

A track-event theory of cell survival

Jürgen Besserer^{1,2}, Uwe Schneider^{1,2,*}

¹ Institute of Physics, Science Faculty, University of Zürich, Zürich, Switzerland

² Radiotherapy Hirslanden, Witellikerstrasse 40, Zürich, Switzerland

Received 6 June 2014; accepted 14 October 2014

Abstract

Purpose: When fractionation schemes for hypofractionation and stereotactic body radiotherapy are considered, a reliable cell survival model at high dose is needed for calculating doses of similar biological effectiveness. In this work a simple model for cell survival which is valid also at high dose is developed from Poisson statistics.

Materials and Methods: An event is defined by two double strand breaks (DSB) on the same or different chromosomes. An event is always lethal due to direct lethal damage or lethal binary misrepair by the formation of chromosome aberrations. Two different mechanisms can produce events: one-track events (OTE) or two-track-events (TTE). The target for an OTE is always a lethal event, the target for an TTE is one DSB. At least two TTEs on the same or different chromosomes are necessary to produce an event. Both, the OTE and the TTE are statistically independent. From the stochastic nature of cell kill which is described by the Poisson distribution the cell survival probability was derived.

Results: It was shown that a solution based on Poisson statistics exists for cell survival. It exhibits exponential cell survival at high dose and a finite gradient of cell survival at vanishing dose, which is in agreement with experimental cell studies. The model fits the experimental data nearly as well as the three-parameter formula of Hug-Kellerer and is only based on two free parameters. It is shown that the LQ formalism is an approximation of the model derived in this work. It could be also shown that the derived model predicts a fractionated cell survival experiment better than the LQ-model.

Eine "Track-event"-Theorie der biologischen Strahlenwirkung

Zusammenfassung

Hintergrund: Für die Bestimmung der biologisch äquivalenten Dosis für Hochdosis-Fraktionierungen, wie sie z.B. bei der Hypofraktionierung oder in der Stereotaxie angewandt werden, ist ein zuverlässiges biologisches Strahlenwirkungsmodell notwendig. In dieser Arbeit wird ein einfaches Strahlenwirkungsmodell aus der Poisson-Statistik abgeleitet, welches auch bei hohen Dosen gültig ist.

Materialien und Methoden: Ein Ereignis („event“) wird definiert als zwei Doppelstrangbrüche auf dem gleichen oder zwei unterschiedlichen Chromosomen. Ein Ereignis ist für die Zelle immer tödlich, denn es wird angenommen, dass die beiden Doppelstrangbrüche direkt sterilisierend wirken oder dass Fehlreparaturmechanismen zu Chromosomenaberrationen führen. Zwei unterschiedliche Mechanismen können Ereignisse produzieren: ein „one-track event“ (OTE) oder ein „two-track-event“ (TTE). Das Resultat eines OTE ist immer ein letales Ereignis. Ein TTE resultiert in einen Doppelstrangbruch. Es sind also mindestens zwei TTEs notwendig, um ein letales Ereignis zu produzieren. OTEs und TTEs sind statistisch unabhängig. Unter der Annahme, dass die Zellsterilisationen stochastischer Natur sind, wurde die Zellüberlebenswahrscheinlichkeit aus der Poisson-Statistik abgeleitet.

Resultate: Es konnte gezeigt werden, dass unter alleiniger Annahme einer Poisson-Trefferstatistik ein

* Corresponding author: Uwe Schneider, Radiotherapy Hirslanden, Witellikerstrasse 40, CH-8032 Zürich. Tel.: +41-443872559.
E-mail: uwe.schneider@uzh.ch (U. Schneider).

Conclusions: *It was shown that cell survival can be described with a simple analytical formula on the basis of Poisson statistics. This solution represents in the limit of large dose the typical exponential behavior and predicts cell survival after fractionated dose application better than the LQ-model.*

Keywords: Cell survival, Poisson statistics, linear-quadratic model

Modell für das Zellüberleben nach Bestrahlung abgeleitet werden kann. Das Modell zeigt, in Übereinstimmung mit experimentellen Resultaten, eine exponentielle Abhängigkeit des Zellüberlebens mit der Dosis bei hohen Dosen und einen endlichen Gradienten bei kleinen Dosen. Das Modell, welches nur zwei freie Parameter aufweist, kann experimentelle Daten fast so präzise reproduzieren wie das Drei-Parameter-Modell von Hug und Kellerer. Es konnte auch gezeigt werden, dass das linear-quadratische Modell eine Approximation des in dieser Arbeit abgeleiteten Modells ist. Außerdem können mit diesem Modell alternative Fraktionierungen präziser vorhergesagt werden als mit dem LQ-Modell.

Zusammenfassung: *Die Zellüberlebenswahrscheinlichkeit nach Bestrahlung kann mit einem einfachen analytischen Modell beschrieben werden, welches direkt aus der Poisson-Statistik folgt. Das Modell zeigt, in Übereinstimmung mit experimentellen Resultaten, eine exponentielle Abhängigkeit des Zellüberlebens mit der Dosis bei hohen Dosen und kann Zellüberleben nach Bestrahlung mit unterschiedlichen Fraktionierungen vorhersagen.*

Schlüsselwörter: Zellüberleben, Poisson-Statistik, linear-quadratisches Modell

Introduction

When alternative fractionation schemes in radiotherapy are considered, a reliable cell survival model is needed for calculating doses of similar biological effectiveness. This is in particular of interest with increasing importance of hypofractionation and stereotactic body radiotherapy for which such a survival model must be applicable to doses up to approximately 20 Gy [1,2]. The tool most commonly used for quantitative predictions of alternative dose fractionations is the linear-quadratic (LQ) formalism [3–7]. In radiotherapeutic applications, the LQ formalism is now commonly used for calculating isoeffect doses for different fractionation schedules. However, a characteristic of the LQ-formalism is that the dose-response curve bends continuously on the log-linear plot even at high dose. This does not coincide with what is observed experimentally in many clonogenic cell survival studies where the dose-response relationships exhibit an exponential decrease of survival at high dose which more closely approximate a straight line on the log-linear plot [8–12].

One alternative methodology which describes cell kill exhibiting an exponential decrease at large dose is the “single-hit multi-target formula” [13]. For this model it is assumed that a cell is deactivated only when at least n targets in the cell are hit. The major drawback of this model is that the cell-survival

curve exhibits a vanishing gradient at low dose which is not in accordance with experimental data.

Another model is the “universal survival curve” [14] which is the combination of a LQ model with a linear extension at large dose. This model is essentially an empirical description which fits clinical data well, but is not based on a mechanistic understanding of the underlying processes which lead to cell kill.

Recently Ekstrand [15] re-examined the Hug-Kellerer [16] model of cell survival and established the relationship between this model and the LQ-model. This model fits well published cell survival curves over a wide dose range. However, this is achieved by introducing a third fitting parameter.

In this work a simple model for cell survival is developed from Poisson statistics. The model evolves from a few basic assumptions and is based on only two parameters. It exhibits exponential cell survival at high dose and a finite gradient of cell survival at vanishing dose. The main difference of this work to the molecular theory published by Chadwick and Leenhouts [17] and other previous work is that cell survival is directly assessed by using Poisson statistics, which is in contrast to the traditional approach of analyzing the probability of cell death first. The direct determination of the probability of cell survival has the advantage that an exact analytic formulation of the cell survival probability can be obtained.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/10732826>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/10732826>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)