąpić podczas leczenia. Stąd zapewnienie odporności planów leczenia jest kluczowym elementem w planowaniu radioterapii.

Plan leczenia uważa się za optymalny, jeżeli niepewności rozkładu dawki zaplanowanej mieszczą się w dopuszczalnych granicach błędów występujących podczas leczenia, np. ustawienie pacjenta, oddychanie i ruch narządów ([Albertini et al., 2011](#)). W klinice dopuszczalne granice zgodności między dawką wyliczoną a podaną są często wyrażane jako cele kliniczne. Ponieważ normalna procedura porównywania planów opiera się na porównaniu niezakłóconych rozkładów dawek, ważne jest, aby wszystkie zawarte plany miały podobną odporność na niepewności. Jeśli tak się nie stanie, wybór planu oparty na rozkładzie dawki nominalnej może być nieoptymalny, ponieważ zawsze istnieje kompromis między jakością planu nominalnego a odpornością. W związku z tym właściwe uwzględnienie odporności ma zasadnicze znaczenie w przypadku każdego porównania planów, zwłaszcza w przypadku porównania różnych rodzajów promieniowania.

Aby zrealizować optymalny plan leczenia, przyjęta praktyka kliniczna polega na stosowaniu marginesów bezpieczeństwa. Rozszerzenie CTV do PTV i OAR do PRV powinno wstępnie zapewnić osiągnięcie celów klinicznych. W radioterapii protonowej najczęściej stosowane marginesy wynoszą od 2.5 do 3.5% zakresu plus dodatkowo 1 do 3 mm ([Paganetti, 2012](#)). Niepewność wyznaczenia zasięgu jest głównie niepewnością systematyczną, dlatego błędy wyznaczania zasięgu wiązki wprowadzone na etapie planowania, mogą występować przez cały cykl leczenia. Aby zapewnić odporność planów leczenia, często potrzebne są metody analizy, uwzględniające także niepewności biologiczne.

Jednym ze sposobów radzenia sobie ze zmiennym *RBE*, jest propagowanie niepewności leżących u podstaw modelowania radiobiologicznego, pod względem rozkładu dawki i *RBE*. Techniki statystyczne, takie jak metody bootstrap (patrz rozdział 4.4) i metody Monte-Carlo, służą do modelowania zmiennych losowych w takim modelu.

Metoda oceny odporności planu leczenia, oparta na analizie wrażliwości parametrów α/β została niedawno zaproponowana przez ([Ödén, 2019](#)): 104 wartości α/β pobrano z rozkładu logarytmiczno-normalnego i wykorzystano do obliczeń z wykorzystaniem modeli ze zmiennym *RBE* tj. model Wedenberg ([Wedenberg et al., 2013](#)) oraz model McNamara ([McNamara et al., 2015](#)). Badanie obejmowało również dużą liczbę scenariuszy propagacji błędów pozycjonowania. Do obliczenia średnich wartości i przedziałów ufności dla DVH, LVH (*ang. LET Volume Histogram*) i NTCP, wykorzystano próbkowanie pseudolosowe. Elementem tej pracy było porównanie kilku opcji planu, w tym planów klinicznych ze stałym *RBE*, ze zmiennym *RBE* i dwoma wiązkami. W porównaniu między planami porównano nie tylko średnie wartości DVH, ale także zakresy błędów.

4. Model Wedenberg i statystyczne metody analizy danych radiobiologicznych

W niniejszym rozdziale szczegółowo przedstawiono model Wedenberg, którego modyfikacja jest przedmiotem rozważań tej rozprawy doktorskiej. Kolejno zostały omówione budowa modelu Wedenberg oraz dane radiobiologiczne, na bazie których powstał. Zaprezentowano również podstawowe pojęcia statystyczne potrzebne do dalszej analizy modelu i jego niepewności.

4.1. Model Wedenberg

Spośród wielu fenomenologicznych modeli radiobiologicznych kwantyfikujących *RBE* w funkcji *LET* lub innych parametrów opisujących przekaz energii protonu ([Rørvik et al. 2018](#)), do analizy w ramach tej pracy zastosowano model Wedenberg ([Wedenberg et al. 2013](#)). Model ten opisuje zależność *RBE* od *LET*, dawki i parametrów charakteryzujących radiowrażliwość tkanek $(\alpha/\beta)_{ref}$.

Jeśli porównamy efekty opisane równaniami liniowo-kwadratowymi dla protonów i fotonów, to prowadzi to do następującego równania:

$$\alpha D + \beta D^2 = \alpha_{ref} D_{ref} + \beta_{ref} D_{ref}^2 \quad (4.1)$$

gdzie:

$\alpha, \beta \rightarrow$ parametry modelu liniowo – kwadratowego dla protonów

$\alpha_{ref}, \beta_{ref} \rightarrow$ parametry modelu liniowo – kwadratowego dla fotonów

które rozwiązując, ze względu na D_{ref} , otrzymujemy:

$$D_{ref} = \frac{1}{2} \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_{ref} + \sqrt{\frac{1}{4} \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_{ref}^2 + \frac{\alpha}{\alpha_{ref}} \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_{ref} D + \frac{\beta}{\beta_{ref}} D^2} \quad (4.2)$$

W konsekwencji *RBE* przy określonej dawce D można wyrazić wzorem:

$$RBE = \frac{D_{ref}}{D} = -\frac{1}{2D} \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_{ref} + \frac{1}{D} \sqrt{\frac{1}{4} \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_{ref}^2 + \frac{\alpha}{\alpha_{ref}} \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_{ref} D + \frac{\beta}{\beta_{ref}} D^2} \quad (4.3)$$

Jednym z podstawowych parametrów modelu jest stosunek współczynników α/α_{ref} ([Belli et al., 2009](#)), dla którego Wedenberg przyjęła założenie o liniowej zależności od LET .

$$\frac{\alpha}{\alpha_{ref}} = 1 + kLET \quad (4.4)$$

Ponieważ stosunek α/α_{ref} zmniejsza się wraz ze wzrostem LET powyżej $30 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$, równanie 4.4 obowiązuje dla LET poniżej tej wartości ([Wedenberg et al., 2013](#)). Po drugie, ponieważ dla różnych linii komórkowych wartości współczynnika α/α_{ref} są różne, zakłada się odwrotną zależność między współczynnikiem kierunkowym prostej k , a odpowiedzią tkankową $(\alpha/\beta)_{ref}$,

$$k = \frac{q}{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_{ref}} \quad (4.5)$$

W równaniu tym q jest wolnym parametrem, a jego wartość została określona jako $0.434 \text{ Gy} \cdot \mu\text{m} \cdot \text{keV}^{-1}$, na podstawie danych eksperymentalnych użytych w pracy Wedenberg ([Wedenberg et al., 2013](#)).

Przy założeniu, że $Y = \frac{\alpha}{\alpha_{ref}} - 1$ oraz $X = LET \div \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_{ref}$, wyznaczono 24 par wartości

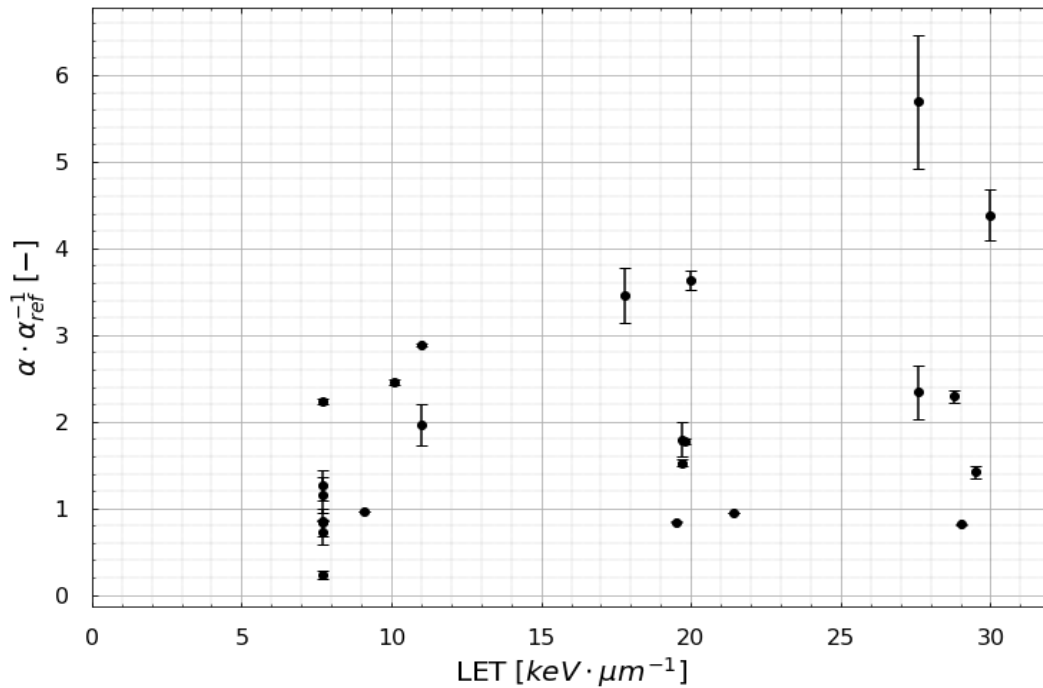
$$X \text{ i } Y: X_1, X_2, X_3, \dots, X_{24} \text{ oraz } Y_1, Y_2, Y_3, \dots, Y_{24}$$

Wartość q dobrano metodą regresji liniowej w taki sposób, aby zminimalizować następującą funkcję celu:

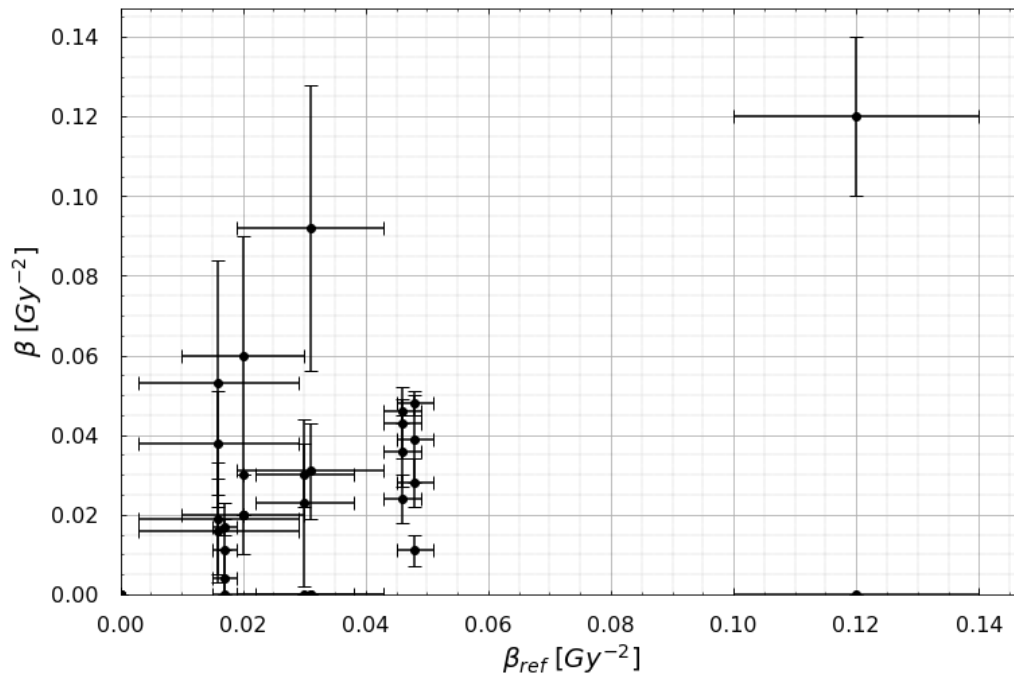
$$\chi^2 = \sum_{i=1}^{22} (Y_i - q \cdot X_i)^2 \quad (4.6)$$

Stąd:

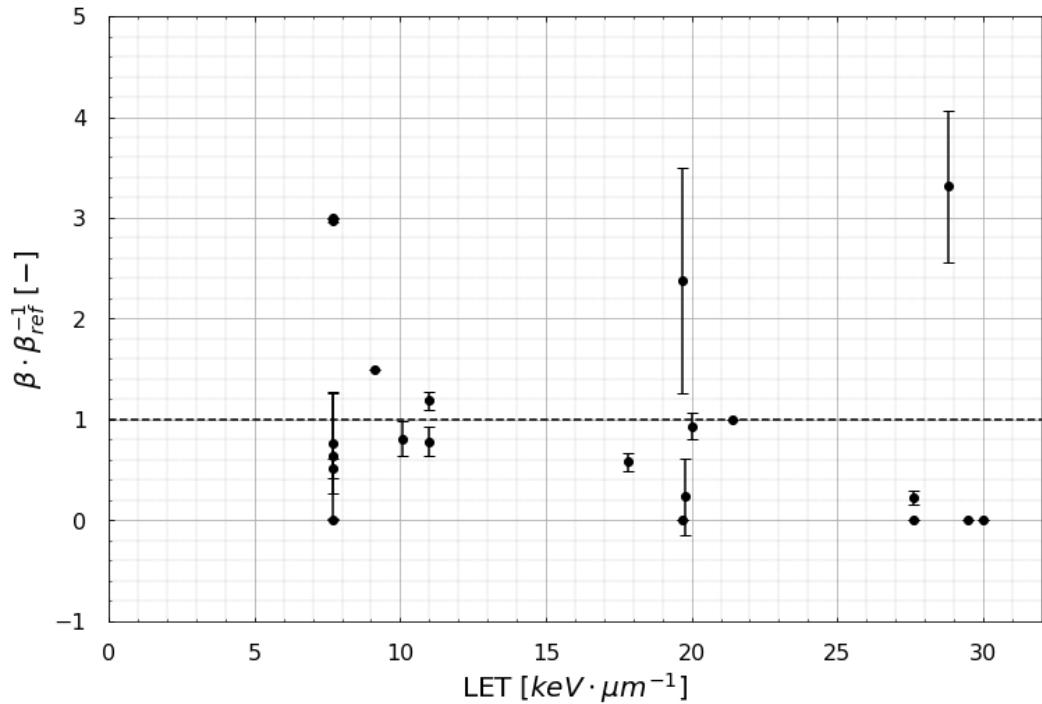
$$\frac{\alpha}{\alpha_{ref}} = 1 + \frac{qLET}{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_{ref}} \quad (4.7)$$



Rysunek 4.1. Zależność stosunku α/α_{ref} od LET dla danych eksperymentalnych uwzględnionych w pracy Wedenberg. Dla części danych podane w literaturze niepewności są mniejsze niż symbol na wykresie.



Rysunek 4.2. Zależność parametru β od β_{ref} dla danych eksperymentalnych uwzględnionych w pracy Wedenberg.



Rysunek 4.3. Zależność stosunku $\frac{\beta}{\beta_{ref}}$ od LET dla danych eksperymentalnych uwzględnionych w pracy Wendenberg.

W założeniach modelu Wedenberg zrezygnowano z wprowadzania parametru \square dla protonów, ponieważ jego zależność od LET nie jest jednoznacznie określona (Wedenberg et al., 2013). Brało się to stąd, że niektóre dane radiobiologiczne wskazywały na rosnącą zależność β od LET (Belli et al., 2009), (Bettega et al., 2009), podczas gdy w innych ta zależność była malejąca (Folkard, 2009). Stąd Wedenberg założyła, że $\beta = \beta_{ref}$ ponieważ korelacja LET i β/β_{ref} jest zaniedbywalna (Rys. 4.3).

Po uwzględnieniu wcześniejszych założeń korelacji parametru LET i α/α_{ref} oraz stosunku $\beta/\beta_{ref} = 1$, otrzymano:

$$RBE(D, LET, (\frac{\alpha}{\beta})_{ref}) = -\frac{1}{2D} (\frac{\alpha}{\beta})_{ref} + \frac{1}{D} \sqrt{\frac{1}{4} (\frac{\alpha}{\beta})_{ref}^2 + (q \cdot LET + (\frac{\alpha}{\beta})_{ref}) D + D^2} \quad (4.8)$$

Zgodnie z modelem Wedenberg, RBE rośnie wraz ze wzrostem LET dla linii komórkowych o niskim współczynniku $(\alpha/\beta)_{ref}$ ale relacja słabnie wraz ze wzrostem $(\alpha/\beta)_{ref}$. Przy wysokim stosunku $(\alpha/\beta)_{ref}$, wartość RBE jest niska i niewrażliwa na zmiany LET . Ponadto model pokazuje rosnące RBE przy malejącej dawce na frakcję, a efekt jest najbardziej wyraźny dla niskich wartości $(\alpha/\beta)_{ref}$. Model Wedenberg nie uwzględnia spadku RBE , który występuje przy LET wyższych niż około $30 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$.

Jednak w klinicznej radioterapii protonowej te wysokie wartości LET mają niewielkie znaczenie praktyczne.

Wolny parametr q , o którym mowa w równaniu 4.5, został dopasowany do danych. Wartość q wynosi 0,434 z 95% przedziałem ufności (0,366, 0,513) [$Gy \cdot \mu m \cdot keV^{-1}$]. Parametr ten będzie przedmiotem dalszej analizy w ramach tej rozprawy.

4.2. Dane radiobiologiczne

Model Wedenberg został zbudowany w oparciu o zestawy opublikowanych danych dotyczących przeżycia komórek klonogennych z dobrze zdefiniowanymi LET i podanymi wartościami $\alpha, \alpha_{ref}, \beta, \beta_{ref}$. Uwzględniono dane eksperymentalne 10 różnych linii komórkowych, w których komórki napromieniowano prawie monoenergetycznymi wiązkami protonów o wartościach LET w zakresie od $6 keV \cdot \mu m^{-1}$ do $30 keV \cdot \mu m^{-1}$, łącznie w ramach 24 eksperymentów. Informacje o eksperymentach zebrano w tabeli A1 (Załączniki). Wszystkie linie komórkowe z ich eksperymentalnymi wartościami $\alpha, \alpha_{ref}, \beta, \beta_{ref}$, zebrano w tabeli A3 w Załącznikach.

Tabela 4.1. Przykładowe parametry modelu liniowo-kwadratowego α i β dla linii komórkowej V79-753B pochodzące z (Folkard, 2009) i wykorzystane w pracy Wedenberg.

LET [$keV \cdot \mu m^{-1}$]	Energia [MeV]	Ilość punktów pomiarowych	α [$\frac{1}{Gy}$]	β [$\frac{1}{Gy^2}$]
200 kVp X-rays		10	0.129±0.012	0.046±0.003
7.7	5.01	7	0.289±0.023	0.024±0.006
11.0	3.20	7	0.372±0.032	0.036±0.009
20.0	1.41	6	0.469±0.029	0.043±0.009

Zebrane eksperymenty były przeprowadzone na następujących liniach komórkowych: chińskiego chomika V79-379A i V79-753B, ludzkiego nowotworu jelita grubego DLD1, guza nabłonkowego krtani SQ20B, chińskiego chomika - komórki dwujądrowe blokowane cytochalazyną CI-1, fibroblastów mysiego embrionu C3H10T1/2, guza nabłonkowego języka SCC25, ludzkiego nowotworu jelita grubego HCT116, nabłonka gruczołu mlekowego H184B5 F5-1M/10 i fibroblastów płuc HF19.

4.3. Baza Danych PIDE

Wyniki eksperymentów, na podstawie których został skonstruowany model Wedenberg, można znaleźć w radiobiologicznej bazie danych PIDE (Particle Irradiation Data Ensemble ([Friedrich et al., 2013](#))). Zebrano w niej ponad 1100 par doświadczeń dotyczących przeżywalności komórek *in vitro* po napromieniowaniu fotonami i jonami, zaczerpniętych ze 115 publikacji. Baza ta zawiera także specyfikację tych eksperymentów, tj. nazwę linii komórkowej, rodzaj promieniowania i techniki jego dostarczania. Pozwala to na badanie ogólnych trendów i czynników wpływających na mierzone efekty promieniowania.

Najnowsza wersja PIDE 3.2, dostarcza również surowe dane (dawka i frakcja przeżycia) dla większości eksperymentów. Dane prezentowane są w postaci tabel zapisanych w popularnych formatach plików: plik Excel (opis eksperymentu i parametry liniowo-kwadratowe) oraz tabele ASC-II (dane oryginalne). Baza PIDE jest bezpłatnie dostępna dla społeczności naukowej po zarejestrowaniu się na jej stronie [www](#).

Wszystkie bazowe dane, wykorzystane w tej pracy, pochodzące z oryginalnych artykułów źródłowych oraz z bazy PIDE, zostały zebrane w meta bazie danych z oryginalnymi danymi eksperymentalnymi w Tabeli A3 (Załączniki).

4.4. Podstawowe pojęcia statystyczne stosowane w analizie danych radiobiologicznych

Medycyna oparta na faktach (*ang. evidence based medicine, EBM*) stanowi wzorzec dla współczesnego systemu opieki zdrowotnej ([Sackett, 1997](#)), na którym opierają się najnowsze międzynarodowe wytyczne i zalecenia dla lekarzy. Wyniki terapii oraz konkretne rezultaty przeprowadzonych działań są mierzone w sposób wymierny, co pozwala na porównywanie skuteczności zastosowanych metod leczenia. Rozwój statystyki daje narzędzia pozwalające opisywać i interpretować te dane, w tym dane radiobiologiczne.

Opis zmiennych

W publikacjach naukowych dominuje opis danych poprzez wartości liczbowe. Zmienne jakościowe, niemierzalne, czyli dane kategoryjne, np. płeć, typ nowotworu, są opisywane jako ilość danych obserwacji w próbie oraz ich częstość. Zmienne ilościowe, przyjmujące wartości numeryczne, opisywane są za pomocą miary centralnego rozmieszczenia wartości zmiennej, wyrażonej jako:

- średnia arytmetyczna próby, czyli iloraz sumy obserwacji przez całkowitą ilość obserwacji,
- mediana, czyli wartość środkowa uszeregowanego zbioru danych.

Natomiast miarami zmienności szeregu obserwacji są:

- odchylenie standardowe (SD), definiowane jako pierwiastek kwadratowy ilorazu sumy kwadratów odchyleń wartości zmiennej (X) od średniej arytmetycznej zbioru (\bar{X}) przez ilość osób w próbie (N) pomniejszonej o 1 ([Altman et al., 2005](#)):

$$SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X - \bar{X})^2}{N - 1}} \quad (4.9)$$

- rozstęp, czyli różnica między obserwacją maksymalną a minimalną; w praktyce podawany jest zakres wartości od najmniejszej do największej.

Im zbiór danych będzie bardziej zróżnicowany, tym wartość odchylenia standardowego będzie większa. Średnia podawana jest wraz z wartością SD , natomiast przy medianie wskazywany jest zakres wartości zmiennej. Trzeba mieć na uwadze, że jakkolwiek skośność układu będzie miała wpływ na wartość średnią. Inaczej będzie z medianą, która jest odporna na niesymetryczność danych oraz na wartości odstające. Dlatego warto najpierw przyrzeć się rozkładowi zmiennej, a następnie wybrać miarę, która będzie najlepiej reprezentować daną próbę. Przydatnym, lecz stosunkowo rzadko spotykanym parametrem stosowanym w analizach medycznych, jest współczynnik skośności, będący miarą asymetrii rozkładu. Wskazuje on, czy większość obserwacji znajduje się w pobliżu wartości średniej – wtedy mówimy o rozkładzie symetrycznym (współczynnik skośności wynosi 0), czy też powyżej lub poniżej wartości średniej, dając współczynnik skośności odpowiednio ujemny lub dodatni.

Zmienna losowa

W prawdopodobieństwie oraz statystyce, zmienna losowa jest opisywana jako zmienna, której wartości zależą od wyników zjawiska losowego ([Montgomery et al., 2009](#)). Natomiast formalne traktowanie zmiennych losowych jest przedmiotem teorii prawdopodobieństwa. W tym kontekście, zmienna losowa jest rozumiana jako funkcja mierzalna, zdefiniowana w przestrzeni probabilistycznej. Możliwe wartości zmiennej losowej mogą reprezentować możliwe wyniki eksperymentu, który dopiero ma być przeprowadzony, lub możliwe wyniki eksperymentu przeprowadzonego w przeszłości, którego istniejące wyniki można uznać za niepewne (np. z powodu nieprecyzyjnych pomiarów). Dziedziną zmiennej losowej jest przestrzeń próbek, która jest interpretowana jako zbiór możliwych wyników zjawiska losowego.

Prawdopodobieństwo testowe p a przedział ufności

W badaniu naukowym formułuje się cel, a następnie odrzuca bądź przyjmuje konkretną hipotezę. Weryfikacja hipotez jest domeną statystyki, a odbywa się za pomocą odpowiednio dobranych testów statystycznych. Każdy test rozpoczyna się od ustalenia hipotezy zerowej H_0 oraz hipotezy alternatywnej H_A . Testy statystyczne z reguły zakładają w H_0 brak różnic (np. pomiędzy skutecznością leków). O odrzuceniu H_0 decyduje obliczona wartość prawdopodobieństwa testowego p. Jeśli wartość p jest niższa od przyjętego poziomu istotności (zwykle wartość graniczna wynosi 0,05), to odrzuca się H_0 i przyjmuje H_A . Natomiast gdy wartość p przewyższa krytyczny poziom istotności, nie ma podstaw do odrzucenia H_0 ([Altman et al., 2013](#)).

Punkty końcowe

Punkt końcowy definiowany jest jako zdarzenie lub rezultat, którego częstość pozwala wnioskować o korzyści stosowania terapii przez pacjenta. Niektóre dziedziny medycyny precyzyjnie identyfikują punkty końcowe, choć w radioterapii decyzja o wyborze punktów końcowych jest bardziej skomplikowana. Kliniknym punktem końcowym są pożądane wyniki leczenia, odzwierciedlające cel terapeutyczny, taki jak miejscowa kontrola guza lub przeżycie pacjenta bez progresji choroby. Klinikne punkty końcowe dotyczące zdrowej tkanki to działania niepożądane, wpływające na jakość życia pacjenta ([Bentzen et al., 2010](#)).

4.4.1. Algorytm Levenberga-Marquardta

Algorytm Levenberga-Marquardta ([Levenberg, 1944](#)) to algorytm optymalizacji nieliniowej. Jest to klasyczny algorytm iteracyjny, który łączy w sobie cechy metody największego spadku i metody Gaussa-Newtona. Największą zaletą algorytmu Levenberga-Marquardta jest jego szybka zbieżność, w porównaniu z konkurencyjnymi metodami np. Melder-Mead, Powell, COBYLA ([lmfit](#)).

4.4.2. Kowariancja i korelacja

Kowariancja stanowi miarę wspólnej zmienności dwóch (lub więcej) zmiennych losowych. Jest ona podstawowym parametrem w wyliczaniu zależności pomiędzy zmiennymi korelacji. Dlatego normalizuje się wartości kowariancji poprzez podzielenie jej przez iloczyn odchyłeń standardowych pierwszej i drugiej zmiennej ([Cudeck, 1989](#)). Macierz kowariancji przedstawia się następująco $K_{\alpha\beta}$:

$$K_{\alpha,\beta} = \begin{bmatrix} \sigma_{\alpha}^2 & cov(\alpha, \beta) \\ cov(\alpha, \beta) & \sigma_{\beta}^2 \end{bmatrix} \quad (4.10)$$

gdzie:

σ_α → odchylenie standardowe zmiennej α

σ_β → odchylenie standardowe zmiennej β

$\sigma_{\alpha,\beta}^2 = cov(\alpha, \beta)$ → kowariancja zmiennych losowych α i β

Jedną z miar korelacji wyników jest współczynnik korelacji r-Pearsona $r(\alpha, \beta)$ zdefiniowany jako:

$$r(\alpha, \beta) = \frac{cov(\alpha, \beta)}{\sigma_\alpha \cdot \sigma_\beta} \quad (4.11)$$

przy czym

$$cov(\alpha, \beta) = E(\alpha \cdot \beta) - (E(\alpha) \cdot E(\beta)) \quad (4.12)$$

gdzie E jest wartością oczekiwaną zmiennej losowej.

4.4.3. Współczynnik determinacji (R^2)

Współczynnik determinacji jest opisową miarą dopasowania modelu regresji do danych, czyli miarą siły liniowego związku między danymi. Mierzy on część zmienności zmiennej objaśnianej Y , która została wyjaśniona liniowym oddziaływaniem zmiennej objaśniającej X (Hu et al., 2006).

$$R^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (\hat{y}_i - \bar{y})^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2} \quad (4.13)$$

gdzie:

R^2 – współczynnik determinacji

y_i – rzeczywista wartość zmiennej zależnej

\hat{y}_i – przewidywana wartość zmiennej zależnej

\bar{y} – średnia wartość rzeczywistej zmiennej zależnej

Wartości współczynnika determinacji zawsze zmieniają się w przedziale pomiędzy 0 i 1. Jest on miarą użyteczności modelu równania regresji. Wartości R^2 w pobliżu zera wskazują, że model nie jest przydatny do predykcji wartości zmiennej zależnej Y za pomocą zmiennej niezależnej X , natomiast wartości R^2 zbliżone do 1 wskazują, że równanie regresji jest bardzo przydatne do przewidywania wartości zmiennej zależnej Y za pomocą zmiennej niezależnej X .

4.4.4. Kryterium Informacyjne Akaike'a (AIC)

Funkcja wiarygodności to funkcja zdefiniowana w postaci iloczynu funkcji gęstości prawdopodobieństwa dla poszczególnych prób przy danym wektorze parametru estymowanego (w tym przypadku jest to parametr q), każda taka gęstość prawdopodobieństwa zależy od pomiarów wykonanych w danej próbie.

Pierwszym z kryteriów opartych na funkcji wiarygodności jest kryterium informacyjne Akaike'a.

$$AIC = -2 \ln(L) + 2 \cdot p \quad (4.14)$$

gdzie:

L – maksymalna wartość funkcji wiarygodności modelu

p – liczba szacowanych w modelu parametrów

Model z minimalną wartością AIC jest uznawany, według kryterium Akaike'a, za najlepiej dopasowany do danych ([Sakamoto et al., 1986](#)).

4.4.5. Bayesowskie Kryterium Informacyjne (BIC)

Jest to to kolejne kryterium pozwalające określić jakość dopasowania modelu. Wartość, jaką przyjmuje współczynnik BIC wyznacza się zgodnie ze wzorem ([Schwarz, 1978](#)).

$$BIC = -2\ln(L) + \ln(n) \cdot p \quad (4.15)$$

gdzie:

n – liczba obserwacji w próbie

Porównując kryterium BIC z AIC, można stwierdzić, że podobnie jak poprzednio uwzględnia ono dodatni wpływ wysokiej wartości funkcji wiarygodności modelu oraz ujemne oddziaływanie zbyt dużej liczby szacowanych parametrów. Jednak znaczenie liczby szacowanych parametrów uzależniono od liczebności próby. Oczywiście, tak jak w przypadku kryterium AIC, za najlepszy uznawany jest model o najmniejszym współczynniku BIC.

4.4.6. Test równości dwóch średnich (test dla dwóch prób)

W ramach testu równości dwóch średnich dla grup niezależnych, sprawdza się czy średnia danej zmiennej jest dla obydwu podgrup taka sama, czy też występują dla nich statystycznie istotne różnice w średniej ([Bland et al., 1996](#)).

Aby to stwierdzić, obliczany jest parametr, u_{obl} , który jest następnie porównywany z wartością krytyczną (u_{kryt}) pochodzącą z rozkładu normalnego dla zadanego poziomu ufności (α) i określonej liczby wyników w serii (n).

$$u_{obl} = \frac{\mu_0 - \mu}{\sqrt{\sigma_0^2 \cdot n_0^{-1} + \sigma^2 \cdot n^{-1}}} \quad (4.16)$$

Ponieważ statystyka testowa ma rozkład normalny, to z tablic tego rozkładu odczytujemy $u_{kryt,1-\alpha}$ a więc zbiór krytyczny ma postać:

$$K \in (-\infty, -u_{kryt,1-\alpha} > \cup < u_{kryt,1-\alpha}, \infty) \quad (4.17)$$

Hipoteza zerowa w tym teście statystycznym zakłada, że istniejąca różnica między wartością średnią serii (wziętą z populacji wyników o wartości prawdziwej μ) i wartością odniesienia (μ_0) jest tylko wynikiem występowania błędów losowych. Hipoteza zerowa jest zanegowana (tj. istnieje istotna różnica między wartością średnią serii i wartością prawdziwą) w przypadku, gdy u_{obl} jest większe od u_{kryt} .

$$H_0: \mu = \mu_0$$

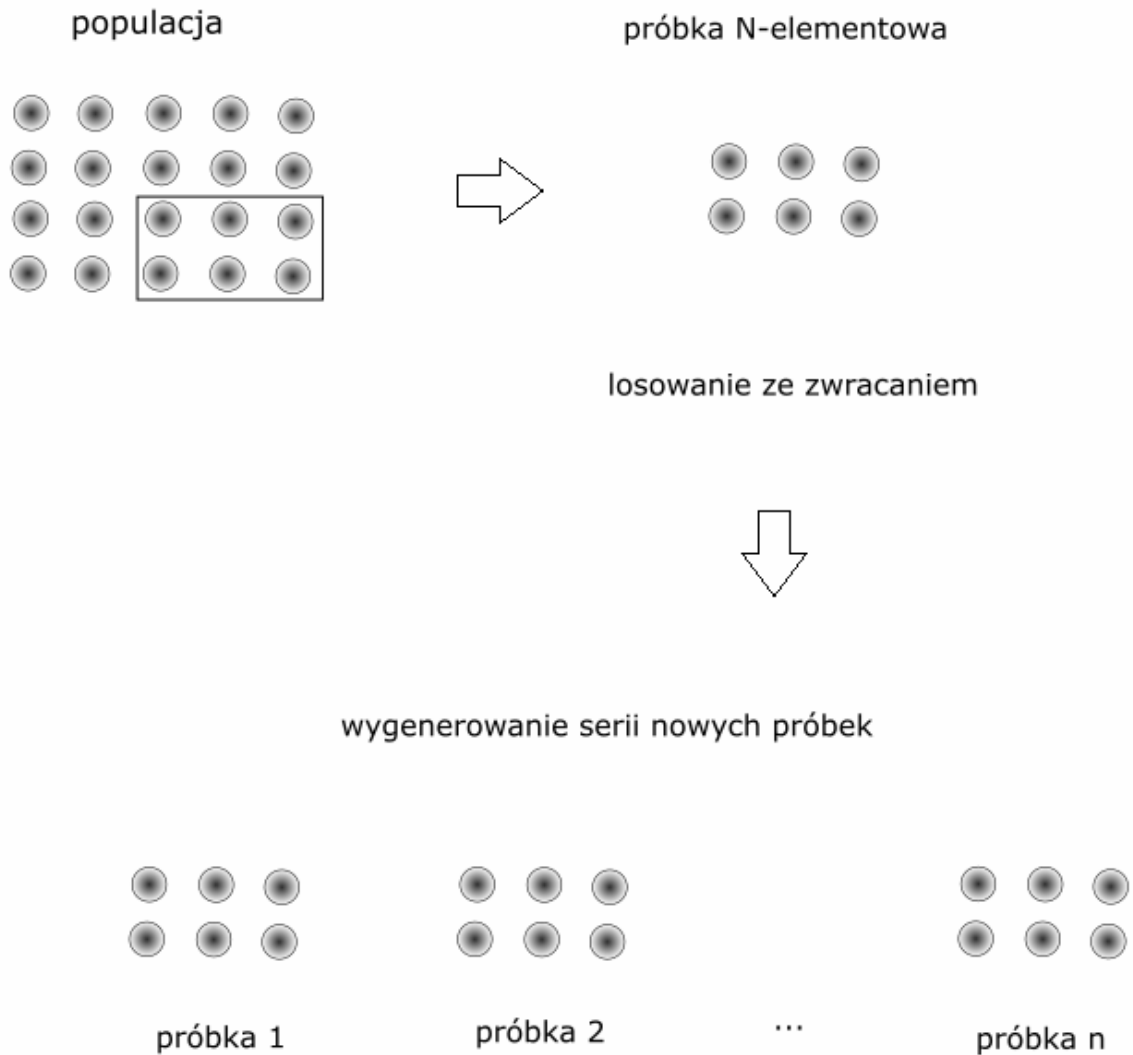
$$H_A: \mu \neq \mu_0$$

4.4.7. Technika Resamplingu - Bootstrap

Bootstrap jest metodą szacowania (estymacji) wyników, bazującą na utworzeniu nowego rozkładu wyników na podstawie posiadanych danych, poprzez wielokrotne losowanie wartości z posiadanej już próby. Naśladuje to proces generowania nowych danych, pobierając zmodyfikowane próbki z dostępnej już próbki bazowej.

Metoda bootstrap znajduje zastosowanie w sytuacji, w której nie znamy rozkładu z populacji, z której pochodzi próbka lub w przypadku rozkładów małych lub asymetrycznych. W takim wypadku, dzięki tej metodzie, wyniki testów parametrycznych i analiz opartych o modele liniowe są bardziej precyzyjne. Zazwyczaj losuje się próbki o znacznej liczebności, np. 2000 czy 5000 ([Johnston et al., 2021](#)).

95% punktowy przedział ufności wokół średniej można uzyskać, porządkując oparte na modelu oszacowania prawdopodobieństwa dla każdej próbki, a następnie identyfikując wartości przy dolnym i górnym 2.5 percentylu. Analiza typu bootstrap została wykorzystana w niniejszej rozprawie celem opracowania probabilistycznej wersji modelu Wedenberg.



Rysunek 4.4. Ilustracja metody bootstrap. Z obserwowanych danych o rozmiarze N losuje się nową próbkę o tym samym rozmiarze N , ze zwracaniem. Procedura jest powtarzana, w celu wygenerowania dużej liczby (np. $n = 10^5$) próbek typu bootstrap, a dla każdej nowej próbki obliczana jest statystyka. Ze statystyki wielu wylosowanych próbek, można uzyskać rozkład statystyki, z którego można uzyskać m.in. odchylenia standardowe, przedziały ufności.

5. Rozkład wolnego parametru modelu Wedenberg

Model Wedenberg bazuje na zbiorze parametrów α , β zaczerpniętych z oryginalnych publikacji radiobiologicznych ([Wedenberg et al., 2013](#)). Ze względu na brak informacji o sposobie dopasowania parametrów α i β (modelu liniowo-kwadratowego) na potrzeby konstrukcji modelu Wedenberg, w ramach niniejszej pracy odczytano z oryginalnych wykresów wartości przeżywalności komórek oraz odpowiadających im dawek. Dla każdej indywidualnej krzywej przeżywalności dopasowano parametry modelu liniowo-kwadratowego (α i β), uzyskując jednocześnie dokładność tego dopasowania (współczynnik determinacji R^2) oraz korelacją parametrów $\text{cov}(\alpha, \beta)$.

Probabilistyczne podejście do modelu Wedenberg, pokazujące wpływ niepewności danych radiobiologicznych na dawkę biologiczną, znalazło następnie zastosowanie w planowaniu leczenia (Rozdział 6) do oceny niepewności zasięgu.

5.1. Metoda

Model Wedenberg ma jeden wolny parametr q , którego wartość 0,434 uzyskano z dopasowania zbioru wartości parametrów α , β w funkcji *LET*. Parametr ten ma kluczowe znaczenie, łączy bowiem wartość *RBE* z parametrami α , β poprzez równanie 4.3. Jednak zbiór wartości parametrów α , β wykazuje znaczny rozrzut co sugeruje, że wartość wolnego parametru q może silnie zależeć od niepewności danych radiobiologicznych. Dlatego w ramach tej pracy zaproponowano probabilistyczne podejście do modelu Wedenberg, polegające na wyznaczeniu rozkładu parametru q i analizie wpływu zmienności tego parametru na *RBE*.

W rozdziale 5.1 opisano ścieżkę postępowania, w wyniku której otrzymano w ramach niniejszej pracy rozkład parametru q . Pierwszy etap stanowiła ekstrakcja surowych danych radiobiologicznych z oryginalnych publikacji zebranych przez Wedenberg (Tabela 1, ([Wedenberg et al., 2013](#))). Do zebranych danych, dla każdego eksperymentu został dopasowany model liniowo-kwadratowy, w celu uzyskania średnich wartości parametrów α , β wraz z odchyleniami standardowymi. Rozkłady parametrów alfa i beta przybliżono przez odpowiednio liczne próby losowe. Wykorzystując metodę bootstrap dla każdego z elementów próby losowej przeprowadzono procedurę regresji liniowej prowadzącą do wyznaczenia kolejnych wartości parametru q , według wzoru (4.7). W ten sposób uzyskano próbę losową podlegającą rozkładowi parametru q .

W tej pracy, w analizie danych radiobiologicznych, zastosowano 85% przedział ufności (1,44 odchylenia standardowego), pierwotnie zaproponowany przez Goiteina ([Goitein, 2004](#)) i przyjęty jako rozsądną wielkość parametru do wykorzystania w celach klinicznych ([Albertini et al., 2011](#)), ([Paganetti, 2012](#)).

5.1.1. Dopasowanie parametrów modelu liniowo-kwadratowego do krzywych przeżywalności

W ramach pracy odczytano z wykresów zamieszczonych w oryginalnych publikacjach wartości przeżywalności komórek oraz odpowiadających im dawek z ([Belli et al., 2009](#)), ([Bettega et al., 2009](#)), ([Folkard, 1996](#)), ([Belli, 2000](#)), ([Sgura, 2000](#)), ([Baggio et al., 2002](#)). Do sczytywania danych z wykresów posłużono się internetowym narzędziem do ekstrakcji danych WedPlotDigitizer [Rohatgi \(Version 4.5 Released \(August 15, 2021\)\)](#). Zestaw krzywych przeżywalności użytych w pracy Wedenberg składa się z wyników uzyskanych dla 10 różnych linii komórkowych napromieniowanych monoenergetycznymi wiązkami protonów w zakresie energii od 0,88 MeV do 5,04 MeV, co odpowiada wartościom *LET* w wodzie w zakresie od $7,7 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$ do $30,0 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$. Zbiór ten zawiera również referencyjne krzywe przeżywalności, otrzymane z ekspozycji komórek na promieniowanie gamma ze źródła izotopowego Co-60 lub na promieniowanie rentgenowskie.

Następnie, do tak uzyskanych oryginalnych danych, dopasowano model liniowo-kwadratowy (równanie 2.12 z rozdziału 2) z zastosowaniem algorytmu Levenberga – Marquardta, zaimplementowanego w bibliotece *lmfit* w języku Python ([lmfit](#)). Dla tak dopasowanego modelu algorytm zwraca wartości średnie parametrów α , β wraz z odchyleniami standardowymi z populacji σ_α , σ_β , kowariancję $\sigma_{\alpha,\beta}$ oraz współczynnik determinacji R^2 . Wszystkie krzywe przeżywalności zostały zebrane w tabeli A4 ([Repozytorium](#)).

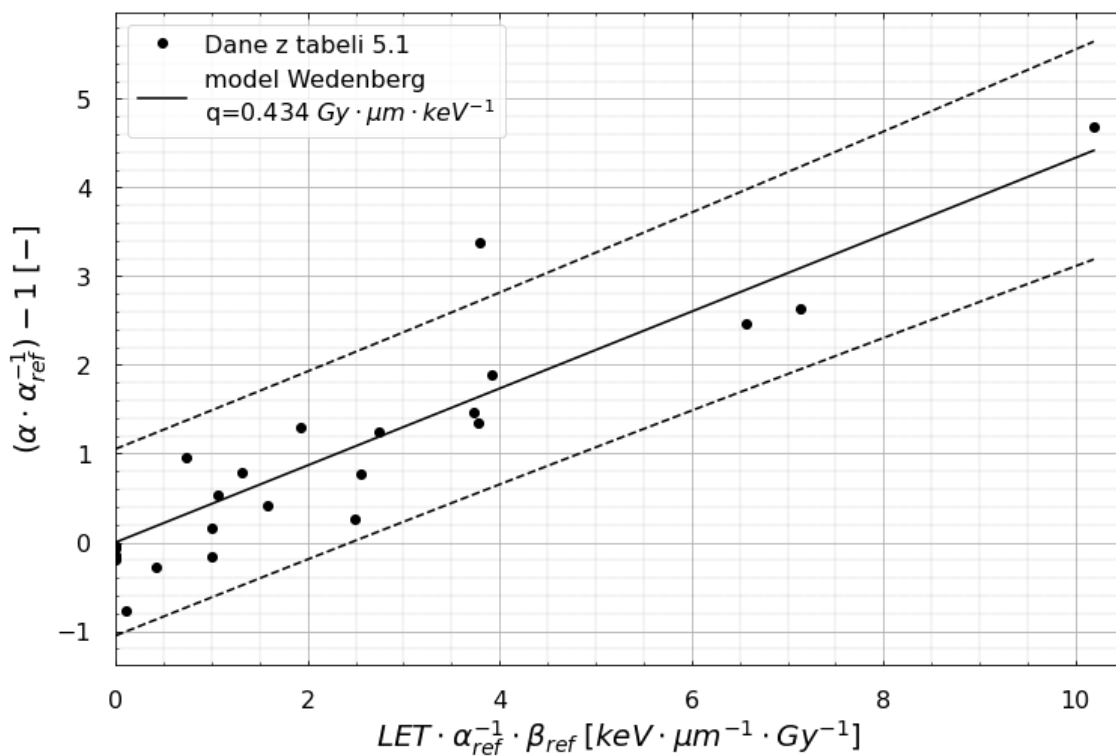
W celu identyfikacji porównywanych modeli oraz ich parametrów, na potrzeby pracy, wprowadzono charakterystyczne nazewnictwo, które zestawiono w tabeli 5.1 wraz ze sposobem ich wyznaczenia.

Tabela 5.1. Modele radiobiologiczne użyte w niniejszej pracy i ich cechy.

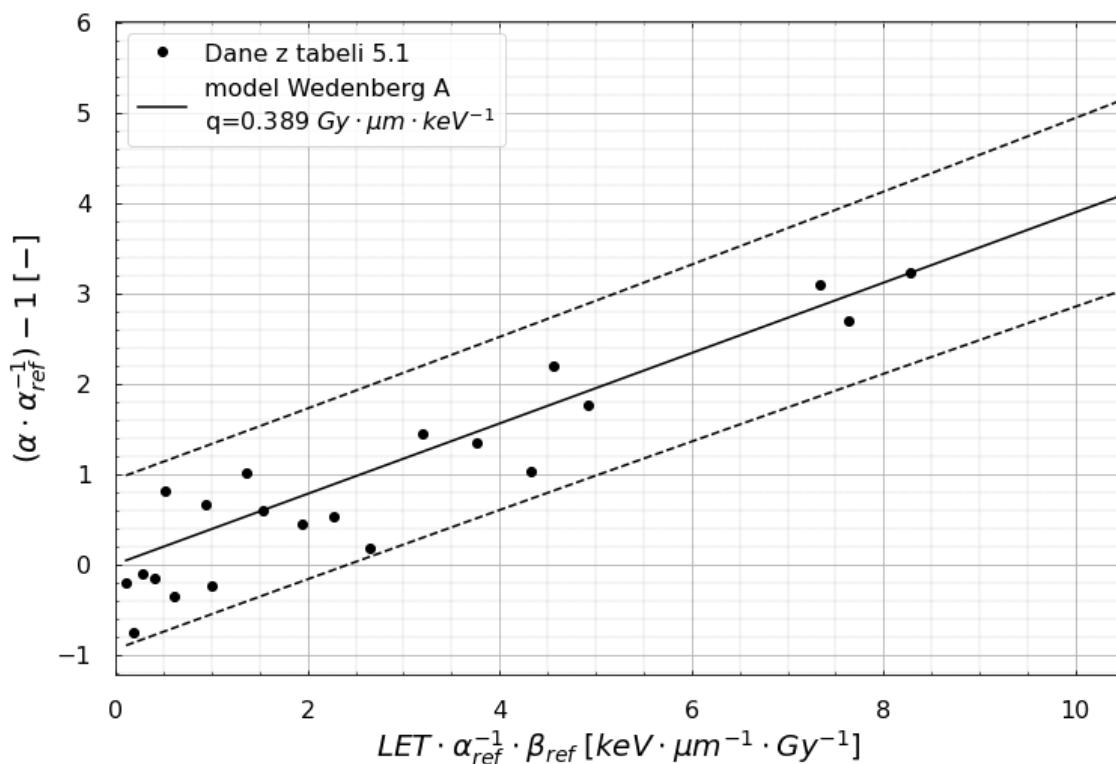
	Dane radiobiologiczne	Metoda dopasowania parametru q do danych	Wyznaczenie niepewności RBE
model Wedenberg	parametry α i β przedstawione w artykule Wedenberg, pochodzące z oryginalnych publikacji	model liniowy dopasowany za pomocą ważonych najmniejszych kwadratów	przeniesienie średniej wartości parametru q wraz z 1.44 odchyleniem standardowym (aby uzyskać 85% przedział ufności)
poszerzony model Wedenberg A	parametry α i β samodzielnie wyznaczone z zastosowaniem algorytmu Levenberga – Marquardta poprzez dopasowanie modelu		
poszerzony model Wedenberg B	liniowo-kwadratowego do danych radiobiologicznych dostępnych w oryginalnych publikacji	metoda szacowania wyników poprzez wielokrotne losowanie ze zwracaniem z próby - bootstrap	przeniesienie rozkładu q na rozkład RBE , a następnie wyznaczenie 85% przedziału ufności
model stałego $RBE = 1,1$	-	-	$RBE = 1,1$

5.1.2. Weryfikacja obliczeń Wedenberg parametru q

W celu sprawdzenia spójności danych użytych do wyznaczenia parametru q powtórzono obliczenia opisane w pracy Wedenberg. Wykorzystując dane zebrane w Aneksie 4 oraz równanie (4.7) dokonano estymację parametru q metodą regresji liniowej. Otrzymano wartość $q = 0,434 \text{ Gy} \cdot \mu\text{m} \cdot \text{keV}^{-1}$, zgodną z wynikiem zaprezentowanym w pracy Wedenberg, co potwierdziło spójność wykorzystywanych metod obliczeniowych. W pracy Wedenberg podano przedział ufności (0,372, 0,496) choć bez metody jego wyznaczenia. Przedział ufności, wyznaczony w ramach obecnej pracy metodą regresji liniowej, wynosi (0,344, 0,435).



Rysunek 5.1. Prosta regresji wraz z 95-procentowym przedziałem ufności, dla średnich wartości parametrów α , α_{ref} i β_{ref} , pochodzących z oryginalnych publikacji ([Wedenberg et al., 2013](#)).



Rysunek 5.2. Prosta regresji wraz z 95-procentowym przedziałem ufności dla średnich wartości parametrów α , α_{ref} i β_{ref} , pochodzących z dopasowania modelu liniowo-kwadratowego w niniejszej pracy.

W ramach tej pracy opracowany został zestaw danych, zwanych dalej danymi treningowymi (Tabela 5.1). Tabela 5.2 zawiera wyniki dopasowania modelu regresji liniowej do danych treningowych z tabeli A3 (Załączniki). Zawiera on wartości parametrów α, β uzyskanych z samodzielnego dopasowania modelu liniowo-kwadratowego do krzywych przeżywalności, odczytanych z publikacji źródłowych (metoda opisana w rozdziale 5.1.1). Procedurę wyznaczania parametru q powtórzono dla zestawu danych treningowych, wykorzystując średnie wartości parametrów α i β .

Tabela 5.2. Wynik dopasowania modelu regresji liniowej do danych literaturowych użytych w oryginalnej pracy Wedenberg oraz danych treningowych z obecnej pracy.

	Optymalna wartość q	Parametry jakości dopasowania modelu				
		kwantyl 0,025	kwantyl 0,975	R^2	AIC (Kryterium Informacyjne Akaike'a)	BIC (Bayesowskie Kryterium Informacyjne)
model Wedenberg	0,434	0,369	0,498	0,89	38,85	40,03
model Wedenberg A	0,389	0,344	0,435	0,98	28,50	29,59

Współczynniki AIC, BIC oraz współczynnik determinacji R^2 są parametrami opisującymi jakość dopasowania modelu. Porównujemy jakość dopasowania modelu regresji liniowej do dwóch zbiorów danych: treningowego oraz pochodzącego z pracy Wedenberg. Model regresji liniowej jest lepiej dopasowany do danych treningowych, wykazuje bowiem korzystniejsze wartości parametrów jakości dopasowania przedstawionych w powyższej tabeli.

5.1.3. Metodologia wyznaczenia niepewności parametru q

W pracy ([Wedenberg et al., 2013](#)) przyjęto liniową zależność $(\frac{\alpha}{\alpha_{ref}} - 1)$ oraz $(\frac{LET \cdot \beta_{ref}}{\alpha_{ref}})$:

$$\frac{\alpha}{\alpha_{ref}} = 1 + \frac{q \cdot LET \cdot \beta_{ref}}{\alpha_{ref}} \quad (5.1)$$

Współczynnik q wyznaczono metodą regresji liniowej, wykorzystując zbiór parametrów $\alpha, \alpha_{ref}, \beta_{ref}$ i LET uzyskanych bezpośrednio z publikacji ([Belli et al., 2009](#)), ([Bettega et al., 2009](#)), ([Folkard, 1996](#)), ([Belli, 2000](#)), ([Sgura, 2000](#)), ([Baggio et al., 2002](#)). Zbiór parametrów $\alpha, \alpha_{ref}, \beta_{ref}$ reprezentuje optymalne wartości dopasowania modelu liniowo-kwadratowego do serii 24 par krzywych przeżywalności.

Podejście opisane powyżej nie uwzględnia rozrzutu parametrów $\alpha, \alpha_{ref}, \beta_{ref}$ będącego konsekwencją niepewności pomiarowych dotyczących wyznaczenia przeżywalności komórek w eksperymentach *in-vitro*. W celu uwzględnienia tego rozrzutu wykorzystano metodę bootstrap, pozwalającą na wyznaczenie rozkładu parametru q na podstawie rozkładów zmiennych losowych reprezentujących zmienność parametrów $\alpha, \alpha_{ref}, \beta_{ref}$.

Zdefiniujmy następujące zmienne losowe X_α (dla protonów) oraz $X_{\alpha_{ref}}, X_{\beta_{ref}}$ (dla promieniowania referencyjnego), reprezentujące odpowiednio rozrzut parametrów $\alpha, \alpha_{ref}, \beta_{ref}$.

$$X_{\alpha,i} \sim N(\mu_{\alpha,i}, \sigma_{\alpha,i}) \quad (5.2)$$

$$\begin{pmatrix} X_{\alpha_{ref},i} \\ X_{\beta_{ref},i} \end{pmatrix} \sim N((\mu_{\alpha_{ref},i}, \mu_{\beta_{ref},i}), (\sigma_{\alpha_{ref},i}, \sigma_{\beta_{ref},i})) \quad (5.3)$$

gdzie:

- $X_{\alpha,i}$ polega jednowymiarowemu rozkładowi normalnemu $N(\mu_{\alpha,i}, \sigma_{\alpha,i})$,
- $\begin{pmatrix} X_{\alpha_{ref},i} \\ X_{\beta_{ref},i} \end{pmatrix}$ podlega dwuwymiarowemu rozkładowi normalnemu $N((\mu_{\alpha_{ref},i}, \mu_{\beta_{ref},i}), (\sigma_{\alpha_{ref},i}, \sigma_{\beta_{ref},i}))$

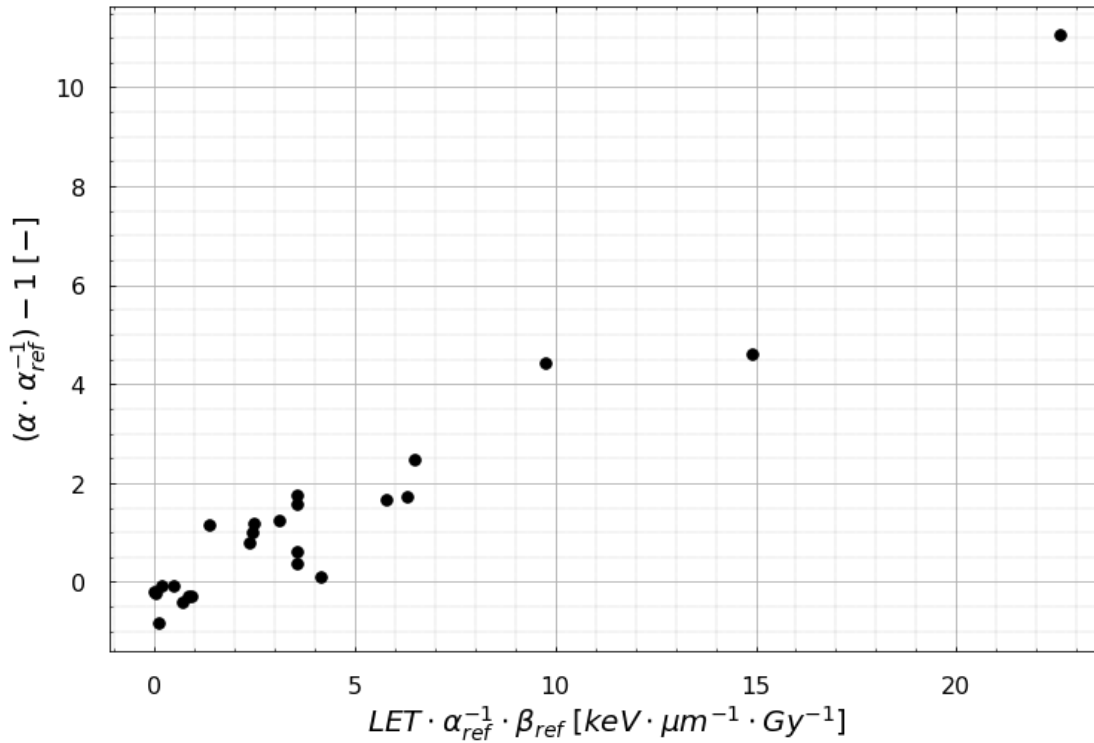
W celu przeprowadzenia procedury bootstrap, generujemy odpowiednio liczne próby losowe wartości zmiennych losowych $X_{\alpha,i}$ oraz $\begin{pmatrix} X_{\alpha_{ref},i} \\ X_{\beta_{ref},i} \end{pmatrix}$. Dla wygenerowanych prób losowych przeprowadzamy dopasowanie wartości parametru q metodą regresji liniowej dla równania (5.3). Poniżej powyższą metodę obliczeń przedstawiono w formie algorytmu. W celu wyznaczenia k -tej wartości q_k ($k = 1, 2, 3, \dots, 5 \cdot 10^3$), dla każdego i od 1 do 24, wykonuje się po kolei:

- a) Losowanie wartości $\alpha_{i,k}$ zmiennej losowej $X_{\alpha,i}$ dla krzywej przeżywalności dla protonów.
- b) Losowanie wartości $\alpha_{ref,i,k}$ i $\beta_{ref,i,k}$ zmiennej losowej $\begin{pmatrix} X_{\alpha_{ref},i} \\ X_{\beta_{ref},i} \end{pmatrix}$ dla krzywej przeżywalności dla fotonów.

- c) Powtórzenie kroków 1-2 dla 24 par krzywych przeżywalności ($i = 1, 2, 3, \dots, 24$).
- d) Wyznaczenie wartości współczynnika q_k metodą regresji liniowej, z wykorzystaniem biblioteki lmfit (metodą Levenberg'a-Marquardt'a), dla zbioru danych w postaci

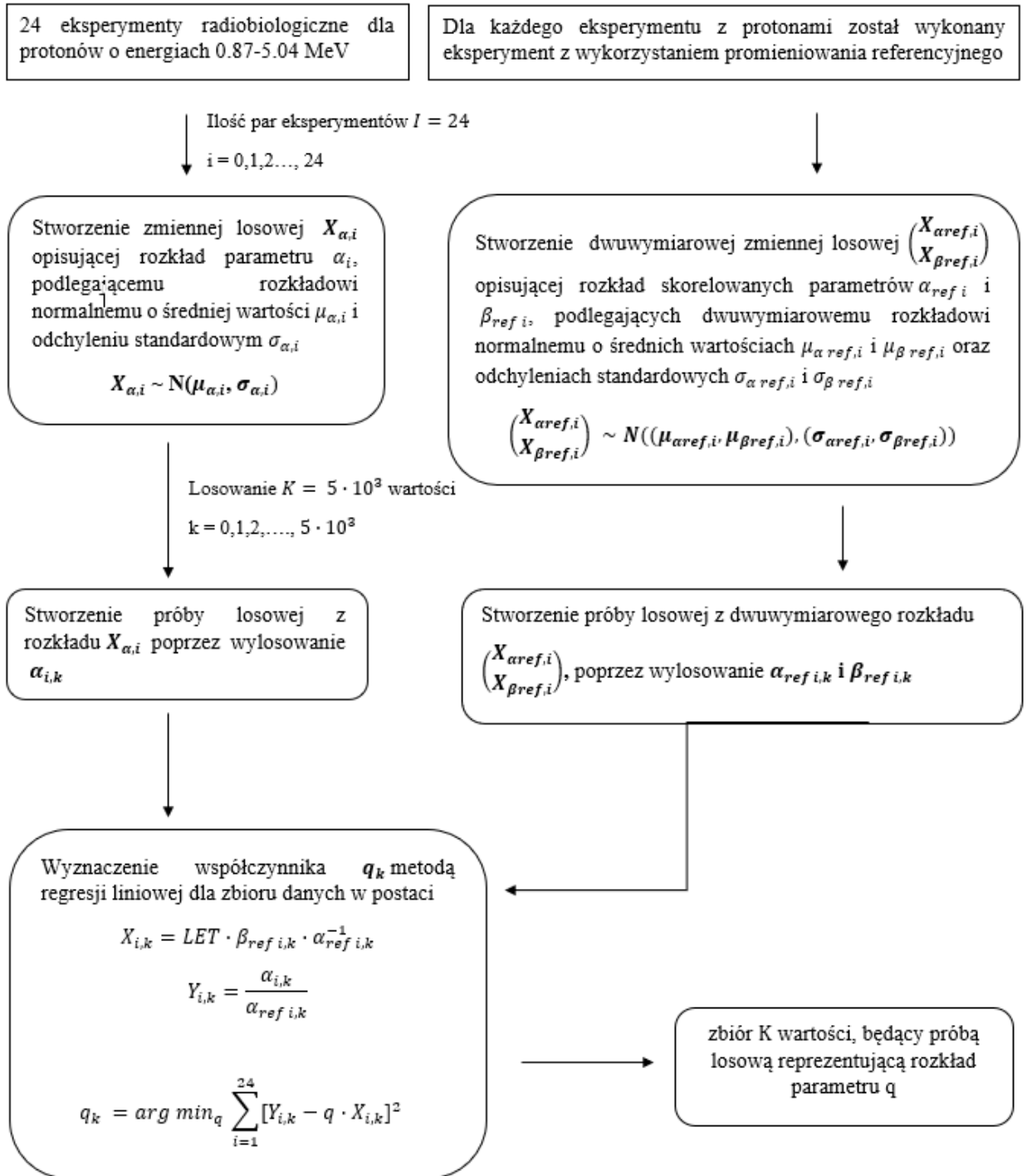
$$X_{i,k} = LET \cdot \beta_{ref\ i,k} \cdot \alpha_{ref\ i,k}^{-1} \text{ oraz } Y_{i,k} = \frac{\alpha_{i,k}}{\alpha_{ref\ i,k}} - 1.$$

$$q_k = \arg \min_q \sum_{i=1}^{24} [Y_{i,k} - q \cdot X_{i,k}]^2 \quad (5.4)$$



Rysunek 5.3. Przykładowe wartości dopasowania q do danych wylosowanych z rozkładów $X_{\alpha,i}$ i $\left(\frac{X_{\alpha ref,i}}{X_{\beta ref,i}}\right)$ dla pojedynczego próbkowania.

Kroki 1-4 powtórzono $K = 5 \cdot 10^3$ razy, otrzymując zbiór K wartości, będący próbą losową reprezentującą rozkład parametru q . Algorytm postępowania zamieszczony jest na rysunku 5.4.



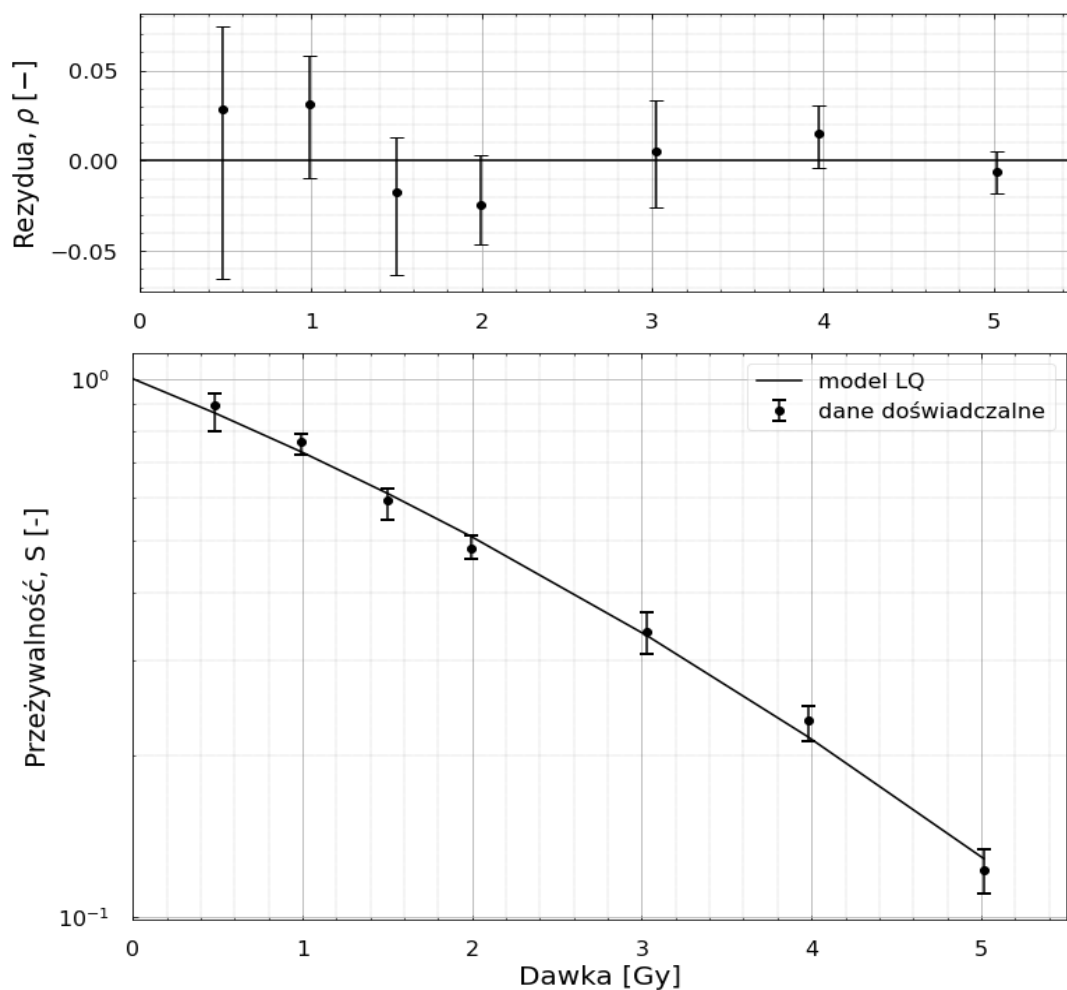
Rysunek 5.4. Algorytm postępowania, w celu wyznaczenia rozkładu parametru q .

5.2. Wyniki

5.2.1. Rozkład parametrów α , β

Całość wyników, uzyskanych dla wszystkich 34 krzywych przeżywalności, zamieszczona jest w tabeli A2 (Załączniki). Zawiera ona współczynniki α i β wraz z ich odchyleniami standardowymi, kowariancje (α , β) oraz korelacje parametrów α , β . Wyniki zamieszczone w tabeli A5 ([Repozytorium](#)) obejmują również odpowiadające im histogramy rozkładów α , β .

Na rysunku 5.5 przedstawiono przykładowe wyniki dopasowywania modelu liniowo-kwadratowego dla linii komórkowej V79-753B eksponowanej na monoenergetyczne protony o energii 5,01 MeV z akceleratora CN-7 MV Van de Graaffa (Padwa, Włochy). Nad krzywą przeżywalności pokazane są rezydua ρ , które stanowią różnicę między wartością $\ln S_i$ pochodzącą z eksperymentów, a wartością przewidywaną $\ln \bar{S}_i$.



Rysunek 5.5. Krzywa przeżywalności dla linii komórkowej V79-753B i wiązki protonów o energii 5,01 MeV ([Belli et al., 2009](#)). Na górnym panelu rysunku przedstawiono rezydua między wartościami modelu i danych doświadczalnych.

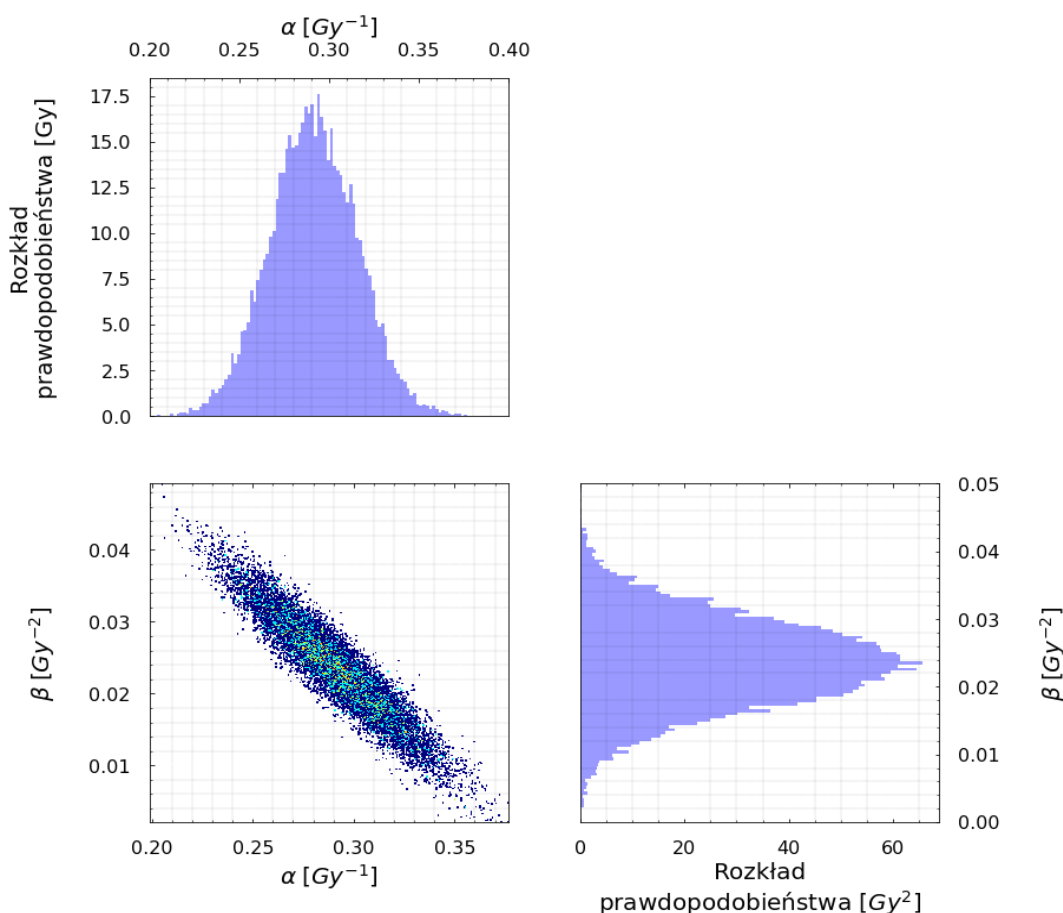
Macierz kowariancji dla obliczonego powyżej zestawu parametrów wynosi

$$K_{\alpha,\beta} = \begin{bmatrix} 0,00076 \text{Gy}^{-2} & -0,0002 \text{Gy}^{-3} \\ -0,0002 \text{Gy}^{-3} & 0,000065 \text{Gy}^{-4} \end{bmatrix} \quad (5.5)$$

Parametry opisujące jakość dopasowania to σ_α , σ_β , $\text{cov}(\alpha, \beta)$. Prezentowaną macierz kowariancji wykorzystano do obliczenia współczynnika korelacji $r(\alpha, \beta)$.

$$r(\alpha, \beta) = \frac{\text{cov}(\alpha, \beta)}{\sigma_\alpha \cdot \sigma_\beta} = -0,906 \quad (5.6)$$

Na rysunku 5.6 pokazano histogramy odpowiadające funkcji gęstości prawdopodobieństwa dla dwuwymiarowego rozkładu normalnego odpowiadającemu zmiennym losowym α i β (wielkość próby $5 \cdot 10^3$), dopasowane do danych eksperymentalnych dla linii komórkowej V79 po napromienieniu protonami o energii 5,01 MeV. Dwuwymiarowy histogram obrazuje korelację zmiennych α, β .

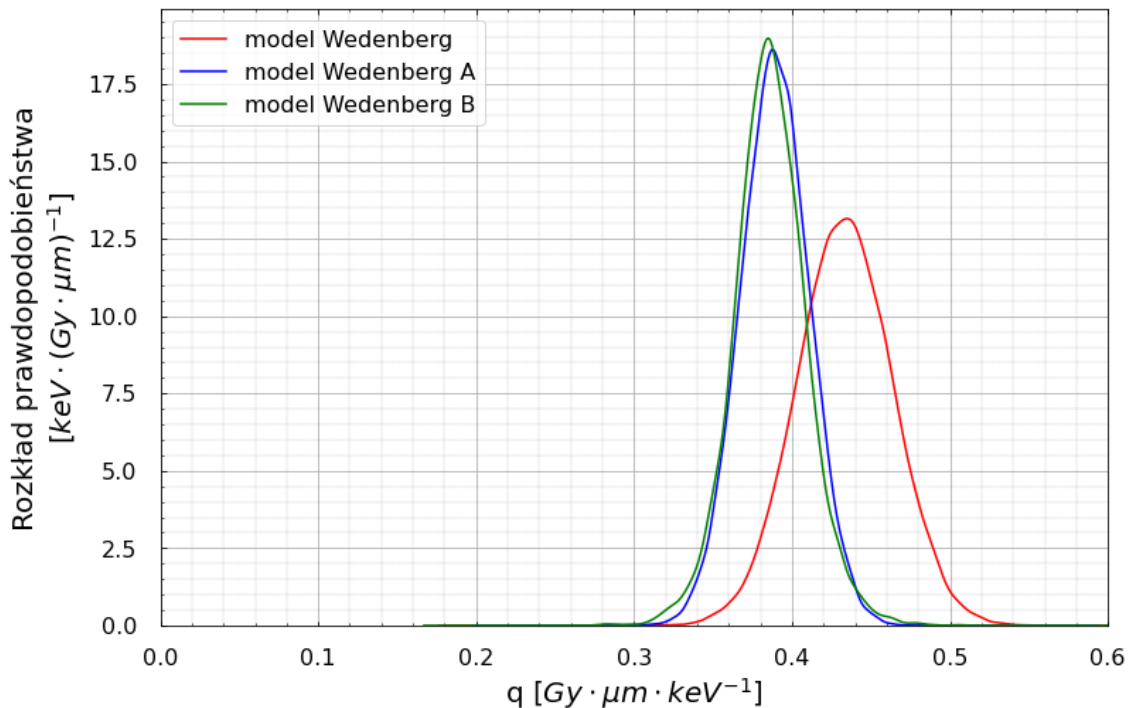


Rysunek 5.6. Histogramy odpowiadające funkcji gęstości prawdopodobieństwa dla zmiennych losowych α i β modelu liniowo-kwadratowego (wielkość próby $5 \cdot 10^3$) oraz zależność rozkładu parametru β od rozkładu parametru α . Dane dotyczą linii komórkowej V79 po napromienieniu protonami o energii 5,01 MeV ([Belli et al., 2009](#)).

Wyniki obliczeń parametrów α, β oraz $cov(\alpha, \beta)$ dla wszystkich 34 krzywych przeżywalności są przedstawione całościowo w tabeli A2 (Załączniki).

5.2.2. Rozkład parametru q

W ramach niniejszej pracy, w miejsce pojedynczej wartości parametru w modelu Wedenberg, zaproponowano model zawierający rozkładu tego parametru. Przy zastosowaniu metody bootstrap (rozdział 4.4) obliczono rozkłady parametru q przy wykorzystaniu zbioru danych składającego się z 24 par krzywych przeżywalności, uzyskanych po ekspozycji na protony i na promieniowanie referencyjne (Tabela A3 Załączniki). Dodatkowo porównano rozkłady parametru q (Rys. 5.7), które powstały poprzez zastosowanie wyżej wymienionych danych radiobiologicznych w modelach zdefiniowanych w tabeli 5.1.



Rysunek 5.7. Histogram próby losowej q_k dla $5 \cdot 10^3$ losowań: linia czerwona - model Wedenberg, linia niebieska - model Wedenberg A, linia zielona - model Wedenberg B. Wartości średnie wraz z odchyleniami standardowymi wynosiły odpowiednio $0,434 \pm 0,030$ ($\text{Gy} \cdot \mu\text{m} \cdot \text{keV}^{-1}$) dla modelu Wedenberg, $0,389 \pm 0,022$ ($\text{Gy} \cdot \mu\text{m} \cdot \text{keV}^{-1}$) dla modelu Wedenberg A i $0,386 \pm 0,023$ ($\text{Gy} \cdot \mu\text{m} \cdot \text{keV}^{-1}$) dla modelu Wedenberg B.

5.3. Dyskusja

5.3.1. Porównanie parametrów modelu liniowo-kwadratowego, otrzymanych przy użyciu różnych metod

Jak wynika z tabeli A2, dla macierzy kowariancji spośród 34 krzywych przeżywalności, parametry α i β są ze sobą silnie skorelowane w jednym przypadku, tj. $0.7 < |r(\alpha, \beta)| \leq 0.9$ wg klasyfikacji Guilford'a ([Willson, 2016](#)), natomiast korelacja niemal pełna $0.9 < |r(\alpha, \beta)| \leq 1.0$ występuje w 33 pozostałych.

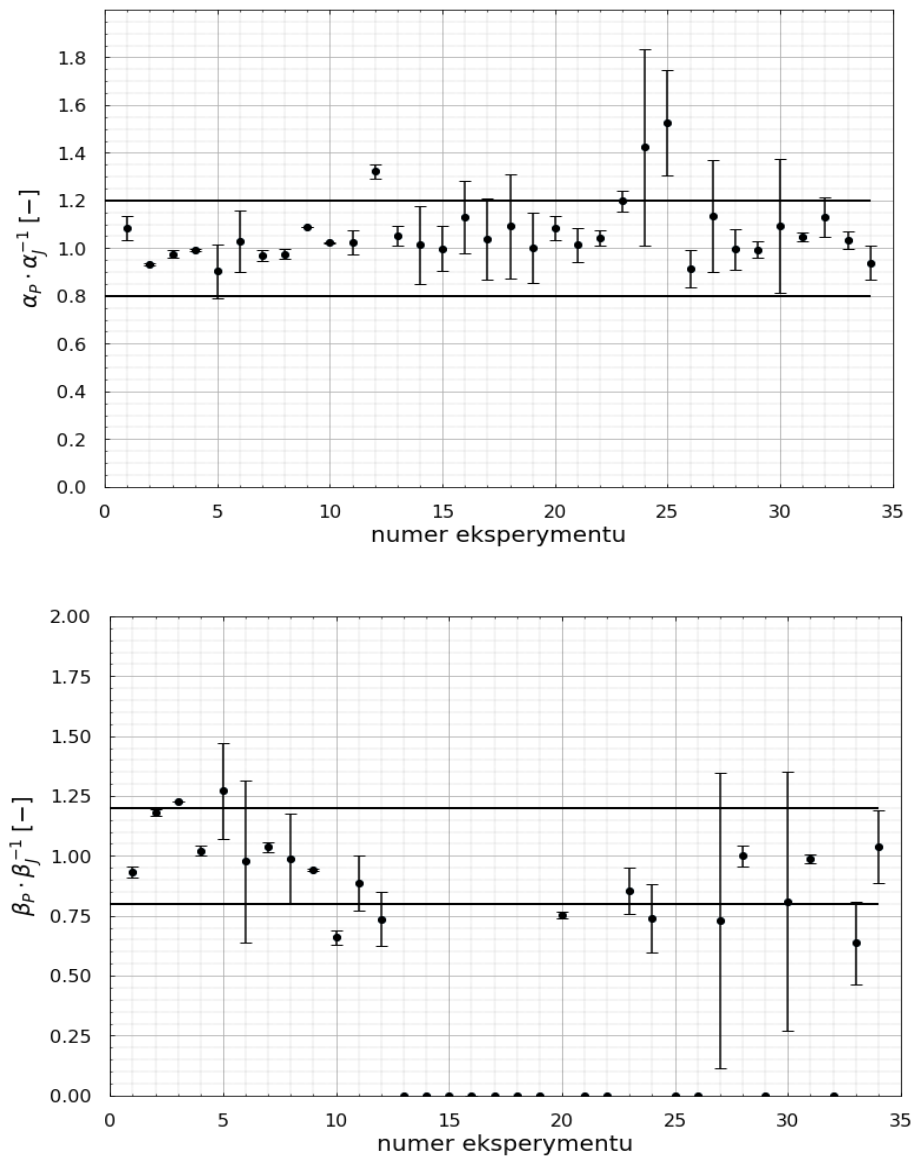
W tabeli 5.3 podano przykładowe wartości parametrów α i β dla linii komórkowej V79-753B, pochodzących z bazy PIDE oraz wyznaczonych w ramach tej pracy (patrz rozdział 5.1). Całość danych znajduje się w tabeli A3 (Załączniki).

Tabela 5.3. Przykładowe parametry modelu liniowo-kwadratowego α i β pochodzące z oryginalnych publikacji, dostępne w bazie PIDE oraz wyznaczone w niniejszej pracy dla linii komórkowej V79-753B. Baza PIDE nie zawiera niepewności parametrów α_P, β_P .

LET [keV $\cdot \mu\text{m}^{-1}$]	Energia [MeV]	Dane literaturowe α_L	Baza danych PIDE α_P	Niniejsza praca α_J	Dane literaturowe β_L	Baza danych PIDE β_P	Niniejsza praca β_J
		α [Gy^{-1}]			β [Gy^{-2}]		
200 kVp RTG		0,129 $\pm 0,012$	0,106	0,119 $\pm 0,017$	0,046 $\pm 0,003$	0,052	0,049 $\pm 0,005$
7,7	5,01	0,289 $\pm 0,023$	0,286	0,291 $\pm 0,025$	0,024 $\pm 0,006$	0,025	0,024 $\pm 0,006$
11,0	3,20	0,372 $\pm 0,032$	0,438	0,381 $\pm 0,027$	0,036 $\pm 0,009$	0,022	0,029 $\pm 0,007$
20,0	1,41	0,469 $\pm 0,029$	0,502	0,503 $\pm 0,028$	0,043 $\pm 0,009$	0,033	0,036 $\pm 0,008$

Wartości parametrów modelu liniowo-kwadratowego, uzyskane w niniejszej pracy, dają wyniki tylko częściowo zbliżone do oryginalnych publikacji. Wartości parametrów α, β , dopasowane według metody podanej w 5.1.1, różnią się od tych z oryginalnych publikacji nawet o więcej niż 20%, co pokazano na rysunku 5.8.

W oryginalnych pracach opis metody dopasowywania parametrów jest na ogół bardzo skrótowy, co nie gwarantuje spójnego podejścia do dopasowania parametrów. Przy analizie mogły również zostać odrzucone punkty odstające, co nie pozwala na ilościową analizę różnic. Różnice te mogą również wynikać z niepewności metody odczytywania danych eksperymentalnych z wykresów. Te wszystkie elementy mogą mieć wpływ na rozkład parametru q , co będzie pokazane w podrozdziale 5.3.3. Na tym etapie pracy zdecydowano, że wszystkie obliczone wartości parametrów, łącznie z wartościami odstającymi powyżej 20%, zostaną użyte do dalszej analizy. W dalszej części pracy zweryfikowana zostanie hipoteza, czy te dane odstające wpływają istotnie na rozkład parametru q .



Rysunek 5.8. Porównanie wartości stosunku parametrów α i β pochodzących z oryginalnych publikacji z wartościami parametrów α_J i β_J , otrzymanych w wyniku dopasowywania w ramach niniejszej pracy. Porównanie wykonano dla danych eksperymentalnych pochodzących z wszystkich eksperymentów analizowanych w pracy Wedenberg.

5.3.2. Wybór wielkości próbki dla metody bootstrap

Wyznaczenie rozkładu parametru q (rozdział 4.4) metodami analitycznymi jest niemożliwe, ze względu na nieliniowość problemu. Dlatego użyto metody resamplingu, wykorzystując próby losowe o dostatecznie dużej liczebności. W wyniku zastosowania metody bootstrap otrzymano próbę losową pochodzącą z rozkładu parametru q . Losowanie przeprowadzono dla liczebności: $10^2 - 10^5$. Statystyka opisowa dla próby losowej zawarta jest w tabeli 5.4. Jako optymalną liczebność próbkowania wybrano $5 \cdot 10^3$, z powodu uzyskania zbieżności podstawowych parametrów opisujących próbę losową: takich, jak: mediana, średnia, odchylenie standardowe, czy też kwantyle 2,5% i 97,5%.

Tabela 5.4. Zestawienie parametrów statystycznych (średnia, odchylenie standardowe, mediana, kwantyle, współczynnik determinacji R^2) dla prób losowych w zależności wielkości tych prób. W dalszej pracy wybrano próbkowanie o wielkości próby $5 \cdot 10^3$.

Wielkość próbki	Średnia	Odchylenie standardowe	Mediana	Kwantyl 0,025	Kwantyl 0,975	R^2	Czas obliczeń [s]
10^2	0,385	0,023	0,387	0,341	0,431	0,89	0,20
$2 \cdot 10^2$	0,385	0,024	0,384	0,336	0,434	0,87	0,24
$5 \cdot 10^2$	0,386	0,023	0,385	0,339	0,437	0,87	0,42
10^3	0,387	0,022	0,388	0,340	0,431	0,87	0,78
$2 \cdot 10^3$	0,387	0,023	0,386	0,341	0,430	0,88	1,61
$5 \cdot 10^3$	0,386	0,024	0,386	0,338	0,432	0,88	3,54
10^4	0,386	0,023	0,385	0,339	0,432	0,87	7,21
$2 \cdot 10^4$	0,386	0,023	0,386	0,339	0,433	0,88	15,34
$5 \cdot 10^4$	0,386	0,023	0,386	0,339	0,432	0,88	34,77
10^5	0,386	0,024	0,386	0,338	0,433	0,88	71,75

Na podstawie wyników zestawionych w tabeli 5.4 wybrano próbkowanie $5 \cdot 10^3$ razy w celu uzyskania odpowiednio małych przedziałów na histogramie, aby łamana częstości była dostatecznie gładka i zbiegała do krzywej ciągłej i różniczkowalnej. Dla tej wielkości próbkowania średnia wartość parametru q zbiega do wartości 0,386, a czas obliczeń jest akceptowalnie krótki.

5.3.3. Wpływ danych odstających na rozkład parametru q

Ze względu na znaczące różnice wartości parametrów α i β dla niektórych krzywych przeżywalności, wynikające ze sposobu dopasowania modelu liniowo-kwadratowego, sprawdzono wpływ tych różnic na rozkład parametru q . W tabeli 5.5 zestawiono kilka podejść analizy danych z eksperymentów radiobiologicznych. Na początek wyznaczono średnią wartość parametru q wraz z odchyleniem standardowym dla wszystkich eksperymentów. Następnie wyznaczono szereg kryteriów, według których odrzucano poszczególne dane eksperymentalne:

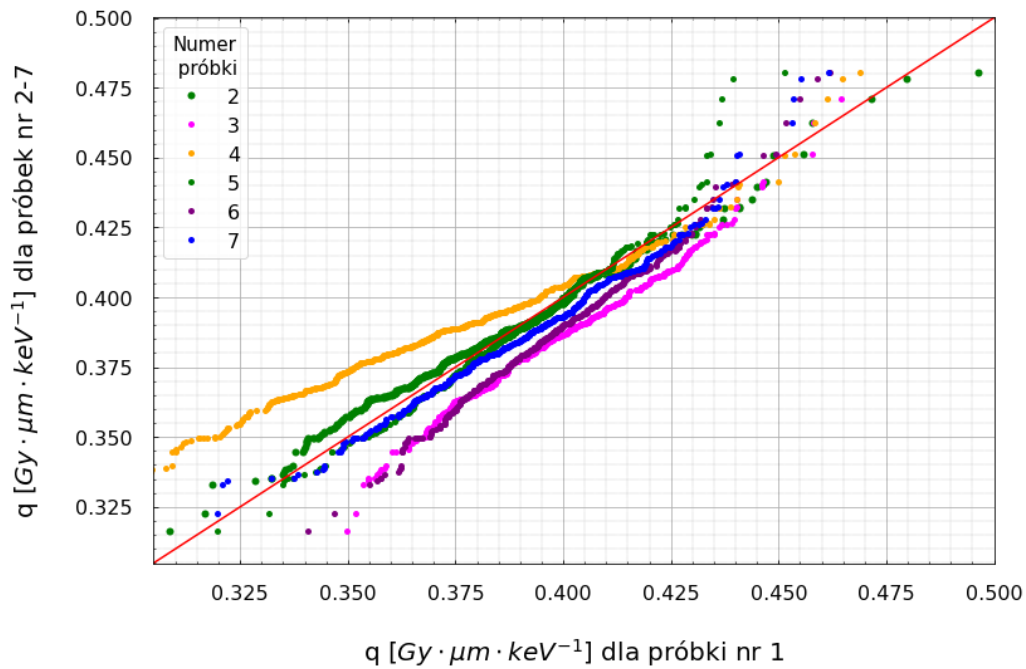
- A – eksperyment z liczbą punktów pomiarowych ≤ 4 ,
 - B – dane, dla których parametr β jest mniejszy od 0,
 - C – wartości parametrów α z publikacji większych o co najmniej 20% od parametrów α dopasowanych w pracy,
 - D – wartości parametrów β z publikacji różniących się więcej niż o 20% od wartości β dopasowanych w niniejszej pracy,
 - E – dane, dla których wykazano ponad dwukrotne różnice w wartości parametru β dopasowanego w pracy i pochodzącego z oryginalnej publikacji
 - F – błąd wyznaczenia przeżywalności $> 50\%$
 - G – dane, dla których α_{ref} była większa od α .
- Porównania dokonano dla próbkowania $5 \cdot 10^3$ wartości parametru q .

Tabela 5.5. Zbiory danych treningowych użytych do wyznaczenia rozkładu parametru q . Porównanie rozkładów parametru q , poprzez postawienie hipotezy statystycznej, że średnie wartości rozkładu nie różnią się statystycznie $H_0: \mu_0 = \mu_1$ i hipotezę alternatywną, że średnie są statystycznie różne $H_A: \mu_0 \neq \mu_1$. Wyjaśnienie znaczenia parametrów A-G znajduje się w powyższym tekście.

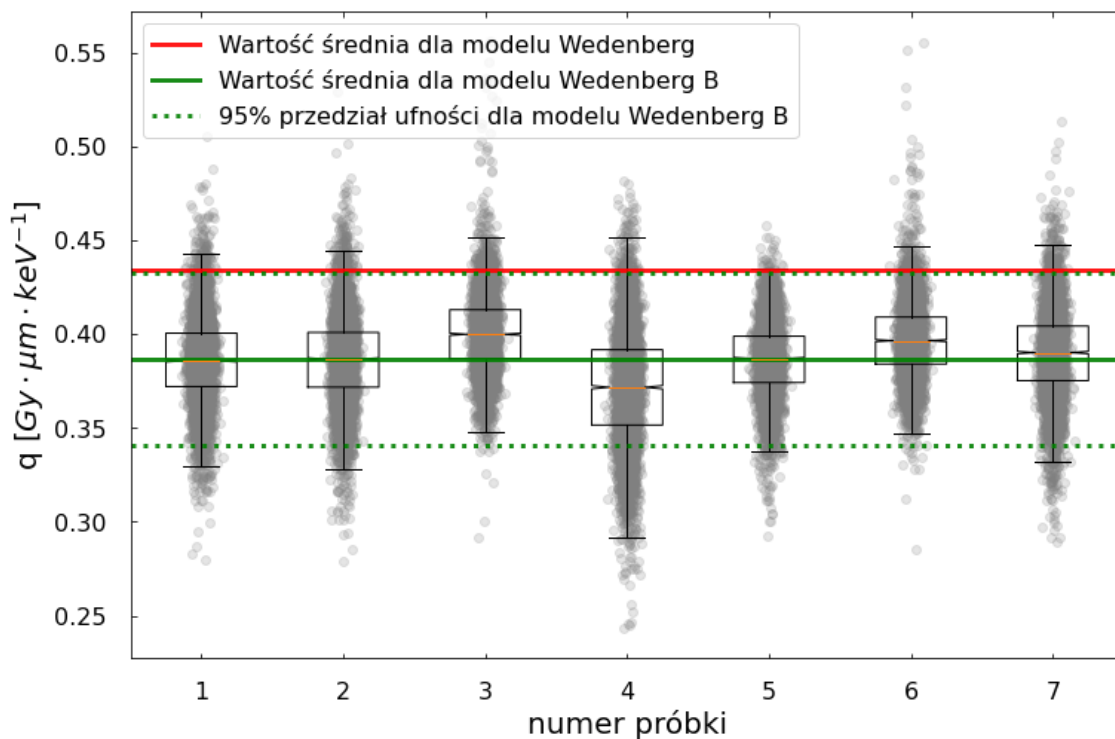
Zbiór danych treningowych	1	2	3	4	5	6	7
Warunki odrzucenia danych eksperymentalnych	-	A, B	A, B, E, F, G	A, B, C, D	A, B, C	A, B, E	A, B, G
Ilość eksperymentów spełniających kryteria	24	24	10	4	20	13	16
Średnia wartość q	0,386	0,386	0,401	0,372	0,386	0,397	0,39
Odchylenie standardowe q	0,024	0,024	0,021	0,031	0,019	0,02	0,024
Mediana q	0,386	0,386	0,4	0,372	0,387	0,396	0,389
R^2	0,87	0,88	0,89	0,91	0,87	0,89	0,85

Dla zbiorów danych treningowych (2-7) obliczono zależność kwantyl-kwantyl (q - q) (Rys. 5.9). Tego typu analiza pozwala stwierdzić, czy zestawy danych pochodzą z populacji o wspólnym rozkładzie. Jeśli te dwa zbiory pochodzą z populacji o tym samym rozkładzie, punkty powinny leżeć w przybliżeniu wzdłuż 45-stopniowej linii odniesienia. Im większe odchylenie od tej linii odniesienia, tym większe prawdopodobieństwo, że oba zestawy danych pochodzą z populacji o różnym rozkładzie.

Próbki porównano przy wykorzystaniu metody oceny 95% przedziału ufności dla różnicy median (Rys. 5.10). Przedział ten mieści się w granicach od -0.02 do 0.03, co stanowi różnicę mniejszą niż jedno odchylenie standardowe. Z racji na niewielkie różnice pomiędzy medianami rozkładów pochodzącymi z 7 prób, które mieszczą się w jednym odchyleniu standardowym, do dalszej analizy wzięto zbiór danych treningowych nr 1 – uwzględniający wszystkie 34 eksperymenty.



Rysunek 5.9. Zależność q - q (kwantyl-kwantyl) - porównywanie rozkładów prawdopodobieństwa parametru q poprzez wykreślanie ich kwantyli względem próbki 1.

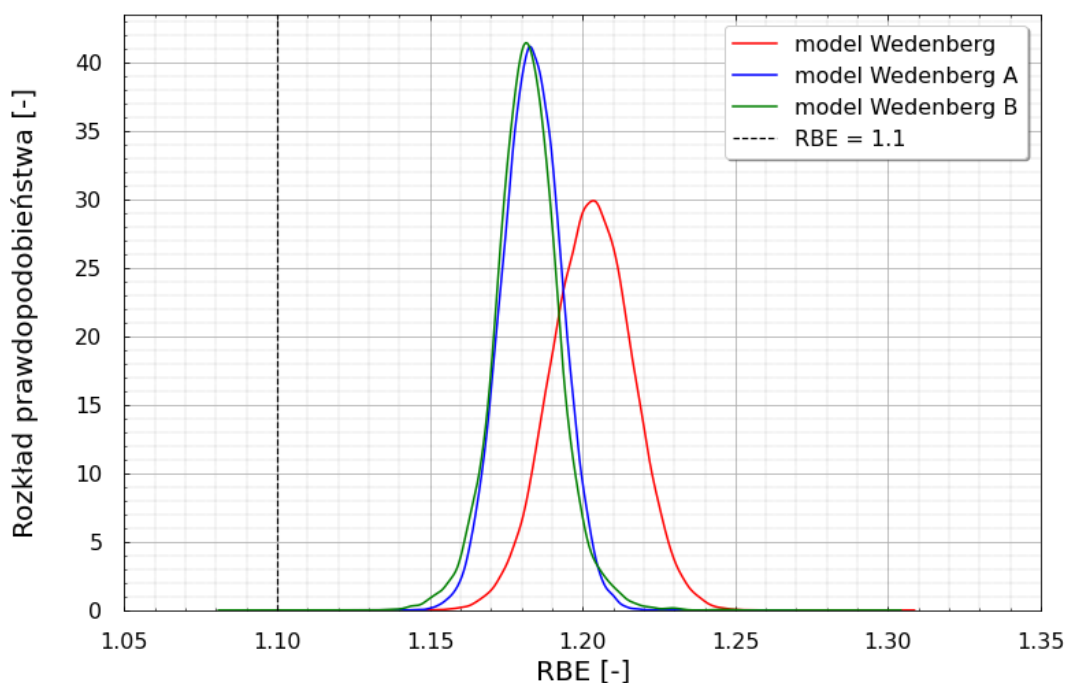


Rysunek 5.10. Rozkłady wartości parametru q dla siedmiu prób opisanych powyżej. Wartości średnie wraz z odchyleniami standardowymi wynosiły odpowiednio $0,434 \pm 0,030$ ($\text{Gy} \cdot \mu\text{m} \cdot \text{keV}^{-1}$) dla modelu Wedenberg i $0,386 \pm 0,023$ ($\text{Gy} \cdot \mu\text{m} \cdot \text{keV}^{-1}$) dla modelu Wedenberg B.

5.3.4. Przeniesienie niepewności q na RBE

Jednym z podejść do analizy zmiennego RBE jest przeniesienie niepewności leżących u podstaw modelowanych wyników na rozkład dawki biologicznej. Techniki statystyczne, takie jak bootstrap i metody Monte-Carlo, są użytecznymi narzędziami w modelowaniu radiobiologicznym zmiennych losowych. Metoda oparta na analizie wrażliwości parametrów α/β została zaproponowana przez Ödén ([Ödén, 2019](#)), gdzie $5 \cdot 10^3$ wartości α/β pobrano z rozkładu logarytmiczno-normalnego i wykorzystano w celu obliczeniach zmiennego RBE w modelu Wedenberg ([Wedenberg et al., 2013](#)) oraz McNamara ([McNamara et al., 2015](#)). W badaniu wzięto pod uwagę również dużą liczbę scenariuszy propagacji błędu pozycjonowania. Próbkę pseudolosową zostały użyte do obliczenia średnich wartości i pasm niepewności dla DVH, LVH i NTCP. W pracy Ödén porównano kilka opcji planu, w tym plan kliniczny ze stałym RBE , ze zmiennym RBE dla dwóch lub trzech wiązek. Między planami porównywano nie tylko średnie wartości DVH, ale także ich niepewności.

W probabilistycznym podejściu do modelu Wedenberg, pojedynczy parametr q zastąpiono rozkładem prawdopodobieństwa. Wykorzystując próbę losową parametru q wyznaczono odpowiednią próbę losową RBE , przy użyciu wzorów 4.3 z pracy Wedenberg. Histogram z próby losowej RBE dla dawki 2 Gy i $LET = 3 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$ jest przedstawiony na rysunku 5.11.



Rysunek 5.11. Histogram próby losowej RBE dla $5 \cdot 10^3$ losowań ($k = 1,2,3,\dots,5 \cdot 10^3$) dla dawki 2 Gy, $LET = 3 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$ (energia = 16,45 MeV) i stosunku $\alpha/\beta = 2$. Wartości średnie RBE wynosiły odpowiednio $1,203 \pm 0,019$ dla modelu Wedenberg, $1,183 \pm 0,014$ dla modelu Wedenberg A i $1,182 \pm 0,015$ dla modelu Wedenberg B.

Różnice średnich wartości RBE , dla modeli Wedenberg i ich modyfikacji są nieznaczne, i wynoszą niecałe 2%. Okazuje się również, że rozrzut wartości RBE , przy uwzględnieniu bardziej realistycznych wartości niepewności q , nie przekracza wartości podanych w modelu Wedenberg. To probabilistyczne podejście do modelu Wedenberg zostało następnie wykorzystane do obliczenia głębokościowego rozkładu RBE , w tym wartości średnich i przedziałów ufności.

5.4. Podsumowanie

Modele są przybliżonym opisem rzeczywistości, a ich przewidywania obarczone niepewnością. Zarówno dane wejściowe, takie jak dawka pochłonięta i LET , jak i wynikające z modelu wartości RBE i dawki biologicznej, są obarczone niepewnościami. Organizmy żywe są systemami złożonymi, z indywidualną heterogenicznością, interakcjami i współzmiennymi środowiskowymi, a modele radiobiologiczne mogą w najlepszym razie kwantyfikować niektóre ich parametry. Jednak niepewność wyników to nie tylko ograniczenia dokładności modelu, ale także niepewności jego parametrów, które są obliczane na podstawie ograniczonych danych empirycznych.

W niniejszej pracy do oceny modelu RBE wykorzystano dane *in vitro*, gdyż dane *in vivo* dla tkanki ludzkiej są obecnie zbyt skąpe na potrzeby budowy takich modeli. W tej sytuacji dane *in vitro* można jednak wykorzystać do oszacowania potencjalnych skutków względnych, choć nie wartości bezwzględnych. Pomimo dostępności parametrów α i β w bazie PIDE nie wykorzystano ich bezpośrednio do analizy, ponieważ nie uwzględniały one w sposób jednolity niepewności dopasowania obu parametrów. Zaletą podejścia zaproponowanego w tej pracy jest samodzielna analiza oryginalnych krzywych przeżywalności, pozwalająca na ujednoczenie podejścia do analizy niepewności. W tym celu do zebranych krzywych przeżywalności dopasowano model liniowo-kwadratowy metodą Levenberga – Marquardta, otrzymując średnie wartości parametrów α i β wraz z ich odchyleniami standardowymi oraz kowariancję. Zaproponowano poszerzony model RBE , który pozwala na wyliczenie RBE , zależnego od dawki, LET i stosunku $(\alpha/\beta)_{ref}$ promieniowania referencyjnego wraz z niepewnościami ich wyznaczenia.

Modyfikacja modelu Wedenberg polegała m.in. na zastąpieniu stałej wartości parametru q , rozkładem wartości tego parametru. Jedynym parametrem charakteryzującym oddziaływanie wiązki protonów był LET_d . Chociaż potrzeba więcej dowodów eksperymentalnych, aby potwierdzić przewidywania modeli radiobiologicznych i ich parametrów wejściowych, stały trend sugeruje, że zależności RBE od dawki, LET i $(\alpha/\beta)_{ref}$ powinny być uwzględnione w systemach planowania leczenia ([McNamara et al., 2015](#)). W szczególności, wyniki tego rozdziału sugerują, że modele oparte na formalizmie liniowo-kwadratowym i LET_d mogą wystarczyć do odtworzenia ważnych zależności RBE w planach leczenia. Celem takiego podejścia byłoby zmniejszenie toksyczności radioterapii protonowej w tkankach i narządach sąsiadujących z obszarem tarczowym.

6. Propagacja rozkładu q na niepewność wyznaczenia dawki biologicznej w poszerzonym pik Bragga w fantomie wodnym.

Celem tego rozdziału jest ilościowe określenie niepewności RBE i dawki biologicznej w przypadku najprostszej konfiguracji wiązki terapeutycznej tzn. przy napromienianiu fantomu wodnego wiązką protonów, tworzącym obszar jednorodnej dawki tzw. rozszerzony pik Bragga. Bardziej złożone pola promieniowania, dla przykładowego planu leczenia, będą analizowane w rozdziale 7.

6.1. Metoda

Na potrzeby testów modelu przeprowadzono symulację w najprostszej możliwie geometrii tak, aby ograniczyć ilość czynników wpływających na niepewność planowanej dawki biologicznej. Przygotowano plan leczenia z jednorodnym rozkładem dawki w fantomie wodnym o wymiarach 10 mm x 10 mm x 150 mm. Rozkład dawki promieniowania oraz liniowego przekazu energii wyznaczono za pomocą symulacji transportu promieniowania metodą Monte-Carlo. Na potrzeby analizy propagacji błędów w modelu Wedenberg B ograniczono się do jednowymiarowego przekroju wzdłuż osi wiązki.

6.1.1. Obliczenia transportu programem SHIELD-HIT12A

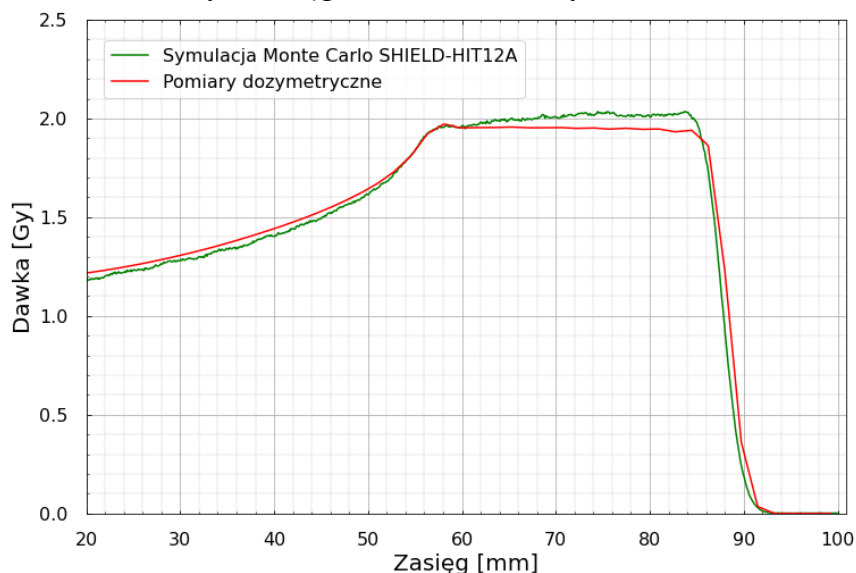
Do obliczenia rozkładu głębokościowego dawki fizycznej w fantomie wodnym wykorzystano kod Monte Carlo transportu promieniowania SHIELD-HIT12A Carlo ([Dementyev et al., 1999](#)), ([Gudowska et al., 2004](#)) ([Sobolevsky, 2001](#)). Kod ten symuluje oddziaływania hadronów i jąder atomowych o dowolnych ładunkach i liczbach masowych (Z , A) w zakresie energii w zakresie energii od 1 TeV/u do 1 MeV/u lub do energii termicznych w przypadku neutronów. SHIELDHIT-12A jest używany do rozwiązywania tego samego typu problemów, co inne znane kody Monte Carlo takie jak FLUKA, GEANT4 czy MCNPX, TOPAS. Reakcje jądrowe w SHIELD są symulowane przy użyciu tak zwanych rosyjskich modeli jądrowych (MSDM) ([Toneev et al., 1983](#)), ([Koptelov et al., 2012](#)), ([Botvina et al., 1987](#)), w których opisane są wszystkie etapy oddziaływań nieelastycznych hadron-jądro i jądro-jądro.

Obliczenia przeprowadzono dla parametrów pojedynczego pola napromieniania, użytego w Centrum Cyklotronowym Bronowice IFJ PAN w eksperymencie radiobiologicznym i opisanym w pracy Sorensen et al. ([Sørensen et al., 2017](#)).

W systemie planowania leczenia Eclipse przygotowano plan w fantomie wodnym o wymiarach 42,8 cm x 17,7 cm x 32,4 cm, otrzymując poszerzony pik Bragga o modulacji 3 cm, gdzie środek SOBP znajdował się na głębokości 7 cm w fantomie. Dawka dostarczona do środka SOBP wynosiła 31,25 Gy. Dane zawierające informacje o zdolności hamowania protonów w wodzie dla energii od 1 do 500 MeV w postaci plików PLD¹ pochodzące również z Eclipse, zostały przekonwertowane do odpowiedniego formatu, wymaganego przez SHIELDHIT-12A ([PLD-Files](#)).

W obliczeniach Monte Carlo rozkładu głębokościowego dawki w fantomie wodnym, zbadano 200 000 historii protonów o energii 86,5-108,6 MeV, uwzględniając wielokrotne rozpraszanie wtórnych elektronów i innych cząstek naładowanych. Dawka liczona była jako energia zdeponowana w każdym wokselu, podzielona przez masę woksela. Do obliczeń włączono wielokrotne rozpraszanie kulombowskie wykorzystując model Moliera, reakcje jądrowe oraz fluktuacje strat energii jonizacji zgodnie z rozkładem Vavilova. Straty jonizacyjne naładowanych hadronów i fragmentów jądrowych liczone były z wykorzystaniem równań Bethego-Blocha i Lindharda-Scharffa. Charakterystyki poszczególnych materiałów (Tabela A.4 dokumentacja Shieldhit), zawierające informacje o zdolności hamowania, pochodzą z tablic ICRU 73 ([ICRU73, 2005](#)) i są automatycznie ładowane z zewnętrznego pliku przez SHIELD-HIT12A.

Obliczony rozkład głębokościowy dawki zgadza się z profilem głębokościowym dawki, zmierzonym z użyciem komory jonizacyjnej Markusa, z dokładnością do 2,5% ([Sørensen et al., 2017](#)), a ze zmierzonym zasięgiem do 0,4 mm (Rys. 6.1).



Rysunek 6.1. Profil głębokościowy dawki w fantomie wodnym: czerwona linia - dawka zmierzona komorą jonizacyjną Markusa, zielona linia - symulacja przy użyciu kodu transportu cząstek Monte Carlo SHIELD-HIT12A.

¹ pliki PLD (PBS Layers Definition), format specyficzny dla IBA, który umożliwia dostarczanie informacji o SOBP, w postaci monoenergetycznych wiązek ołówkowych

6.1.2. Rozkład LET_d w fantomie wodnym (SOBP)

Dawkę pochodzącą od wszystkich cząstek i LET_d tylko od protonów zliczano w siatce kartezyjskiej o wymiarach 10 mm x 10 mm x 150 mm (x, y, z), z rozdzielczością równą 1 mm wzdłuż osi 'z'. Liniowy przekaz energii uśredniony po dawce, LET_d , obliczany był ze wzoru:

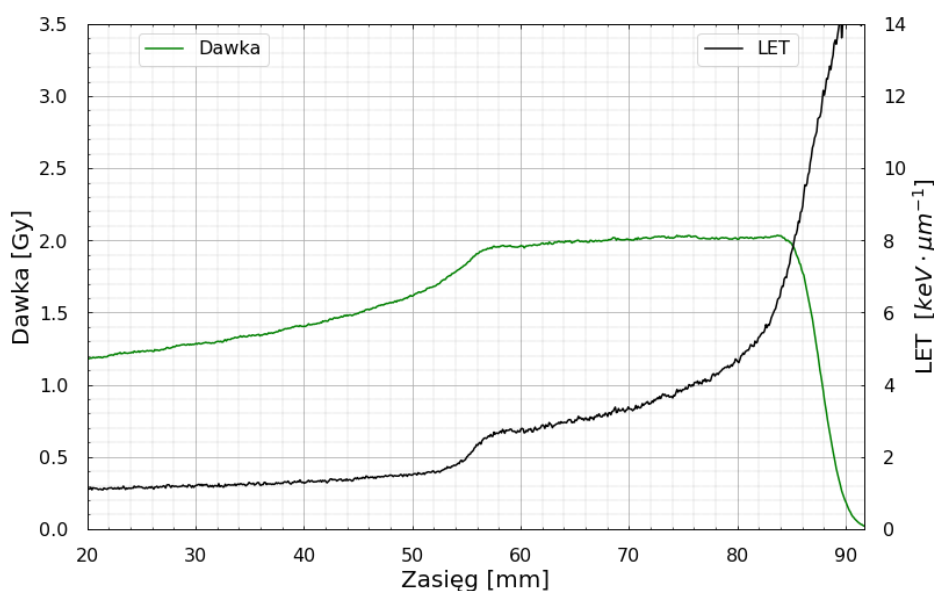
$$LET_d = \frac{\sum_i D_i(E, Z) \frac{dE}{dx}(E, Z)_i}{\sum_i D_i(E, Z)} \quad (6.1)$$

gdzie:

Z – ładunek,

$D_i(E, Z)$ – dawka w wokselu

Rozkład wartości LET został obliczony ([Cortés-Giraldo et al., 2015](#)) tylko dla protonów pierwotnych oraz wtórnych, z wykluczeniem jąder odrzutu i innych cząstek wtórnych o $Z > 1$ ([Grassberger et al., 2011](#)). Otrzymane profile głębokościowe dawki fizycznej, D i Liniowego Przekazu Energii, LET_d stanowią podstawę dla modelowania zmiennej dawki biologicznej, D_{RBE} w dalszej części pracy.



Rysunek 6.2. Profil głębokościowy dawki fizycznej i LET_d pochodzące z symulacji przy użyciu kodu transportu cząstek Monte Carlo SHIELD-HIT12A.

Symulowany SOBP ma średni $LET_d \sim 3.7 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$ w obszarze plateau. LET_d w środku obszaru plateau SOBP wynosi ok. $\sim 3.3 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$, a wartość w całym obszarze plateau waha się od $\sim 2 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$ do $7.6 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$.

6.2. Wyniki

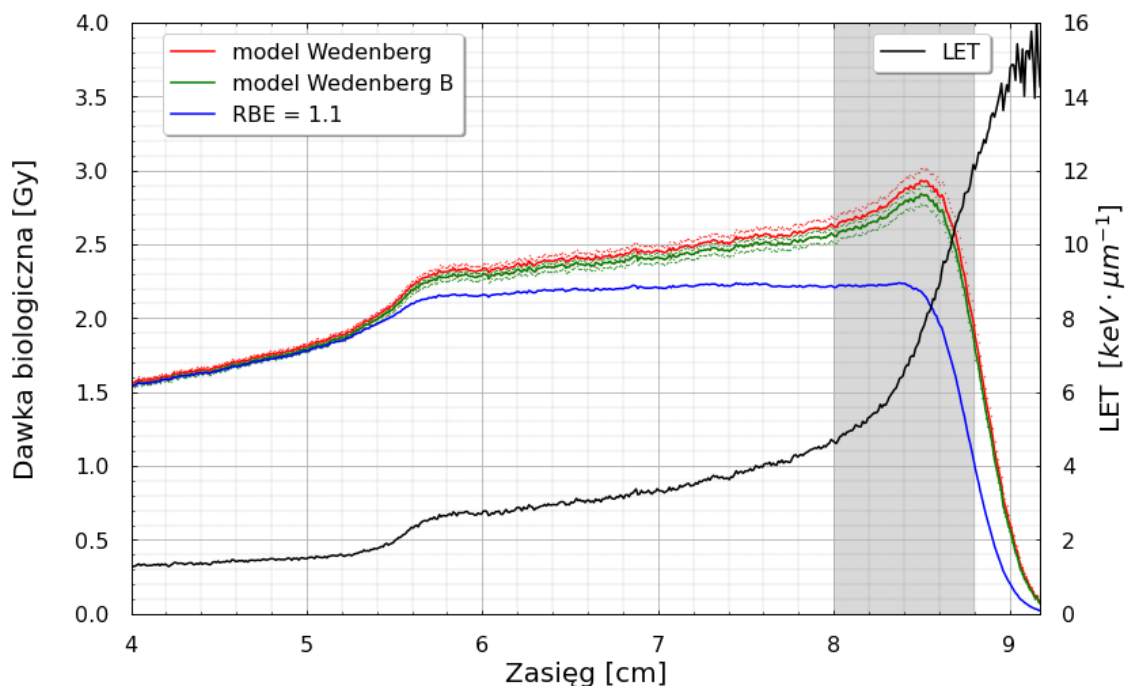
W niniejszej pracy porównywane są przewidywania modelu radiobiologicznego Wedenberg dla dwóch wartości parametrów charakteryzujących tkanki: przy niskich wartościach $(\alpha/\beta)_{ref} = 2$ Gy dla późno reagujących tkanek) oraz dla wcześnie reagujących tkanek zdrowych oraz najczęstszych nowotworów dla $(\alpha/\beta)_{ref} = 10$ Gy). W rozszerzonym modelu Wedenberg zastosowano rozkład parametru q , jak pokazano w rozdziale 5.

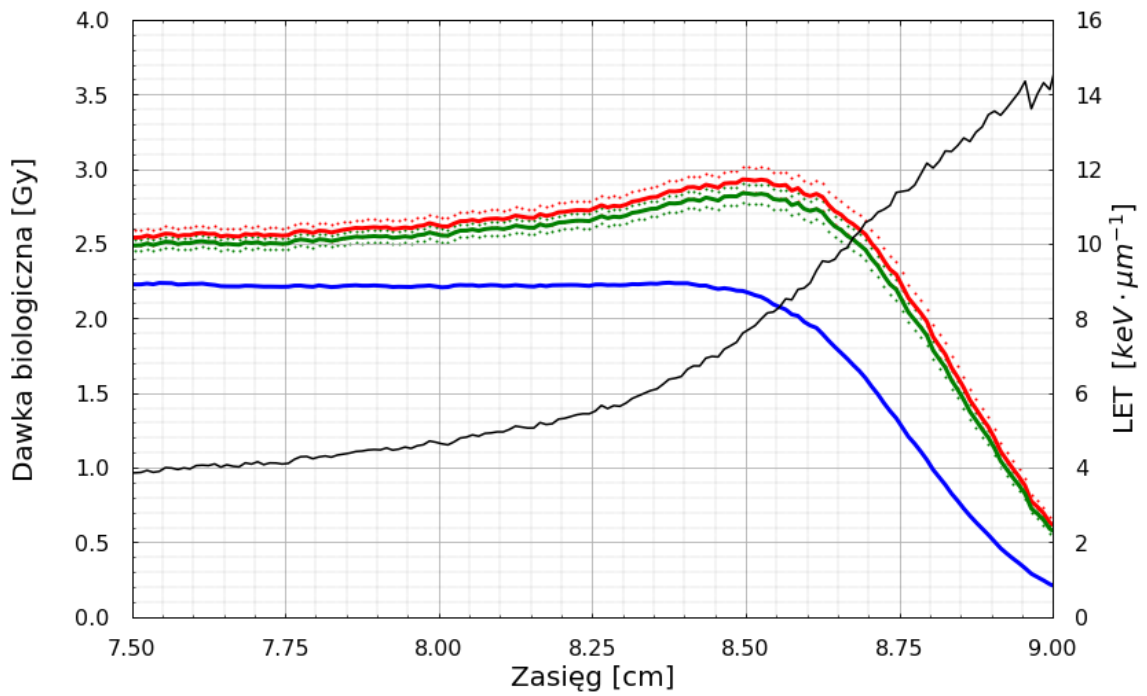
Bezpośrednie porównanie modelu Wedenberg z poszerzonym modelem Wedenberg B pozwala na ocenę zmienności RBE i wpływu wyboru modelu, ujawniając również pewne wspólne trendy w przewidywaniach zmiennych schematów RBE w porównaniu z obecnymi przybliżenie stałej (równiej 1,1).

6.2.1. Głębokościowy rozkład dawki w SOBP

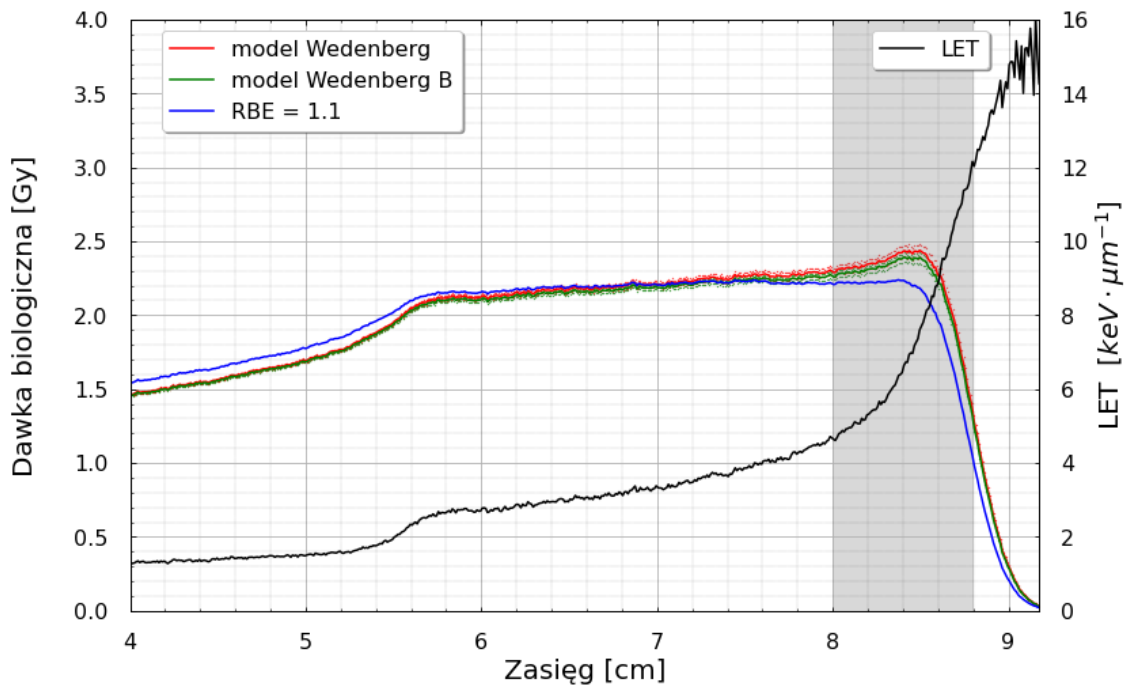
Poniżej przedstawione zostały wyniki obliczeń głębokościowego rozkładu dawki biologicznej, wykonanych z wykorzystaniem omawianych wyżej modeli dla $(\alpha/\beta)_{ref} = 2$ Gy i $(\alpha/\beta)_{ref} = 10$ Gy.

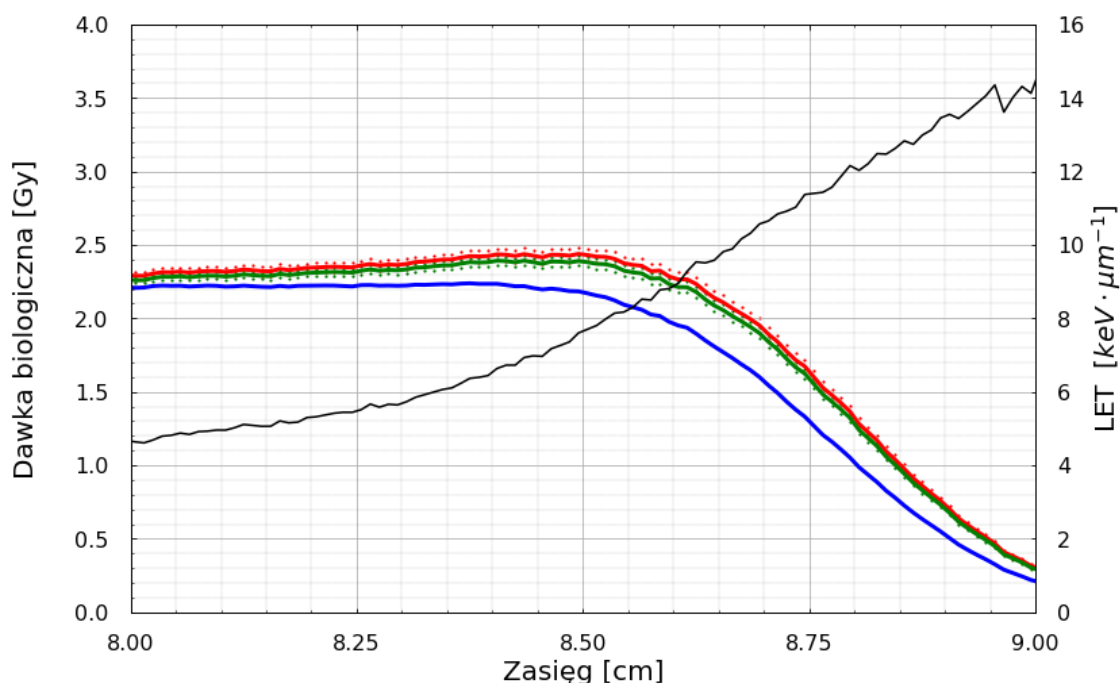
a) $(\alpha/\beta)_{ref} = 2$ Gy





b) $(\alpha/\beta)_{ref} = 10 \text{ Gy}$





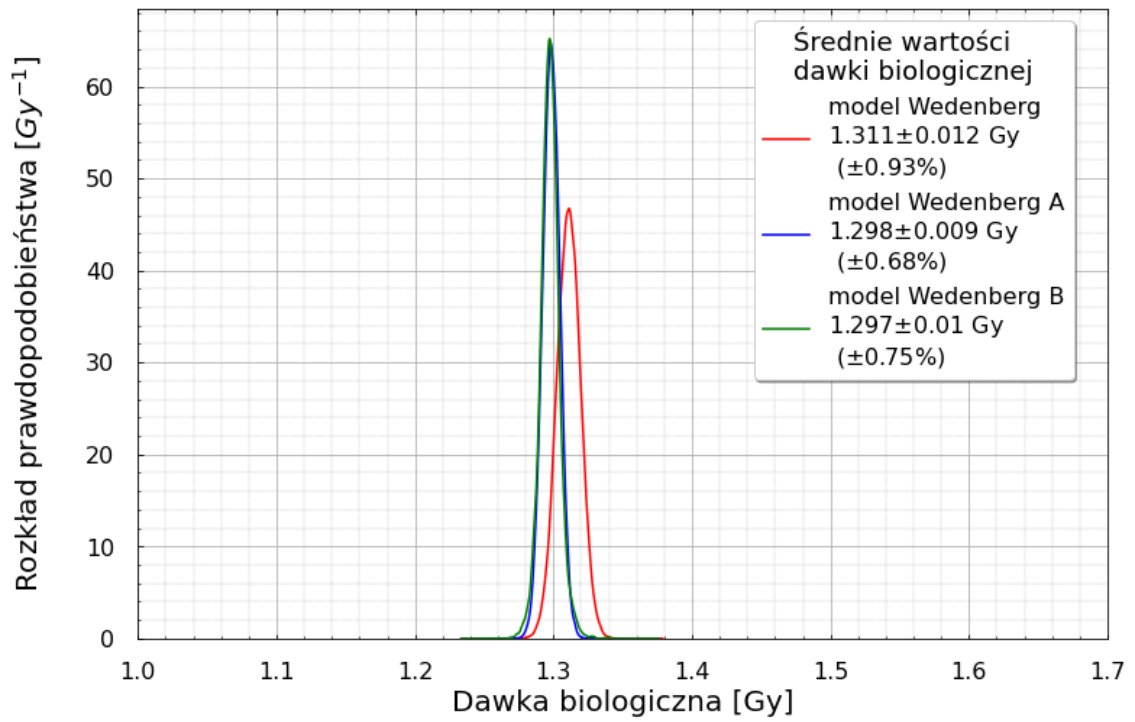
Rysunek 6.3. Profile głębokościowe dawki fizycznej i biologicznej [Gy] a) dla stosunku $(\alpha/\beta)_{ref} = 2$ Gy, b) $(\alpha/\beta)_{ref} = 10$ Gy. Zielona linia – dawka biologiczna dla poszerzonego modelu Wedenberg B (wartość średnia), przerywana linia zielona – 85% przedział ufności dla poszerzonego modelu Wedenberg B, czerwona linia – dawka biologiczna z oryginalnego modelu Wedenberg, przerywana linia czerwona – 85% przedział ufności dla modelu Wedenberg, niebieska linia przerywana – dawka fizyczna pomnożona przez stałe $RBE = 1,1$, czarne kropki – LET_d [$keV \cdot \mu m^{-1}$] w SOBP.

Zgodnie z przewidywaniami obu modeli obliczona wartość RBE rośnie wraz ze wzrostem LET_d i spada ze wzrostem $(\alpha/\beta)_{ref}$. Bezwzględne wartości RBE obliczone z wykorzystaniem modelu Wedenberg i jego poszerzonej wersji są zbliżone, gdyż bazują praktycznie na tym samym zestawie danych radiobiologicznych.

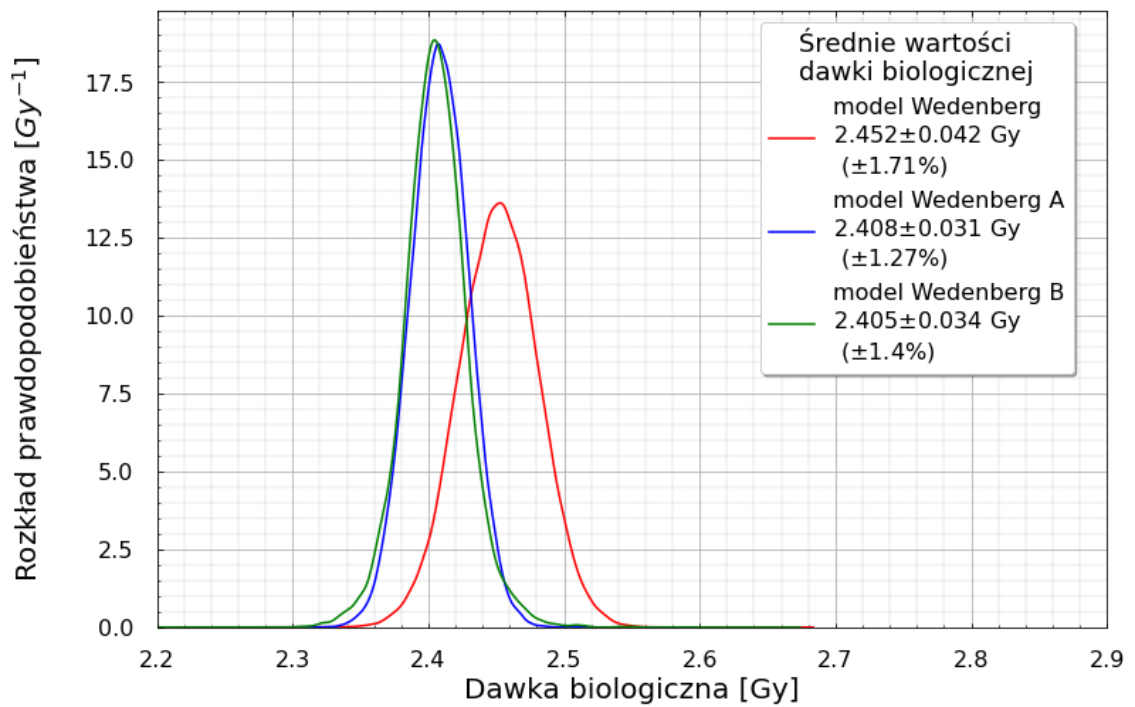
6.2.2. Niepewności dawki biologicznej w SOBP

W poprzednim podrozdziale SOBP wyróżniono trzy głębokości, dla których obliczono rozkłady prawdopodobieństwa dawki biologicznej: w obszarze wejściowym (2,005 cm), w środku SOBP (7,005 cm) oraz na dystalnym końcu SOBP, w miejscu odpowiadającym zasięgowi R_{80} (8,665 cm). Wyniki obliczeń dla rozważanych modeli, wykonanych przy $(\alpha/\beta)_{ref} = 2$ Gy i dla przedziału ufności 85%, przedstawiono na rysunkach 6.4 a-c.

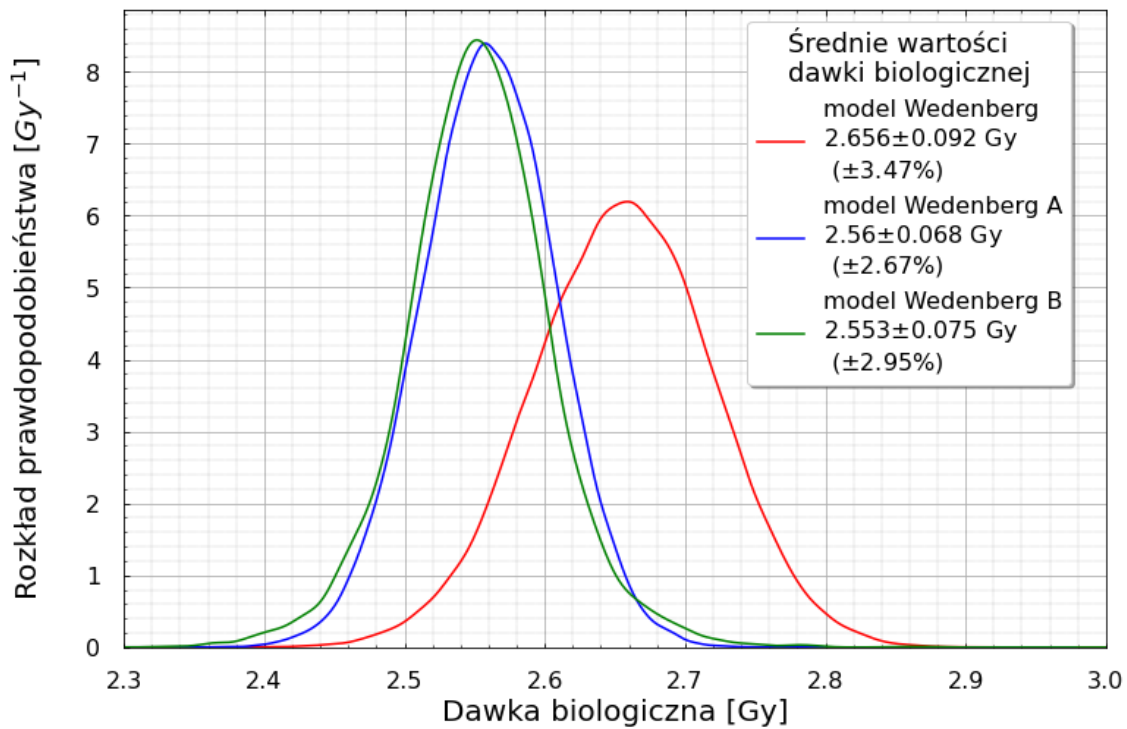
a) Obszar wejściowy



b) Środek SOBP



c) Dystalna część SOBP



Rysunek 6.4. Rozkład dawki biologicznej [Gy] dla 85% przedziału ufności i $(\alpha/\beta)_{ref} = 2$ Gy, na głębokości a) 2,005 cm, b) 7,005 cm - w środku SOBP i c) 8,665 cm - w dystalnej części SOBP fantomu wodnego. Zielona linia - rozkład dawki biologicznej dla poszerzonego modelu Wedenberg B, niebieska - dla poszerzonego modelu Wedenberg A, czerwona dla oryginalnego modelu Wedenberg.

Wartości średnie poszerzonego modelu Wedenberg A i poszerzonego modelu Wedenberg B różnią się od siebie średnio o 2% w całym obszarze SOBP i o niecałe 0,5% w środku SOBP. Schemat wyznaczenia poszerzonego modelu Wedenberg B uwzględnia niepewności parametrów α , β modelu liniowo-kwadratowego. Dlatego też do dalszych rozważań i do analizy planu leczenia pacjenta, wzięto pod uwagę model B.

6.2.3. Zależność niepewności dawki biologicznej od rodzaju napromienianej tkanki

W niniejszej pracy rozpatrywano dwa przypadki wartości $(\alpha/\beta)_{ref}$. Dla komórek późno reagujących dla $(\alpha/\beta)_{ref} = 2$ Gy (Rys. 6.3a) na dystalnej krawędzi, oba modele przewidują wartości dawki biologicznej większe o ok. 31-34% od dawki biologicznej przy stałej wartości $RBE = 1,1$ i o około 11-13% wyższe średnie wartości w SOBP. W tabeli 6.1 przedstawiono wartości średnich dawek biologicznych w środku SOBP i w jego dystalnej części, dla modeli Wedenberg, Wedenberg B oraz stałego $RBE = 1,1$.

Tabela 6.1. Wartości średnich dawek biologicznych w SOBP dla trzech modeli rozpatrywanych w dalszej części pracy: Wedenberg, Wedenberg B oraz stałego $RBE = 1,1$.

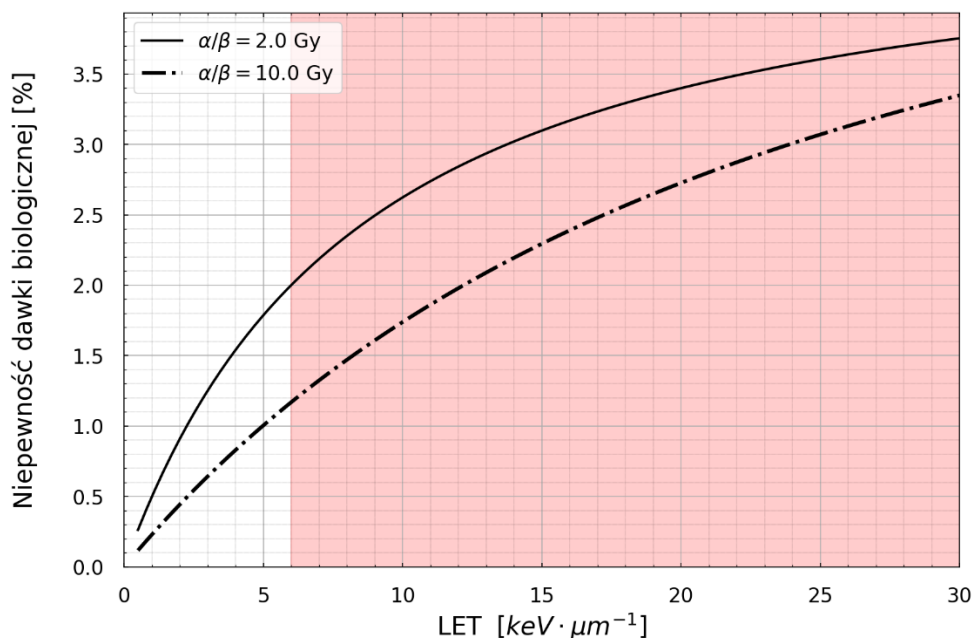
	średnia dawka w SOBP [Gy]		dawka w części dystalnej [Gy]	
	komórki radiooporne, późno reagujące	komórki wrażliwe, wczesno reagujące	komórki radiooporne, późno reagujące	komórki wrażliwe, wczesno reagujące
model Wedenberg	2,48±0,05 (±1,8%)	2,22±0,02 (±1,0%)	2,65±0,09 (±3,4%)	2,07±0,05 (±2,3%)
poszerzony model Wedenberg B	2,43±0,04 (±1,4%)	2,19±0,02 (±0,77%)	2,56±0,07 (±2,83%)	2,02±0,04 (±1,83%)
model stałego $RBE = 1,1$	2,19		1,73	

Przy wartości $(\alpha/\beta)_{ref} = 10$ Gy dla komórek wczesno reagujących (Rys. 6.3b), poszerzony wartości RBE obliczone modelami Wedenberg i Wedenberg B zgadzają się ze sobą w granicach ~1,1–2,6% (odpowiednio w SOBP i w części dystalnej). Na dystalnej krawędzi oba modele przewidują wartości dawki biologicznej większej w granicach ~14-16% niż dawki biologicznej dla modelu stałego $RBE = 1,1$.

Dla $(\alpha/\beta)_{ref} = 2$ Gy poszerzony model Wedenberg B (Rys. 6.4) przewiduje wartość dawki biologicznej o około ~1% wyższą niż dla modelu Wedenberg w obszarze plateau, ~2% wyższą w SOBP i ~4% wyższą w dystalnej części wiązki. Różnice te wykraczają poza 85% przedział ufności wyznaczony dla tych dwóch modeli (model Wedenberg i model Wedenberg B). Mimo, że wynik ten jest statystycznie istotny, to z punktu widzenia radiobiologii, różnica ta jest pomijalnie mała.

6.2.4. Zależność niepewności RBE od LET

Wykorzystując zaproponowany model zależności RBE od LET , przy uwzględnieniu rozkładu q , wyznaczonego w rozdziale 5 oraz $D = 2$ Gy wyliczono RBE w funkcji LET_d dla $(\alpha/\beta)_{ref} = 2$ Gy oraz $(\alpha/\beta)_{ref} = 10$ Gy (Rys. 6.5) Charakter poniższego przebiegu zależy od konstrukcji modelu i został przeanalizowany w Rozdziale 6.5.



Rysunek 6.5. Zależność niepewności D_{RBE} od wartości LET . Na wykresie przedstawiono zależność dla dwóch wartości parametru $(\alpha/\beta)_{ref} = 2$ Gy i 10 Gy. Czerwony obszar wyznacza zakres wartości LET , na bazie których został zbudowany model Wedenberg.

6.3. Dyskusja

6.3.1. Porównanie modeli

Średnie dawki dla modelu Wedenberg i poszerzonego modelu Wedenberg B zgdzają się ze sobą z dokładnością do 4% (0,10 Gy) w dystalnej części SOBP oraz ~2% (0,05 Gy) w SOBP dla $(\alpha/\beta)_{ref} = 2$ Gy. Jest to wynikiem tego, że oba modele bazują na tych samych danych radiobiologicznych, a różnice wynikają z indywidualnego dopasowania parametrów α , β i przeniesienia niepewności tych parametrów na wartości RBE poprzez współczynnik q . Warto dodać, że różnice między modelem stałego RBE , a zmiennym RBE wyliczonym przy użyciu innych modeli np. McNamara ([McNamara et al., 2015](#)) i Carabe, są porównywalne. Przykładowo dla $(\alpha/\beta)_{ref} = 2$ Gy, $LET = 3$ keV·μm⁻¹, $D = 2$ Gy modele te prognozują dawkę biologiczną większą od dawki biologicznej dla stałego RBE w dystalnej części o około 28% dla modelu McNamara i 37% dla modelu Carabe.

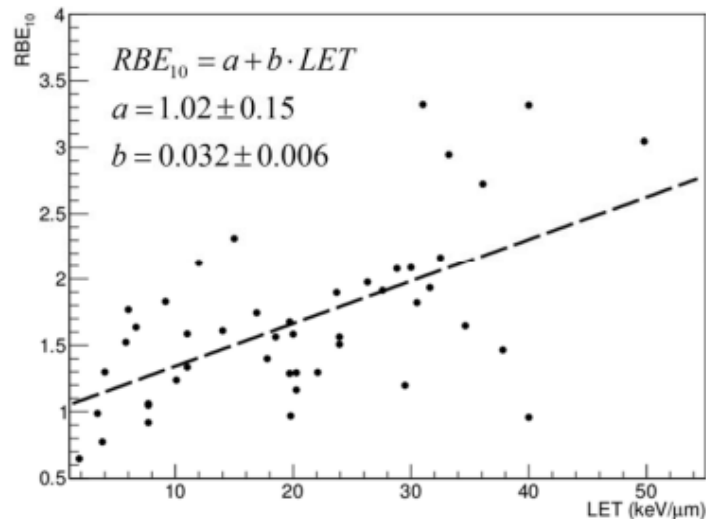
6.3.2. Przeniesienie niepewności parametrów modelu LQ na niepewność RBE

Niepewności parametrów poszczególnych krzywych przeżywalności nie przenoszą się bezpośrednio na wartości RBE . Niepewności parametrów α i β modelu LQ wyznaczone z krzywych przeżywalności (rozdział 4.2.) w niektórych przypadkach sięgają nawet 40%-60%.

Na podstawie 24 krzywych przeżywalności (średnich wartości α i β wraz z niepewnościami), metodą regresji liniowej wyznaczono parametr q , dla którego niepewności RBE otrzymane z użyciem metody bootstrap (rozdział 5.2.2) mieszczą się w granicach ~5%-7%.

Mechanizm propagacji błędu z przykładowego parametru b na RBE , można przedstawić w uproszczony sposób jako propagację błędu w równaniu (6.2). Tommasino w swojej pracy (Tommasino et al., 2015) pokazał rosnącą zależność RBE_{10} od LET , dopasowując prosty model

$$RBE_{10}(LET) = a + b \cdot LET \quad (6.2)$$



Rysunek 6.6. Zależność wartości RBE dla 10% przeżycia od LET (Tommasino et al., 2015).

Dopasowanie prostej regresji pozwoliło na wyznaczenie uniwersalnego wzoru zależności RBE od LET niezależnego od rodzaju komórek $(\alpha/\beta)_{ref}$. Równanie to posiada dwa parametry: parametr a oraz parametr b . Zasadnicza różnica z modelem Wedenberg, polega na tym, że w równaniu 6.2 wartość parametru a obarczona jest niepewnością (15%).

W modelu Wedenberg wartość parametru a jest stała równa 1, co milcząco zakłada brak niepewności tego parametru. Niepewność modelu zależy zatem tylko od członu zależnego od LET_d . Pokazuje to, że konstrukcja modelu Wedenberg uwzględnia niepewności wynikłe tylko z różnej gęstości jonizacji wiązek protonowych i fotonowych, nie bierze natomiast pod uwagę innych składowych niepewności radiobiologicznych. Dla przykładowej wartości $b = 0,03$ z błędem 10% (czyli 0,003), dla niskiej wartości LET równej $0,5 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$

$$RBE(0,5 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}) = 1 + (0,3 \pm 0,003) \cdot 0,5 = 1,015 \pm 0,0015$$

uzyskujemy niepewność równą $\frac{0,0015}{1,015} = 0,15\%$.

Dla wysokiej wartości LET

$$RBE(30 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}) = 1 + (0,03 \pm 0,003) \cdot 30 = 1,9 \pm 0,09$$

uzyskana niepewność wynosi $\frac{0,09}{1,9} = 4,7\%$.

Przy tym formalizmie niepewność czynnika zawierającego niepewności biologiczne, wpływa na wzrost niepewności *RBE* (dawki biologicznej) dla wyższych wartości *LET*. W części dystalnej SOBP, dla niskich energii protonów, LET_d są najwyższe ($6 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$ do $30 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$), choć tylko niewielki procent energii jest przekazywana z tak wysokimi wartościami *LET*. Dlatego dla wysokich wartości LET_d błędy wyznaczenie *RBE* (dawki biologicznej) są odpowiednio wysokie i sięgają 4%. Dla rozważanego w tym rozdziale SOBP średnie LET_d wynosi $3,7 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$, co prowadzi do niższych niepewności w granicach 1%-2%, co przedstawiono na rysunku 6.5.

6.3.3. Niepewności w radioterapii protonowej

Wzrost *RBE* wraz z głębokością w fantomie wodnym przekłada się na przesunięcie dystalnej krawędzi SOBP na większą głębokość (Rys. 6.3). Przesunięcie to zależy od zasięgu wiązki (LET_d) i od rodzaju tkanki, ponieważ *RBE* zmienia się w funkcji $(\alpha/\beta)_{ref}$. Ze względu na wzrost dawki i jej niepewność na krawędzi dystalnej SOBP, kliniczne plany leczenia budowane są w taki sposób, aby unikać kierowania dystalnej części wiązki w kierunku narządów krytycznych ([Robertson et al., 1975](#)), ([Paganetti et al., 2000](#)).

Wyznaczanie zdolności hamowania protonów na podstawie tomografii komputerowej (CT) jest źródłem systematycznych niepewności zasięgu rzędu $\pm 3,5\%$ ([Taasti et al., 2018](#)), które mogą przekraczać 10 mm w przypadku guzów głęboko położonych. Gradienty dawki i LET_d , które pojawiają się na końcu zasięgu wiązki, są dominującym źródłem niepewności dla rzeczywistej dawki protonów i rozkładu LET_d . Oprócz niepewności zasięgu 3,5%, w planowaniu leczenia stosuje się także margines niepewności pozycjonowania 2 mm ([Fredriksson et al., 2011](#)).

Przy takich kryteriach, dla najprostszego przypadku fantomu wodnego i pojedynczej wiązki równoległej o energii maksymalnej 105 MeV i maksymalnym zasięgu w wodzie 87,9 mm, margines powinien wynosić około 3,1 mm. W przypadku wyznaczenia dawki biologicznej w SOBP z użyciem stałej wartości *RBE*, otrzymano zasięg, rozumiany jako R_{80} , wynoszący 86,7 mm. Uwzględniając zmienne *RBE* oraz niepewności radiobiologiczne, zasięg protonów poszerzonego modelu Wedenberg B wzrósł do 87,9 mm, co daje różnicę 1,2 mm, czyli około $\sim 1,4\%$. Z kolei pomiędzy poszerzonym modelem Wedenberg B a modelem Wedenberg zasięg nie różni się istotnie, bo o 0,1 mm (czyli $\sim 0,1\%$).

Wydaje się, że stosowana obecnie metodyka wyznaczania marginesu terapeutycznego w systemach do planowania leczenia dla radioterapii protonowej, powinna uwzględnić niepewności wynikające z niepewności danych radiobiologicznych.

6.4. Podsumowanie

Wzrost RBE wraz z głębokością w polu SOBP przekłada się na przesunięcie dystalnej krawędzi dawki biologicznej na większą głębokość. Przesunięcie to zależy od dawki (równanie 4.8), zasięgu wiązki (LET_d) i rodzaju napromienianej tkanki, ponieważ RBE jest silnie zależną funkcją $(\alpha/\beta)_{ref}$ (Wedenberg et al., 2013), (Carabe et al., 2012). Planowanie leczenia w radioterapii protonowej prowadzone jest w taki sposób, aby uniknąć napromienienia organów krytycznych w dystalnej części wiązki, choć nie zawsze jest to możliwe. W takich przypadkach wzięcie pod uwagę zmiennego RBE wraz z niepewnościami może pomóc w opracowaniu planu leczenia.

Przedstawione wyniki prowadzą do wniosku, że średnie wartości RBE i dawki biologicznej przewidywane przez model Wedenberg i poszerzony model Wedenberg B nie różnią się znacząco w istotnym klinicznie obszarze. Obydwa modele prognozują RBE znacząco większe (odpowiednio 1,20 i 1,18) od 1,1, co pokrywa się z innymi wynikami przedstawionymi w literaturze (McNamara et al., 2015). Natomiast propagacja błędów w SOBP dla modelu Wedenberg jak i poszerzonym modelem Wedenberg B przewiduje mniejszą (odpowiednio 1,6% i 1,3%) niepewność wyznaczania RBE niż wynikałoby to z analizy krzywych przeżywalności dla napromienienia komórek *in-vitro* protonami.

W tym rozdziale przedstawiono przykład rozkładu dawki w fantomie wodnym, który może służyć jako wskazówka przy badaniu niepewności dawki biologicznej w planowaniu leczenia. Wynikiem tego rozdziału jest również wyznaczenie ogólnej zależności niepewności RBE od LET_d (Rys. 6.5). Warto zaznaczyć, że zarówno model Wedenberg, jak i jego poszerzona wersja, uwzględniają względne niepewności wynikłe tylko z różnej wartości LET dla wiązek protonowych i fotonowych. Modele te nie analizują natomiast całej złożoności odpowiedzi nowotworu na inne warunki napromieniania np. na moc dawki. Ze względu na formalizm matematyczny zastosowany w modelu Wedenberg oraz przyjęte założenie o braku niepewności składnika stałego w równaniu 4.7, niepewność RBE rośnie z LET . Ograniczenie się do jednego parametru wiążącego parametry α i β dla protonów z LET skutkuje silną zależnością pomiędzy LET a niepewnością wyznaczenia RBE . Cechy tej nie mają modele Carabe i McNamara, które zawierają więcej parametrów. W tej rozprawie nie są analizowane błędy związane z pozycjonowaniem pacjenta oraz błędy systematyczne przy wyznaczaniu zasięgu wiązki protonowej. Pełna propagacja błędów, tj. propagacja błędów pochodzącego od stałej wartości 1 oraz błędów związanych z wyznaczeniem wartości LET , nie były celem niniejszej pracy.

Jednakże niepewności dotyczące zakresu biologicznego są addytywne do niepewności zakresu fizycznego (Carabe et al., 2012). Zatem do obecnie stosowanej wartości 3,5% niepewności zasięgu, należałoby dodać niepewność zasięgu wynikającą ze stosowania zmiennego RBE i jego niepewności.

7. Analiza propagacji niepewności *RBE* w planie leczenia

Rosnące możliwości techniczne radioterapii umożliwiają nie tylko prawidłowe napromienienie objętości leczonej, ale i maksymalną redukcję dawek na zdrowe narządy i tkanki, w szczególności na narządy krytyczne (OAR) ([Nelms et al., 2012](#)), ([Das et al., 2008](#)). Jedną z najważniejszych cech planu leczenia, szczególnie w radioterapii protonowej, jest jego odporność (robustness) na zmiany wynikające m.in. z niepewności pozycjonowania pacjenta i zasięgu promieniowania ([Langen et al., 2018](#)). W niniejszym rozdziale przeanalizowano niepewności podania dawki biologicznej w radioterapii protonowej na przykładzie analizy planu leczenia pacjenta z nowotworem trzustki. Lokalizacja obszaru tarczowego wymagała wzięcia pod uwagę dawki biologicznej w narządach krytycznych, narażonych na ekspozycję, takich jak śledziona, wątroba i nerki ([Ling et al., 2012](#)). Do uwzględnienia niepewności dawki biologicznej w planie leczenia posłużono się poszerzonym modelem Wedenberg B. Zbadano odporność planu leczenia, z uwzględnieniem niepewności radiobiologicznych, poprzez wprowadzenie zaburzeń kątów padania wiązek. Do oceny jakości planu i odporności tego planu na zmianę ustawienia kąta gantry, przeanalizowano rozkłady niepewności *RBE* dla konkretnych przekrojów pacjenta. Pozwoliło to uzyskać informację o rozkładzie niepewności w obszarze napromienianym i w narządach krytycznych.

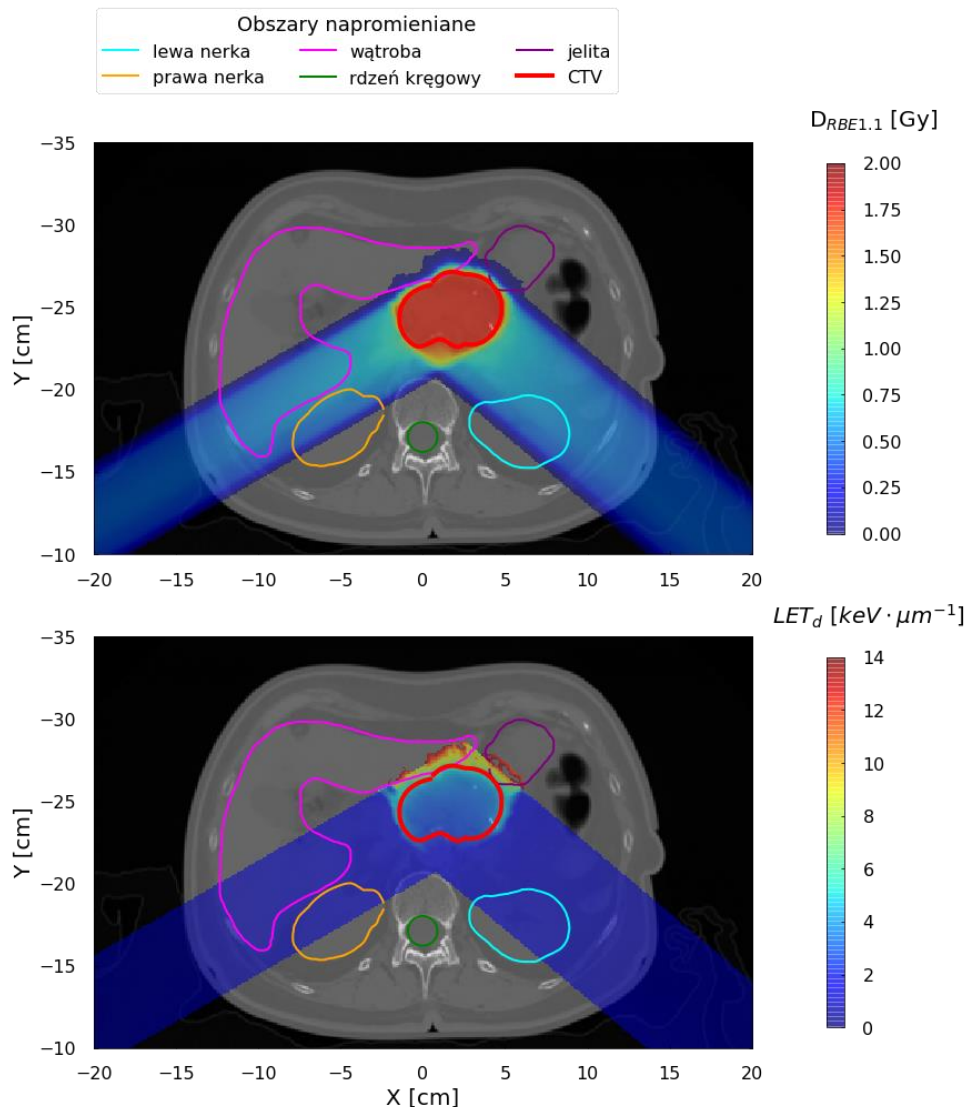
7.1. Materiały i metody

7.1.1. Przygotowanie planu leczenia pacjenta

Jako przykładową sytuację kliniczną, wybrano plan pacjenta ze zdiagnozowanym zaawansowanym gruczolakorakiem trzustki. Jest to prosty plan z dwoma polami terapeutycznymi, przechodzącymi przez organy krytyczne, przy kątach ustawienia gantry 130° i 240° oraz przy położeniu stołu terapeutycznego 0° dla obu kątów. W niniejszej pracy nie brano pod uwagę błędów pozycjonowania, jedynie niepewności wynikające z radiobiologii.

Zanonimizowane skany pacjenta, pochodzące z tomografii komputerowej, zostały udostępnione w ramach projektu INSPIRE z programu Horyzont 2020 ([INSPIRE](#)). Udostępnione pliki DICOM zawierają informacje o klinicznej objętości guza (CTV) i narządów krytycznych (OAR). Analizowane narządy krytyczne to dwunastnica, wątroba, nerki, brzuch i rdzeń kręgowy. Pacjentowi przepisano dawkę całkowitą równą 55,8 Gy, podzieloną na 31 frakcji po 1,8 Gy. Plan został pierwotnie przygotowany w CCB IFJ PAN w Krakowie z wykorzystaniem systemu planowania leczenia Eclipse 13.6. Ustalona wartość jednostek monitorowych dla pierwszego pola wynosiła 149,37 MU, a dla drugiego 178,86 MU.

Następnie układ wiązek, z planu wykonanego systemem Eclipse 13.6, został użyty przez Autorkę tej pracy do przygotowania planu w badawczym systemie planowania leczenia z otwartym kodem źródłowym (open-source) PyTripGUI Version: 1.3.1 & PyTRiP Version:3.4.0. Kluczowymi elementami tego systemu planowania były modele wiązek, w postaci plików z rozkładami dawki głębokiej i widm fluencji energii ([Grzanka, 2021](#)). Do prowadzenia planowania konieczna również była konwersja plików DICOM z tomografii komputerowej na format VOXELPLAN. Wygenerowany w PyTripGUI rozkład dawki dla stosowanych pól terapeutycznych został przeanalizowany przy użyciu skryptów w języku Python, przygotowanych w ramach tej rozprawy. PyTripGUI umożliwił też obliczenie rozkładu wartości LET w objętości tarczowej i narządach krytycznych, co pozwoliło na analizę propagacji niepewności radiobiologicznych.



Rysunek 7.1. Przekroje z planu leczenia pacjenta z rakiem trzustki. Plan został wykonany systemem badawczym PyTripGUI - układ wiązek wg. oryginalnego planu z Eclipse 13.6. Pierwszy wykres przedstawia rozkład dawki biologicznej w pacjencie dla $RBE = 1,1$, drugi wykres obrazuje natomiast rozkład LET_d . Na rysunku zaznaczono obszar napromieniany CTV (kolor czerwony) oraz organy krytyczne, tj. lewa nerka (kolor turkusowy), prawa nerka (kolor pomarańczowy), wątroba (kolor różowy), jelita (kolor fioletowy) i rdzeń kręgowy (kolor zielony).

7.1.2. Odporność planu leczenia

Odchylenie rzeczywistych kątów gantry od wskazanego może w oczywisty sposób wpłynąć na rozkład dawki (Sejpal et al., 2009). Procedury zapewniania jakości (QA) przewidują dokładność ustawienia kąta gantry na poziomie 1° (Arjomandy et al., 2019), z tym, że dokładność ustawienia kąta gantry, pokazywana na wskaźnikach odczytu, jest lepsza niż $0,25^\circ$. W celu weryfikacji odporności planu leczenia na zmianę kąta padania wiązki, przygotowano w pyTripGUI dwa plany różniące się od siebie o kąt 5° (Plan 1 i zmodyfikowany Plan2). Plany wykonano w systemie badawczym pyTripGUI, ponieważ oprócz rozkładu dawki fizycznej, system ten dostarcza również informacji o rozkładzie *LET*. Parametry obu planów leczenia zebrano w tabeli 7.1.

Tabela 7.1. Zestawienie parametrów planów leczenia. Plan 1 - przygotowany w pyTripGUI wg planu wiązek z wyjściowego planu Eclipse 13.6, Plan 2 - modyfikacja Planu 1 o kąt 5° .

	Plan 1		Plan 2	
numer wiązki promieniowania	1	2	1	2
kąt padania wiązki promieniowania \ kąt gantry	130°	240°	125°	245°
kąt położenia stołu terapeutycznego	0°	0°	0°	0°

Plany zostały zoptymalizowane dla stałej dawki fizycznej na frakcję równej $1,8$ Gy. Następnie przeliczono dawkę fizyczną na dawkę biologiczną w każdym wokselu, zgodnie ze wzorem 7.1. Dawka i *LET* są obliczane dla każdego punktu a q jest wartością losowaną z próby losowej. Dla $(\alpha/\beta)_{ref}$ przyjęto stałą wartość 2 Gy. W każdym wokselu obliczono dawkę biologiczną oraz jej niepewności na poziomie 85% przedziału ufności, wykorzystując model Wedenberg i jego modyfikacje.

7.1.3. Wyznaczenie zmienności dawki biologicznej w planie leczenia

Rozkład dawki biologicznej w planie leczenia wraz z niepewnościami wyliczono z następującej zależności (równanie 7.1)

$$D_{RBE} = D \cdot RBE(D, LET, (\frac{\alpha}{\beta})_{ref}, q) \quad (7.1)$$

gdzie D jest dawką fizyczną [Gy], obliczoną przy użyciu badawczego systemu do planowania leczenia pyTripGUI, a $RBE(D, LET, (\frac{\alpha}{\beta})_{ref}, q)$ wyznaczamy z równania 7.2.

$$\begin{aligned}
RBE(D, LET, (\frac{\alpha}{\beta})_{ref}, q) &= & (7.2) \\
&= -\frac{1}{2D} (\frac{\alpha}{\beta})_{ref} + \frac{1}{D} \sqrt{\frac{1}{4} (\frac{\alpha}{\beta})_{ref}^2 + (q \cdot LET + (\frac{\alpha}{\beta})_{ref}) D + D^2}
\end{aligned}$$

gdzie q jest wartością losowaną z próby losowej. Z równania 7.2 wynika monotoniczna zależność RBE i parametru q , co gwarantuje jednoznaczne przypisanie kwantyli rozkładu parametru q do kwantyli rozkładu RBE . Dla rozkładu RBE wyznaczono kwantyle 7,5%, 92,5% oraz wartość średnią, według wzoru (7.2). Przedział ufności dla RBE na poziomie 85% wyznaczono jako różnicę pomiędzy powyższymi kwantylami.

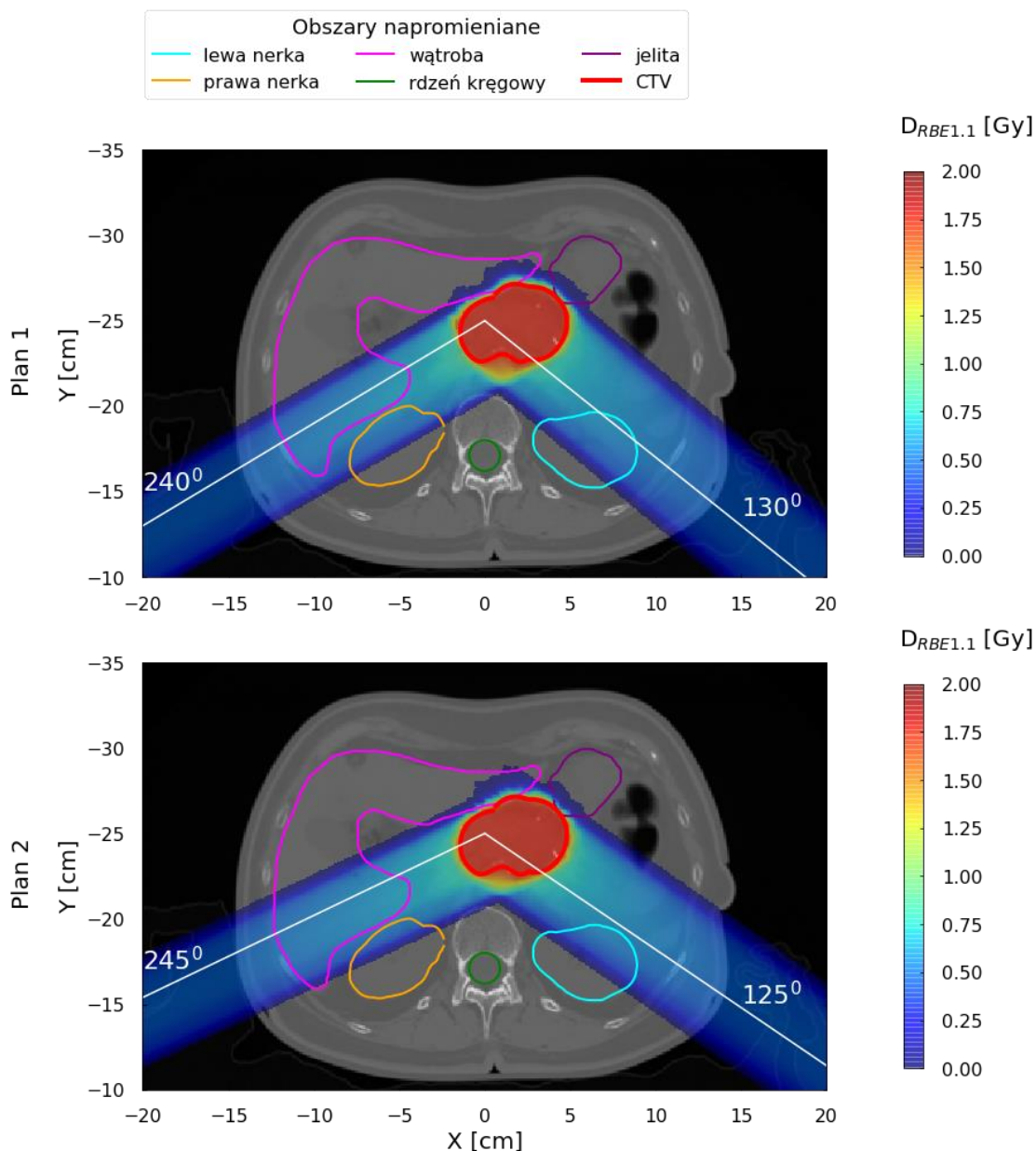
W celu potwierdzenia obliczeń, dokonano próbkowania wartości parametru q z próby losowej, a następnie dla tych wartości wyliczono RBE . Dla powstałego rozkładu RBE wyznaczono 85% przedział ufności, który zgodził się z przedziałem wyznaczonym poprzednią metodą. Ostatecznie, zastosowano dolną i górną granicę dawki dla 85% przedziału ufności, dla wyznaczenia dolnych i górnych oszacowań DVH.

7.2. Wyniki

Jakość planu leczenia można ocenić na wykresie skumulowanego rozkładu dawka-objętość, znanego jako histogram dawka-objętość (DVH) (patrz 3.4). Histogramy DVH są m.in. narzędziem do porównywania jakości planów leczenia dla konkretnego pacjenta, poprzez przedstawienie rozkładu dawki w docelowej objętości i wszelkich punktów gorących (z wysoką dawką) w zdrowych tkankach lub narządach. Ze względu na utratę informacji pozycyjnych w rozważanych objętościach, porównanie rozkładów DVH nie powinno stanowić jednak jedynego kryterium oceny planu ([Drzymala et al., 1991](#)).

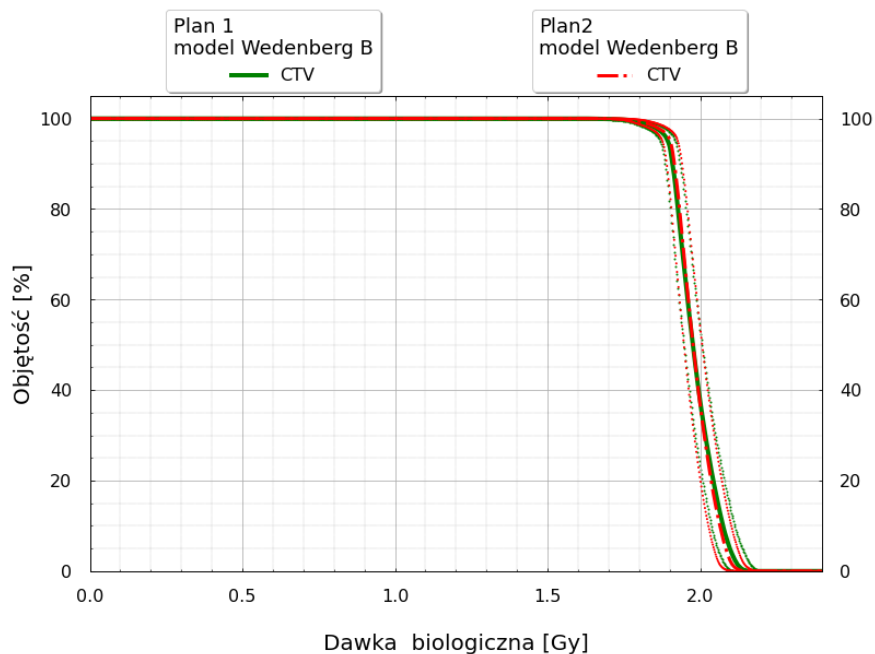
7.2.1. Odporność planu leczenia

W tej części pracy przedstawiono przebiegi DVH dla dwóch planów leczenia, wykonanych dla tego samego pacjenta przy różnych kątach ustawienia gantry (Tabela 7.1). Oba plany leczenia zostały przedstawione na przekrojach poprzecznych pacjenta, z uwzględnieniem obszaru leczonego (CTV) oraz narządów krytycznych tj. lewej nerki, prawej nerki, wątroby, jelit i rdzenia kręgowego (Rys. 7.2)

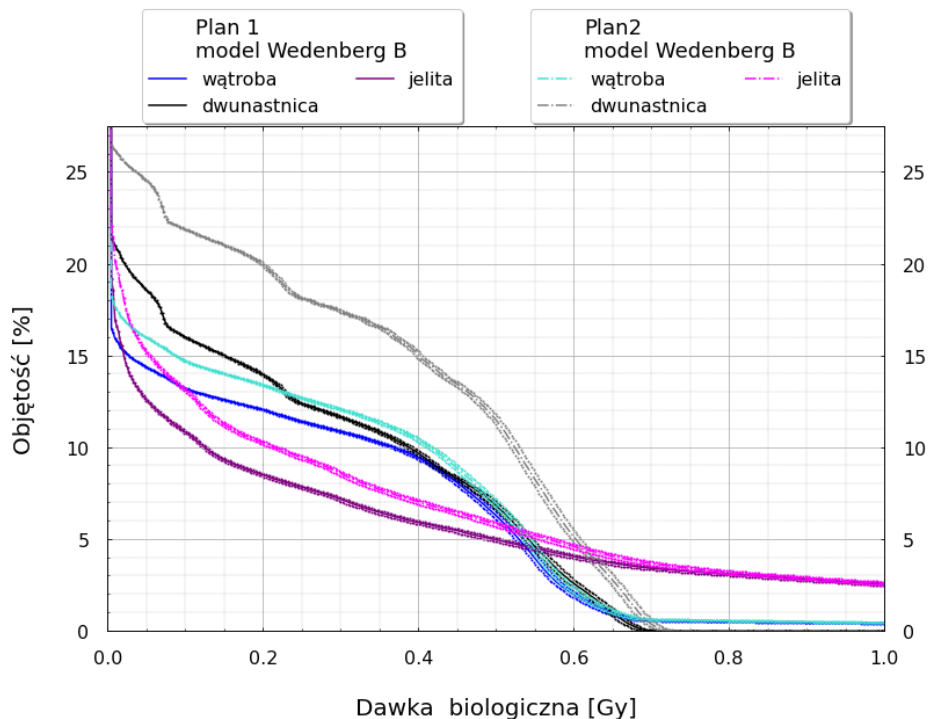


Rysunek 7.2. Przekroje z planu leczenia pacjenta z rakiem trzustki (Plan 1). Plan wykonano systemem badawczym PyTripGUI - układ wiązek wg. oryginalnego planu z Eclipse 13.6. Plan 2 - modyfikacja obydwu pól Planu 1 o kąt 5° na gantry. Na rysunku zaznaczono obszar napromieniany CTV (kolor czerwony) oraz narządy krytyczne, tj. lewa nerka (kolor turkusowy), prawa nerka (kolor pomarańczowy), wątroba (kolor różowy), jelita (kolor fioletowy) i rdzeń kręgowy (kolor zielony).

Dla modeli Wedenberg i Wedenberg B przedstawiono średnią dawkę biologiczną w CTV wraz z przedziałem ufności (Rys. 7.3), a na rysunku 7.4 zestawiono przebiegi DVH dla narządów krytycznych. Wykresy DVH zostały wyliczone z użyciem funkcji `volume_histogram()`, zaimplementowanej w module VolHist ([VolHist](#)). Do wyznaczenia dawek dla kwantyli 7,5% oraz 92,5% posłużono się odpowiednio kwantylem 7,5% parametru q oraz kwantylem 92,5% parametru q .



Rysunek 7.3. DVH dla CTV z planów leczenia pacjenta z rakiem trzustki: Plan 1-wykonany systemem badawczym PyTripGUI - układ wiązek wg. oryginalnego planu z Eclipse 13.6 i Plan 2-modyfikacja planu o kąt 5⁰ na gantry. Na rysunku zaznaczono obszar napromieniowany CTV dla planu 1 (kolor zielony) oraz obszar napromieniowany CTV dla planu 2 (kolor czerwony).



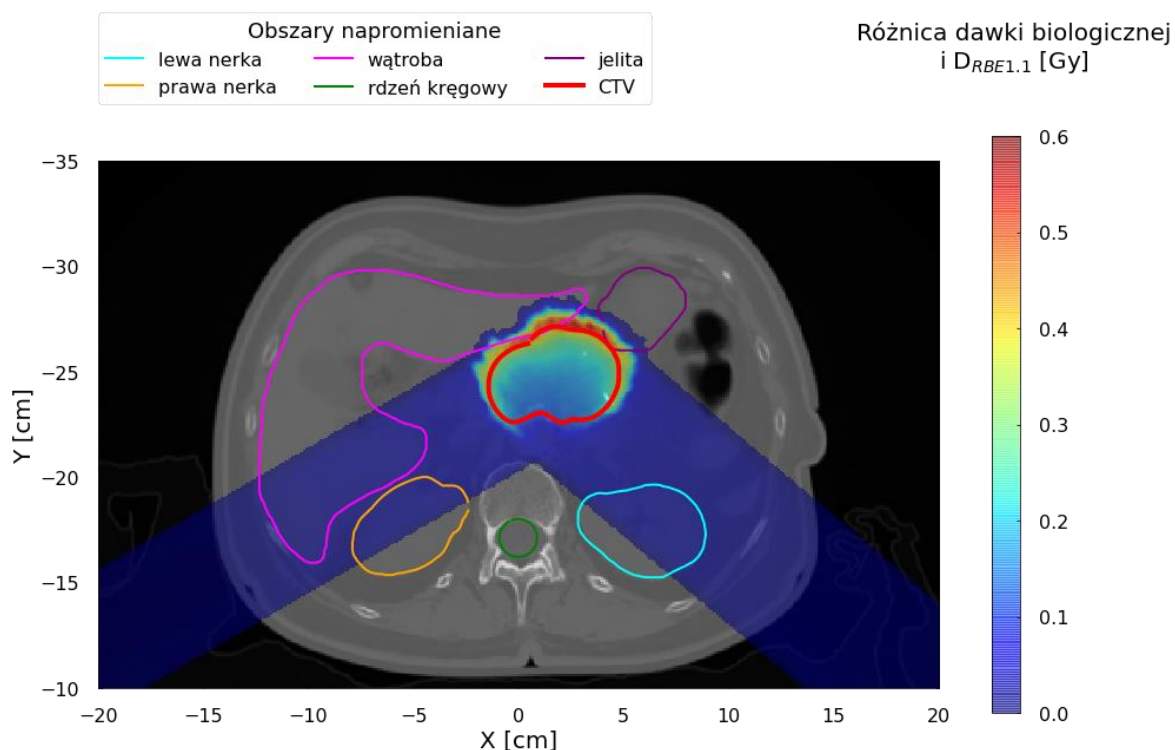
Rysunek 7.4. DVH dla narządów krytycznych w planach leczenia pacjenta z rakiem trzustki: Plan 1-wykonany systemem badawczym PyTripGUI - układ wiązek wg. oryginalnego planu z Eclipse 13.6 i Plan 2-modyfikacja planu o kąt 5⁰ na gantry. Na rysunku zaznaczono obszary napromieniowane dla planu 1: wątrobę (kolor niebieski), jelita (kolor fioletowy), dwunastnicę (kolor czarny) oraz dla planu 2: wątrobę (kolor turkusowy), jelita (kolor różowy), dwunastnicę (kolor szary).

Histogramy dawka-objętość dla narządów krytycznych (Rys. 7.4) wykazują dawki wyższe dla zaburzonego planu 2, z porównaniem z oryginalnym, zoptymalizowanym planem 1. Dotyczy to wszystkich rozpatrywanych narządów tj. wątroby, dwunastnicy i jelit.

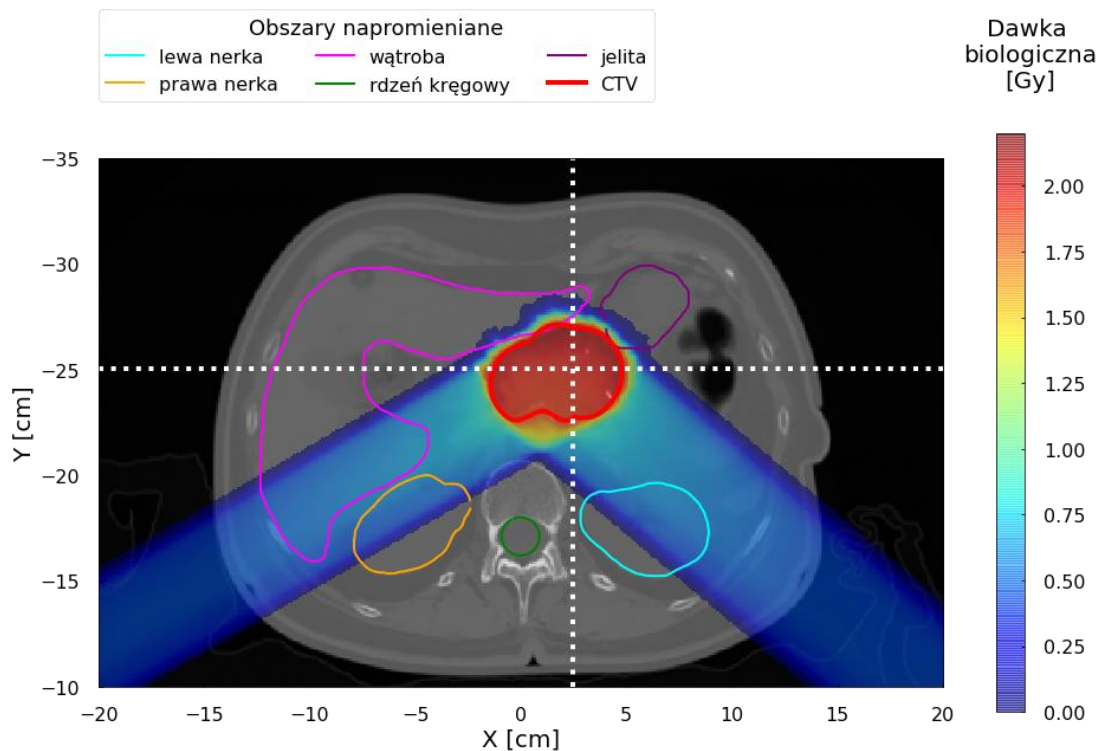
7.2.2. Przestrzenny rozkład dawki biologicznej

Pomimo praktycznego braku różnic między planami 1 i 2 dla rozkładu dawki w CTV, plan 1 lepiej chroni narządy krytyczne. Dlatego, do dalszych analiz, wybrano plan 1. Na rysunku 7.5 pokazano, rozkład różnicy dawki biologicznej i dawki ważonej po stałym $RBE = 1,1$. Zgodnie z przebiegiem obserwowanym już w fantomie wodnym, obszar CTV w dystalnej części wiązki charakteryzuje się podwyższoną dawką aż do 0,6 Gy, co koreluje z podwyższoną wartością LET w tym obszarze.

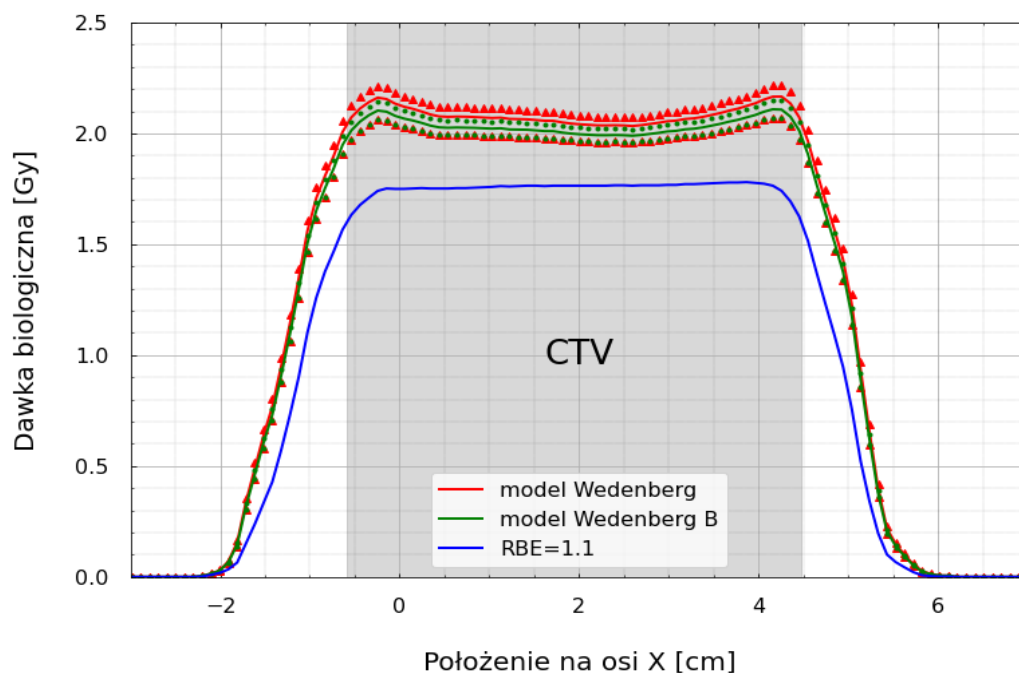
Kolejnym krokiem było porównanie dawki biologicznej wraz z niepewnościami w przekrojach $X = 2,5$ cm oraz $Y = -25$ cm dla dawki wyliczonej za pomocą poszerzonego modelu Wedenberg B (Rys. 7.6).



Rysunek 7.5. Różnica dawki biologicznej i dawki dla $RBE = 1,1$ przedstawiona na przekroju poprzecznym pacjenta (dla planu 1).

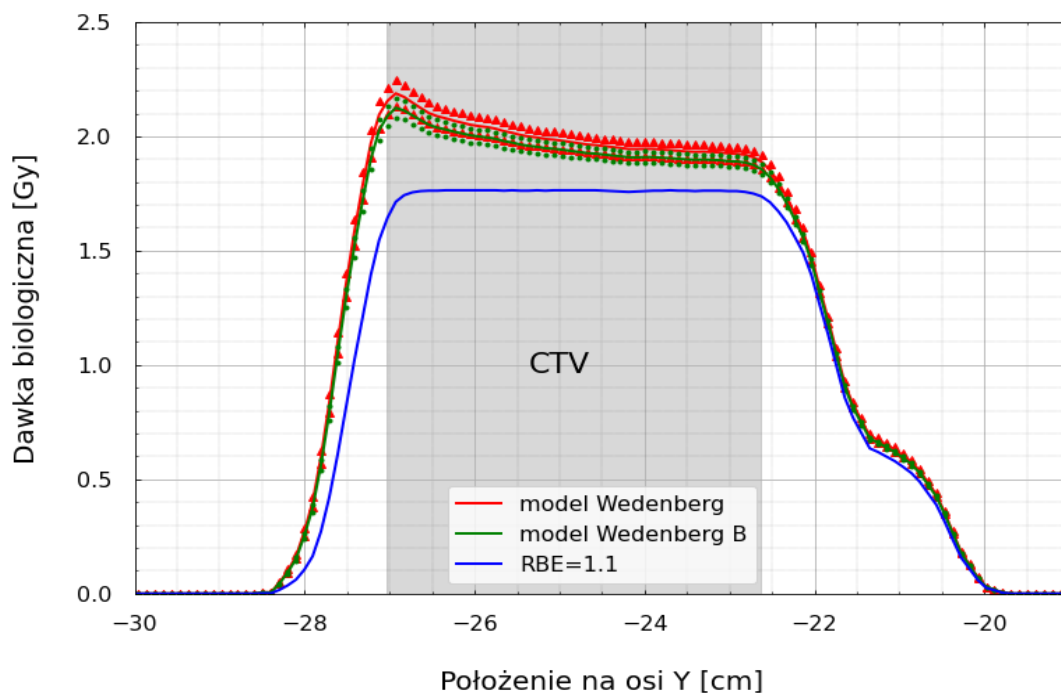


Rysunek 7.6. Rozkład dawek w planie leczenia pacjenta z rakiem trzustki. Plan wykonano systemem badawczym PyTripGUI - zastosowano układ wiązek wg. oryginalnego planu z Eclipse 13.6 (plan 1). Wykres przedstawia rozkład dawki biologicznej w pacjencie dla *RBE* wyliczonego zgodnie z modelem Wedenberg B. Na rysunku zaznaczono obszar napromieniany CTV (kolor czerwony) oraz narządy krytyczne, tak jak na Rys. 7.2. Białymi kropkami zaznaczone przekroje w płaszczyźnie X (2,5cm) (Rys.7.7) i Y (-25,0cm) (Rys. 7.8),



Rysunek 7.7. Rozkład dawki biologicznej dla planu 1, wykonany systemem PyTripGUI, z zastosowaniem *RBE* z modeli Wedenberg (kolor czerwony) oraz Wedenberg B (kolor zielony).

Płaszczyzna na Rys.7.8 przedstawia przekrój pacjenta w osi Z na głębokości 9 cm oraz w osi Y na poziomie -25 cm.

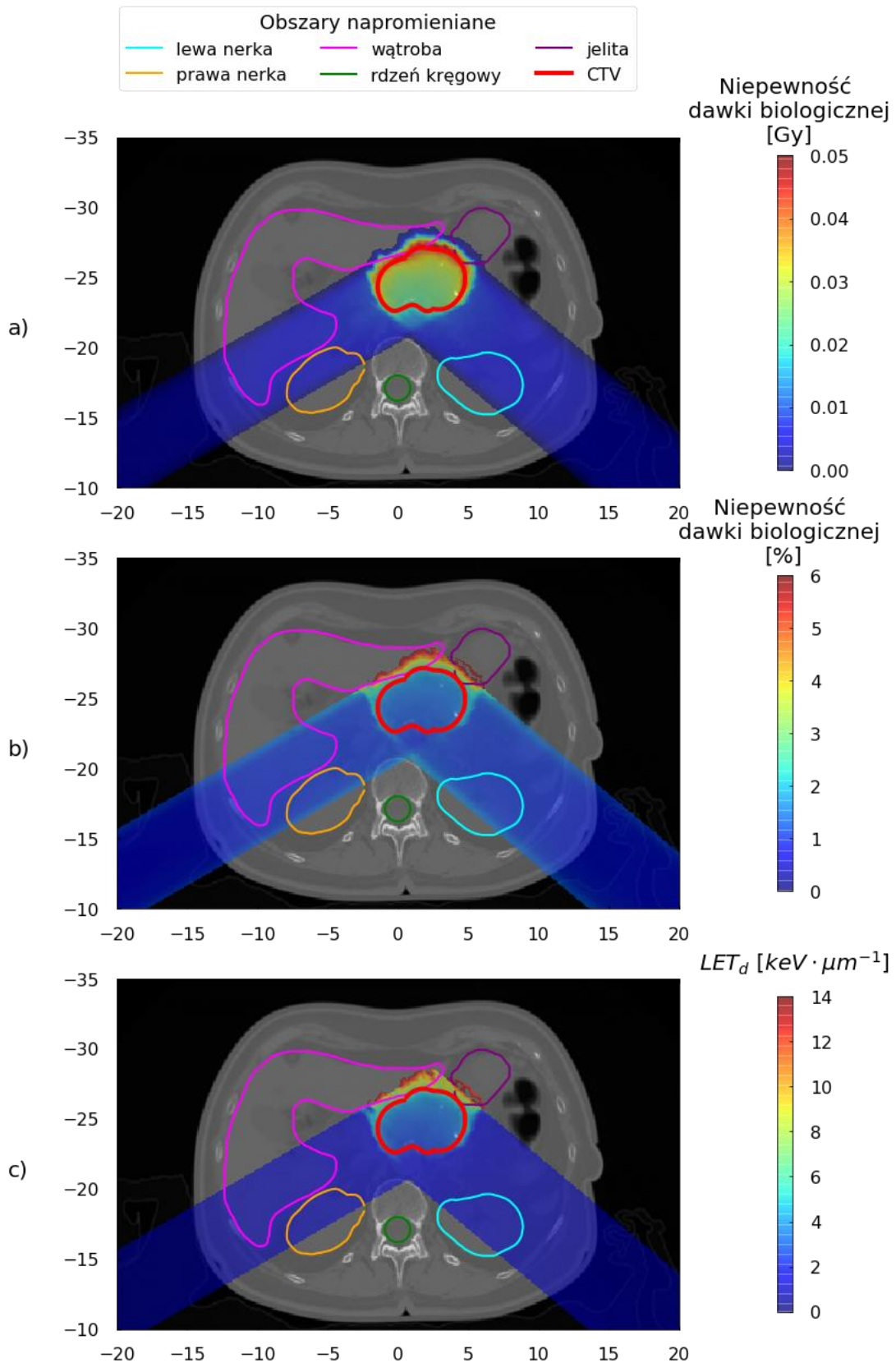


Rysunek 7.8. Rozkład dawki biologicznej dla planu 1, wykonany systemem PyPtripGUI, z zastosowaniem RBE z modeli Wedenberg (kolor czerwony) oraz Wedenberg B (kolor zielony). Płaszczyzna przedstawia przekrój pacjenta w osi Z na głębokości 9 cm oraz w osi Y na poziomie 2.5 cm.

Rozkłady średnich dawek biologicznych w płaszczyźnie X oraz Y dla modelu Wedenberg i Wedenberg B zgadzają się ze sobą w granicach przyjętego 85% przedziału ufności. Zakres niepewności dawki biologicznej jest znacznie mniejszy niż różnica między dawkami biologicznymi dla $RBE = 1,1$ i modelami Wedenberg. Dodatkowo, przy takiej konfiguracji wiązek, na brzegach CTV, obserwowany jest silny wzrost wartości dawki biologicznej, co stwarza ryzyko skutków ubocznych.

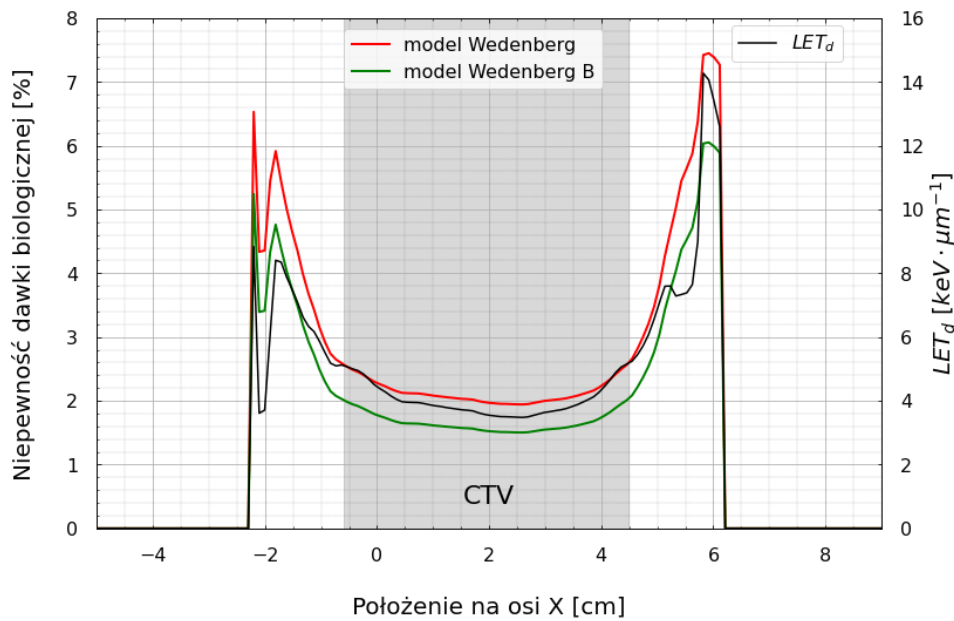
7.2.3. Przestrzenny rozkład niepewności dawki biologicznej

Przestrzenny rozkład niepewności dawki biologicznej, wyliczony z modelu Wedenberg B, został przedstawiony na Rys.7.9. Niepewności zostały zilustrowane na Rys.7.9 jako bezwzględna wartość w [Gy] oraz względna różnica [%]. Wykresy te zestawiono z przestrzennym rozkładem LET_d .

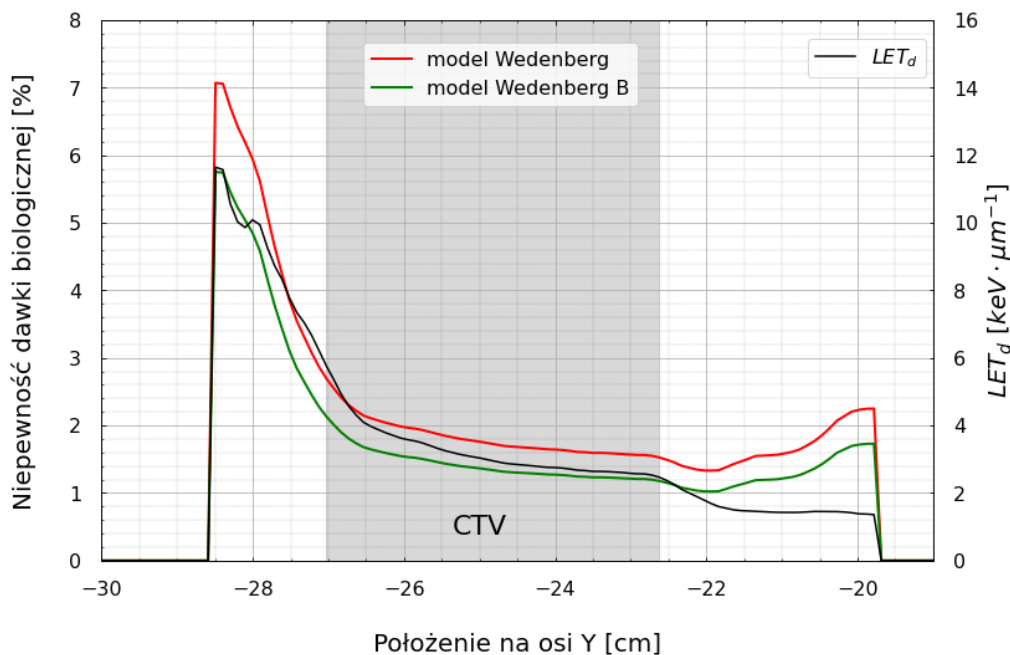


Rysunek 7.9. (a) Przestrzenny rozkład niepewności dawki biologicznej [Gy]; (b) przestrzenny rozkład względnej niepewności dawki biologicznej [%]; oraz (c) przestrzenny rozkład LET_d dla RBE wyliczonego zgodnie z modelem Wedenberg B. Plan wykonano systemem PyTripGUI Oznaczenia struktur-tak jak na Rys.7.2.

Następnie dokonano również porównania względnej niepewności dawki biologicznej w przekrojach $X = 2,5$ cm oraz $Y = -25$ cm dla dawki biologicznej wyliczonej za pomocą modelu Wedenberg oraz poszerzonego modelu Wedenberg B.



Rysunek 7.10. Względna niepewność dawki biologicznej dla planu 1. Plan wykonano systemem PyTripGUI dla RBE wyliczonego zgodnie z modelem Wedenberg (kolor czerwony) oraz Wedenberg B (kolor zielony). Kolorem czarnym zaznaczono rozkład LET_d . Zależność wykonana dla przekroju pacjenta w osi Z na głębokości 9 cm oraz w osi Y na poziomie -25 cm.



Rysunek 7.11. Względna niepewność dawki biologicznej dla planu 1. Plan wykonano systemem PyTripGUI dla RBE wyliczonego zgodnie z modelem Wedenberg (kolor czerwony) oraz Wedenberg B (kolor zielony). Kolorem czarnym zaznaczono rozkład LET_d . Zależność wykonana dla przekroju pacjenta w osi Z na głębokości 9 cm oraz w osi X na poziomie 2,5 cm.

Względne niepewności wyliczone za pomocą modelu Wedenberg i Wedenberg B, w obszarze CTV różnią się od siebie zaledwie o ~0,4%. Największe niepewności dawki biologicznej występują w części dystalnej wiązki, czyli dla położenia na osi Y w granicach -26 cm do -29 cm.

7.3. Dyskusja

Ocena dawki biologicznej i jej niepewności jest aktualnie szeroko podejmowanym tematem w literaturze naukowej dotyczącej radioterapii protonowej ([Paganetti et al., 2018](#)), ([Unkelbach et al., 2018](#)), ([Marteinsdóttir, 2021](#)). Na niepewności te składają się zarówno niepewności procesów fizycznych, takich jak fluktuacje zasięgu wiązki czy błędy pozycjonowania pacjenta, jak i radiobiologicznych, wynikających m.in. z wahań promieniowrażliwości na promieniowanie o różnej gęstości jonizacji. W rozdziale analizowano zarówno odporność wybranego planu klinicznego na zmianę kierunku wiązek, jak i zależność rozkładu dawki biologicznej od stosowanego modelu i układu wiązek.

Xing et al. pokazał, że rozkład dawki w PTV jest bardziej wrażliwy na małe zmiany ustawienia stołu terapeutycznego niż na zmiany ustawienia kąta gantry ([Xing et al., 2000](#)). Również Fan-Hi Su ([Su et al., 2008](#)) przeprowadzili badania na temat wpływu zmian kąta gantry na rozkład dawki w PTV. Nie stwierdzono istotnej różnicy między punktowymi pomiarami dawki dla rotacji gantry do $\pm 5^\circ$ w planach DQA (*ang. delivery quality assurance*). Podobne wnioski sformułował Oden ([Ödén, 2019](#)), pokazując przykłady planów protonowych odpornych na niedokładności pozycjonowania. Wnioski te nie mogą być uogólniane dla każdego planu, gdyż zasięg wiązki protonowej silnie zależy od masy powierzchniowej (gęstości elektronowej) penetrowanej warstwy.

Przygotowany w ramach tej pracy plan leczenia z Rys. 7.2 okazał się również niewrażliwy na niewielką zmianę kątów gantry, jeśli rozpatrujemy objętość tarczową CTV i rozkład dawki biologicznej dla stałego $RBE = 1,1$. Wynikało to jednak z symetrii CTV i symetrii układu wiązek, gdzie obrót wokół izocentrum nie zaburzał istotnie odległości izocentrum od powierzchni skóry. W ogólnym przypadku, pozycjonowanie w radioterapii protonowej ma silniejszy wpływ na niepewność podania dawki niż w radioterapii konwencjonalnej.

Przeanalizowany w niniejszym rozdziale przykładowy plan leczenia nowotworu trzustki, był modyfikowany przy zastosowaniu różnych modeli RBE oraz z uwzględnieniem propagacji niepewności tych modeli. Jak pokazano na Rys. 7.9, 7.10 i 7.11, niepewności dawki biologicznej, wynikające z propagacji niepewności RBE dla modeli Wedenberg i Wedenberg B (4.25%) są praktycznie nieistotne, w porównaniu z konsekwencjami wzrostu RBE w stosunku do przyjmowanej stałej wartości $RBE = 1,1$. Ten wzrost prowadzi nie tylko do podwyższenia dawki w obszarze CTV, ale i do jej nierównomiernego rozkładu.

Na brzegu obszaru leczonego, w obszarze zatrzymującej się wiązki i podwyższenia LET protonów, rośnie dawka biologiczna. W tej sytuacji, można zwiększyć jednorodność rozkładu zatrzymujących się protonów, a tym samym jednorodność dawki biologicznej w CTV, np. poprzez zwiększenie liczby pól promieniowania.

Propagacja błędów z zastosowaniem metody bootstrap nie podwyższyła prognozowanych niepewności, a poszerzony model Wedenberg B przewidywał systematycznie niższe niepewności RBE . Jak wynika z Rys. 7.10 i 7.11, obszary o podwyższonej niepewności RBE zlokalizowane są na obrzeżach obszaru leczonego, ze względu na zatrzymujące się protony o LET przekraczającym $10 \text{ keV}/\mu\text{m}$. Ponieważ wartości dawek poza obszarem CTV szybko spadają, zwiększone RBE i jego niepewności nie odgrywają tu jednak istotnej roli, gdyż bezwzględny poziom dawek jest niski.

7.4. Podsumowanie

W rozdziale tym pokazano, w jaki sposób niepewności modeli radiobiologicznych wpływają na rzeczywisty plan leczenia w radioterapii protonowej. Zaadoptowany do potrzeb tej pracy badawczy system planowania leczenia PyTripGUI umożliwił przygotowanie planu leczenia dla rzeczywistego przypadku klinicznego, z uwzględnieniem rozkładu LET_d i przestrzennego rozkładu dawki biologicznej. Pokazano, że rozpatrywany plan zachowuje właściwe pokrycie CTV przy zmianie kąta położenia gantry aż o 5%, ale pogarsza rozkłady dawek dla narządów krytycznych.

Istotnie znaczące są natomiast różnice wartości RBE między obydwooma modelami Wedenberg a modelem $RBE = 1,1$. Przyjęcie w obliczeniach modelu Wedenberg/WedenbergB może prowadzić do uzyskania istotnie niejednorodnego rozkładu dawki biologicznej w CTV. Dla redukcji tego efektu można zwiększyć liczbę pól z wiązką protonową, co prowadzi do bardziej równomiernego rozkładu LET w CTV.

Obliczenia rozkładu dawki biologicznej przy pomocy modeli Wedenberg i Wedenberg B pokazały, że oba modele prowadzą do porównywalnych wyników, zarówno ze względu na wartości bezwzględne jak i niepewności. Niewielkie różnice bezwzględne wynikają raczej z jednolitej metody wyznaczenia współczynników α i β przeprowadzonej w ramach tej pracy, niż uproszczonej metody oceny niepewności, polegającej m.in. na założeniu rozkładu normalnego niepewności. Pozwala to na stwierdzenie, że model Wedenberg pomimo swojej prostoty, można być odpowiedni do zastosowania w systemach planowania leczenia w radioterapii protonowej.

8. Podsumowanie i wnioski

Model Wedenberg ([Wedenberg et al., 2013](#)) jest jednym z modeli radiobiologicznych, zaproponowanych w radioterapii protonowej do skalowania względnej skuteczności biologicznej, RBE , w funkcji Liniowego Przekazu Energii, LET . Oparty jest na dobrze ugruntowanym w radiobiologii modelu liniowo-kwadratowym i wynikach badań przeżywalności komórek klonogennych. Model Wedenberg ma jeden wolny parametr $q = 0.434 \text{ Gy} \cdot \mu\text{m} \cdot \text{keV}^{-1}$ uzyskany z dopasowania zbioru wartości parametrów α , β w funkcji LET . Parametr ten ma kluczowe znaczenie, łączy bowiem wartość RBE z parametrami α , β .

W ramach tej pracy zaproponowano probabilistyczne podejście do modelu Wedenberg, polegające na wyznaczeniu rozkładu parametru $q(\alpha, \alpha_{ref}, \beta_{ref}, LET)$ i analizie wpływu zmienności tego parametru na RBE . Poszerzony model RBE , nazwany modelem Wedenberg B, pozwala na wyliczenie zależnego od dawki RBE , LET i stosunku $(\alpha/\beta)_{ref}$ dla promieniowania referencyjnego wraz z niepewnościami ich wyznaczenia.

Modyfikacja modelu Wedenberg polegała m.in. na zastąpieniu stałej wartości parametru q , rozkładem wartości tego parametru. Przeprowadzono analizę oryginalnych krzywych przeżywalności, pozwalającą na ujednoczenie podejścia do analizy niepewności. W tym celu do krzywych przeżywalności, zebranych z bazy danych PIDE, dopasowano model liniowo-kwadratowy metodą Levenberga – Marquardta, otrzymując średnie wartości parametrów α i β wraz z ich odchyleniami standardowymi oraz kowariancję.

Na potrzeby testów modelu przeprowadzono początkowo symulację w prostej geometrii fantomu wodnego, tak aby ograniczyć ilość czynników wpływających na niepewność planowanej dawki biologicznej. Dla $(\alpha/\beta)_{ref} = 2 \text{ Gy}$ dopasowany poszerzony model Wedenberg B przewiduje wartości dawki biologicznej $\sim 1\%$ niższą niż model Wedenberg w obszarze plateau, $\sim 2\%$ niższą dawkę biologiczną w SOBP i $\sim 4\%$ niższą dawkę w dystalnej części wiązki. Różnice te wykraczają poza 85% przedział ufności wyznaczony dla tych dwóch modeli i wynikają głównie z ujednoczenia bazy współczynników dla modelu Wedenberg B. Z punktu widzenia radiobiologii, różnica ta nie jest istotna.

Dla powyższego planu w fantomie wodnym, zasięg wiązki, rozumiany jako R_{80} i wyliczony dla rozkładu dawki ważonej $RBE = 1,1$ wyniósł 86.7 mm, wobec 87,8 mm i 87,9 mm dla RBE liczonego z modeli Wedenberg i Wedenberg B. Pokazuje to, że stosowana obecnie metodyka wyznaczania marginesu terapeutycznego w systemach do planowania leczenia dla radioterapii protonowej, powinna uwzględnić niepewności wynikające we wzroście LET pod koniec toru protonów.

Model Wedenberg oraz poszerzony model radiobiologiczny Wedenberg B zastosowano do uzyskania przestrzennego rozkładu dawki biologicznej w przykładowym planie leczenia dla nowotworu trzustki. W wyniku propagacji niepewności parametrów modelu liniowo-kwadratowego na niepewności RBE otrzymano nowy rozkład niepewności rozkładu dawki biologicznej. Umożliwiło to weryfikację metody wyznaczania niepewności w oryginalnym modelu Wedenberg, opartej na rozkładzie normalnym. Podobnie jak w przypadku planu w fantomie wodnym, otrzymano istotne różnice wartości RBE między obydwoma modelami Wedenberg, a modelem $RBE = 1,1$, co prowadziło również do niejednorodnego rozkładu dawki biologicznej, szczególnie na granicach CTV. Dla redukcji tego efektu można zwiększyć liczbę wiązek protonowych, gdyż uzyska się wtedy bardziej równomierny rozkład LET w objętości leczonej.

Obliczenia rozkładu dawki biologicznej przy pomocy modeli Wedenberg i Wedenberg B pokazały, że oba modele prowadzą do porównywalnych wyników, zarówno co do wartości bezwzględnych jak i niepewności. Niewielkie różnice bezwzględne wynikają raczej z odmiennej metody wyznaczania współczynników α i β w pracy, niż uproszczonej metody oceny niepewności w modelu Wedenberg. Pozwala to na stwierdzenie, że model ten, pomimo swojej prostoty, może być odpowiedni do stosowania w systemach planowania leczenia w radioterapii protonowej.

Bibliografia

- Accelerators. (2013). *Types of accelerators*. <http://www.accelerators-for-society.org/about-accelerators/index.php?id=21>
- Aharonian, F., Akhperjanian, A., Barrio, J., Bernlöhr, K., Börst, H., Bojahr, H., Bolz, O., Contreras, J., Cortina, J., & Denninghoff, S. (2001). The TeV energy spectrum of Markarian 501 measured with the stereoscopic telescope system of HEGRA during 1998 and 1999. *The Astrophysical Journal*, 546(2), 898.
- Albertini, F., Hug, E., & Lomax, A. J. (2011). Is it necessary to plan with safety margins for actively scanned proton therapy? *Physics in Medicine & Biology*, 56(14), 4399.
- Altman, D., Machin, D., Bryant, T., & Gardner, M. (2013). *Statistics with confidence: confidence intervals and statistical guidelines*. John Wiley & Sons.
- Altman, D. G., & Bland, J. M. (2005). Standard deviations and standard errors. *Bmj*, 331(7521), 903.
- Applications, I. B. (2014). *Proton Therapy System. System description. Materiały udostępnione przez firmę IBA (Ion Beam Applications)*.
- Arjomandy, B., Sahoo, N., Cox, J., Lee, A., & Gillin, M. (2009). Comparison of surface doses from spot scanning and passively scattered proton therapy beams. *Physics in Medicine & Biology*, 54(14), N295.
- Arjomandy, B., Taylor, P., Ainsley, C., Safai, S., Sahoo, N., Pankuch, M., Farr, J. B., Yong Park, S., Klein, E., & Flanz, J. (2019). AAPM task group 224: Comprehensive proton therapy machine quality assurance. *Medical Physics*, 46(8), e678-e705.
- Attix, F. H. (2008). *Introduction to radiological physics and radiation dosimetry*. John Wiley & Sons.
- Baggio, L., Cavinato, M., Cherubini, R., Conzato, M., Cucinotta, F., Favaretto, S., Gerardi, S., Lora, S., Stoppa, P., & R. Williams, J. (2002). Relative biological effectiveness of light ions in human tumoural cell lines: role of protein p53. *Radiation Protection Dosimetry*, 99(1-4), 211-214.
- Ballarini, F. (2010). From DNA Radiation Damage to Cell Death: Theoretical Approaches. *Journal of Nucleic Acids*, 2010, 1-8. <https://doi.org/10.4061/2010/350608>
- Barendsen, G. W. (2009). Parameters of linear-quadratic radiation dose-effect relationships: dependence on LET and mechanisms of reproductive cell death. *International Journal of Radiation Biology*, 71(6), 649-655. <https://doi.org/10.1080/095530097143653>
- Barnard, S., Bouffler, S., & Rothkamm, K. (2013). The shape of the radiation dose response for DNA double-strand break induction and repair. *Genome Integrity*, 4(1). <https://doi.org/10.1186/2041-9414-4-1>
- Baskar, R., Lee, K. A., Yeo, R., & Yeoh, K.-W. (2012). Cancer and Radiation Therapy: Current Advances and Future Directions. *International Journal of Medical Sciences*, 9(3), 193-199. <https://doi.org/10.7150/ijms.3635>
- Bedford, J. S. (1991). Sublethal damage, potentially lethal damage, and chromosomal aberrations in mammalian cells exposed to ionizing radiations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 21(6), 1457-1469. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(91\)90320-4](https://doi.org/10.1016/0360-3016(91)90320-4)
- Belli, D. B., P. Calzolari, F. Cera, R. Cherubini, M. Dalla Vecchia, M. Durante, S. Favaretto, G. Gialanella, G. Grossi, M. (2000). Inactivation of human normal and

- tumour cells irradiated with low energy protons. *International Journal of Radiation Biology*, 76(6), 831-839.
- Belli, F., Cera, R., Cherubini, M., & Dalla, M. (2009). RBE-LET relationships for cell inactivation and mutation induced by low energy protons in V79 cells: further results at the LNL facility. *International Journal of Radiation Biology*, 74(4), 501-509. <https://doi.org/10.1080/095530098141375>
- Belli, M., Cera, F., Cherubini, R., Ianzini, F., Moschini, G., Saporà, O., Simone, G., Tabocchini, M. A., & Tiveron, P. (2009). RBE-LET Relationship for Survival and Mutation Induction of V79 Cells Irradiated with Low-energy Protons: Re-evaluation of the LET Values at the LNL Facility. *International Journal of Radiation Biology*, 61(1), 145-146. <https://doi.org/10.1080/09553009214550731>
- Bentzen, S. M., Parliament, M., Deasy, J. O., Dicker, A., Curran, W. J., Williams, J. P., & Rosenstein, B. S. (2010). Biomarkers and Surrogate Endpoints for Normal-Tissue Effects of Radiation Therapy: The Importance of Dose-Volume Effects. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 76(3), S145-S150. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.08.076>
- Bettega, D., Calzolari P., & Marchesini, R. (2009). Inactivation of C3H10T1/2 cells by low energy protons and deuterons. *International Journal of Radiation Biology*, 73(3), 303-309. <https://doi.org/10.1080/095530098142400>
- Bland, J. M., & Altman, D. G. (1996). Statistics notes: the use of transformation when comparing two means. *Bmj*, 312(7039), 1153.
- Bloch, F. (1933). Zur Bremsung rasch bewegter Teilchen beim Durchgang durch Materie. *Annalen der Physik*, 408(3), 285-320. <https://doi.org/10.1002/andp.19334080303>
- Böhlen, T., Cerutti, F., Chin, M., Fassò, A., Ferrari, A., Ortega, P. G., Mairani, A., Sala, P. R., Smirnov, G., & Vlachoudis, V. (2014). The FLUKA code: developments and challenges for high energy and medical applications. *Nuclear data sheets*, 120, 211-214.
- Borges, H. L., Linden, R., & Wang, J. Y. J. (2007). DNA damage-induced cell death: lessons from the central nervous system. *Cell Research*, 18(1), 17-26. <https://doi.org/10.1038/cr.2007.110>
- Botvina, A., Iljinov, A., Mishustin, I., Bondorf, J., Donangelo, R., & Sneppen, K. (1987). Statistical simulation of the break-up of highly excited nuclei. *Nuclear Physics A*, 475(4), 663-686.
- Breuer, H., & Smit, B. J. (2000). Interaction of Protons with Matter. In *Proton Therapy and Radiosurgery* (pp. 21-53). Springer.
- Brobeck, W. M. (1948). Accelerating atomic particles. *Physics Today*, 1(6), 26-30. <https://doi.org/10.1063/1.3066161>
- Carabe, A., Moteabbed, M., Depauw, N., Schuemann, J., & Paganetti, H. (2012). Range uncertainty in proton therapy due to variable biological effectiveness. *Phys Med Biol*, 57(5), 1159-1172. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/5/1159>
- Chadwick, K. H., & Leenhouts, H. P. (1973). A molecular theory of cell survival. *Phys Med Biol*, 18(1), 78-87. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/18/1/007>
- Chen, Y. L., Liebsch, N., Kobayashi, W., Goldberg, S., Kirsch, D., Calkins, G., Childs, S., Schwab, J., Hornicek, F., & DeLaney, T. (2013). Definitive high-dose photon/proton radiotherapy for unresected mobile spine and sacral chordomas. *Spine (Phila Pa 1976)*, 38(15), E930-936. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e318296e7d7>
- Cole, B. S., Hopkins, C. M., Tisak, J., Steel, J. L., & Carr, B. I. (2008). Assessing spiritual growth and spiritual decline following a diagnosis of cancer: reliability and

- validity of the spiritual transformation scale. *Psycho-Oncology: Journal of the Psychological, Social and Behavioral Dimensions of Cancer*, 17(2), 112-121.
- Cortés-Giraldo, M. A., & Carabe, A. (2015). A critical study of different Monte Carlo scoring methods of dose average linear-energy-transfer maps calculated in voxelized geometries irradiated with clinical proton beams. *Physics in Medicine and Biology*, 60(7), 2645-2669. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/7/2645>
- Coutrakon, G., Bauman, M., Lesyna, D., Miller, D., Nusbaum, J., Slater, J., Johanning, J., Miranda, J., DeLuca, P. M., Siebers, J., & Ludewigt, B. (1991). A prototype beam delivery system for the proton medical accelerator at Loma Linda. *Medical Physics*, 18(6), 1093-1099. <https://doi.org/10.1118/1.596617>
- Coutrakon, G., Cortese, J., Ghebremedhin, A., Hubbard, J., Johanning, J., Koss, P., Maudsley, G., Slater, C. R., Zuccarelli, C., & Robertson, J. (1997). Microdosimetry spectra of the Loma Linda proton beam and relative biological effectiveness comparisons. *Medical Physics*, 24(9), 1499-1506. <https://doi.org/10.1118/1.598038>
- Cudeck, R. (1989). Analysis of correlation matrices using covariance structure models. *Psychological bulletin*, 105(2), 317.
- Das, I. J., Cheng, C.-W., Chopra, K. L., Mitra, R. K., Srivastava, S. P., & Glatstein, E. (2008). Intensity-Modulated Radiation Therapy Dose Prescription, Recording, and Delivery: Patterns of Variability Among Institutions and Treatment Planning Systems. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 100(5), 300-307. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn020>
- Dementyev, A., & Sobolevsky, N. (1999). SHIELD—universal Monte Carlo hadron transport code: scope and applications. *Radiation Measurements*, 30(5), 553-557.
- Drzymala, R. E., Mohan, R., Brewster, L., Chu, J., Goitein, M., Harms, W., & Urie, M. (1991). Dose-volume histograms. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 21(1), 71-78. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(91\)90168-4](https://doi.org/10.1016/0360-3016(91)90168-4)
- Dwek, E., & Smith, R. K. (1996). Energy deposition and photoelectric emission from the interaction of 10 eV to 1 MeV photons with interstellar dust particles. *The Astrophysical Journal*, 459, 686.
- Dziunikowski, B. (1990). O fizyce i energii jądrowej.
- Eclipse. (2011). *Eclipse Algorithms Reference Guide*. Varian Medical Systems O S.
- Evans, R. D. (1958). Compton effect. In *Corpuscles and Radiation in Matter II/Korpuskeln und Strahlung in Materie II* (pp. 218-298). Springer.
- Feynman, R. P. (2018). *Photon-hadron interactions*. CRC Press.
- Fleet, A. (2006). Radiobiology for the Radiologist: 6th edition, Eric J. Hall, Amato J. Giaccia, Lippincott Williams and Wilkins Publishing; ISBN 0-7817-4151-3; 656 pages; 2006; Hardback; £53. *Journal of Radiotherapy in Practice*, 5(4), 237-237. <https://doi.org/10.1017/s1460396906000343>
- Folkard, M. (1996). Inactivation of V79 cells by low-energy protons, deuterons and helium-3 ions. *International Journal of Radiation Biology*, 69(6), 729-738.
- Folkard, M. (2009). Inactivation of V79 cells by low-energy protons, deuterons and helium-3 ions. *International Journal of Radiation Biology*, 69(6), 729-738. <https://doi.org/10.1080/095530096145472>
- Fredriksson, A., Forsgren, A., & Hårdemark, B. (2011). Minimax optimization for handling range and setup uncertainties in proton therapy. *Medical Physics*, 38(3), 1672-1684.

- Friedrich, T., Scholz, U., Elsaßer, T., Durante, M., & Scholz, M. (2012). Systematic analysis of RBE and related quantities using a database of cell survival experiments with ion beam irradiation. *Journal of Radiation Research*, 54(3), 494-514. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrs114>
- Friedrich, T., Scholz, U., Elsaßer, T., Durante, M., & Scholz, M. (2013). Systematic analysis of RBE and related quantities using a database of cell survival experiments with ion beam irradiation. *Journal of Radiation Research*, 54(3), 494-514.
- Garbacz, M., Cordini, F. G., Durante, M., Gajewski, J., Kisielewicz, K., Krah, N., Kopeć, R., Olko, P., Patera, V., & Rinaldi, I. (2021). Study of relationship between dose, LET and the risk of brain necrosis after proton therapy for skull base tumors. *Radiotherapy and Oncology*, 163, 143-149.
- Georg, P., Kirisits, C., Goldner, G., Dörr, W., Hammer, J., Pötzi, R., Berger, D., Dimopoulos, J., Georg, D., & Pötter, R. (2009). Correlation of dose–volume parameters, endoscopic and clinical rectal side effects in cervix cancer patients treated with definitive radiotherapy including MRI-based brachytherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 91(2), 173-180. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.01.006>
- Gerweck, L. E., & Kozin, S. V. (1999). Relative biological effectiveness of proton beams in clinical therapy. *Radiotherapy and Oncology*, 50(2), 135-142. [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(98\)00092-9](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(98)00092-9)
- Glasser, O. (1993). *Wilhelm Conrad Röntgen and the early history of the Roentgen rays*. Norman Publishing.
- Goitein, M. (2004). Organ and tumor motion: an overview. *Seminars in Radiation Oncology*,
- Grassberger, C., & Paganetti, H. (2011). Elevated LET components in clinical proton beams. *Physics in Medicine and Biology*, 56(20), 6677-6691. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/56/20/011>
- Grubbe, E. H. (1902). X-rays in the treatment of cancer and other malignant diseases. *Medical Record (1866-1922)*, 62(18), 692.
- Grzanka, L. B., Valentina Elettra; Scifoni, Emanuele. (2021). Spectrum data for calculation of biological effectiveness of proton beams. <https://doi.org/doi.org/10.3390/cancers13194768>
- Gudowska, I., Sobolevsky, N., Andreo, P., Belkić, D., & Brahme, A. (2004). Ion beam transport in tissue-like media using the Monte Carlo code SHIELD-HIT. *Physics in Medicine & Biology*, 49(10), 1933.
- Gunther, J. R., Sato, M., Chintagumpala, M., Ketonen, L., Jones, J. Y., Allen, P. K., Paulino, A. C., Okcu, M. F., Su, J. M., Weinberg, J., Boehling, N. S., Khatua, S., Adesina, A., Dauser, R., Whitehead, W. E., & Mahajan, A. (2015). Imaging Changes in Pediatric Intracranial Ependymoma Patients Treated With Proton Beam Radiation Therapy Compared to Intensity Modulated Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 93(1), 54-63. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.05.018>
- Hamada, N., & Fujimichi, Y. (2014). Classification of radiation effects for dose limitation purposes: history, current situation and future prospects. *Journal of Radiation Research*, 55(4), 629-640.
- Hryniewicz, A. (2001). Człowiek i promieniowanie jonizujące.
- Hu, B., Palta, M., & Shao, J. (2006). Properties of R2 statistics for logistic regression. *Statistics in medicine*, 25(8), 1383-1395.

- IAEA. *RADIOISOTOPES IN THE TREATMENT OF CANCER*
<https://www.iaea.org/sites/default/files/publications/magazines/bulletin/bull4-1/04105802325.pdf>
- Iancu, G., Krämer, M., & Schardt, D. (2009). Scattering implementation in TRiP. Proc. Heavy Ions in Therapy and Space Symp,
- IBA. (2012). *OmniPro-Accept. User's Guide*.
- IBA. (2015). *OmniPro-Accept. User's Guide*.
- ICRU16. (1970). Linear Energy Transfer. *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements*(1), NP-NP.
<https://doi.org/10.1093/jicru/os9.1.Report16>
- ICRU30. (1979). Quantitative Concepts and Dosimetry in Radiobiology *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements*.
- ICRU63. (2000). Nuclear data for neutron and proton radiotherapy and for radiation protection. *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements*.
- ICRU73. (2005). Stopping of Ions Heavier Than Helium. *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements*.
- ICRU78. (2007). PRESCRIBING, RECORDING, AND REPORTING PROTON-BEAM THERAPY. *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements*.
- ICRU85. (2012). ICRU report 85: fundamental quantities and units for ionizing radiation. *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements*, 150(4), 550-552. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncs077>
- ICRU93. (2016). Prescribing, Recording, and Reporting Light Ion Beam Therapy. *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements*.
- INSPIRE. *Integrating Proton Beam Therapy research across Europe*.
<https://protonsinspire.eu/>
- Jäkel, O. (2008). The relative biological effectiveness of proton and ion beams. *Zeitschrift für Medizinische Physik*, 18(4), 276-285.
<https://doi.org/10.1016/j.zemedi.2008.06.012>
- Jeleń, K., & Grzanka, L. (2022). *Repozytorium*
<https://github.com/kingajelen/JelenPhD.git>
- Johnston, M. G., & Faulkner, C. (2021). A bootstrap approach is a superior statistical method for the comparison of non-normal data with differing variances. *New Phytologist*, 230(1), 23-26.
- Joiner, M. C., & Johns, H. (1988). Renal Damage in the Mouse: The Response to Very Small Doses per Fraction. *Radiation Research*, 114(2).
<https://doi.org/10.2307/3577233>
- Joiner, M. C., & van der Kogel, A. (2009). *Basic Clinical Radiobiology*.
<https://doi.org/10.1201/b15450>
- Källman, P., Ågren, A., & Brahme, A. (2009). Tumour and Normal Tissue Responses to Fractionated Non-uniform Dose Delivery. *International Journal of Radiation Biology*, 62(2), 249-262. <https://doi.org/10.1080/09553009214552071>
- Kamal, A. (2014). High Energy Accelerators. In *Particle Physics* (pp. 79-126). Springer.
- Kase, Y., Himukai, T., Nagano, A., Tameshige, Y., Minohara, S., Matsufuji, N., Mizoe, J., Fossati, P., Hasegawa, A., & Kanai, T. (2011). Preliminary calculation of RBE-weighted dose distribution for cerebral radionecrosis in carbon-ion treatment planning. *Journal of Radiation Research*, 1109140229-1109140229.

- Katz, R. (1978). Track structure theory in radiobiology and in radiation detection. *Nuclear track detection*, 2(1), 1-28.
- Kellerer, A. M., & Rossi, H. H. (1971). RBE and the Primary Mechanism of Radiation Action. *Radiation Research*, 47(1). <https://doi.org/10.2307/3573285>
- Kirn, T. F. (1988). Proton radiotherapy: some perspectives. *JAMA*, 259(6), 787-788.
- Kooy, H. M., & Grassberger, C. (2015). Intensity modulated proton therapy. *The British Journal of Radiology*, 88(1051). <https://doi.org/10.1259/bjr.20150195>
- Koptelov, E., Lebedev, S., & Sobolevsky, N. (2012). COMPARATIVE COMPUTER MODELING OF TARGET PERFORMANCE IN PARTICLE BEAMS AND FUSION OR FISSION ENVIRONMENTS. *International Journal of Theoretical Physics, Group Theory, and Nonlinear Optics*, 16(1/2), 125.
- Kordyuk, A. A., Borisenko, S. V., Koitzsch, A., Fink, J., Knupfer, M., & Berger, H. (2005). Bare electron dispersion from experiment: Self-consistent self-energy analysis of photoemission data. *Physical Review B*, 71(21). <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.71.214513>
- Krämer, M., & Scholz, M. (2000). Treatment planning for heavy-ion radiotherapy: calculation and optimization of biologically effective dose. *Physics in Medicine & Biology*, 45(11), 3319.
- Krane, K. S. (1991). *Introductory nuclear physics*. John Wiley & Sons.
- Langen, K., & Zhu, M. (2018). Concepts of PTV and Robustness in Passively Scattered and Pencil Beam Scanning Proton Therapy. *Seminars in Radiation Oncology*, 28(3), 248-255. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2018.02.009>
- Lawrence, E. O. (1951). The evolution of the cyclotron. *Nobel Lecture*.
- Lederman, M. (1981). The early history of radiotherapy: 1895–1939. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 7(5), 639-648.
- Levenberg, K. (1944). A method for the solution of certain non-linear problems in least squares. *Quarterly of Applied Mathematics*, 2(2), 164-168. <https://doi.org/10.1090/qam/10666>
- Lind, B., Persson, L., Edgren, M., Hedlöf, I., & Brahme, A. (2003). Repairable–conditionally repairable damage model based on dual Poisson processes. *Radiation Research*, 160(3), 366-375.
- Ling, T. C., Kang, J. I., Slater, J. D., & Yang, G. Y. (2012). Proton therapy for gastrointestinal cancers. *Transl Cancer Res*, 1(3), 150-158.
- lmfit. *Performing Fits and Analyzing Outputs*. <https://lmfit.github.io/lmfit-py/fitting.html>
- Maeda, K., Yasui, H., Matsuura, T., Yamamori, T., Suzuki, M., Nagane, M., Nam, J.-M., Inanami, O., & Shirato, H. (2016). Evaluation of the relative biological effectiveness of spot-scanning proton irradiation in vitro. *Journal of Radiation Research*, 57(3), 307-311. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrv101>
- Malicki, J., & Ślosarek, K. (2016). *Planowanie leczenia i dozymetria w radioterapii*.
- Marteinsdóttir, M. (2021). Biological Uncertainties in Proton Radiation Therapy.
- McGowan, S. E., Burnet, N. G., & Lomax, A. J. (2013). Treatment planning optimisation in proton therapy. *The British Journal of Radiology*, 86(1021), 20120288-20120288. <https://doi.org/10.1259/bjr.20120288>
- McNamara, A. L., Schuemann, J., & Paganetti, H. (2015). A phenomenological relative biological effectiveness (RBE) model for proton therapy based on all published in vitro cell survival data. *Phys Med Biol*, 60(21), 8399-8416. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/21/8399>
- Mirandola, A., Molinelli, S., Vilches Freixas, G., Mairani, A., Gallio, E., Panizza, D., Russo, S., Ciocca, M., Donetti, M., Magro, G., Giordanengo, S., & Orecchia, R.

- (2015). Dosimetric commissioning and quality assurance of scanned ion beams at the Italian National Center for Oncological Hadrontherapy. *Medical Physics*, 42(9), 5287-5300. <https://doi.org/10.1118/1.4928397>
- Mobilio, S., Boscherini, F., & Meneghini, C. (2016). *Synchrotron Radiation*. Springer.
- Mohan, R., Peeler, C. R., Guan, F., Bronk, L., Cao, W., & Grosshans, D. R. (2017). Radiobiological issues in proton therapy. *Acta Oncologica*, 56(11), 1367-1373. <https://doi.org/10.1080/0284186x.2017.1348621>
- Montgomery, D. C., Runger, G. C., & Hubele, N. F. (2009). *Engineering statistics*. John Wiley & Sons.
- Moreno, A. C., Frank, S. J., Garden, A. S., Rosenthal, D. I., Fuller, C. D., Gunn, G. B., Reddy, J. P., Morrison, W. H., Williamson, T. D., Holliday, E. B., Phan, J., & Blanchard, P. (2019). Intensity modulated proton therapy (IMPT) – The future of IMRT for head and neck cancer. *Oral Oncology*, 88, 66-74. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.11.015>
- Nanda, R. H., Ganju, R. G., Schreibmann, E., Chen, Z., Zhang, C., Jegadeesh, N., Cassidy, R., Deng, C., Eaton, B. R., & Esiashvili, N. (2017). Correlation of Acute and Late Brainstem Toxicities With Dose-Volume Data for Pediatric Patients With Posterior Fossa Malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 98(2), 360-366. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.02.092>
- NCBJ. PRZECHODZENIE CZĄSTEK NAŁADOWANYCH PRZEZ MATERIEŃ. http://ncbj.edu.pl/zasoby/wyklady/ld_stud_podypl/02_Transmisja.pdf
- Nelms, B. E., Robinson, G., Markham, J., Velasco, K., Boyd, S., Narayan, S., Wheeler, J., & Sobczak, M. L. (2012). Variation in external beam treatment plan quality: An inter-institutional study of planners and planning systems. *Practical Radiation Oncology*, 2(4), 296-305. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2011.11.012>
- Newhauser, W. (2009). International Commission on Radiation Units and Measurements Report 78: Prescribing, Recording and Reporting Proton-beam Therapy. *Radiation Protection Dosimetry*, 133(1), 60-62. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncp005>
- Newhauser, W. D., & Zhang, R. (2015). The physics of proton therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 60(8), R155-R209. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/8/r155>
- Ödén, J. (2019). *Relative biological effectiveness in proton therapy: accounting for variability and uncertainties* [Department of Physics, Stockholm University].
- Ödén, J., Eriksson, K., & Toma-Dasu, I. (2017). Incorporation of relative biological effectiveness uncertainties into proton plan robustness evaluation. *Acta Oncologica*, 56(6), 769-778. <https://doi.org/10.1080/0284186x.2017.1290825>
- Paganetti, H. (2012). Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations. *Physics in Medicine & Biology*, 57(11), R99.
- Paganetti, H. (2014). Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer. *Physics in Medicine and Biology*, 59(22), R419-R472. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/22/r419>
- Paganetti, H. (2018). *Proton therapy physics*. CRC press.
- Paganetti, H., Blakely, E., Carabe-Fernandez, A., Carlson, D. J., Das, I. J., Dong, L., Grosshans, D., Held, K. D., Mohan, R., Moiseenko, V., Niemierko, A., Stewart, R. D., & Willers, H. (2019). Report of the AAPM TG-256 on the relative biological effectiveness of proton beams in radiation therapy. *Medical Physics*, 46(3), e53-e78. <https://doi.org/10.1002/mp.13390>

- Paganetti, H., & Giantsoudi, D. (2018). Relative biological effectiveness uncertainties and implications for beam arrangements and dose constraints in proton therapy. *Seminars in Radiation Oncology*,
- Paganetti, H., & Goitein, M. (2000). Radiobiological significance of beamline dependent proton energy distributions in a spread-out Bragg peak. *Medical Physics*, 27(5), 1119-1126. <https://doi.org/10.1118/1.598977>
- Paganetti, H., Niemierko, A., Ancukiewicz, M., Gerweck, L. E., Goitein, M., Loeffler, J. S., & Suit, H. D. (2002). Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 53(2), 407-421. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(02\)02754-2](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(02)02754-2)
- Pedroni, E. (2008). Pencil beam scanning. *Proton and Charged Particle Radiotherapy*, 42, 40.
- Perl, J., Shin, J., Schümann, J., Faddegon, B., & Paganetti, H. (2012). TOPAS: an innovative proton Monte Carlo platform for research and clinical applications. *Medical Physics*, 39(11), 6818-6837.
- Perris, A., Pialoglou, P., Katsanos, A. A., & Sideris, E. G. (2009). Biological Effectiveness of Low Energy Protons. I. Survival of Chinese Hamster Cells. *International Journal of Radiation Biology and Related Studies in Physics, Chemistry and Medicine*, 50(6), 1093-1101. <https://doi.org/10.1080/09553008614551481>
- PLD-Files. *PLD* *Files*.
https://github.com/DataMedSci/pymchelper/blob/master/pymchelper/utlils/pld2s_obp.py
- Pluta, J. (2004). *Wykłady z przedmiotu Metody i Techniki Jądrowe*.
- Podgorsak, E. B. (2003). Review of radiation oncology physics: a handbook for teachers and students. *Vienna, Austria: IAE Agency*.
- PTCOG. *Particle therapy facilities in clinical operation*.
<https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation>
- Resch, A. F., Landry, G., Kamp, F., Cabal, G., Belka, C., Wilkens, J. J., Parodi, K., & Dedes, G. (2017). Quantification of the uncertainties of a biological model and their impact on variable RBE proton treatment plan optimization. *Phys Med*, 36, 91-102. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.03.013>
- Richter. (2012). Treatment planning for tumors with residual motion in scanned ion beamtherapy. *Dissertation, Technische Universität Darmstadt*.
- Robertson, J. B., Williams, J. R., Schmidt, R. A., Little, J. B., Flynn, D. F., & Suit, H. D. (1975). Radiobiological studies of a high-energy modulated proton beam utilizing cultured mammalian cells. *Cancer*, 35(6), 1664-1677.
- Rohatgi, A. (Version 4.5 Released (August 15, 2021). *WebPlotDigitizer*.
<https://automeris.io/WebPlotDigitizer/citation.html>
- Rørvik, E., Fjæra, L. F., Dahle, T. J., Dale, J. E., Engeseth, G. M., Stokkevåg, C. H., Thörnqvist, S., & Ytre-Hauge, K. S. (2018). Exploration and application of phenomenological RBE models for proton therapy. *Physics in Medicine & Biology*, 63(18). <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aad9db>
- Rovituso, M., & La Tessa, C. (2017). Nuclear interactions of new ions in cancer therapy: impact on dosimetry. *Translational Cancer Research*, 6(S5), S914-S933. <https://doi.org/10.21037/tcr.2017.06.46>
- Rutherford, E. (1911). LXXIX. The scattering of α and β particles by matter and the structure of the atom. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, 21(125), 669-688.

- Sackett, D. L. (1997). Evidence-based medicine. *Seminars in perinatology*, 19(1), 1-10.
- Saini, J., Cao, N., Bowen, S. R., Herrera, M., Nicewonger, D., Wong, T., & Bloch, C. D. (2016). Clinical Commissioning of a Pencil Beam Scanning Treatment Planning System for Proton Therapy. *International Journal of Particle Therapy*, 3(1), 51-60. <https://doi.org/10.14338/ijpt-16-0000.1>
- Sakamoto, Y., Ishiguro, M., & Kitagawa, G. (1986). Akaike information criterion statistics. *Dordrecht, The Netherlands: D. Reidel*, 81(10.5555), 26853.
- Sanchez-Parcerisa, D., Cortés-Giraldo, M., Dolney, D., Kondrila, M., Fager, M., & Carabe, A. (2016). Analytical calculation of proton linear energy transfer in voxelized geometries including secondary protons. *Physics in Medicine & Biology*, 61(4), 1705.
- Schippers, M. (2012). Proton accelerators. *Proton therapy physics*, 61-102.
- Scholz, M., & Kraft, G. (1994). Calculation of Heavy Ion Inactivation Probabilities Based on Track Structure, X Ray Sensitivity and Target Size. *Radiation Protection Dosimetry*, 52(1-4), 29-33. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.rpd.a082156>
- Schwarz, G. (1978). Estimating the dimension of a model. *The annals of statistics*, 6(4), 461-464.
- Sejpal, S. V., Amos, R. A., Bluett, J. B., Levy, L. B., Kudchadker, R. J., Johnson, J., Choi, S., & Lee, A. K. (2009). Dosimetric changes resulting from patient rotational setup errors in proton therapy prostate plans. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 75(1), 40-48.
- Sethi, R. V., Giantsoudi, D., Raiford, M., Malhi, I., Niemierko, A., Rapalino, O., Caruso, P., Yock, T. I., Tarbell, N. J., Paganetti, H., & MacDonald, S. M. (2014). Patterns of Failure After Proton Therapy in Medulloblastoma; Linear Energy Transfer Distributions and Relative Biological Effectiveness Associations for Relapses. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 88(3), 655-663. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.11.239>
- Sgura, A. A., R. Cherubini, M. Dalla Vecchia, P. Tiveron, F. Degrassi, C. Tanzarella, A. (2000). Micronuclei, CREST-positive micronuclei and cell inactivation induced in Chinese hamster cells by radiation with different quality. *International Journal of Radiation Biology*, 76(3), 367-374.
- Sigmund, P. (1998). Stopping power in perspective. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 135(1-4), 1-15.
- Sinclair, W. (1966). The shape of radiation survival curves of mammalian cells cultured in vitro. *Biophysical aspects of radiation quality*, 21-43.
- Slater, J. M., Archambeau, J. O., Miller, D. W., Notarus, M. I., Preston, W., & Slater, J. D. (1992). The proton treatment center at Loma Linda University Medical Center: Rationale for and description of its development. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 22(2), 383-389. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(92\)90058-p](https://doi.org/10.1016/0360-3016(92)90058-p)
- Sobolevsky, N. (2001). The SHIELD transport code: a tool for computer study of interaction of particles and nuclei with complex media.
- Son, J., Lee, S. B., Lim, Y., Park, S. Y., Cho, K., Yoon, M., & Shin, D. (2018). Development of optical fiber based measurement system for the verification of entrance dose map in pencil beam scanning proton beam. *Sensors*, 18(1), 227.
- Sørensen, B. S., Bassler, N., Nielsen, S., Horsman, M. R., Grzanka, L., Spejlborg, H., Swakoń, J., Olko, P., & Overgaard, J. (2017). Relative biological effectiveness

- (RBE) and distal edge effects of proton radiation on early damage in vivo. *Acta Oncologica*, 56(11), 1387-1391. <https://doi.org/10.1080/0284186x.2017.1351621>
- Soukup, M., Fippel, M., & Alber, M. (2005). A pencil beam algorithm for intensity modulated proton therapy derived from Monte Carlo simulations. *Physics in Medicine & Biology*, 50(21), 5089.
- Stacchiotti, S., Sommer, J., & Chordoma Global Consensus, G. (2015). Building a global consensus approach to chordoma: a position paper from the medical and patient community. *Lancet Oncol*, 16(2), e71-83. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71190-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71190-8)
- Su, F.-C., Shi, C., Crownover, R., Swanson, G., & Papanikolaou, N. (2008). Dosimetric impacts of gantry angle misalignment on prostate cancer treatment using helical tomotherapy. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 7(4), 287-293.
- Taasti, V. T., Bäumer, C., Dahlgren, C. V., Deisher, A. J., Ellerbrock, M., Free, J., Gora, J., Kozera, A., Lomax, A. J., & De Marzi, L. (2018). Inter-centre variability of CT-based stopping-power prediction in particle therapy: survey-based evaluation. *Physics and imaging in radiation oncology*, 6, 25-30.
- Tobias, C., Lawrence, J., Born, J., McCombs, R., Roberts, J., Anger, H., Low-Beer, B., & Huggins, C. (1958). Pituitary irradiation with high-energy proton beams a preliminary report. *Cancer research*, 18(2), 121-134.
- Tobias, C. A. (1985). The Repair-Misrepair Model in Radiobiology: Comparison to Other Models. *Radiation Research*, 104(2). <https://doi.org/10.2307/3576635>
- Toftgaard, J., Petersen, J., & Bassler, N. (2014). PyTRiP-a toolbox and GUI for the proton/ion therapy planning system TRiP. *Journal of Physics: Conference Series*.
- Tommasino, F., & Durante, M. (2015). Proton Radiobiology. *Cancers*, 7(1), 353-381. <https://doi.org/10.3390/cancers7010353>
- Toneev, V., & Gudima, K. (1983). Particle emission in light and heavy ion reactions. *Nuclear Physics A*, 400, 173-189.
- Ulmer, W., & Schaffner, B. (2011). Foundation of an analytical proton beamlet model for inclusion in a general proton dose calculation system. *Radiation Physics and Chemistry*, 80(3), 378-389. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2010.10.006>
- Unkelbach, J., & Paganetti, H. (2018). Robust proton treatment planning: physical and biological optimization. *Seminars in Radiation Oncology*,
- van der Stoep, D., Braunstahl, G.-J., van Zeven, J., & Wouters, J. (2009). Sarcoidosis During Anti-Tumor Necrosis Factor- α Therapy: No Relapse After Rechallenge. *The Journal of Rheumatology*, 36(12), 2847-2848. <https://doi.org/10.3899/jrheum.090307>
- van Herk, M. (2004). Errors and margins in radiotherapy. *Semin Radiat Oncol*, 14(1), 52-64. <https://doi.org/10.1053/j.semradonc.2003.10.003>
- VolHist. *VolHist* *method*. <https://github.com/pytrip/pytrip/blob/master/pytrip/volhist.py#L100>
- Wambersie, A., G. Menzel, H., A. Gahbauer, R., TL Jones, D., D. Michael, B., & Paretzke, H. (2002). Biological weighting of absorbed dose in radiation therapy. *Radiation Protection Dosimetry*, 99(1-4), 445-452.
- Weber, D. C., Malyapa, R., Albertini, F., Bolsi, A., Kliebisch, U., Walser, M., Pica, A., Combescure, C., Lomax, A. J., & Schneider, R. (2016). Long term outcomes of patients with skull-base low-grade chondrosarcoma and chordoma patients treated with pencil beam scanning proton therapy. *Radiother Oncol*, 120(1), 169-174. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.05.011>

- Wedenberg, M., Lind, B. K., & Hardemark, B. (2013). A model for the relative biological effectiveness of protons: the tissue specific parameter alpha/beta of photons is a predictor for the sensitivity to LET changes. *Acta Oncol*, 52(3), 580-588. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2012.705892>
- Wilkins, J., & Oelfke, U. (2004). A phenomenological model for the relative biological effectiveness in therapeutic proton beams. *Physics in Medicine & Biology*, 49(13), 2811.
- Wilkins, J. J., & Oelfke, U. (2003). Analytical linear energy transfer calculations for proton therapy. *Medical Physics*, 30(5), 806-815. <https://doi.org/10.1118/1.1567852>
- Willson, V. L. (2016). The Distribution of Guilford's Average Rank-Order Correlation Coefficient. *Educational and Psychological Measurement*, 40(2), 347-348. <https://doi.org/10.1177/001316448004000209>
- Wilson, R. R. (1946). Radiological use of fast protons. *Radiology*, 47(5), 487-491.
- Xing, L., Lin, Z.-X., Donaldson, S. S., Le, Q. T., Tate, D., Goffinet, D. R., Wolden, S., Ma, L., & Boyer, A. L. (2000). Dosimetric effects of patient displacement and collimator and gantry angle misalignment on intensity modulated radiation therapy. *Radiotherapy and Oncology*, 56(1), 97-108. [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(00\)00192-4](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(00)00192-4)
- Yan, X., Titt, U., Koehler, A. M., & Newhauser, W. D. (2002). Measurement of neutron dose equivalent to proton therapy patients outside of the proton radiation field. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 476(1-2), 429-434. [https://doi.org/10.1016/s0168-9002\(01\)01483-8](https://doi.org/10.1016/s0168-9002(01)01483-8)
- Ziegler, J. F. (1999). Stopping of energetic light ions in elemental matter. *Journal of applied physics*, 85(3), 1249-1272.
- Zimmerman, M. A., Huang, Q., Li, F., Liu, X., & Li, C.-Y. (2013). Cell Death–Stimulated Cell Proliferation: A Tissue Regeneration Mechanism Usurped by Tumors During Radiotherapy. *Seminars in Radiation Oncology*, 23(4), 288-295. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2013.05.003>

Załączniki

Tabela A1 Informacje o eksperymentach, z których korzystano w niniejszej pracy.

Numer eksperymentu	Linia komórkowa	LET [$keV \cdot \mu m^{-1}$]	Energia [MeV]	Referencja
1	V79-753B	200kV X-rays		(Belli et al., 2009)
2	V79-753B	7.7	5.01	
3	V79-753B	11.0	3.20	
4	V79-753B	20.0	1.41	
5	C3H10T1/2	$^{60}\text{Co} \gamma - rays$		(Bettega et al., 2009)
6	C3H10T1/2	11.0	3.18	
7	C3H10T1/2	19.7	1.46	
8	C3H10T1/2	28.8	0.87	
9	V79-379A	240kV X-rays		(Folkard, 1996)
10	V79-379A	10.1	3.66	
11	V79-379A	17.8	1.83	
12	V79-379A	27.6	1.07	
13	HF19	$^{137}\text{Cs} \gamma - rays$		(Belli, 2000)
14	HF19	7.7	5.04	
15	HF19	19.5	1.49	
16	HF19	29.0	0.88	

17	M10	$^{60}\text{Co } \gamma - \text{rays}$			
18	M10	9.1	4.05		
19	M10	21.4	1.35		
20	SCC25	$^{60}\text{Co } \gamma - \text{rays}$			
21	SCC25	7.7	5.04		
22	SCC25	19.7	1.49		
23	SCC25	29.5	0.88		
24	SQ20B	$^{60}\text{Co } \gamma - \text{rays}$			
25	SQ20B	7.7	5.04		
26	SQ20B	19.8	1.49		
27	SQ20B	30	0.88		
28	C1-1	$^{60}\text{Co } \gamma - \text{rays}$			(Sgura, 2000)
29	C1-1	7.7	5.04		
30	C1-1	27.6	0.88		
31	DLD1	$^{60}\text{Co } \gamma - \text{rays}$		(Baggio et al., 2002)	
32	DLD1	7.7	5.04		
33	HCT116	$^{60}\text{Co } \gamma - \text{rays}$			
34	HCT116	7.7	5.04		

Tabela A2 Parametry modelu liniowo-kwadratowego wyznaczone w niniejszej pracy wraz z ich kowariancjami i korelacjami.

		Wyznaczone parametry modelu			
Numer eksperymentu	Ilość punktów pomiarowych	$\sigma_\alpha \left[\frac{1}{Gy}\right]$	$\sigma_\beta \left[\frac{1}{Gy^2}\right]$	Kowariancja	Korelacja parametrów α i β
1	10	0.016524	0.004518	-7.2E-05	-0.97
2	7	0.027544	0.008033	-0.0002	-0.906
3	7	0.026938	0.007319	-0.00018	-0.927
4	6	0.023963	0.006364	-0.00014	-0.936
5	5	0.049381	0.012873	-0.00063	-0.986
6	6	0.033747	0.008245	-0.00026	-0.945
7	6	0.051587	0.011773	-0.00059	-0.97
8	5	0.070839	0.017833	-0.00122	-0.963
9	6	0.020181	0.003386	-6.4E-05	-0.943
10	7	0.025246	0.005336	-0.00013	-0.944
11	9	0.055136	0.010929	-0.00056	-0.935
12	8	0.038547	0.006897	-0.00025	-0.932
13	7	0.092311	0.021476	-0.00197	-0.991
14	6	0.04306	0.011851	-0.00049	-0.958
15	6	0.070887	0.025799	-0.00177	-0.966
16	7	0.07342	0.01855	-0.00131	-0.963
17	8	0.08162	0.01108	-0.00087	-0.965

18	6	0.090239	0.015535	-0.00134	-0.958
19	5	0.072666	0.024112	-0.00169	-0.963
20	8	0.08535	0.045663	-0.00377	-0.968
21	5	0.070846	0.016692	-0.00114	-0.962
22	6	0.074673	0.025784	-0.00173	-0.899
23	6	0.104481	0.029906	-0.00297	-0.951
24	10	0.086796	0.019188	0.001589	0.954
25	6	0.040402	0.007142	-0.00028	-0.976
26	6	0.022219	0.003799	-8.1E-05	-0.963
27	7	0.016656	0.003688	-5.8E-05	-0.95
28	7	0.00899	0.003431	-2.9E-05	-0.933
29	6	0.022363	0.006654	-0.00014	-0.96
30	5	0.020158	0.006988	-0.00013	-0.95
31	8	0.079753	0.022348	-0.00163	-0.913
32	7	0.075113	0.030509	-0.00207	-0.901
33	8	0.105631	0.024168	-0.00242	-0.946
34	8	0.060052	0.020434	-0.00116	-0.948

Tabela A3 Parametry modelu liniowo-kwadratowego α i β zebrane w pracy Wedenberg, dostępne w bazie PIDE oraz wyznaczone w niniejszej pracy.

Numer eksperymentu	Parametry użyte przez Wedenberg		Wyznaczone parametry modelu		PIDE	
	α [$\frac{1}{Gy}$] Wedenberg	β [$\frac{1}{Gy^2}$] Wedenberg	α [$\frac{1}{Gy}$]	β [$\frac{1}{Gy^2}$]	α [$\frac{1}{Gy}$]	β [$\frac{1}{Gy^2}$]
1	0.129±0.012	0.046±0.003	0.119±0.017	0.049±0.005	0.106	0.052
2	0.289±0.023	0.024±0.006	0.291±0.025	0.024±0.006	0.286	0.025
3	0.372±0.032	0.036±0.009	0.381±0.027	0.029±0.007	0.438	0.022
4	0.469±0.029	0.043±0.009	0.503±0.028	0.036±0.008	0.502	0.033
5	0.240±0.060	0.016±0.013	0.266±0.034	0.013±0.008	0.340	0.000
6	0.470±0.060	0.019±0.014	0.482±0.071	0.019±0.018	0.420	0.031
7	0.430±0.060	0.038±0.013	0.444±0.052	0.037±0.012	0.404	0.042
8	0.550±0.120	0.053±0.031	0.535±0.049	0.054±0.013	0.464	0.073
9	0.130±0.022	0.048±0.003	0.119±0.020	0.051±0.003	0.133	0.050
10	0.320±0.058	0.039±0.011	0.242±0.039	0.053±0.007	0.295	0.046
11	0.450±0.035	0.028±0.006	0.439±0.055	0.032±0.011	0.461	0.026
12	0.740±0.025	0.011±0.004	0.723±0.025	0.017±0.005	0.775	0.008
13	0.640±0.020	-	0.608±0.043	0.009±0.012	0.561	0.018
14	0.550±0.010	-	0.488±0.072	0.014±0.018	0.553	0.000
15	0.540±0.020	-	0.541±0.070	0.000±0.010	0.528	0.000
16	0.520±0.010	-	0.513±0.092	0.000±0.022	0.691	-0.037
17	0.520±0.020	-	0.500±0.082	0.000±0.011	0.065	-0.019

18	0.490±0.020	-	0.449±0.090	0.006±0.016	0.502	0.000
19	0.500±0.030	-	0.499±0.073	0.00±0.024	0.499	0.000
20	0.570±0.050	0.031±0.012	0.525±0.071	0.041±0.017	0.646	0.020
21	0.410±0.110	0.092±0.036	0.342±0.104	0.108±0.030	0.530	0.061
22	0.870±0.050	-	0.835±0.074	0.009±0.026	0.978	-0.030
23	0.810±0.030	-	0.799±0.085	0.000±0.046	0.801	0.000
24	0.130±0.020	0.017±0.002	0.091±0.040	0.023±0.007	0.101	0.024
25	0.150±0.050	0.011±0.012	0.132±0.017	0.015±0.004	0.162	0.009
26	0.230±0.040	0.004±0.007	0.252±0.022	0.000±0.004	0.258	0.000
27	0.570±0.050	-	0.373±0.087	0.000±0.019	0.576	-0.034
28	0.230±0.042	0.030±0.008	0.231±0.022	0.030±0.007	-	-
29	0.194±0.072	0.023±0.021	0.177±0.020	0.028±0.007	-	-
30	0.539±0.027	-	0.542±0.009	0.000±0.003	-	-
31	0.370±0.090	0.120±0.020	0.353±0.08	0.121±0.022	0.487	0.093
32	0.470±0.050	-	0.416±0.075	0.000±0.031	0.344	0.000
33	1.390±0.060	0.020±0.020	1.347±0.105	0.031±0.024	0.958	0.090
34	0.320±0.080	0.060±0.030	0.341±0.060	0.058±0.020	0.452	0.027