Osaka University Knowledge Archive

Title	体積効果で修飾された生物学的等効果線量分布モデル
Author(s)	大内, 敦; 永倉, 久泰; 坂田, 耕一 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2001, 61(4), p. 163-168
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20317
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

体積効果で修飾された生物学的等効果線量分布モデル

大内　敦　永倉　久泰　坂田　耕一　晴山　雅人

札幌医科大学医学部放射線医学講座

Model of Biological Equivalent Dose Distribution Modified by Volume Effect in Radiotherapy

Atsushi Oouchi, Hisayasu Nagakura,
Koh-ichi Sakata and Masato Hareyama

This paper demonstrates that a biologically equivalent dose distribution including volume effect can be generated. Since the time-dose-fractionation (TDF) concept is convenient for comparing various radiation treatment schedules, TDF distribution maps are made on the basis of the physical dose distribution. On the other hand, the dose volume histogram is useful to evaluate volume effect, but is not necessarily an easy approach owing to the absence of spatial linkage. If distribution maps also representing the volume effect could actually be made, it would become easier to simultaneously predict both tumor control provability and the normal tissue complication rate. Because such tools should be very useful for planning radiotherapy, we proposed an experimental volume effect model. In this, one pixel is affected by all its surrounding pixels and the effect depends on the distance between pixels, volume, and the irradiated dose of another pixel. When the model was adapted to the conventional power law model, we could acquire a new equation with mathematical analysis. This permited us to calculate the volume effect on each voxel within the treatment volume. Using a personal computer and treatment planning system, we calculated the "TDF- volume" distribution and drew maps based on this equation and the TDF values of each voxel for radiotherapy of a pelvic tumor.

Research Code No.: *600.9*

Key words : *Radiotherapy , Volume effect , TDF, Dose distribution, Fractionated irradiation*

Received May 1, 2000; revision accepted Jun 9, 2001

Department of Radiology , Sapporo Medical University School of Medicine

別刷請求先
〒060-8543　北海道札幌市中央区南１条西16丁目
札幌医科大学医学部放射線医学講座
大内　敦

はじめに

放射線治療における線量分布図は生体内の照射容積に物理的線量がいかに投与され，かつその生物学的照射効果を予測するために作成されるものである．しかし，いまだ満足すべき生物学的線量分布図は作成されていないと思われる．その原因は照射によって腫瘍や正常組織の受ける生物学的影響が総線量のみならず１回線量，照射間隔，照射容積など種々の因子が関与しているためである．時間的因子を最重要因子としてNSD (nominal standard dose) やTDF (time, dose and fractionation factor)[1]が提案され，後に分割照射実験により裏打ちされたERD (extrapolated response dose) やLQモデル (linear-quadratic model)[2), 3)]などが考案され，臨床においても局所制御や障害発生などの治療効果予測の因子としてしばしば用いられている．一方，体積効果に注目し容積線量ヒストグラム (Dose-Volume-Histogram：DVH)[4), 5)]や積分確率モデル[6), 7)]などが提案されているが，必ずしも臨床の場で有効な指標とはなっていない．そこで時間的因子と容積因子の両因子を考慮した真の生物学的線量分布の作成が可能であれば，放射線治療における効果予測にきわめて有用と考えられる．今回，われわれは体積効果モデルを作成しピクセルごとの関数式を求め，新しい生物学的線量分布図の作成を試みた．また時間因子を補正する線量変数としては不均等分割照射にも対応させるためTDF値を用いた．

方　法

任意ピクセル (あるいはボクセル) の体積効果は周囲のピクセル間の距離とピクセルの大きさに依存するとした新たな生物学的モデルを策定し，べき乗モデル[6]に沿い体積効果を表す関数式の解を得た．次にEllis[8]とPaterson[9]の実験データを用い，べき乗モデルでの各種線量変数に対応するべき乗数を求めた．一方，前立腺への２つの異なる外部照射治療を仮定し物理的線量分布図を作成した．体積効果により修飾された等効果線量分布をより明確に反映すべく，一方の照射方法は１日：１回：10門のeach day-every field照射法とした．他方の照射法は１日：１回：１門で10回の治

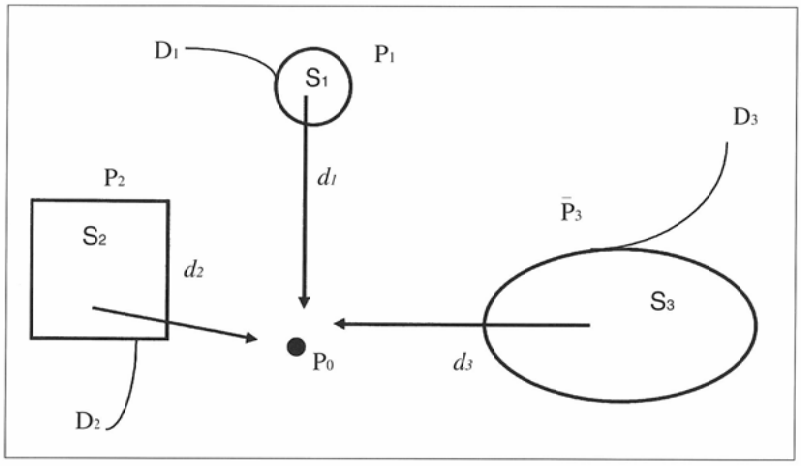

Fig. 1 Biological model for representing volume effect
This figure shows the proposed conception of the volume effect. In the treatment area, one point (P_0) is affected by all pixels (P_i) surrounding it and the effect from P_i is dependent on d_i, S_i and D_i. (Where d_i = distance between P_0 and P_i, S_i = pixel size and D_i is the irradiated dose variable for P_i.) The total effect on P_0, modified by the volume effect, could be obtained by addition of these effects.

療で10門照射となるintermittent照射法とした．線量計算は医用コンピュータ装置(MODULEX，兼松エレクトロニクス社)で行った．計算領域内の全ピクセルの線量値をパーソナルコンピュータに転送し，新たにBASIC言語で記述したプログラムで各ピクセルの線量値を等効果値(TDFおよび体積効果を含むTDF)に変換した．この値を同装置へ逆転送し各種の効果線量分布図を描出させた．

結　果

1．体積効果モデル

任意の点(P_0)は周囲すべてのピクセルからある影響を受け，その総和をP_0での体積効果と定義する．ここで周囲のピクセルからの影響は各ピクセルの大きさ(Si)および照射された線量(Di)に比例し,P_0までの距離(di)に依存すると仮定した(Fig. 1)．すると，P_0での体積効果を含む生物学的効果線量(BE)は

$$BE = k_1 \cdot \Sigma f(d_i) \cdot S_i \cdot D_i \qquad (1\text{-}1)$$

と表わせる．

更に関数f(di)は，べき乗モデルに準じ

$$f(d_i) = d_i^{\beta} \qquad (1\text{-}2)$$

と表わす．

2．“べき乗モデル”とその拡張

べき乗モデルでは耐容線量$Dtol$と照射野Aの関係は

$$D_{tol} = k \cdot A^c \qquad (2\text{-}1)$$

なる式が成立する(定数kは容積では変化せず照射法に依存する．Aは照射される面積や体積で，Cは負の定数である)．

体積効果を含む生物学的効果線量(BE)をKirkら[10]がCRE (Cumulative radiation effect)を用いて行った際と同様に線量と体積効果を表す項の積として2-1式より導き

$$BE = k_A \cdot D \cdot V^{\alpha} \qquad (2\text{-}2)$$

(α, k_A：正の定数，D：線量変数，V：面積あるいは容積)

ここで線量変数Dとは吸収線量(Gy)やTDFで，容積Vは面積あるいは体積を表わす．

3．従来の“べき乗モデル”とわれわれの体積効果モデルの関係

関数$f(d_i) = d_i^{\beta}$と式 1-1 と 2-2 より

$$\beta = 2\alpha - 2 \qquad (3\text{-}1)$$

$$k_1 = \alpha \pi^{\alpha-1} \cdot k_A$$

と解を得る．

したがい，均一な線量D_0を受ける半径Rの円形照射野では

$$BE = k_A \cdot \pi^{(\beta+2)/2} \cdot R^{\beta+2} \cdot D_0 \qquad (3\text{-}2)$$

矩形照射野$M \times N$が$m \times n$個のピクセルに分割できるとすると近似的に

$$BE = (\beta+2)/2 \cdot \pi^{\beta/2} \cdot MN/mn \, \Sigma\Sigma d_{ij}^{\beta} \cdot D_0 \qquad (3\text{-}3)$$

以上よりαが既知であればβは定まり従来の線量分布図に基づく体積効果の計算が可能となる(詳細はAppendix参照)．

4．実験データからのべき乗数を求める

ここで1942年Ellis[8]，1963年Paterson[9]のX線照射による皮膚の耐容線量を求めた実験のデータより，物理学的線量(単位：cGy)およびTDFを線量変数とし，おのおのに対応するべき乗数α値を求めた．Table 1 および 2 はEllisおよびPatersonが示した種々の分割照射法と大小の照射面積ごとの耐容線量を表わしたものである．

今回，指数近似で照射野ごとにべき乗数を求めCとして追記した(耐容線量から導いたCは負の値をとるが、この絶対値がαとなる)．次に物理的線量から時間因子を考慮した線量変数であるTDFへの算出には

$$TDF = \sum_i D_i^{1.538} T_i^{-0.169} \cdot 10^{-3}$$

を用いた[11]．Table 3 ではTable 1 のおのおのの線量をTDFに変換し，さらにTDFを線量変数とし照射野ごとのべき乗

Table 1　Tolerable dose (cGy) according to field size and fractionation (by Ellis[8])

		Field size (cm)					
No.	T	6×4	8×6	10×8	15×10	20×15	*C*
5	5	3000	2600	2200	1900	1700	-0.233
10	12	4400	4000	3300	2850	2650	-0.217
15	19	5000	4500	3750	3300	2900	-0.225
20	26	5500	5000	4100	3650	3200	-0.224
25	33	5800	5250	4350	3850	3350	-0.226
30	40	6000	5500	4500	4000	3500	-0.224

No. : fraction numbers, T : overall treatment duration (day),
C : power law numbers

Table 2　Tolerable dose (cGy) according to field size and fractionation (by Paterson[9])

		Field size (cm)					
No.	T	7×5	10×8	12×10	20×10	20×15	*C*
4	4	3500	3000	2500	2000	—	-0.319
8	10	4500	4000	3500	3000	2500	-0.272
15	19	5250	4500	4000	3500	3000	-0.258
25	33	6000	5000	4500	4000	3500	-0.247

Table 3　TDF according to field size and fractionation (calculated from Ellis' data)

		Field size (cm)					
No.	T	6×4	8×6	10×8	15×10	20×15	*C*
5	5	94	75	58	46	39	-0.359
10	12	110	95	71	56	50	-0.333
15	19	108	92	70	57	47	-0.344
20	26	107	92	68	57	46	-0.344
25	33	110	88	66	55	44	-0.341
30	40	98	86	63	53	43	-0.344
	Ave.	103	88	66	54	45	-0.344

Table 4　TDF according to field size and fractionation (calculated from Paterson's data)

		Field size (cm)					
No.	T	7×5	10×8	12×10	20×10	20×15	*C*
4	4	134	106	80	57	—	-0.491
8	10	128	107	87	69	52	-0.418
15	19	116	92	76	62	49	-0.397
25	33	108	82	70	58	47	-0.380
	Ave.	122	97	78	62	49	-0.424

数を求めた．同様にTable 4 はTable 2 より算出した．線量変数を物理的線量とするならば，Ellisの実験データを用いたべき乗数は−0.22，TDFでは−0.34であった(Table 1, 3)．これらは照射の分割回数に大きくは依存していなかった．しかしPatersonの実験データから得たべき乗数は分割回数の増加につれ，小さい値となる傾向であった(Table 2)．

Fig.2 はTable 1 を，またFig. 3 はTable 3 をもとに縦軸を線量変数とし，横軸に照射面積をとり分割回数ごとにプロットしたものである．Fig. 2 は分割回数を増すこと(総治療期間の延長)に伴い耐容線量の増大と照射野の拡大が可能であることを示している．Fig. 3 はTDFを線量変数としており，分割回数に関係なく同じように収束する傾向があり，TDFが時間の因子をかなり補正した線量変数であることが確認できる．またTDFは照射野の拡大にともない減少しており体積効果を補正する線量変数ではないことが判かる．

5．等効果分布図の作成

前立腺腫瘍に10MV X rayを用い，照射野は6×6cmとし腫瘍中心での総線量6000cGy，週 5 回，200cGy / 回にて治療を行う外部照射例をモデルに各種効果分布図を作成した．治療方法Aは毎日10門の照射を行うeach day - every field照射法，治療方法Bは 1 日 1 門のみ，すなわち10日で10門照射となるintermittent照射法である．治療方法Bでは照射体積内の各ピクセルは時間的に不均等分割照射がなされている．まずMODULEXを用い各門の線量分布図をピクセルサイズ6mm × 6mm，61 × 61個にて作成後，ピクセルごとの線量をパーソナルコンピュータに転送し等効果線量を計算する．これを再びMODULEXに戻し治療方法AとBの効果分布図を描画させた．不均等分割照射法でのTDF分布計算は，MODULEX標準搭載のプログラムでは不十分なので，われわれが独自開発したパソコン上で動作するTDFプログラム[12]を用いた．物理学的線量分布図(Fig. 4)は治療方法AとBは全く同じとなり，照射法の優劣を比較するための参考にはならない．治療方法AとBの各TDF分布図をFig. 5 とFig. 6 に示す．共に照射部位の中心でのTDFは100となるが辺縁領域では治療方法BがAに比べて大きい値を示し，副作用の面から毎日10門のeach day - every field照射である治療方法Aが優れていると考えられる．さらに，今回提案したモデルに基づく体積効果を含む分布である容積−TDF分布図をFig. 7 とFig. 8 に示した．線量変数を各ピクセル(ボクセル)の総和TDFとして体積効果を反映させ体軸方向の計算も行った．まず，線量変数がTDFのときEllisのデータから得たべき乗数は0.34であったので式 3-1 に代入すると β は1.3が得られる．各ボクセルにつき，これを除いた周囲のすべてのボクセルのTDFとボクセル間の距離より式 3-3 に基づき効果値を算出して治療方法AとBの等効果分布図を作成した．すなわち体積効果を包含するTDF分布図である．算出された線束の回転中心と恥骨結合近傍(図中で＋，＊の点)での値は治療Aでは827と332であり治療Bでは545と600であった．

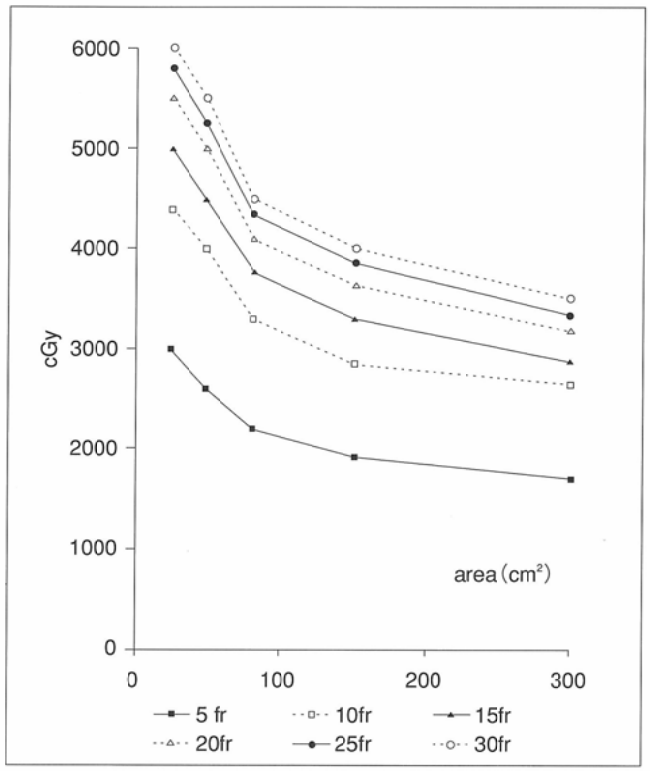

Fig. 2 Tolerable dose according to fields size from Ellis' data

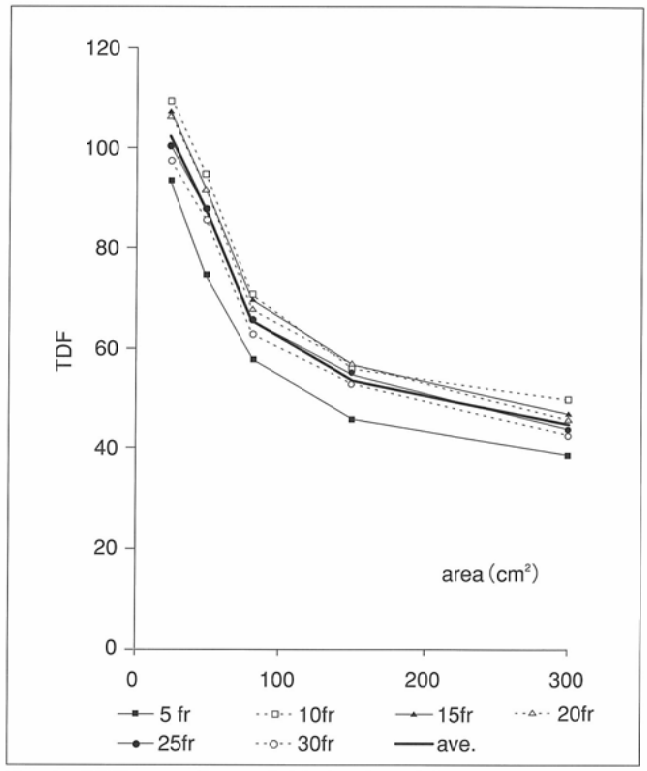

Fig. 3 TDF according to field size from Ellis' data

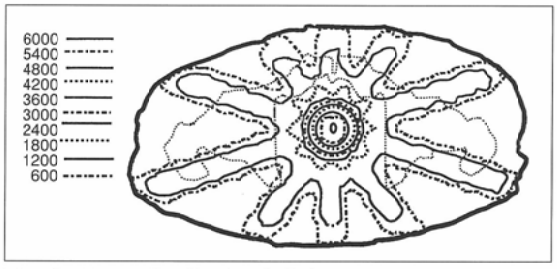

Fig. 4 Dose distribution (cGy)

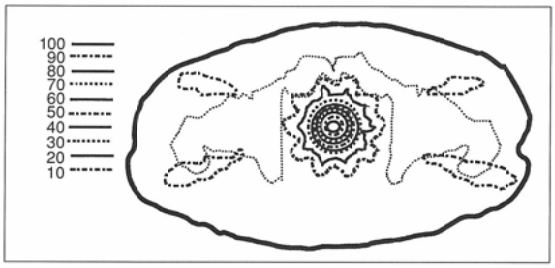

Fig. 5 TDF distribution of treatment A

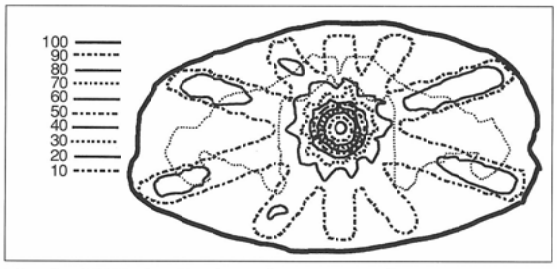

Fig. 6 TDF distribution of treatment B

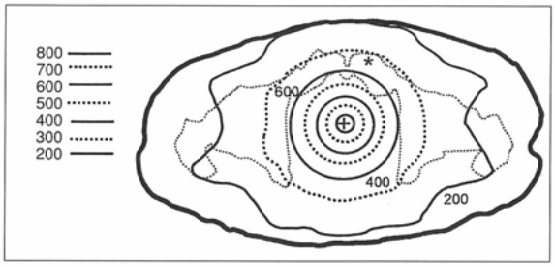

Fig. 7 Volume effected TDF distribution of treatment A (beta = 1.3)

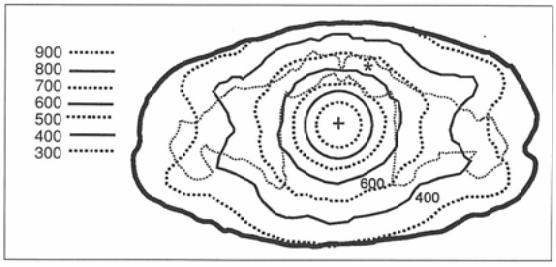

Fig. 8 Volume effected TDF distribution of treatment B (beta = 1.3)

考　察

分割照射法で時間的因子を考慮した線量変数であるTDFはマトリクス計算が容易であり，従来からTDF値を求めてTDF分布図が作成されていた[13),14)]．さらに，小幡ら[15)]は放射線感受性の異なる各臓器に対する修正TDF計算式を基に臓器別TDF分布図作成法を報告している．今回は時間因子の補正がある程度なされていることを確認してTDFを用いた．しかし臨床で用いられる種々の線量分割照射法にも対応した等効果線量分布図を作成する上で，必要にして充分であるかの判断は難しい．さらにTDFは正常組織の耐容線量の指標であり，腫瘍組織に対しての抗腫瘍効果を表現し得ないという欠点を持っている．一方、LQモデルのERDは腫瘍および正常組織の放射線感受性を反映した生物学的効果線量であるが，総治療期間を考慮したもので，線量分割の効果を反映してない．Beck-Bornholdtら[16)]はLQモデルを拡張させ，これを用いて生物学的線量分布を作成し治療計画の際の有用性を示唆した．また，Leeら[17)]はBED (Biological effective dose)分布，すなわちERD分布に加え照射期間内の再増殖を考慮したNID (Normalized isoeffective dose)にて時間因子を含む等効果分布図を作成し臨床応用の有用性を報告している．

一方，体積効果については臨床の場でもDVHおよび物理線量をTDFに置き換えた“TDF-VH”を用い解析が行われる．またOrtonら[18),19)]はTDFやERDに体積効果関数を乗じて得られるITDF，ILQFを提案した．しかしこれらは時間線量分割の影響と体積効果の総合評価を試みたものであるが，空間的な把握を可能にする効果分布図ではない．今回，われわれはピクセルごとの体積効果の計算ができる関数式と時間線量分割効果を表現する関数で両効果を内包する新たな生物学的等効果分布図の作成を試みた．ここで用いた体積効果モデル等は言わばpixel by pixelのべき乗モデルであり，従来のべき乗モデルで得られた結果よりも優れていると思われる．しかし，この等効果線量分布は均一な体積効果を表す組織でのみ適応可能で，肝と肺のように異なる臓器間の場合については新たに体積効果モデルを作成して式化する必要があろう．また，正常組織に対する照射の効果が腫瘍の局所制御にどのように影響を与えるかも今回モデルでは触れておらず，真の生物学的等効果分布作成に向けての課題は多く残されている．今後は臨床治療の結果と本手法で得られる等効果分布との比較検討を行なうなかで治療域内の各臓器や組織のべき乗数を求め，補正を行いより優れた生物学的効果分布図の作成を目指したい．

放射線治療で考慮すべきとされるすべての因子を包括する生物学的線量分布作成についての報告は未だなされていない．将来は時間－線量－分割の効果，体積効果，放射線感受性等に関わる重要な因子が定量評価可能となれば，これらを数式化して，治療装置の進歩に伴い急速に普及しつつあるStereotactic radiotherapyや原体照射，Intensity-Modulated Radiation Therapyなどで代表される複雑かつ多様化する放射線治療においても治療効果と障害予測の有効な指標となることが期待できる．

Appendix

1．体積効果モデルと面積データとの関係

ある照射野で線量変数Dが照射された十分に小さい面積ΔSを有すピクセルがあるとき，このピクセルが任意の基準点Poに与える影響，あるいは効果PEは近似的に線量変数D，ΔSおよびPoとこのピクセル間の距離rの指数関数$f(r) = r^{\beta}$の3つの積に比例しているものとする．

$$PE = k_1 \cdot D \cdot \Delta S \cdot r^{\beta} \qquad (1)$$

(k_1，βは定数で，$k_1 > 0$，$0 > \beta > -2$とする)

さらに互いに重ならないn個のピクセルが点Poに及ぼす効果の総和BEは任意のピクセルkの線量をD_k，面積をΔS_k，Poとの距離をr_kとすると

$$PE_k = k_1 \cdot D_k \cdot \Delta S_k \cdot r_k^{\beta}$$

とおけば、n個のピクセルが点Poに与える影響は

$$BE = \sum_{k=1}^{n} PE_k = k_1 \sum_{k=1}^{n} D_k \cdot \Delta S_k \cdot r_k^{\beta} \qquad (2)$$

となる．ここで照射野Aが均一に線量D_0なる照射を受け，且つAがPoを含まないとき，Aが点Poに及ぼす効果は

$$k_1 D_0 \cdot \lim_{n \to \infty} \sum_{k=1}^{n} \Delta S_k \cdot r_k^{\beta} = k_1 D_0 \iint_A r^{\beta} dxdy \qquad (3)$$

となるが，AがPoを含む場合も，AからPoを中心とする充分小さい半径δの円盤を取り除いた部分にこのことを適応した後，δを小さくすることによって同じ式が成り立つと考えてよい($\beta + 2 > 0$)．したがって，AがPoを中心とする半径Rの円盤B_Rであるとき，極座標(θ，γ)を使って

$$BE = k_1 D_0 \iint_{B_R} r^{\beta} dxdy = k_1 D_0 \int_0^{2\pi} \int_0^{R} r^{\beta} \cdot r dr d\theta = \frac{2\pi \cdot k1}{\beta+2} D_0 R^{\beta+2} \qquad (4)$$

が得られる．

一方，べき乗モデルをB_Rに適応すると

$$BE = k_A \cdot D_0 \cdot \left(\pi R^2\right)^{\alpha} \qquad (5)$$

k_A，αは定数なので，式(4)，(5)より

$$\beta = 2\alpha - 2 \qquad (6)$$

$$k_1 = \frac{\beta+2}{2} \cdot k_A \cdot \pi^{\beta/2} = \alpha \cdot \pi^{\alpha-1} \cdot k_A \qquad (7)$$

式(4)にこのk_1を代入して

$$BE / D_0 = k_A \cdot \pi^{(\beta+2)/2} \cdot R^{\beta+2} \qquad (8)$$

が得られる．

また，照射野Aが縦横それぞれM，Nの長さの矩形で，縦横をおのおのm，n等分して得られる小部分を$m \times n$個のピクセルとみなすと照射野中心でのBE/D_0の近似値は

$$BE / D_0 \fallingdotseq k_1 \sum_{i=1}^{m} \sum_{j=1}^{n} \Delta S_{ij} \cdot r_{ij}^{\beta} = k_1 \times \frac{M \cdot N}{m \cdot n} \sum_{i=1}^{m} \sum_{j=1}^{n} r_{ij}^{\beta} = k_A \cdot \frac{\beta+2}{2} \pi^{\frac{\beta}{2}} \times \frac{M \cdot N}{m \cdot n} \sum_{i=1}^{m} \sum_{j=1}^{n} r_{ij}^{\beta}$$

により計算できる．ここでΔS_{ij}とr_{ij}はi列j行のピクセルの面積と中心からの距離である．

さらにk_Aを1と正規化して問題ないので

$$BE/D_0 = \frac{\beta+2}{2}\pi^{\frac{\beta}{2}} \times \frac{M \cdot N}{m \cdot n}\sum_{i=1}^{m}\sum_{j=1}^{n} r_{ij}^{\beta} \qquad (9)$$

2．体積効果モデルと体積データとの関係

照射臓器の容積ごとの耐容線量を示す信頼すべきデータがあれば平面でと同様に

$$f(r) = r^{\beta},\ BE = k_v D\ V^{\alpha}$$

$$\beta = 3\alpha - 3 \qquad (10)$$

$$BE/D = k_V\ \pi^{\alpha}\left(\tfrac{4}{3}\right)^{\alpha} R^{3\alpha} = k_V \cdot \left(\tfrac{4}{3}\right)^{\frac{\beta+3}{3}} \pi^{\frac{\beta+3}{3}} \cdot R^{\beta+3} \qquad (11)$$

要　約

従来のべき乗モデルと矛盾しない体積効果モデルを提起し，体積効果を表すマトリクス計算可能な関数式を求めた．線量変数としてTDFを用い，容積に時間の因子を結合させた生物学的等効果分布図を試みに作製した．臨床応用可能となれば，この分布図は時間と体積効果の両因子を空間的に把握でき放射線治療の上できわめて有用であろう．

謝　辞

本稿を終えるにあたり，べき乗モデルと今回提案したモデルとの間の数学的解を得るにつき種々のアドバイスを下さった札幌医科大学医学部数学科助教授，野澤亮平先生に心から感謝いたします．最後に，MODULEXとパーソナルコンピュータ間のテーブルの転送プログラムを提供下さった兼松メディカルシステム株式会社の金子勝太郎氏に感謝いたします．

文　献

1) Orton CG, Ellis F: A simplification in the use of the NSD concept in practical radiotherapy. Br J Radiol 46 : 529–537, 1973
2) Dale RG: The application of the linear-quadratic dose effect equation to fractionated and protracted radiotherapy. Br J Radiol 58: 515–528, 1985
3) Fowler JF: The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. Br J Radiol 62: 679–694, 1989
4) Balter S, Freed BR, Ragazzoni GD, et al: An extention of the Memorial system for implant dosimetry. Radiology 87: 475–482, 1966
5) Chen GTY, Austin-Seymour M, Castro JR, et al: Dose volume histograms in treatment planning evaluation of carcinoma of the pancreas. Proc. of 8th ICCR, 264–268, 1984, IEEE Computer Press, Silver Springs
6) Timothy ES, Orton CG, Peck RA: Model in radiotherapy; Volume effects. Med Phys 10: 41–415, 1983
7) Wolbarst AB, Chin LM, Svensson GK: Optimization of radiation therapy: Integral-response of a model biological system. Int J Radiat Oncol Biol Phys 8: 1761–1769, 1982
8) Ellis F: Tolerance dosage in radiotherapy with 200kV X rays. Brit J Radiol 15: 348–350, 1942
9) Paterson R: The treatment of malignant disease by radiotherapy. 2nd ed. 33–35, 1963, Edward Arnold, London
10) Kirk J, Gray WM, Watson ER: Cumulative radiation effect. Part IV; Normalisation of fractionated and continuous therapy -Area and volume correction factors. Clin Radiol 26: 77–88, 1975
11) Goitein M: The computation of time, dose and fractionation factors for irregular treatment schedules. Br J Radiol 47: 665–669, 1974
12) 永倉久泰，大内　敦，晴山雅人，他：不均等分割照射に対応できるiso-TDF curveの作成．投稿中
13) Stupar TA, Bahr GK, Elson HR, et al: Generation of iso-TDF maps ; considerations for radiation therapy planning. Radiology 126: 773–777, 1978
14) Supe SJ, Sasane JB, Gupta MK, et al: Isoeffect lines using TDF and CRE concepts. Clin Radiol 30: 269–278, 1979
15) 小幡康範，津坂昌利，藤井洋司，他：臓器別TDF分布図．日放腫会誌　5: 253–260, 1993
16) Beck-Bornholdt H-P, Schmidt R, Schwarz RC, et al: Biological isoeffect distributions ; Consideration of the influence of dose per fraction and overall treatment time. A possible tool in future treatment planning. Strahlenther Onkol 167: 708–715 , 1991
17) Lee SP, Leu MY, Smathers JB: Biologically effective dose distribution based on the Linear Quadratic model and its clinical relevance. Int J Radiat Oncol Biol Phys 33: 375–389 , 1995
18) Orton CG, Cohen L: A unified approach to dose-effect relationships in radiotherapy. Ⅰ; Modified TDF and Linear Quadratic equation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 14: 549–556 , 1988
19) Orton CG: A unified approach to dose-effect relationships in radiotherapy. Ⅱ; Inhomogenous dose distribution. Int J Radiat Oncol Biol Phys 14: 557–560 , 1988