

J. Fowler : Seven Steps to Radiobiological Heaven

P. Matula, J. Končik
VOÚ a.s. , KKF SZU

J.Fowler: 7 steps to „RB-Heaven“

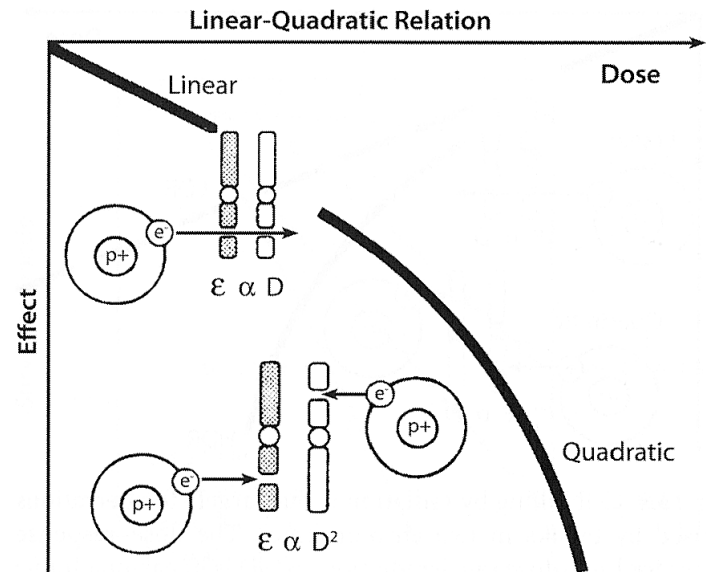
1. $SF = e^{-E}$

2. $E = n(\alpha d + \beta d^2)$

3. $E = nd (\alpha + \beta d)$

4. $BED = E/\alpha = nd (\alpha + \beta d)/\alpha$

5. $BED = nd(1 + d/(\alpha/\beta)) = TD \cdot RE$



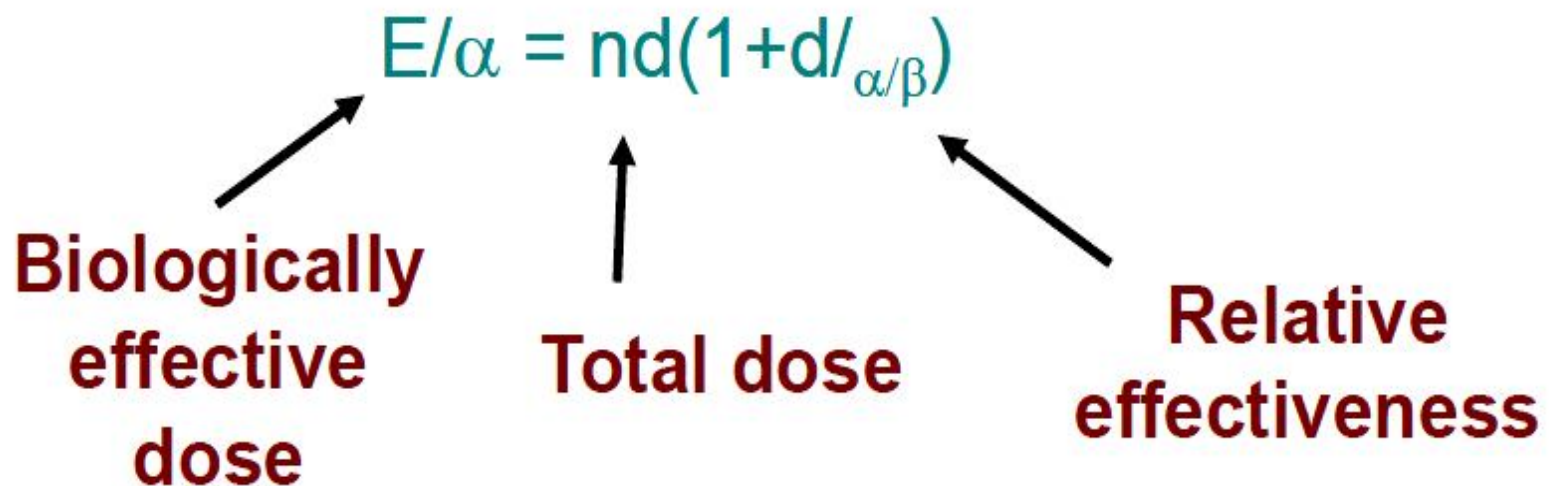
Biologically Effective Dose (BED)

$$\text{S.F.} = e^{-E} = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$$

$$E = nd(\alpha + \beta d)$$

$$E/\alpha = nd(1 + d/\alpha/\beta)$$

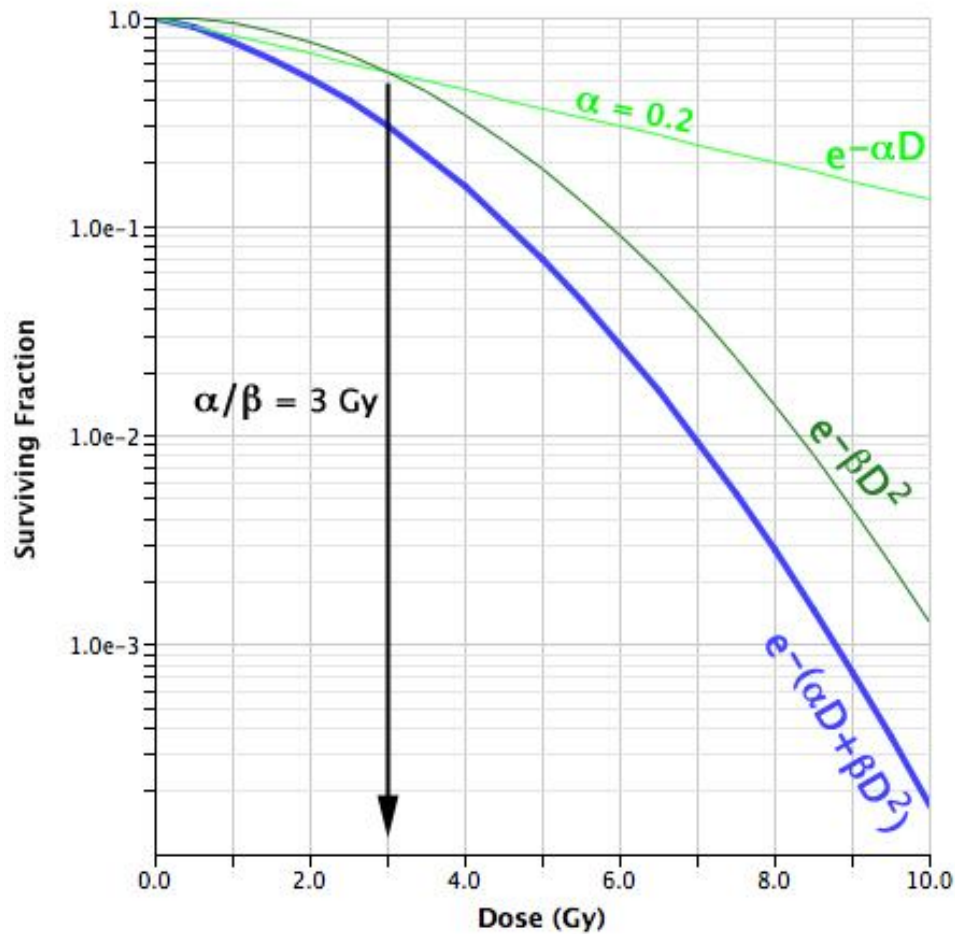
**Biologically
effective
dose**



Total dose

**Relative
effectiveness**

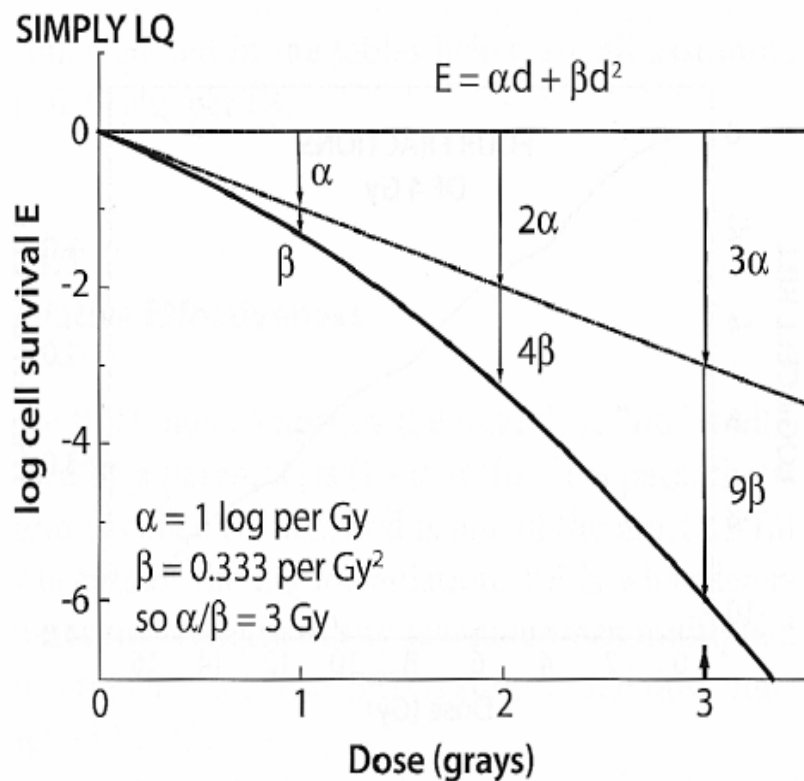
Grafická interpretácia LQ



$$SF = e^{-E}$$

$$E = n(\alpha d + \beta d^2)$$

Čo vyjadruje α/β ?



$$\alpha d = \beta^2 d$$

$$\alpha/\beta = d$$

Pre Tu : $\alpha/\beta = 10$

Pre NT : $\alpha/\beta = 3 \text{ Gy}$

Fowler: 6. krok v LQM

Zahrnutie reparácie zo subletálneho poškodenia

- EBRT

$$BED = nd(\alpha + G\beta d)$$

$$G = \frac{2}{\mu t}$$

$$\mu = (\ln 2) / T_{1/2}$$

$$\mu = 0,46 \text{ hod}^{-1}$$

Fowler: 6. krok v LQM

Zahrnutie reparácie zo subletálneho poškodenia

- LDR Brachy

$$BED = R.T \left[1 + \frac{2RT}{\mu T (\alpha / \beta)} \left(1 - \frac{1 - e^{-\mu T}}{\mu T} \right) \right]$$

Fowler: 7. krok LQ modelu

Zahrnutie repopulácie :

$$E_{(\text{rep})} = nd(\alpha + \beta d) - (T - T_k) \times F_{\text{rep}}$$

T - ožarovací čas

T_k - čas nástupu repopulácie

$$\text{BED} = nd \left(1 + d / (\alpha / \beta)\right) - (T - T_k) \times \ln 2 / \alpha T_p$$

T_p = potenciálny doubling time

Fenomén - Repopulácia Tu

Dôsledky prerušenia RT

- vedie k predĺženiu ožarovacieho času T
- spôsobuje významnú stratu v tumorovej kontrole (TC)

→ Tu H&N	LC → 1-2 % /deň
→ Tu pľúc	LC → 1,6 % /deň
→ Tu Cerv. ut.	LC → 0,8 % /deň

Údaje z literatury

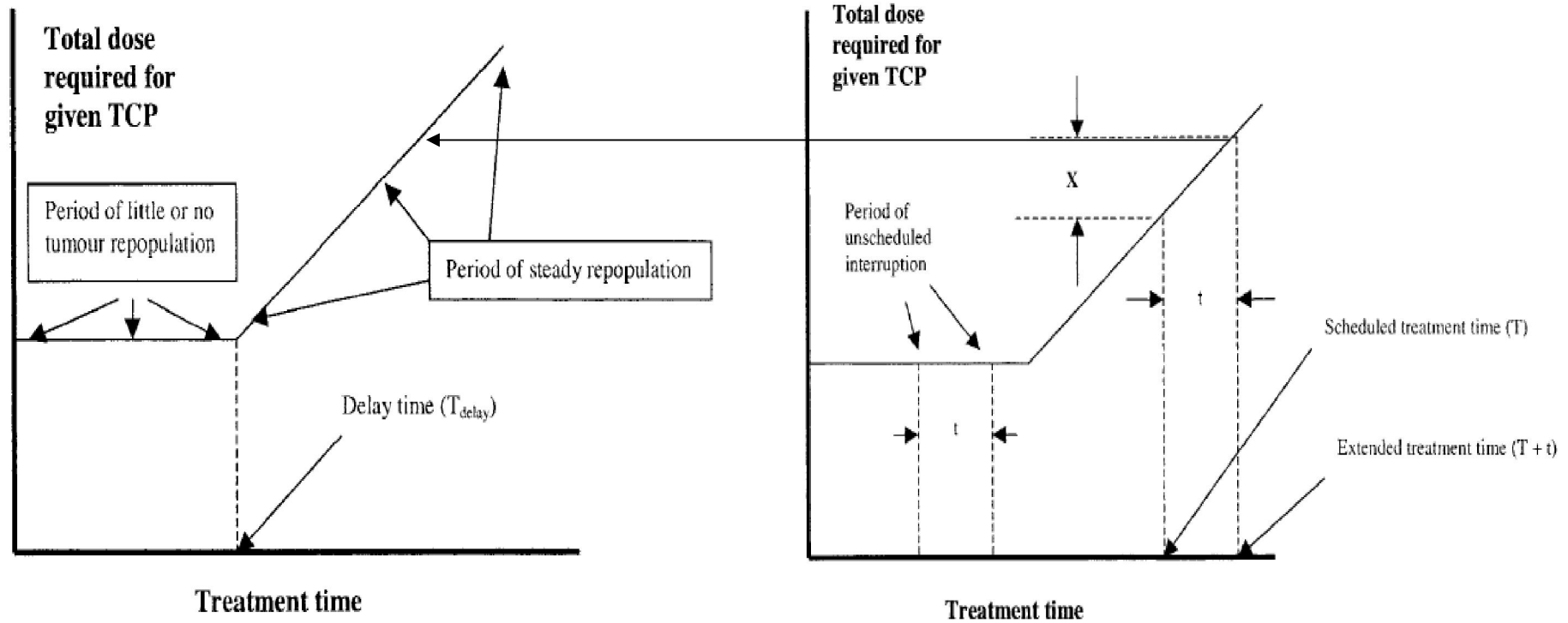
**Kompenzácia straty tumorovej kontroly LC
vyžaduje aplikáciu „extra“ dávky**

- **Tu H&N 0,9 Gy/deň CI 95% : 0,8-2,2Gy**
- **Tu pľúc 0,6 Gy/deň CI 95% : 0,5-1,2Gy**
- **Tu Cerv.ut. 0,5 Gy/deň CI 95% : 0,3-0,7Gy**

Nástup repopulácie

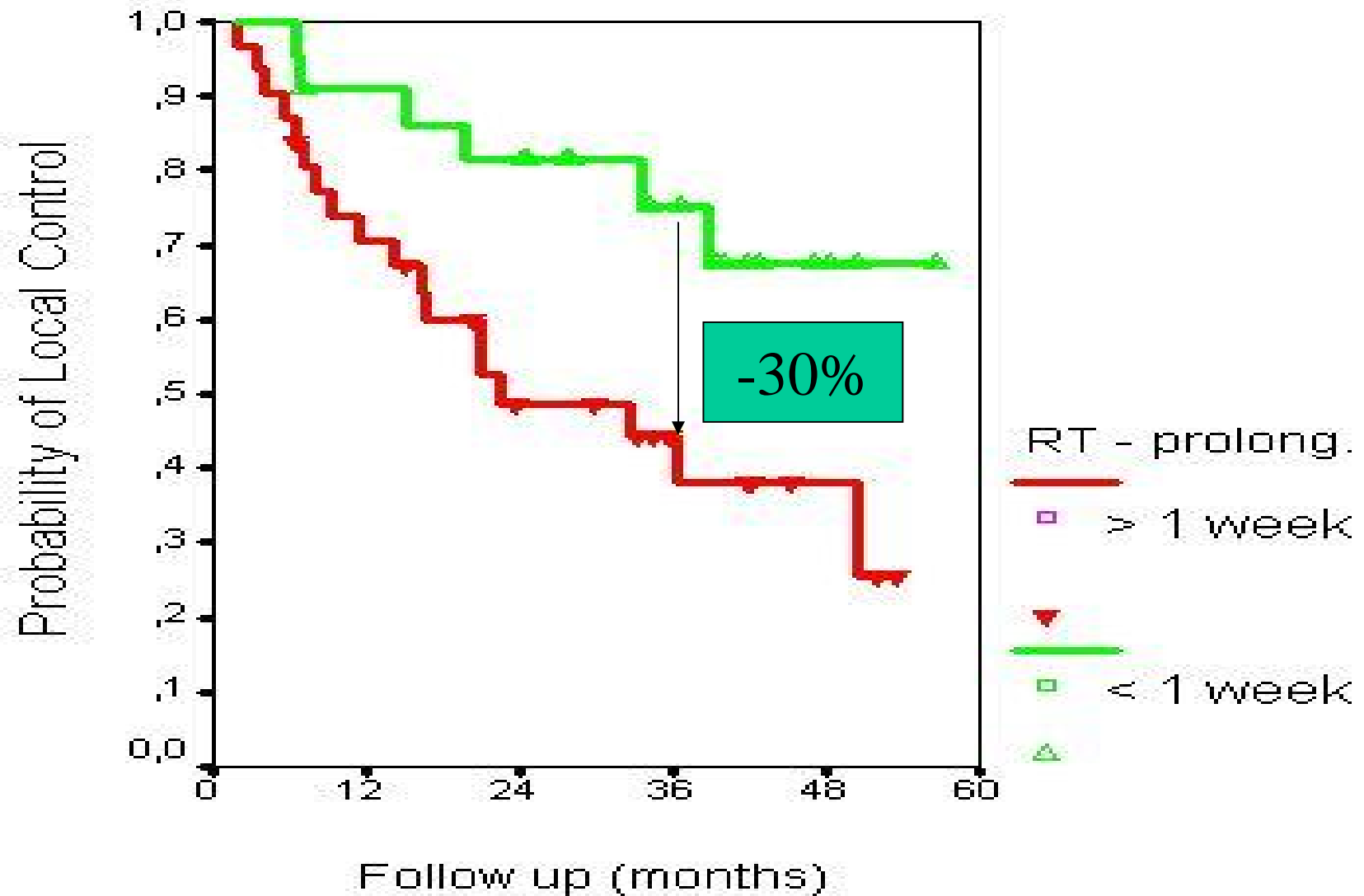
u H&N: $T_{rep} = 28$ dní u CCU = 19 dní

- a) **Nástup repopulácie a TD k TCP**
- b) **„Extra“ dávka po nástupe repopulácie**



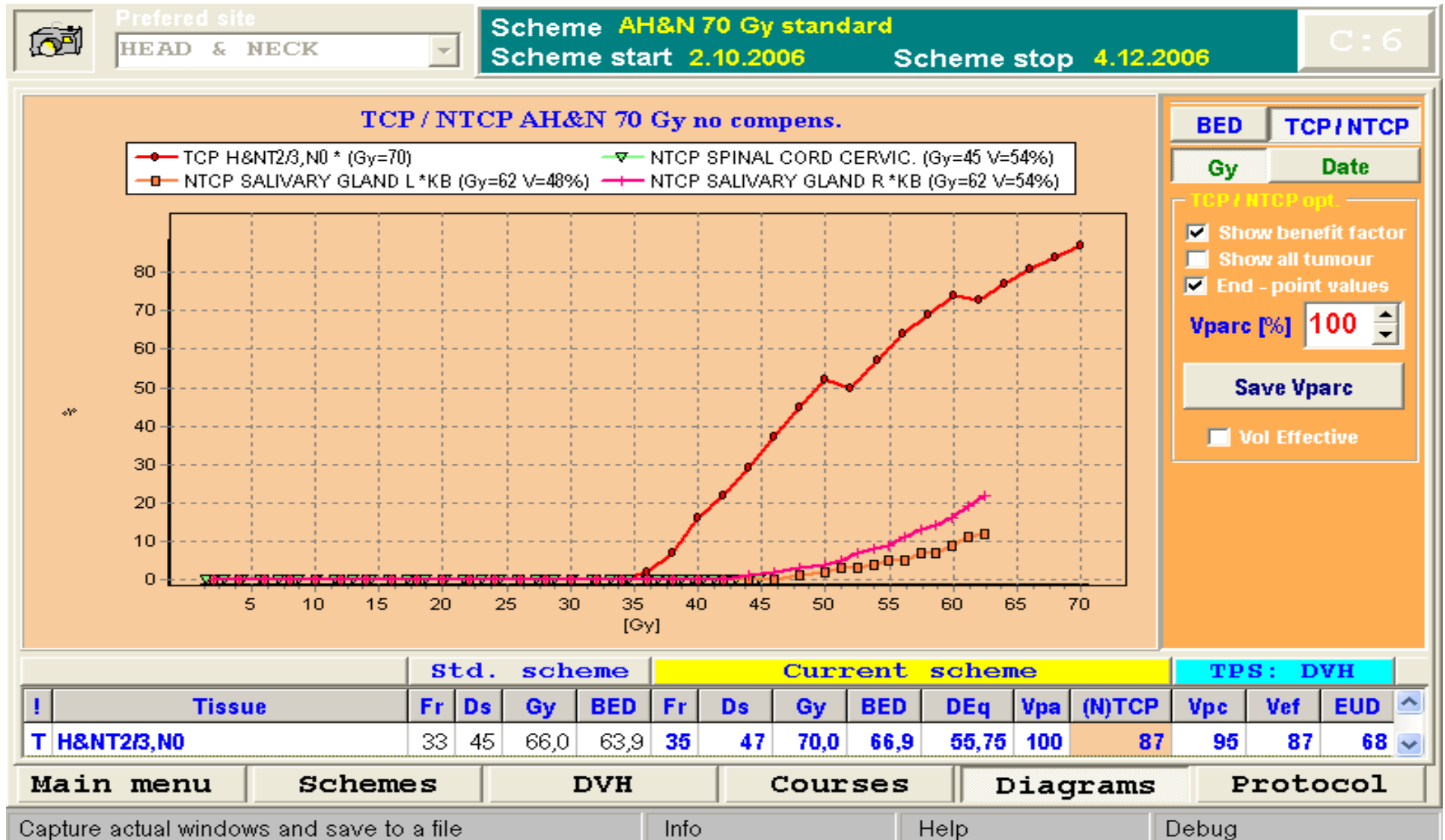
Dopad prolongovanej RT na LC

Tu H&N (63 pct. – Dubinský, Matula)



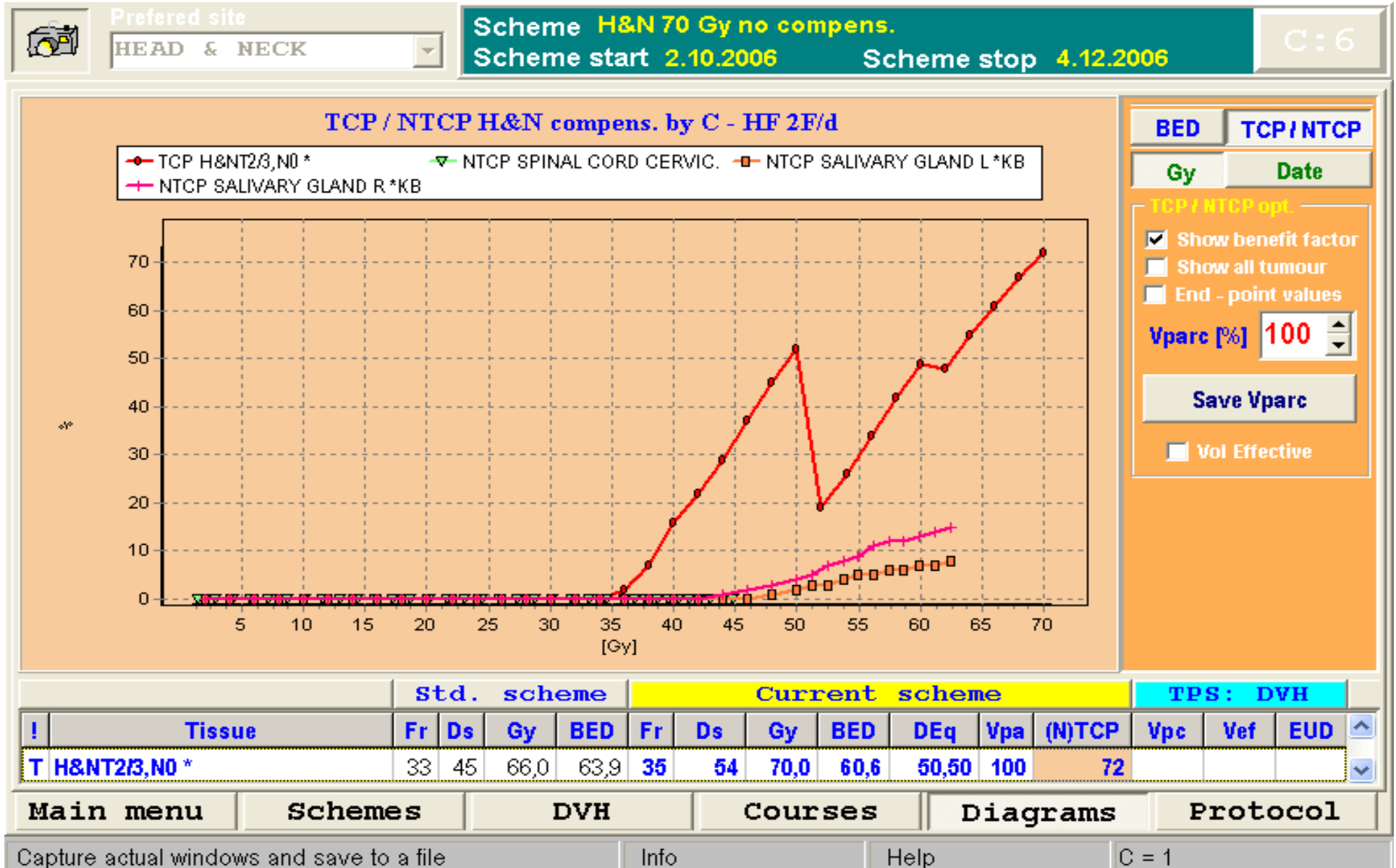
TCP pre standard 35F/2Gy/47d

BED= 66,9Gy, TCP=87 %



TCP/NTCP bez kompenzácie

LC klesne z 87% na 72% (pauza 1w)



Kompenzácia metódou B

Po pauze 7 dní - 10F/2,43 Gy/F

Preferred site: **Head & Neck** | Scheme: **AHAN compensation of gap 7 da** | Scheme start: **2.10.2006** | Scheme stop: **4.12.2006** | C:6

Courses

Course_Name
:EXT 25fr/2,0Gy/#1 [50,0]
:EXT 10fr/2,0Gy/#1 [20,0]
:EXT 16fr/2,0Gy/#1 [32,0]
:EXT 13fr/2,0Gy/#1 [26,0]
:EXT 10fr/2,4Gy/#1 [24,3]
:EXT 10fr/2,7Gy/#2 [26,7]

Template courses

Course_Name
:EXT 28fr/2,0Gy/#1 [56,0]
:EXT 5fr/2,0Gy/#1 [10,0]

[Adopt this course](#)

Time stamp: 7.12.2006 22:01:07 | Start: 13.11.2006 | Stop: 24.11.2006

Identification | **Calendar** | **Biology**

Couse name: :EXT 10fr/2,4Gy/#1 [24,3]

RT Modality: EXT | Course start: 13.11.2006 | Fractions: 10 | Gy/Fr: 2,43

LDR /PDR

Pulses: 1 | [Gy/Hr]: 0,00

Hyperfractionation

Sessions/fr: 1

Mo-Fr | O A D | Clear | Week regime: 12345

Mo Tu We Th Fr Sa Su

Hide course

[Update](#)

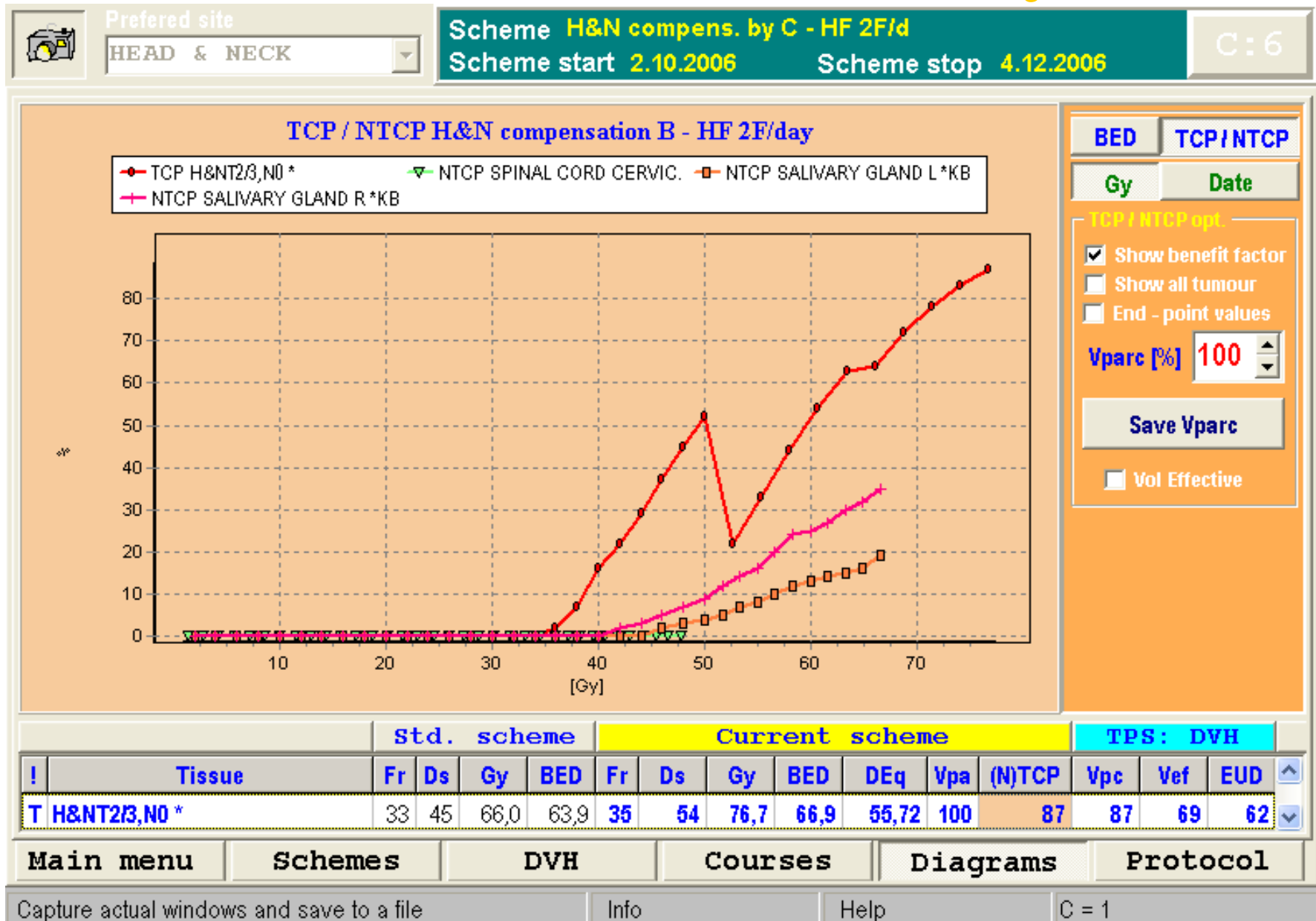
[New](#)

[Delete](#)

Main menu | Schemes | DVH | **Courses** | Diagrams | Protocol

Capture actual windows and save to a file | Info | Help | Debug

Metóda C – HF 2F/day



Zhrnutie: „4+1R“ Whithersa

● **Repopulation ***

✓ $K = \ln 2 / \alpha \cdot T_{\text{pot}}$

● **Repairing ***

✓ $\mu = \ln 2 / T_{\text{rep}1/2}$

● **Reoxygenation**

✓ $q_t = (q_0 - 1)e^{-zt} + 1$

● **Redistribution**

✓ $\Phi \rightarrow \text{BED}$

● **Radiosensitivity ***

✓ (α/β)

Izoefektívne schémy v LQM

$$BED_A = BED_B$$

$$TD_{30F/2Gy} = TD_{20F/3Gy} = 60Gy$$

$$BED_{20F/3Gy} = 20 \times 3Gy \left(1 + \frac{3Gy}{\alpha/\beta}\right) = 78Gy_{10}$$

$$BED_{30F/2Gy} = 30 \times 2Gy \left(1 + \frac{2}{\alpha/\beta}\right) = 72Gy_{10}$$

Isoefektívnosť v príklade

$$BED_A = BED_B$$

- Pre tumory $\alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$

$$TD_{30F/2Gy} = TD_{20F/3Gy} = 60Gy$$

$$BED_{20F/3Gy} = 20 \times 3Gy \left(1 + \frac{3Gy}{\alpha/\beta}\right) = 78Gy_{10}$$

$$BED_{30F/2Gy} = 30 \times 2Gy \left(1 + \frac{2}{\alpha/\beta}\right) = 72Gy_{10}$$

$$BED_{20F/2,65Gy} = 20 \times 2,81 \left(1 + \frac{2,81Gy}{\alpha/\beta}\right) = 72Gy_{10}$$

Isoefektívnosť pri „late“ efektoch

$$BED_A = BED_B$$

- Pre NT s neskorou
odpoveďou $\alpha/\beta = 3\text{Gy}$

$$TD_{30F/2Gy} = TD_{20F/3Gy} = 60\text{Gy}$$

$$BED_{30F/2Gy} = 30 \times 2\text{Gy} \left(1 + \frac{2}{3}\right) = 100\text{Gy}_3 \quad BED_{20F/3Gy} = 20 \times 3\text{Gy} \left(1 + \frac{3}{3}\right) = 120\text{Gy}_3$$

$$BED_{20F/2,65Gy} = 20 \times 2,65 \left(1 + \frac{2,65}{3}\right) = 100\text{Gy}_3$$

Čo je NTD (=EQD₂)?

NTD = Normalizovaná Totálna Dávka
odpovedajúca biologickým účinkom veľkosti
konvenčnej frakcionácii pri 2 Gy /frakciu.

Pre Tu $\alpha/\beta=10\text{Gy}$, pre NT $\alpha/\beta= 3 \text{ Gy}$

$$NTD = EQD_2 = TD_{new} \frac{(d_{new} + \alpha / \beta)}{(2 + \alpha / \beta)}$$

Príklad :

? EQD_2 pri 3 Gy /fr. a $TD=60Gy$

Pre Tu $\alpha/\beta=10Gy$,

$$EQD_2 = TD_{new} \frac{(d_{new} + \alpha / \beta)}{(2 + \alpha / \beta)} = 60Gy \frac{3+10}{2+10} = 65Gy$$

pre NT $\alpha/\beta= 3 Gy$

$$EQD_2 = TD_{new} \frac{(d_{new} + \alpha / \beta)}{(2 + \alpha / \beta)} = 60Gy \frac{3+3}{2+3} = 90Gy$$

Prevod BED_{new} do $NTD(=EQD_2)$

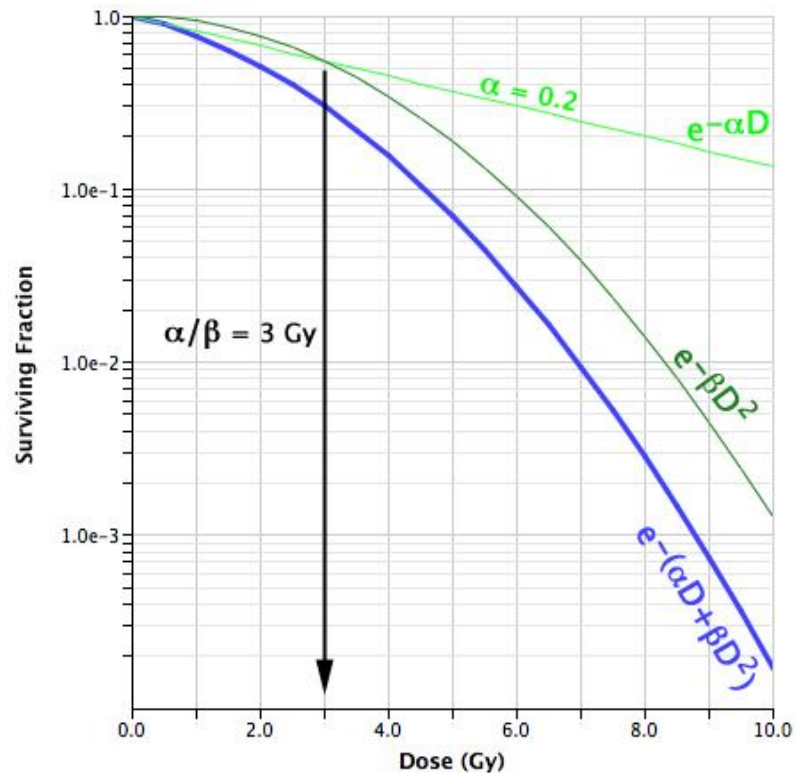
$$BED_{CF} = BED_{new}$$

$$BED_{CF} = BED_{new} = TD_{new} \cdot \left(1 + \frac{d_{new}}{\alpha / \beta}\right)$$

$$BED_{CF} = NTD \cdot \left(1 + \frac{2}{\alpha / \beta}\right) = TD_{new} \cdot \left(1 + \frac{d_{new}}{\alpha / \beta}\right)$$

$$NTD = TD_{new} \cdot \frac{\left(1 + \frac{d_{new}}{\alpha / \beta}\right)}{\left(1 + \frac{2}{\alpha / \beta}\right)} = TD_{new} \frac{(d_{new} + \alpha / \beta)}{(2 + \alpha / \beta)}$$

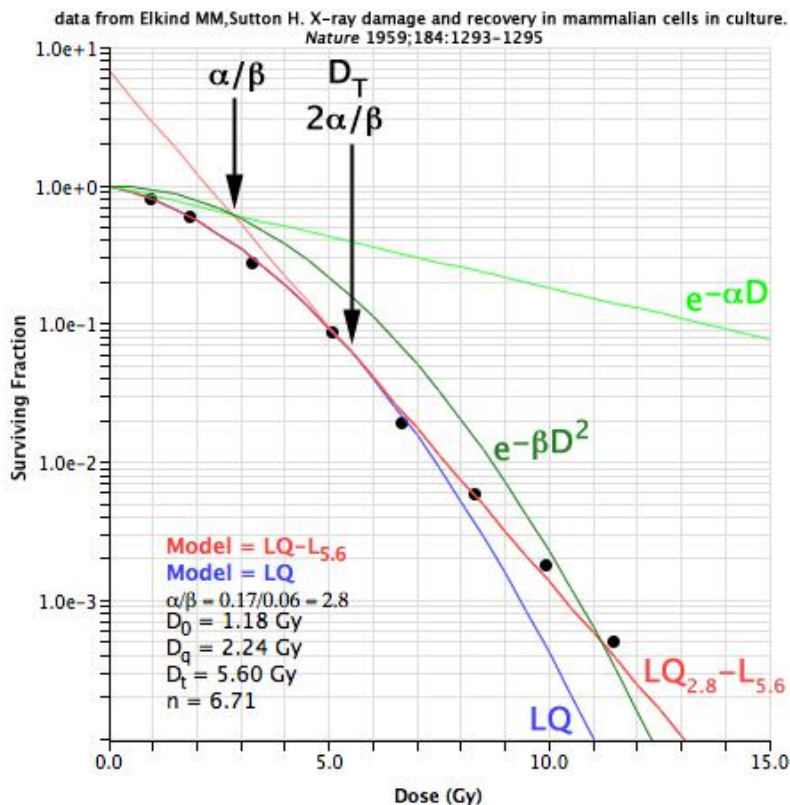
Grafická prezentácia klasického LQM - pri konvenčných dávkach



$$BED_N = D + D^2 / (\alpha / \beta)$$

$$D_T \leq D$$

Fenomén – biologický účinnok pri vysokých dávkach vs LQ model !

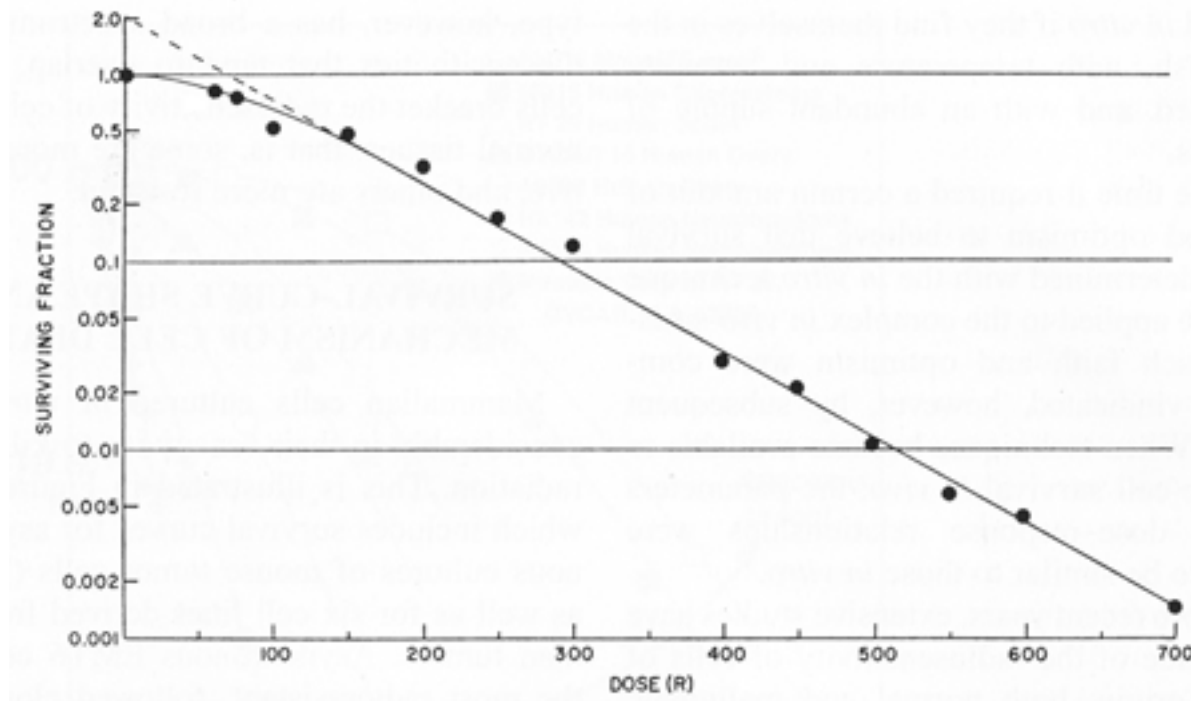


Zohráva významnú rolu pri :

- Stereo-chirurgii TS
- Frakcionovanej SRT
- HDR brachyterapii

kde dávky/frakciu > 6 Gy

Experimentálne dáta mammalian cells – lineárny priebeh SF korešpondujúci s modelom LQ - L



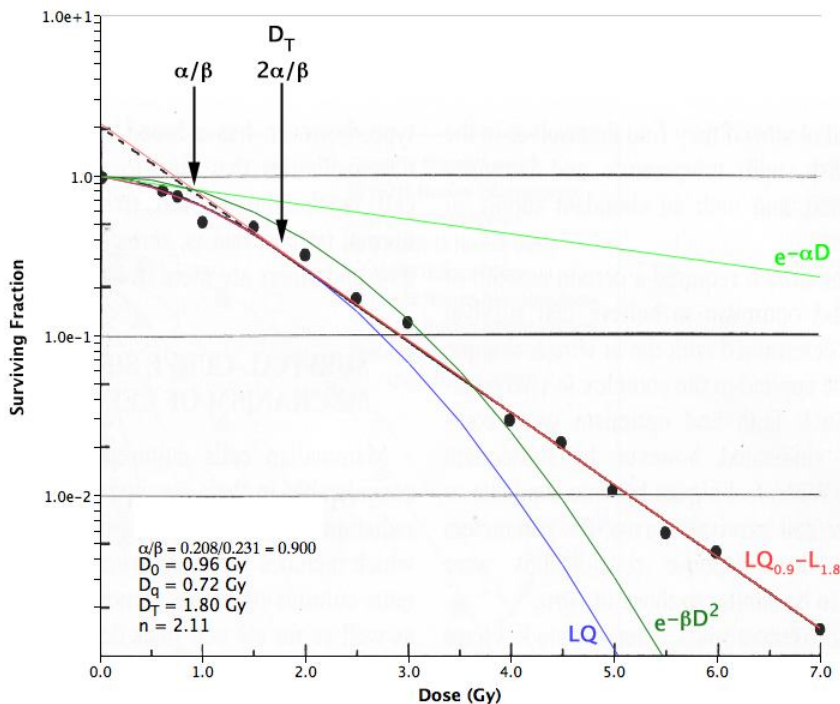
Prežívajúca frakcia SF

$$SF = e^{-(\alpha D + \beta D^2)} \quad \text{for } D < D_T$$

$$SF = e^{-(\alpha D_T + \beta D_T^2 + \gamma(D - D_T))} \quad \text{for } D \geq D_T.$$

Dvojdíelný model LQ-L

data from Puck TT, Markus PI. Action of x-rays on mammalian cells. *J Exp Med* 1956;103:653-666



$$BED = D + D^2 / (\alpha / \beta)$$

$$D_T \leq D$$

$$\gamma / \alpha = 1 + 2D_T / (\alpha / \beta)$$

$$BED = D_T + D_T^2 / (\alpha / \beta) + (\gamma / \alpha) (D - D_T) \quad D_T \geq D$$

Závery I.

ku kompenzačným metódam

- Kompenzačné metódy u prerušenej liečby sa stávajú súčasťou programu QA
- Nerešpektovanie repopulácie môže znehodnotiť ináč dokonale aplikovanú 3D-CRT, či IMRT liečbu a môže sa stať pre dotyčného osudovou
- Metóda (A1) - kompenzácie na konci liečby je z biologického hľadiska i nákladovosti najnevýhodnejšou !
- Odporúčané metódy 2F/deň resp. vyššia d/f. pre zvyšok frakcii

Závery k modelu LQ-L

Rozšírenie modelu LQ na LQ-L umožnilo odstrániť diskripencie zistené :

- v stereo chirurgii
- frakcionovanej stereo RT (FSRT)
- HDR brachyterapii pri veľkých d/frakciu
- Použiť relevantné BED pri predikcii NTCP

Poznámka : Bude podrobnejšie v samostanej prednáške (z 9. kongresu N.Jičín)

Výhody a limity BED

Výhoda :

Na výpočty BED a EQD2 stačí kalkulačka

Limity :

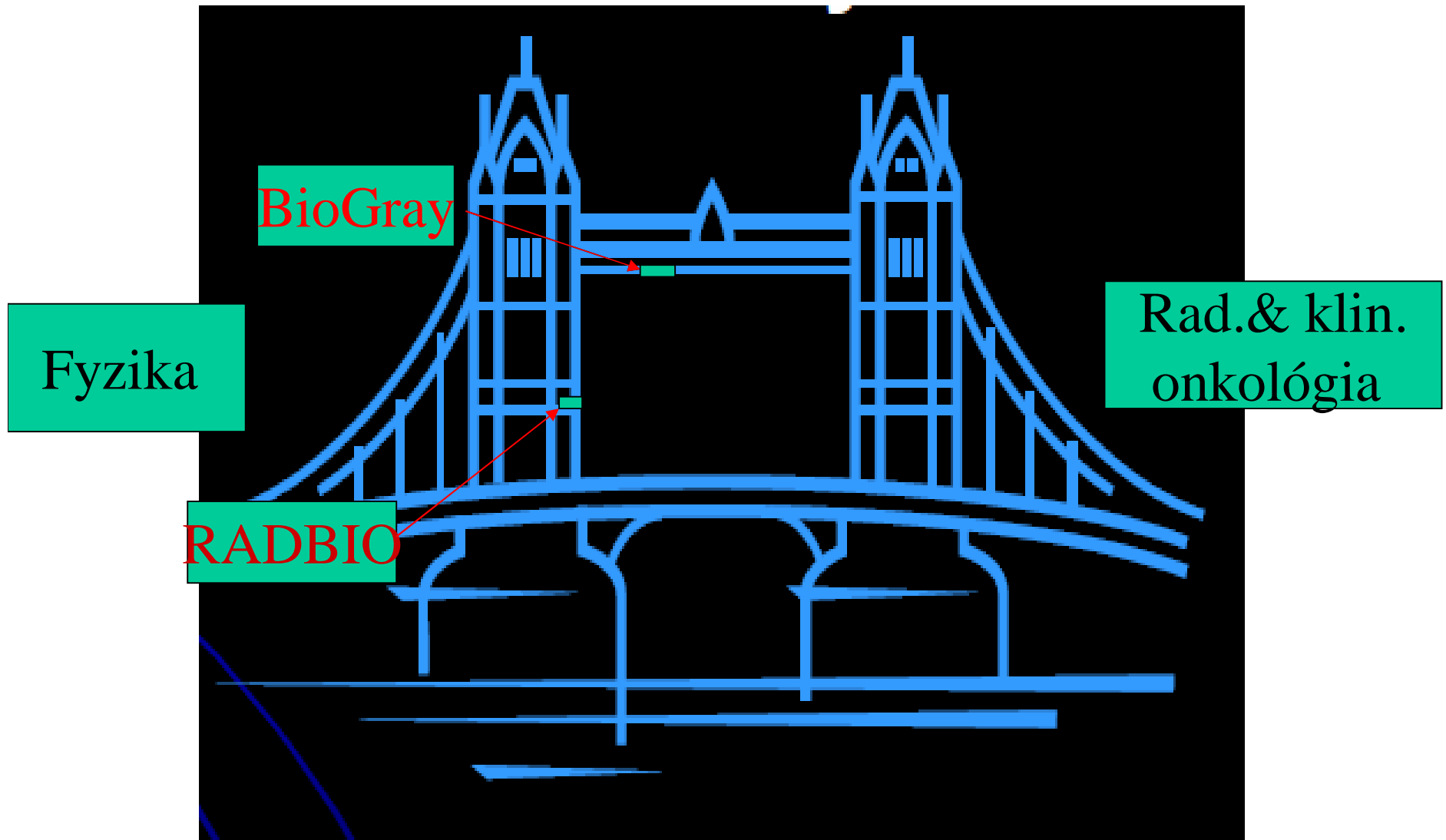
BED nezohľadňuje - ožiarený objem - DVH
z DVH štatistiky – parametre :

VGy , D_{med} , D_{max}

(z projektu QUANTEC sú nedostatočné)

Výpočty TCP a NTCP – vyžadujú vhodný SW

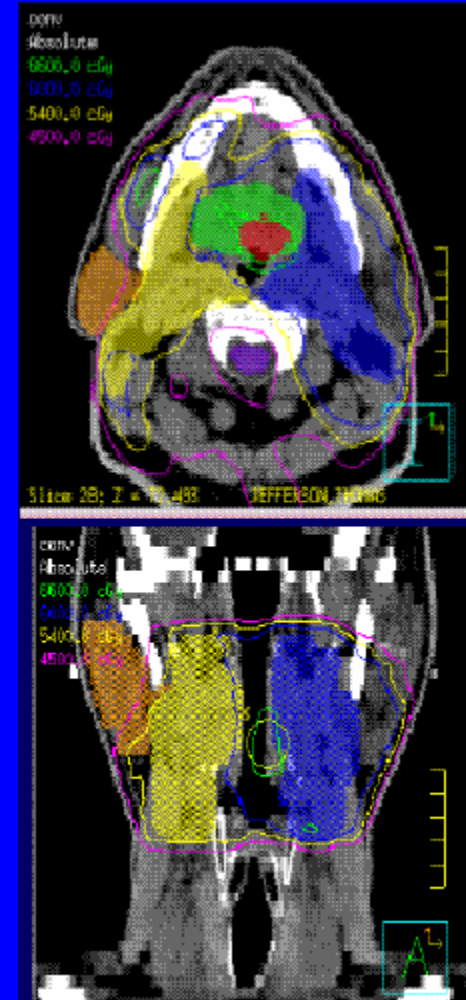
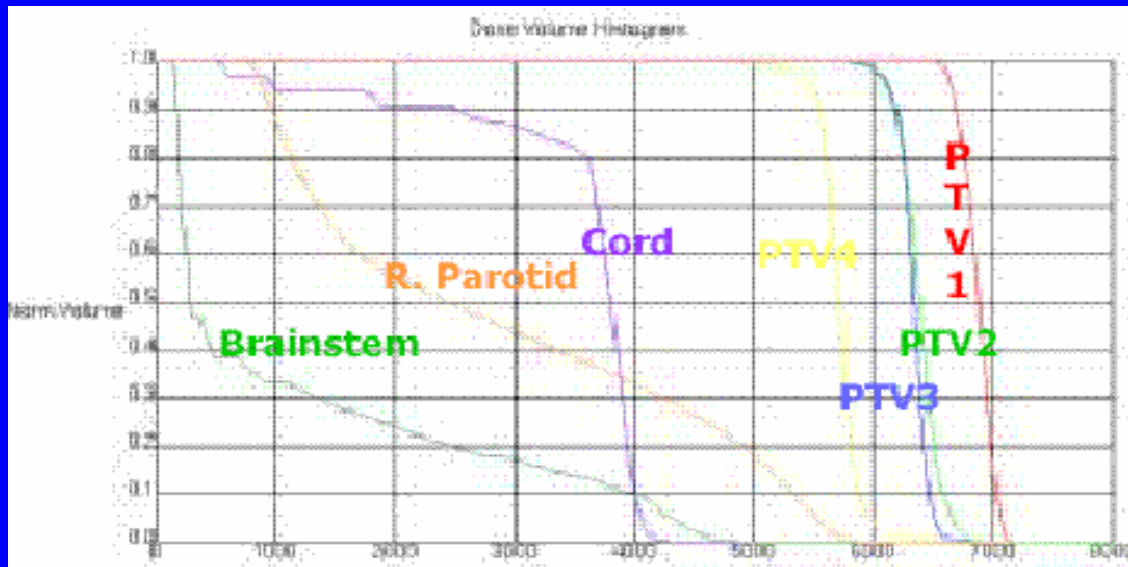
Biofyzikálne modelovanie



Zakreslit' OaR – (Organs at Risk)

Nezakreslené OaR:

- Neviditel'né v DVH \Rightarrow „nešetrené“ !
 \Rightarrow „nehodnotitel'né“ \Rightarrow NTCP



Záver

- **BioGray s využitím individuálneho DVH z TPS a realneho timingu sa stáva užitočným nástrojom v procese plánovania liečby**
- **Simultánne modelovanie TCP a NTCP sa stávajú nevyhnutnou podmienkou objektívneho posudzovania liečby**