



Lineer-Kuadratik Model ve Radyonüklid Tedaviye Uygulanması

Linear-Quadratic Model and Applications to Radionuclide Therapy

Türkey Toklu¹, Nalan Alan Selçuk¹, Şerife İpek Karaaslan²

¹Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Yeditepe Üniversitesi, Fizik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Radyobioloji, iyonizan radyasyonun canlılar üzerindeki etkilerini inceleyen bilim dalıdır ve birçok matematiksel model içerir. Bu derlemede, lineer-kuadratik model ve bu modelden türetilen biyolojik efektif doz, eşdeğer homojen doz gibi kavramların yanı sıra tümör kontrol olasılığı ve normal doku komplikasyon olasılığı gibi parametreler tanımlanacaktır.

Anahtar Kelimeler: Lineer-kuadratik model, biyolojik efektif doz, eşdeğer homojen doz, tümör kontrol olasılığı, normal doku komplikasyon olasılığı

Abstract

Radiobiology, which includes some mathematical models, is the study of the action of ionizing radiation on living things. In this review, linear-quadratic (LQ) model and the concepts of biological effective dose and equivalent uniform dose, which are derived from the LQ model, are described as well as the parameters of tumor control and normal tissue complication probabilities.

Keywords: Linear-quadratic model, biological effective dose, equivalent uniform dose, tumor control probability, normal tissue complication probability

Giriş

Radyonüklid tedavi (RNT) uygulamalarında dozimetrik yaklaşımlar tedavi sonuçlarını iyileştirmede kullanılabilir. Bunun için RNT'nin fayda ve zararlarının hastaya özel olarak değerlendirilmesi gereklidir. Radyobioloji, iyonizan radyasyonun canlılar üzerindeki etkilerini inceleyen bilim dalıdır (1). Radyobiolojyi hastaya özgü dozimetrik çalışmaların bir parçası kılmak, organlar ve tümörlerde soğurulmuş dozları, toksisite ve tümör kontrolünün bir ölçüsü haline getirmek (2). Bu işlem iyonizan radyasyonun normal doku ve tümörlerdeki etkilerini tanımlayan kavramlara dayanır. RNT ile ilişkili iki kavram biyolojik efektif doz (BED) ve eşdeğer homojen dozdur (EHD). Bu kavramlar ise Lineer-kuadratik (LK) modelden türetilmektedir.

Bu derlemede, LK model ve bu modelden türetilen BED, EHD gibi kavramların yanı sıra tümör kontrol olasılığı ve normal doku komplikasyon olasılığı gibi parametreler tanımlanacaktır. Tanımlamalara ek olarak ilgili kavramların RNT'de kullanımından bahsedilecektir.

Lineer-Kuadratik Model

Soğurulan doz, iyonizan radyasyon ile ışınlanan doku veya organların birim kütlesine aktarılan enerjinin bir ölçüsüdür. İyonizan radyasyonun bu doku veya organa verdiği zararın miktarını ise hücre sağkalım eğrileri ile göstermek mümkündür (Şekil 1). Işınlama sonrasında ne kadar hücre kaybedildiği, doz ve başlangıçtaki hücre sayısı ile orantılıdır. X-ışınları ile

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Türkey Toklu, Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 216 578 48 28 **E-posta:** toklu@yeditepe.edu.tr

© Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / © Nuclear Medicine Seminars, published by Galenos Publishing.

1 Gray'lik (Gy) ışınlama DNA'da yaklaşık olarak 25 adet çift sarmal kırığı (ÇSK) ve 900 tek sarmal kırığı (TSK) oluşturmaktadır (1). Hücre sağkalım fraksiyonunun (S) logaritması, soğurulan doz (D) ile lineer ve kuadratik (2. dereceden fonksiyon) olarak ilişki içerisindedir:

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad \text{veya} \quad -\ln(S) = \alpha D + \beta D^2$$

Lineer-kuadratik model radyasyon tarafından hücre ölümünün iki yolla gerçekleştiğini söyler (3,4). İlkinde, tek bir ışının kompleks DSB veya iki kromozomda gerçekleşen kırık oluşturma yoluyla hücreye ölümcül (lethal) hasar verilir. Bu durum soğurulan doz ile lineer olarak ve α katsayısı ile ilişkilidir. α katsayısının birimi $[\text{Gy}^{-1}]$ 'dir. İkincisinde ise, iki veya daha fazla ışının TSK veya basit ÇSK oluşturma gibi hücreye ölümcül düzeyin altında (sub-lethal) hasar verilir. Tek kırık hasarı onarılabılır özelliğindedir ve bu mekanizma hızlı bir şekilde başlar. Bununla beraber, bu tek kırığın oluştuğu baz çiftinin diğerinde de bir kırık meydana gelmesi durumunda DNA hasarı onarımı olanaksız hale gelebilir ve hücre ölümü gerçekleşir. Bu durum iki bağımsız olayın aynı anda gerçekleşme olasılığına bağlıdır. Başka bir deyişle, soğurulan doz ile kuadratik olarak ve β katsayısı ile ilişkilidir. β katsayısının birimi $[\text{Gy}^{-2}]$ 'dir. α/β oranı doku veya organın radyasyona çabuk yanıt verme yeteneğinin bir ölçüsüdür ve $[\text{Gy}]$ birimindedir. Genel olarak, tümör dokusu, cilt ve testisler gibi çabuk yanıt veren hücrelerde sağkalım eğrilerinde küçük bir omuz kısmı (küçük β değeri) bulunur ve α/β oranı 5-25 Gy gibi yüksek değerlerdedir. Akciğer, karaciğer böbrekler gibi geç yanıt veren hücrelerde ise sağkalım eğrilerinde belirgin bir omuz kısmı (büyük β değeri) bulunur ve α/β oranı 1-5 Gy gibi küçük değerlerdedir. RNT'de olduğu gibi düşük doz hızlarında, düşük α/β oranına sahip hücreler yüksek α/β oranına sahip hücrelere göre daha fazla koruyucu özellik gösterirler (5).

Biyolojik Eşdeğer Doz

Radyasyon hasarının hücrelerin çoğalma fonksiyonunun engellendiği bir hasar olduğu ve bu işlemin Poisson istatistiği ile tanımlandığı düşünüldüğünde, radyasyonun etkisi (E) sağkalım fraksiyonunun logaritması olarak ifade edilebilir (3,6):

$$E = -\ln(S) = \alpha D + \beta D^2$$

Etki, hem genellikle, hem sezgisel olarak hem de geleneksel olarak soğurulan doz ile lineer ilişki içerisindedir. Bundan yola çıkarak etkinin (E), LK modeldeki lineer ilişki parametresine oranı BED olarak tanımlanabilir:

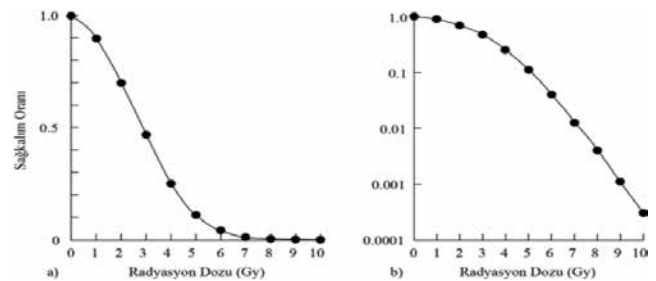
$$BED = \frac{E}{\alpha} = D + \frac{\beta}{\alpha} D^2 = D \cdot \left(1 + \frac{D}{\alpha/\beta}\right)$$

BED sıklıkla doz ile rölatif etkinlik (RE) faktörünün çarpımı şeklinde ifade edilmektedir:

BED=D.RE burada,

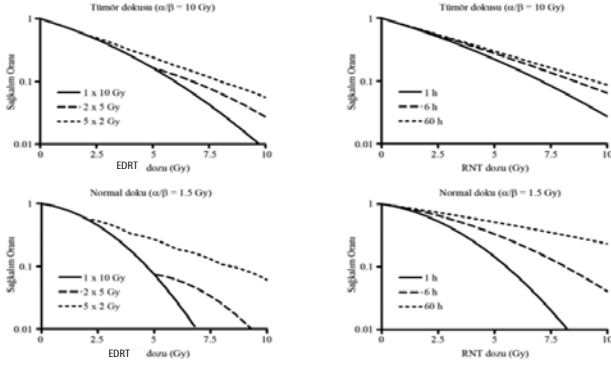
$$RE = 1 + \frac{D}{\alpha/\beta}$$

Eksternal demet radyoterapisinde (EDRT) planlanan doz bir seferde verilmek yerine genellikle 2 Gy'lik günlük fraksiyonlar şeklinde verilir. Işınlama ile oluşan sub-lethal hasarın tamamının onarımı için fraksiyonlar arası zaman yeterli olmaktadır. Sub-lethal hasar normal dokuda (düşük α/β) tümör dokusuna (yüksek α/β) göre daha fazla oluştuğu için, hasar onarımı normal dokuda daha fazladır (7-9). Şekil 2'de fraksiyone tedavinin koruyucu etkisinin normal dokuda daha fazla olduğu gösterilmektedir (5). Tek seferde ışınlamada normal dokunun sağkalım grafiğindeki eğiklik tümör dokusuna göre daha fazla olsa da, toplam dozun 2 Gy'lik fraksiyonlar halinde verilmesi grafiklerdeki eğikliği düzeltmektedir. Bu örnekteki 10 Gy toplam doz için fraksiyone tedavi, normal dokudaki hasarı 600 kat azaltırken tümör dokusunda hasar sadece 7 kat azalmaktadır.



Şekil 1. Hücre sağkalım eğrileri; a) Lineer skalada gösterim, b) logaritmik skalada gösterim

Gy: Gray



Şekil 2. Eksternal demet radyoterapisi (soldaki grafikler) ve radyonüklid tedavide (sağdaki grafikler) 10 Gy için hücre sağkalım eğrileri

Gy: Gray, RNT: Radyonüklid tedavi, EDRT: Eksternal demet radyoterapisi

Doz Hızı Etkisi

RNT'de nispeten uzun yarı-ömürlü izotopların kullanılmasıyla normal dokuların korunması sağlanır. Böylece sub-lethal hasarın onarımı doz soğurumu devam ederken başlamış olur. EDRT ile karşılaştırıldığında onarım yarı-ömrü süresi (T_{rep}) RNT'de daha önemlidir. Bir ışının oluşturduğu kırık ile başka bir ışının oluşturduğu kırığın lethal bir hasar oluşturup bu hasarın yine de onarıma olasılığı, LK modele bir zaman parametresi olarak eklenir (3):

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad \text{ve} \quad G = \frac{2}{D^2} \int_0^{\infty} R_0(t) dt \int_0^1 e^{-\mu(t-t')} R_0(t') dt'$$

Burada μ onarım sabiti ($\mu = \ln 2/T_{rep}$) ve $R_0(t)$ zamanın fonksiyonu olarak doz hızıdır. Medyan onarım yarı-ömrü birçok tümör hücresi için yaklaşık 1 saat olarak belirlenmiştir. Bu ölçümlerin doğruluğu, hücre proliferasyonu ve hücre siklusu dağılımının değişmesi gibi nedenlerden dolayı etkilenmektedir. Normal dokudaki onarım mekanizması ise 1 saatten uzun onarım yarı-ömrüne sahiptir (7).

RNT'de, sub-lethal hasarın onarım olasılığının fazla olması nedeniyle uzun ışınlama sürelerinde doz-etki eğrisi düzleşir ve böylece LK model denklemindeki kuadratik terimin büyüklüğü azalır. Efektif azalım katsayısı λ olan ve doz hızı mono-eksponansiyel olarak azalan bir RNT'de ışınlama süresinin (T_D) bir fonksiyonu olan zaman parametresi:

$$G(T_D) = \frac{2}{D^2} \int_0^{T_D} R_0 e^{-\lambda t} dt \int_0^1 e^{-\mu(t-t')} R_0 e^{-\lambda t'} dt'$$

$$= \frac{\lambda}{\lambda + \mu} \left\{ \frac{1 - \frac{2\lambda}{\lambda - \mu} e^{-(\lambda + \mu)T_D} + \frac{\lambda + \mu}{\lambda - \mu} e^{-2\lambda T_D}}{2(1 - e^{-\lambda T_D})} \right\}$$

şeklinde elde edilir. Işınlama süresinin sonsuza gittiği limit düşünüldüğünde zaman parametresi aşağıdaki forma indirgenir:

$$\lim_{T_D \rightarrow \infty} G(T_D) = \frac{\lambda}{\lambda + \mu}$$

Bu durumda BED:

$$BED = D \cdot \left(1 + \frac{D}{\alpha/\beta} \cdot \frac{\lambda}{\lambda + \mu} \right) \quad \text{veya} \quad BED = \frac{R_0}{\lambda} \cdot \left(1 + \frac{R_0}{(\lambda + \mu)\alpha/\beta} \right)$$

Zaman parametresinin daha komplike formları Baechler ve ark. tarafından elde edilmiştir (10). Örneğin bi-eksponansiyel onarım mekanizması:

$$\lim_{T_D \rightarrow \infty} G_{1,2}(T_D) = \frac{m\lambda}{\lambda + \mu_1} + \frac{(1-m)\lambda}{\lambda + \mu_2}$$

ifadesiyle verilmektedir.

RNT'de EDRT'ye göre daha doğru onarım kinetiklerine ihtiyaç vardır. Çünkü EDRT'de onarım mekanizması sadece, fraksiyonlar arası sürenin çok kısa olması veya fraksiyon başına dozun düşük olması durumunda etken olacaktır.

Tümör Kontrol Olasılığı

Radyoterapinin etkinliği tümör kontrol olasılığı ile ifade edilebilmektedir. Tümör kontrol olasılığı, çoğalma yeteneğine sahip sağkalan hücrelerin Poisson istatistiğine dayanan bir modeldir. Başlangıçta N_0 adet klonojenik hücre içeren bir tümör için tümör kontrol olasılığı:

$$TCP = \exp \left[-N_0 \times S \times e^{\gamma(T-T_k)} \right]$$

Burada γ yeniden çoğalma (repopulation) hızı ($\gamma = \ln 2/T_D$ ve T_D tümör doubling zamanı), T efektif tedavi süresi ve T_k proliferasyonun başlama zamanıdır (11).

Tümörlerin beta yayan radyoizotoplar ile tedavi

edilme ihtimali, beta parçacıklarının enerjisi ve tümör boyutuna bağlı olarak menzilleri ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Dolayısıyla her radyonüklid için tedavi sağlamada optimal bir tümör boyutu bulunmaktadır. Bunlar O'Donoghue ve ark. tarafından teorik olarak hesaplanmıştır (12). Radyoaktif izotoplar ile işaretli peptidler ile farelerde yapılan çalışmalar da bu bilgiyi doğrulamaktadır. Bu çalışmalarda Y-90 ile bağlı peptidlerin, büyük boyutlu tümörlerde tedavi sağlama başarısının Lu-177 ile bağlı peptidlere göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (13,14).

Tedavide kullanılan izotopun yarı-ömrü de tedavi başarısı üzerinde etkindir. Brakiterapi uygulamalarından elde edilen bilgi, kısa yarı-ömürlü (0-5 gün) izotopların hızlı çoğalan tümörler (γ/α : 1 Gy/g); uzun yarı-ömürlü izotopların ise yavaş çoğalan tümörler (γ/α : 0,5-0,1 Gy/g) için uygun olduğunu göstermektedir (15). Radyoaktif izotoplarla işaretli antikolar ile teorik bir karşılaştırma Howell ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir (16). Bu çalışmada, uzun yarı-ömürlü P-32'nin hızlı çoğalan tümörlerde (γ/α : 0,83 Gy/g) Y-90'a göre daha avantajlı olduğu gösterilmiştir. Bu çelişkili gibi görünen sonucun nedeni, antikoların tümörlerde kademeli olarak tutulmasının yanı sıra kandaki radyoaktivitenin kemik iliğini anlık olarak ışınlamaya başlamasıdır. Bunun neticesinde, uzun yarı-ömürlü izotoplarda daha yüksek tümör-kemik iliği doz oranı elde edilebilmektedir.

Normal Doku Komplikasyon Olasılığı

RNT'de tedavi planlaması çoğunlukla normal dokulardaki radyotoksitenin minimize edilmesi felsefesine dayanmaktadır. Geç organ toksisitesini modelleyen birçok matematiksel model geliştirilmiştir. Bunlardan en yaygın kullanılanı Lyman-Kutcher-Burman modelidir ve bu normal doku komplikasyon olasılığını sigmoidal şekilli bir eğri olarak betimler (17):

$$NTCP_{LKB} = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^u e^{-t^2/2} dt \quad \text{burada} \quad u = \frac{D - TD_{50}}{m \cdot TD_{50}}$$

Burada m boyutsuz bir parametre, T_D-50 %50 olasılıkla radyotoksitenin oluşturacak tüm organdaki soğurulmuş doz değeridir. Bu model, ortalama değere (T_D-50) bağlı olan komplikasyonların normal dağılım fonksiyonudur. $m \cdot T_D-50$ ise standart sapmadır.

Organın kısmi ışınlanması durumunda ise:

$$TD_{50}(v) = \frac{TD_{50}(1)}{v^n}$$

bağıntısı kullanılır. Burada v organın ışınlanan hacminin oranı, T_D-50 (1) tüm organın ışınlanması durumundaki T_D-50 değeri, n ise inhomojen doz dağılımını kompanse eden dönüşüm faktörüdür. T_D-50 , m ve n parametrelerinin klinik veriler kullanılarak belirlenmesi gereklidir. Emami ve ark. EDRT için bazı organlarda bu parametreleri belirlemişlerdir (18). Yaklaşık 20 yıl sonra dozimetri hesaplamalarındaki gelişmeler ve yeni klinik verileri (19-22) göz önünde bulunduran QUANTEC grubu (23) doz limitlerini güncellemişlerdir. Örneğin, Emami ve ark. çalışmalarında böbrekler için vermiş oldukları limit 23 Gy (TD5, %5 olasılıkla radyotoksik doz değeri) iken, QUANTEC grubu bu değeri 18 Gy olarak güncellemiştir (18). Böbrekler, karaciğer ve akciğerler için bu veriler Tablo 1'de verilmiştir. EDRT için eşik doz değerleri, fraksiyon başına 2 Gy'lik normal fraksiyonasyona göre belirlenmiştir. Bu parametreleri radyonüklid tedavi uygulamalarında kullanabilmek için eşik doz değerleri BED'e çevrilmelidir.

Eşdeğer Homojen Doz

Homojen olmayan doz dağılımları hem EDRT hem de RNT için bir problemdir. Üç-boyutlu doz dağılımları organlar üzerinden alınabilen izodoz eğrileri ile izlenebilir. Doz dağılımını bir organ için 2-boyuta indirmek için doz-hacim histogramları (DHH) kullanılır. Bir DHH, bir organ veya tümörün farklı doz aralıklarında doza maruz kalan hacim fraksiyonlarının histogramıdır. DHH'ler genellikle kümülatif olarak elde edilir (Şekil 3). Bunun için her bir eşik doz değerine eşit veya düşük doza maruz kalan fraksiyonel hacimler toplanarak, eşik doz değerine göre grafiğe geçirilir. Bu yaklaşımda organların eşit özellikte alt birimlerden oluştuğu varsayılır. Örneğin bir tümör dokusu için alt birimler tümör hücreleriyken, böbrek için nefronlardır.

Alt birimlerin organ dokusu içerisindeki düzeni, doz-cevap ilişkisini belirlemede önemli bir etkindir (23). Alt birimlerin paralel düzende olduğu organlarda alt birimler diğerlerinden bağımsız olarak fonksiyon görürler ve bu nedenle klinik olarak toksisite gözlenmeksizin organın bir bölümüne

hasar verilebilir. Sadece hasar belirli bir kritik hacmi geçtikten sonra komplikasyonlar gözlenmeye başlar ve kısmi ışınlamalarda T_D-50 , hacim fraksiyonu ile ters orantılıdır. Paralel yapıdaki organlara örnek, karaciğer, akciğerler ve böbreklerdir. Alt birimlerin seri yapıda olduğu organlarda ise komplikasyonlar, organın küçük bir hacminin hasara uğramasıyla başlar. Bu organlarda kısmi ışınlamalardaki T_D-50 neredeyse tüm organın ışınlanmasındaki T_D-50 değeri ile aynıdır. Seri organlara örnekler optik sinir, omurilik ve midedir.

Paralel organlarda doz dağılımının tek bir sayıya indirilmesi EHD'un hesaplanması ile mümkündür. EHD, bir organ veya tümörün tamamına verilmesi durumunda aynı etkiyi (tümör kontrol olasılığı veya normal doku komplikasyon olasılığı) oluşturacak doz olarak tanımlanmaktadır (24,25):

$$EUD = \left(\sum v_i D_i^{1/n} \right)^n$$

Bu bağıntıda olduğu durumda (tüm organın ışınlandığı durum), EHD ortalama doza eşit olacaktır. BED ile ilişkili olarak EHD aşağıdaki gibi verilmektedir (24):

$$EUD = -\frac{1}{\alpha} \cdot \ln \left(\sum_{i=1}^N \frac{e^{-\alpha BED_i}}{N} \right)$$

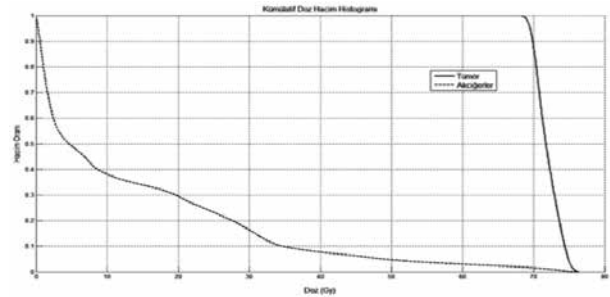
Burada N organdaki toplam voksel sayısı, BED_i ise her vokseldeki BED değeridir.

Dewaraja ve ark. I-131 ile işaretli tositumomab radyoimmünoterapi uygulamasında tedavi sonrası tümör küçülmesinin analiz edilmesinde 3D dozimetri kullanmışlardır (26). Bu çalışmada B-hücreli lenfoma hastalarında tümörün küçülme oranı ile EHD, ortalama tümör dozuna göre kısmen daha iyi korelasyon göstermiştir.

RNT'de normal dokular için EHD'nin kullanımı radyasyon dozimetrisi ile sınırlanmıştır. Örneğin en büyük organ karaciğerde bilgisayarlı tek foton emisyon tomografisinin uzaysal ayırma gücü homojen olmayan aktivite dağılımını göstermede yeterli değildir (27,28). Konijnenberg ve ark. farelerde In-111 DTPA-octreotide enjeksiyonu sonrası böbreklerdeki aktivite dağılımını otoradyografi ile belirlemişlerdir (29). Elde edilen ve homojen olmayan aktivite dağılımı, düşük menzilli beta partikülleri salan Lu-177 ile gerçekleştirilecek tedavide böbreklerin daha az hasar alacağını ortaya koymuştur. Bu çalışmada 23 Gy'lik ortalama korteks dozu için, 12 Gy doz alan hacim oranı Lu-177 için %37 olarak belirlenmiştir. Bu değer, Dawson ve ark. tarafından verilen %55'lik sınırın oldukça altındadır ki bu değer ek olarak BED dikkate alınarak düzeltilmesi gereklidir (19).

Sonuç

Radyobioloji ve radyobiolojik parametreler, klinik sonuçları ile birlikte uzun yıllardır, radyasyon onkolojisi için geliştirilmektedir. Bu parametrelerin nükleer tıpta kullanımı, özellikle radyonülit tedavilerin başarısı ve güvenliği açısından önem arz etmektedir. Verilerin nükleer tıba genişletilmesi için doz hızı etkisi dikkate alınmalı, klinik sonuçlar ile korele edilmelidir.



Şekil 3. Örnek bir doz-hacim histogramı

Gy: Gray

Tablo 1. Böbrekler, karaciğer ve akciğerler için radyobiolojik parametreler

Organ	TD ₅ (Gy)	TD ₅₀ (Gy)	m	n	α/β (Gy)	T _{rep} (h)
Böbrekler	15-18	28	0,1-0,26		1,7-2,5	2,5
Karaciğer (normal)	30-32	42	0,12-0,31	0,86-1,0	2,5-3	2,5
Karaciğer (hastalıklı)	28	36	0,4-0,43	0,26-0,7		
Akciğerler	7	30-31	0,37-0,41	0,99	3	2-4

Gy: Gray

Yazarlık Katkıları

Konsept: Türkay Toklu, Nalan Alan Selçuk, **Dizayn:** Türkay Toklu, Şerife İpek Karaaslan, **Analiz veya Yorumlama:** Türkay Toklu, Nalan Alan Selçuk, Şerife İpek Karaaslan, **Literatür Arama:** Türkay Toklu, Nalan Alan Selçuk, Şerife İpek Karaaslan, **Yazan:** Türkay Toklu, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Referanslar

- Hall EJ. Radiobiology for the radiobiologist. 5th ed. Philadelphia, PA: JB Lippincott Co.; 2006.
- Sgouros G, Hobbs RF. Patient-specific dosimetry, radiobiology, and the previously-treated patient. Baum RP, editör. Therapeutic Nuclear Medicine. Heidelberg: Springer-Verlag; 2014; s. 737-745.
- Dale RG. The application of the linear-quadratic dose-effect equation to fractionated and protracted radiotherapy. Br J Radiol 1985;58:515-528.
- Brenner DJ, Hlatky LR, Hahnfeldt PJ, et al. The linear-quadratic model and most other common radiobiological models result in similar predictions of time-dose relationships. Radiat Res 1998;150:83-91.
- Konijnenberg M. From imaging to dosimetry and biological effects. Q J Nucl Med Mol Imaging 2011;55:44-56.
- Barendsen GW. Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1982;8:1981-1997.
- Millar WT, Jen YM, Hendry JH, et al. Two components of repair in irradiated kidney colony forming cells. Int J Radiat Biol 1994;66:189-196.
- Timmerman RD. An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology. Semin Radiat Oncol. 2008;18:215-222.
- Ling CC, Gerweck LE, Zaider M, et al. Dose-rate effects in external beam radiotherapy redux. Radiother Oncol 2010;95:261-268.
- Baechler S, Hobbs RF, Prideaux AR, et al. Extension of the biological effective dose to the MIRD schema and possible implications in radionuclide therapy dosimetry. Med Phys 2008;35:1123-1134.
- Sanchez-Nieto B, Nahum AE. BIOPLAN: Software for the biological evaluation of radiotherapy treatment plans. Med Dosim 2000;25:71-76.
- O'Donoghue JA, Bardiès M, Wheldon TE. Relationships between tumor size and curability for uniformly targeted therapy with beta-emitting radionuclides. J Nucl Med 1995;36:1902-1909.
- de Jong M, Breeman WA, Bernard BF, et al. Tumor response after [(90)Y-DOTA(0),Tyr(3)] octreotide radionuclide therapy in a transplantable rat tumor model is dependent on tumor size. J Nucl Med 2001;42:1841-1846.
- de Jong M, Breeman WA, Bernard BF, et al. [177Lu-DOTA(0),Tyr(3)] octreotate for somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy. Int J Cancer 2001;92:628-633.
- Armpilia CI, Dale RG, Coles IP, et al. The determination of radiobiologically optimized half-lives for radionuclides used in permanent brachytherapy implants. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;55:378-385.
- Howell RW, Murty Goddu S, Rao D. Proliferation and the advantage of longer-lived radionuclides in radioimmunotherapy. Med Phys 1998;25:37-42.
- Burman C, Kutcher GJ, Emami B, et al. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21:123-135.
- Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21:109-122.
- Dawson LA, Kavanagh BD, Paulino AC, et al. Radiation-associated kidney injury. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:S108-S115.
- Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, et al. Radiation-associated liver injury. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:94-100.
- Kwa SL, Lebesque JV, Theuvs JC, et al. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;42:1-9.
- Semenenko VA, Li XA. Lyman-Kutcher-Burman NTCP model parameters for radiation pneumonitis and xerostomia based on combined analysis of published clinical data. Phys Med Biol 2008;53:737-755.
- Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:S10-S19.
- Niemierko A. Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose. Med Phys 1997;24:103-110.
- O'Donoghue JA. Implications of nonuniform tumor doses for radioimmunotherapy. J Nucl Med 1999;40:1337-1341.
- Dewaraja YK, Schipper MJ, Roberson PL, et al. 131I-tositumomab radioimmunotherapy: initial tumor dose-response results using 3-dimensional dosimetry including radiobiologic modeling. J Nucl Med 2010;51:1155-1162.
- Dieudonné A, Hobbs RF, Bolch WE, et al. Fine resolution voxel S values for constructing absorbed dose distributions at variable voxel size. J Nucl Med 2010;51:1600-1607.
- Strigari L, Sciuto R, Rea S, et al. Efficacy and toxicity related to treatment of hepatocellular carcinoma with 90Y-SiR spheres: radiobiologic considerations. J Nucl Med 2010;51:1377-1385.
- Konijnenberg MW, Bijster M, Krenning EP, et al. A stylized computational model of the rat for organ dosimetry in support of preclinical evaluations of peptide receptor radionuclide therapy with (90)Y, (111)In, or (177)Lu. J Nucl Med 2004;45:1260-1269.