

Rádiobiologické aspekty reožarovania a ich modelovanie pri stanovení tolerančnej dávky u orgánov v riziku

Radiobiological aspects of re-irradiation and their modelling in the determination of the tolerance dose in organs at risk

Matula P., Končík J., Jasenčák M., Dubinský P.

Východoslovenský onkologický ústav a.s., Košice

Súhrn

Východiská: Reožarovanie, v kombinácii so systémovou a biologickou liečbou, sa v súčasnosti stáva významnou opciou pre recidivujúce tumory a „in-field“ sekundárne malignity, pokiaľ je chirurgia kontraindikovaná. Rozvoj zobrazovacích metód a nových ožarovacích techník v rádioterapii vytvorili priestor pre vývoj a aplikáciu presnejších postupov reožarovania s využitím rádiobiologického modelovania účinkov v režimoch hypofrakcionácie a jej extrémneho módu – stereotaxie. Normálne tkanivá a orgány po rádioterapii dokážu regenerovať a opraviť svoje poškodenie. Zvyšková tolerančná dávka orgánov v riziku (OaR) je však značne rozdielna. Pri tkanivách so skorou odpoveďou dochádza temer ku kompletnej obnove v priebehu niekoľkých mesiacov, takže druhá séria ožiarovania by mohla byť aplikovaná skoro v rovnakej výške dávky. Pre tkanivá a orgány s neskorou odpoveďou rozsah poškodenia závisí na výške celkovej dávky z ožiarovania, štruktúre funkčných subjednotiek a na intervale medzi sériami. Výrazná obnova prebieha do 3–6 mesiacov u kože, sliznice, miechy a pľúc. Iné tkanivá, napr. obličky, srdce, mechúr, disponujú len malou regeneračnou kapacitou. **Cieľ:** Príspevok, zameraný na reožarovanie, poskytuje prehľad o hodnotách kumulatívnej biologickej efektívnej dávky (BEDcum) jednotlivých orgánov v riziku (OaR) extirpovaných z retrospektívnych štúdií, metodike stanovenia reziduálnych dávok s popisom pôvodného modelu autorov príspevku zapracovaného do výpočtu pravdepodobnosti komplikácií normálnych tkanív (normal tissue complication probability – NTCP) pri individuálnych ožarovacích plánoch reožarovania pomocou programu „BioGray“ vyvinutom na pracovisku autorov.

Kľúčové slová

reožarovanie – kumulatívna BED – model REG pre zvyškovú tolerančnú dávku OaR pri reožarovaní – NTCP – SW BioGray

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



doc. RNDr. Pavol Matula, CSc.
Klinika rádioterapie a onkológie
Východoslovenský onkologický
ústav a.s.
Rastislavova 43
041 91 Košice
Slovenská republika
e-mail: matula@vou.sk

Obdržané/Submitted: 27. 2. 2020

Prijaté/Accepted: 9. 4. 2020

doi: 10.14735/amko2020S31

Summary

Background: Re-irradiation, in combination with systemic and biological therapy in recent years, has become a meaningful option for locally recurrent cancers and for in-field second malignancies in cases where surgical salvage is not feasible. The development of imaging techniques and their applications in radiotherapy have created a space for the development of procedures and, by means of radiobiological modelling, for the estimation of the residual/additional tolerance doses for organs at risk (OaR) during re-irradiation. Normal tissues and organs can regenerate and repair their damage after initial radiotherapy. However, residual tolerance doses of OaR are considerably different. In the tissues with early response, a complete restoration occurs almost within a couple of months so that the second series of the exposure could be applied in almost the same amount. In the tissues and organs with the late response, the extent of the damage depends on several parameters: a total dose from the initial therapy, a structure of the sub-functional units of the tissue and an interval between the series. Strong recovery takes place in 3–6 months in case of the skin, mucosa, spinal cord and lung. Other tissue, e. g. kidneys, heart or bladder, dispose with a small regenerative capacity only. **Purpose:** The article provides an overview about the cumulative values of the biological effective dose (BEDcum) on organs-at-risk (OaR) obtained from retrospective studies and description of the original model for the determination of the residual tolerance dose implemented to calculating normal tissue complication probability (NTCP) from the individual treatment plans by means of the own-made program „BioGray“.

Key words

re-irradiation – cumulative BED – model REG for residual tolerance dose during re-treatment – NTCP – SW BioGray

Úvod

Problematika reožarovania v prípadoch relapsu nádorového ochorenia či „in-field“ sekundárnych malignít predstava podstatne náročnejší proces rozhodovania v posúdení jeho benefitu vs. rizika pre pacienta v porovnaní s procesom pri iniciálnej rádioterapii. Retrospektívne štúdie síce poskytujú odhad prípustných kumulatívnych dávok na OaR, neposkytujú však algoritmy a metódy pre stanovenie zvyškovej (dodatkov) tolerančnej dávky v zložitých individuálnych klinických situáciách reožarovania.

Panel expertov v článkoch [3,7] po cieľených multi-institucionálnych prieskumoch manažmentu postupov reožarovania u tumorov hlavy a krku i u extrakraniálnych tumorov dospeli k záveru, že súčasný stav je charakterizovaný:

- vysokou heterogenitou postupov reožarovania medzi inštitúciami
- nedostatočnou databázou poznatkov z retrospektívnych štúdií
- kritickým výberom pacientov na reožarovanie.

Skupiny expertov z uvedených prehľadov odporučili dodržiavanie nasledovných podmienok pre indikáciu reožarovania :

- kontraindikácie chirurgie!
- priaznivá lokalizácia recidívy resp. sekundárneho tumoru
- reožarovanie s kuratívnym zámerom vyžaduje ekvivalentnú biologickú dávku EQD2 ≥ 60 Gy a malo by byť

spojené s chemoterapiou (zahrňujúcou biologickú liečbu)

- realistické možnosti minimalizácie dávky v OaR
- dostatočný interval od iniciálnej RT ≥ 6 mesiacov
- dobre definovateľný objem recidívy resp. sekundárneho tumoru (klinický cieľový objem – CTV)
- využitie dokonalejších terapeutických technológií a režimov hypofrakcionácie: rádioterapia s modulovanou intenzitou (IMRT), objemovo modulovaná oblúková rádioterapia (VMAT), stereotaktická rádioterapia (SRS) a frakcionovaná stereotaktická rádioterapia (FSRT).

V kontexte s týmito odporúčaniami, stanovenie akceptovateľného plánu pre 2. sériu s paliatívnym či kuratívnym zámerom je vlastne riešením multiparametrickej funkcie pravdepodobnosti komplikácií normálnych tkanív (normal tissue complication probability – NTCP) s parametrami:

$$NTCP = F(BED_1, DVH_1, REG_{\text{pauza}}, BED_2, DVH_2) \quad (1)$$

kde DVH_1 a DVH_2 sú dávkovo-objemové histogramy dostupné z plánovacieho systému (TPS); BED_1 a BED_2 sú biologicky efektívne dávky v 1. a 2. sérii; REG_{pauza} je funkcia regenerácie OaR = $F(X)$, ktorá bude popísaná nižšie.

Riešenie tejto komplexnej úlohy vyžaduje kvantitatívne zahrnutie a simultánne posúdenie uvedených para-

metrov nielen z plánovacieho systému (TPS), ale i použitie vhodného softwaru pre radiobiologické modelovanie $BED/(EQD_2)$ a dvoch bioštatistických mier: pravdepodobnosť lokálnej kontroly nádoru (tumor control probability – TCP)/normal tissue complication probability (NTCP). Takýto nástroj v súčasnosti, žiaľ, nie je štandardným vybavením rádioterapeutických pracovísk.

Cieľom príspevku je poskytnúť:

- tabuľkový prehľad o reziduálnych tolerančných dávkach v EQD_2 pre vybrané OaR stanovených z retrospektívnych štúdií reožarovania
- popis analytického modelu REGpause pre výpočet reziduálnej tolerančnej dávky na OaR
- ukážky výstupov z programu BioGray pri rôznych klinických scenároch reožarovania.

Materiál a metodika

Z retrospektívnych štúdií [2,6–9,11,12] bolo zistené, že regenerácia tkanív a orgánov v riziku (OaR) s neskorou odpoveďou umožňuje aplikáciu 2. série do úrovne 50–80 % biologicky efektívnej dávky (BED) vo vzťahu k iniciálnemu ožiareniu. To znamená, pokiaľ hladina tolerancie orgánu v 1. sérii už dosiahla hranicu akceptovateľnej tolerancie, v 2. sérii môžu OaR tolerovať kumulatívnu dávku BED v hodnotách 150–180 % iniciálnej dávky. V situácii, že orgán v 1. sérii bol ožiarený len na úrovni napr. 50 % svojej tolerancie, v 2. sérii možno aplikovať dávku podstatne vyššiu (o vypočítaný rozdiel nedosiahnu-

Tab. 1. Výsledky retrospektívnej analýzy tolerancie mozgu pri reožarovaní.

Typ RT modality	Prípustná EQD ₂ (mozog)	Kumulatívna EQD ₂ (mozog)	Kumulatívna EQD ₂ v % iniciálnej dávky
CRT	60 Gy	< 80–100 Gy	< 133–170 %
SRS	60 Gy	< 90–140 Gy	< 150–233 %
FSRT	60 Gy	< 112–137 Gy	< 186–228 %

CRT – konformálna rádioterapia, EQD – ekvivalentná biologická dávka, FSRT – frakcionovaná stereoradioterapia, RT – rádioterapia, SRS – stereotaktická chirurgia

Tab. 2. Kumulatívne a reziduálne tolerančné dávky EQD₂ pre oblasť hlavy a krku.

OaR	Iniciálna EQD ₂ (Gy)	Kumulatívna EQD ₂ (Gy)	Kumulatívna EQD ₂ (%)	Akceptovateľná reziduálna EQD ₂ (pausa = 1 rok)
mozog	60	100	170	≤ 40
mozgový kmeň	54	80	150	≤ 36
miecha	44	60	140	≤ 17
opt. nerv/chiazma	55	66	150	≤ 8
sietnica	50	63	126	≤ 6
očné šošovky	9	12	130	≤ 3
mäkké tkanivá hlavy a krku	60	96	160	≤ 36
príušná žľaza	30	45	150	≤ 15
dolná čelusť	60	84	140	≤ 24

EQD – ekvivalentná biologická dávka

tej hladiny tolerancie). Významnú úlohu zohráva tiež volumová závislosť tolerancie OaR pri reožarovaní a interval medzi iniciálnou rádioterapiou a reožarovaním. Regenerácia OaR je prevažne saturovaná do 2 rokov [2,9]. Pre odhad resp. stanovenie zvyškovej tolerancie OaR navrhla F. Stewart [12] koncept tzv. „kumulatívnej percentuálnej dávky“ (%BED_{cum}), ktorý možno vyjadriť vzťahom (2):

$$\%BED_{cum} = \%BED_{I.séria} + \%BED_{retr.}$$

Grafické zobrazenie vzťahu %BED_{retr.} vs. %BED_{I.séria} pre štyri vybrané tkanivá (koža, pľúca, miecha a obličky) je demonštrovaný na obr. 1.

Rádiobiologická veličina BED sa častejšie vyjadruje v termíne normalizovanej totálnej dávky (NTD) alebo ekvivalentnej biologickej dávky (EQD₂) vzťahovanej ku konvenčnej frakcionácii s dávkou na frakciu = 2 Gy denne definovanej vzťahom (3):

$$NTD = EQD_2 = \frac{BED}{RE} = N_{new} \cdot d_{new} \frac{d_{new} + (\alpha/\beta)}{2 + (\alpha/\beta)}$$

kde RE vyjadruje relatívnu efektívnosť novej frakcionácie v tvare: $RE = (1 + d_{new}/(\alpha/\beta)) N_{new}$ = počet frakcií, d_{new} = dávka/frakciu, α/β = koeficient radiosenzibility.

Z retrospektívnej štúdie [6] venovanej reožarovaniu mozgu pri 3 terapeutických modalitách – konformálnej externej terapii (CRT), stereotaktickej chirurgii (SRS) a frakcionovanej stereoradioterapii (FSRT) boli získané dáta o výške tolerovateľnej kumulatívnej dávky vyjadrenej v EQD₂, ktoré nevedli k rádionekrózam mozgu.

Výsledky sú zhrnuté v tab. 1.

Uvedená retrospektívna analýza poskytnula ešte dva ďalšie významné závery:

- 1) od intervalu > 1 rok neexistuje korelácia výskytu rádionekróz a intervalom medzi iniciálnou rádioterapiou a 2. sériou – reožarovaním;
- 2) existuje štatisticky významná korelácia medzi výskytom rádionekróz a ožarovaným objemom mozgu ($p = 0,016$).

V práci [11] venovanej retrospektívnej analýze reožarovania miechy boli získané nasledovné závery:

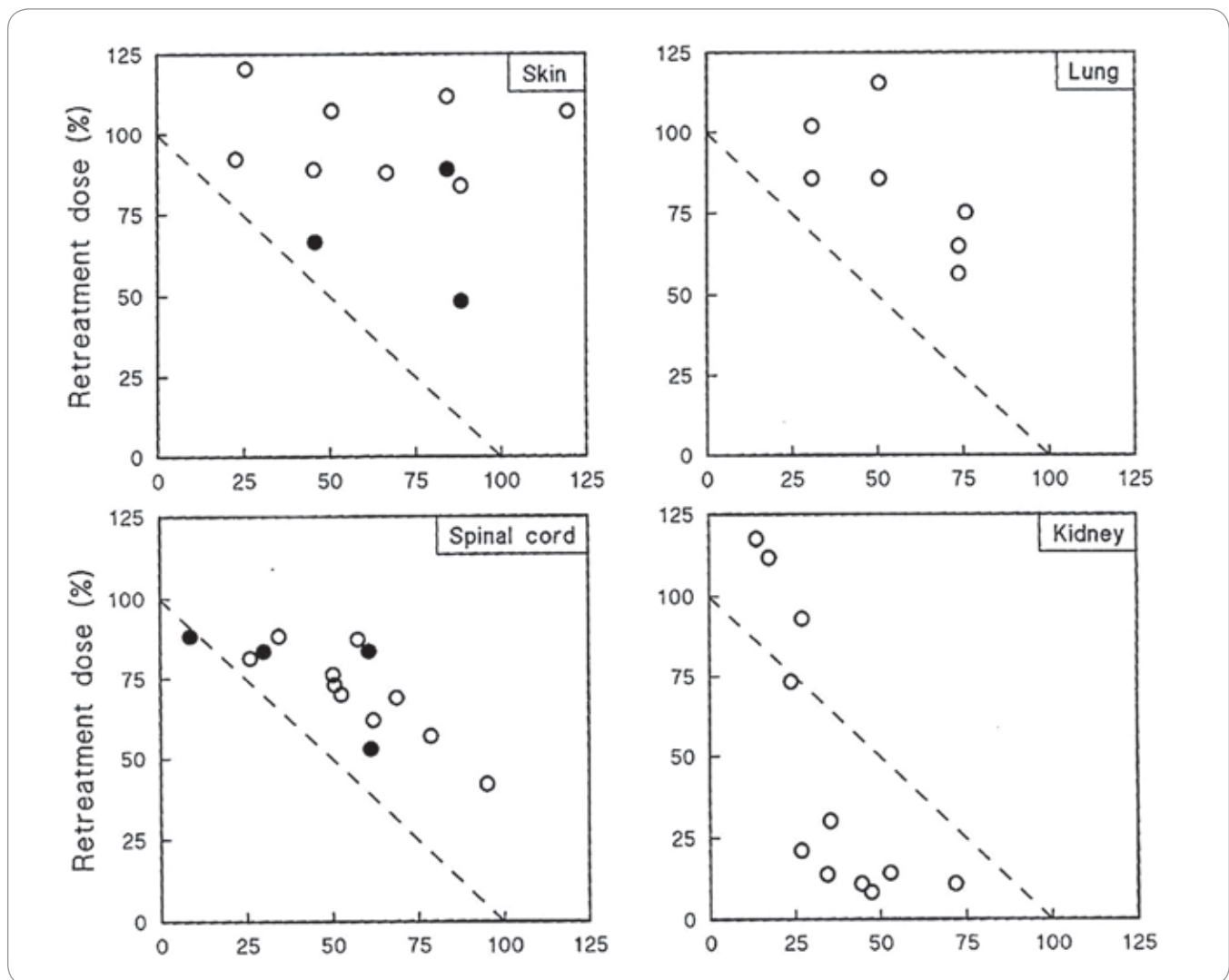
- 1) prípustná cumEQD₂ ≥ 60 Gy (cum %EQD₂ ≤ 140 %);
- 2) nebola zistená významná korelácia radiačných myelitíd pri intervale > 1 rok.

V práci [2] boli sumarizované akceptovateľné kumulatívne dávky pre ďalšie OaR, ktoré sme, pre potrebu konzistencie s terminológiou v tab. 1 a prehľadnosti v nasledujúcich tabuľkách, konvertovali do hodnôt EQD₂.

Tab. 3. Kumulatívne a reziduálne dávky EQD₂ pre OaR v extrakraniálnej oblasti.

OaR	Iniciálna EQD ₂ (Gy)	Kumulatívna EQD ₂ (Gy)	Kumulatívna EQD ₂ (%)	Akceptovateľná reziduálna EQD ₂ (Gy) (pauza = 1 rok)
srdce	65	80	125	≤ 15
hlavné žily	60	100	160	≤ 36
pľúca	40	56	140	≤ 16
pažerák	55	74	135	≤ 9
konečník	60	96	160	≤ 36
mechúr	65	72	110	≤ 7
kĺčok stehennej kosti	55	71	130	≤ 16

EQD – ekvivalentná biologická dávka



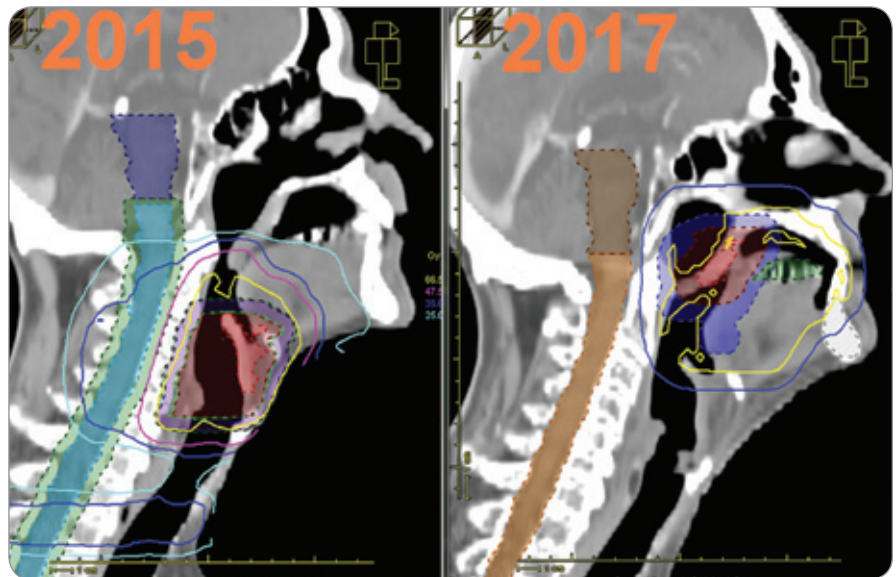
Obr. 1. Demonštrácia pojmov %BED 2. séria vs. %BED 1. séria pre štyri tkanivá. Súradnica X určuje veľkosť iniciálnej dávky v percentách tolerančnej dávky na príslušný orgán, súradnica Y určuje dávku v percentách pri reožarovaní, prerušovaná priamka predstavuje hladinu tolerancie pri hypotetickej – nulovej regenerácii tkaniva. Body nad prerušovanou čiarou predstavujú úspešné výsledky reožarovania, body pod prerušovanou čiarou predstavujú výsledky nedostatočnej regeneračnej kapacity orgánu (obličky) [12]. BED – biologicky efektívna dávka, kidney – obličky, lung – pľúca, skin – koža, spinal cord – miecha,

V tab. 2 sú uvedené reziduálne tolerančné dávky EQD2 pre OaR v oblasti hlavy a krku a v tab. 3 pre extrakraniálnu oblasť.

Je potrebné poznamenať a zdôrazniť, že odhad tolerančných reziduálnych dávok v poslednom stĺpci tabuliek 2 a 3 predstavuje len prvú hrubú aproximáciu vzťahovanú na nasledovné podmienky:

- 1) iníciaľná séria RT bola aplikovaná na hranici tolerančnej dávky OaR (stĺpec 2);
- 2) je stanovená k pauze medzi sériami = 1 rok;
- 3) nezahrňuje variabilitu tolerancie OaR v závislosti od ožiareného objemu OaR.

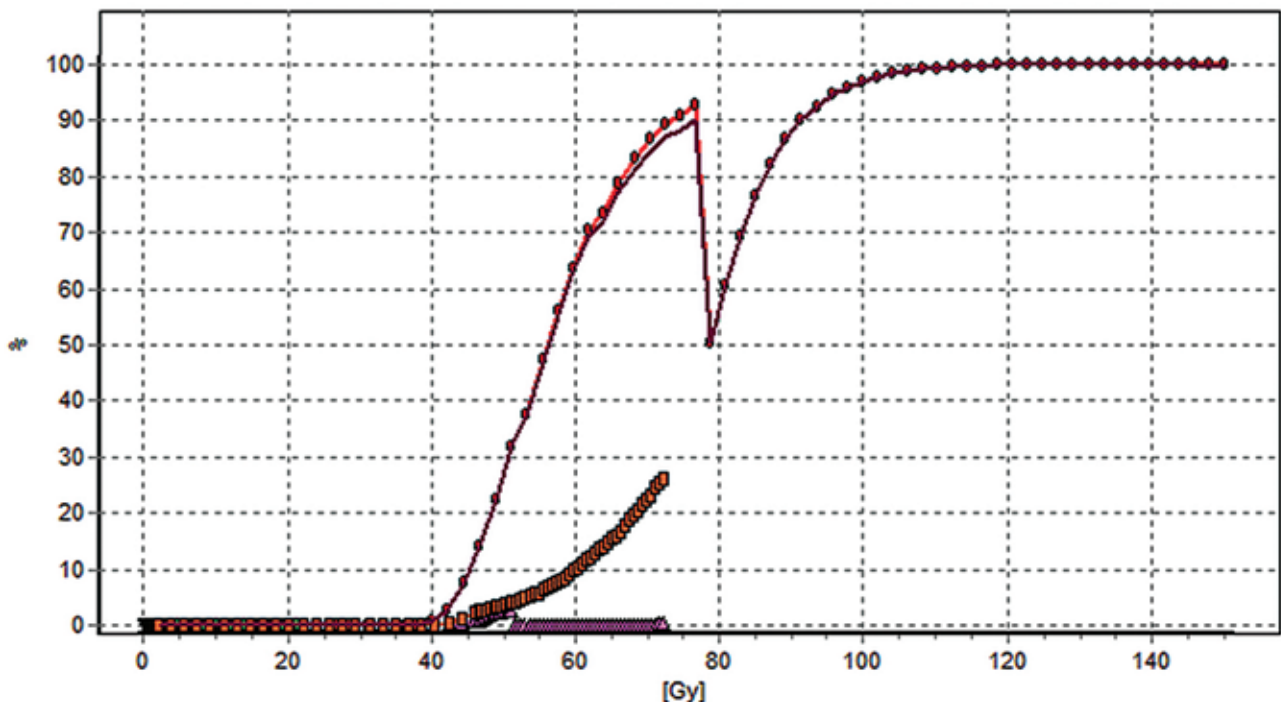
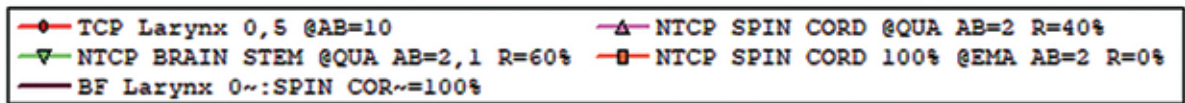
Z uvedeného vyplýva, že reziduálne tolerančné dávky môžu byť výrazne vyššie pri nižšej dávkovo-volumovej záťaži OaR (z DVH) v iníciaľnej sérii, ale aj v sérii reožarovania. Tieto závislosti možno



Obr. 2. Izodózové plány v laterálnej rovine z iníciaľnej série v r. 2015 a reožarovania v r. 2017.

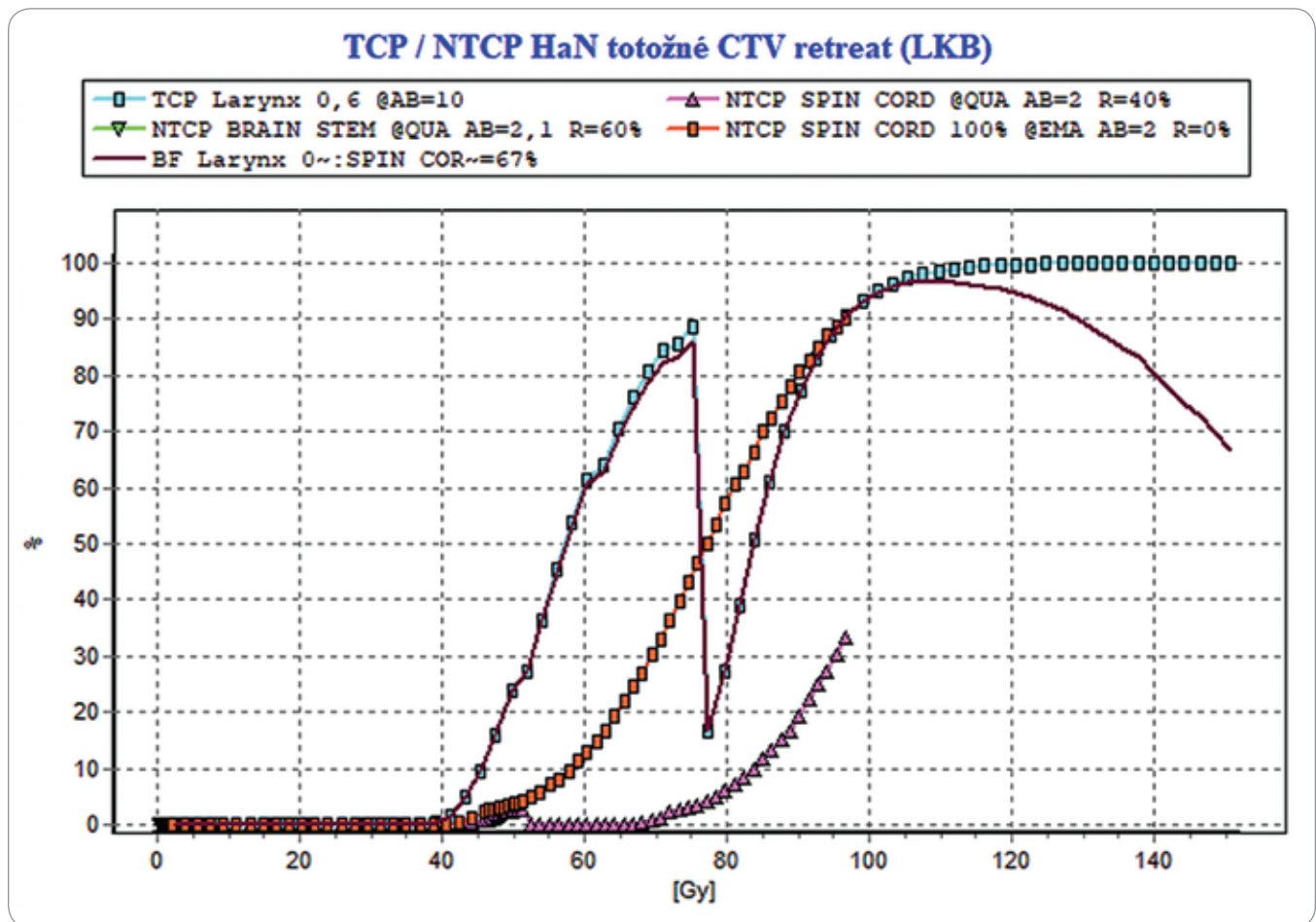
Z obrázku je zjavné, že klinický cieľový objem sekundárnej malignity je posunutý kraniálne o 3–3,5 cm, pri ktorom v ožarovacom pláne už dochádza k minimálnemu zaťaženiu miechy pri reožarovaní.

TCP / NTCP HaN Rôzne CTV real retreat (LKB)



Obr. 3. Grafické zobrazenie TCP a NTCP pri reálnom scenári – rozdielnych CTV v prvej a druhej sérii. NTCP so zahrnutím regenerácie = 0,3 %, pri nezahrnutí = 26 % [4].

brain stem – mozgový kmeň, CTV – klinický cieľový objem, DVH – dávkovo-objemový histogram, larynx – hrtan, LKB – Lyman-Kutcher-Burmanov model, NTCP – pravdepodobnosť komplikácií normálnych tkanív, spinal cord – miecha, TCP – pravdepodobnosť kontroly nádoru



Obr. 4. Výstup z SW BioGray pre hypotetický scenár totožných CTV v prvej a druhej sérii. NTCP (miecha) pri zahrnutí regenerácie = 33 %, pri nezahrnutí 100 %.

brain stem – mozgový kmeň, CTV – klinický cieľový objem, Cum EQD₂ – kumulatívna ekvivalentná biologická dávka, DVH – dávko-objemový histogram, larynx – hrtan, LKB – Lyman-Kutcher-Burmanov model, NTCP – pravdepodobnosť komplikácií normálnych tkanív, spinal cord – miecha, TCP – pravdepodobnosť kontroly nádoru, TD – celková dávka

komplexne riešiť len pomocou vhodného softwaru zahrnujúceho reálne údaje z DVH plánovacích systémov (TPS), výpočtov EQD₂ a reálnej pauzy medzi sériami.

S využitím extirpovaných dát z retrospektívnych štúdií zhrnutých v tab. 2 a 3 o akceptovateľných kumulatívnych EQD₂ sme sa pokúsili vytvoriť analytický model, ktorý by umožnil výpočet zvyškovej tolerančnej dávky a simulovať predikciu NTCP v konkrétnych klinických prípadoch.

Metodika výpočtu reziduálnej tolerančnej dávky

Obnova u OaR s neskorou odpoveďou začína po 7–8 týždňoch od začiatku rádioterapie a končí prevažne po 2 rokoch. Tento proces regenerácie tkaniva však nie je lineárny. Autori prí-

spevku preto navrhli analytický model, ktorý nahradzuje lineárny priebeh regenerácie tkanív sigmoidálnou krivkou vyjadrenou Poissonovou funkciou v tvare (4):

$$F(x) = \sum_{i=1}^x \frac{\exp(-\lambda) \lambda^i}{i!}$$

x = počet dní pauzy medzi iniciálnou sériou a sériou reožarovania; $\lambda = d$ (inf) = 10,2 Gy = dávka v inflexnom bode sigmoidálnej krivky v (Gy).

Fitovaním konštanty λ modelu REG(-pauza) = $F(x)$ pre miechu sme z retrospektívnych dát [10,11] stanovili hodnotu $\lambda = 10,2$ Gy pri pauze 230 dní. Model takto umožňuje odhad zvyškovej tolerančnej dávky pre ľubovoľný časový interval medzi iniciálnou sériou a reožarovaním.

Rovnakým postupom ako bolo popísané pre miechu, boli vyfitované parametre Poissonovej funkcie $F(x)$ pre zvyškové tolerančné dávky ostatných OaR uvedených v tab. 2 a 3. Tieto dáta budú postupne spresňované z nových klinických dát retrospektívnych štúdií. Algoritmus výpočtu pomocou modelu REG_{pause} je implementovaný do programu BioGray [4] a v interaktívnom dialógu (zmenou počtu frakcií resp. d /frakciu, pauza) možno simulovať rôzne scenáre pre optimálny plán reožarovania.

Výsledky

Použitie navrhnutého modelu REG_{pause} pre stanovenie zvyškovej tolerancie pri reožarovaní je demonštrované na príklade reožarovania pacienta s karcinó-

mom laryngis. Pacient absolvoval primárnu liečbu s TD = 70 Gy v 35F/2Gy. Po 23 mesiacov došlo k indikácii sekundárnej malignity s lokalizáciou CTV posunutého kraniálne o 3–3,5 cm. Plán reožarovania spočíval v RT technikou IMRT s kuratívnym zámerom TD = 70 Gy v 35F/2 Gy.

Na obr. 2 sú ukázané izodózové plány s CTV aplikované v 1. sérii v r. 2015 a v 2. sérii. 2017. Z obrázku je zrejmé, že CTV sekundárnej malignity je posunuté kraniálne o 3–3,5 cm, pri ktorom v ožarovacom pláne už dochádza k minimálnemu zaťaženiu miechy pri reožarovaní. Na obr. 3 je výstup z SW BioGray pre reálny scenár 1. a 2. série s odlišnou polohou CTV v 2. sérii. Na obr. 4 je výstup pre hypotetický scenár – s rovnakou polohou CTV v oboch sériách.

Na oboch obrázkoch č. 3 a 4 – výstupoch z programu BioGray sú súčasne zobrazené i krivky NTCP odpovedajúce hypotetickej situácii, pri ktorej by miecha nedisponovala žiadnou regeneračnou kapacitou. V reálnom scenári – rozdielnych CTV by NTCP so zahrnutím regenerácie bolo = 0,3 %, bez zahrnutia regenerácie = 26 %, Pri totožných CTV by NTCP so zahrnutím regenerácie bolo = 33 % a bez zahrnutia regenerácie = 100 %. Tieto výsledky demonštrujú kľúčový význam potreby získania detailných podkladov o polohách CTV v 1. a 2. sérii a ich dopadu na možné prekročenie tolerancie OaR.

V prvom – reálnom prípade (rozdielnej polohy CTV) miecha v 2. sérii bola ožiarená nízkou dávkou (9 Gy), čo umožnilo aplikovať reožarovanie s kuratívnym zámerom.

V druhom – hypotetickom – scenári pri rovnakých CTV by požadovaný oža-

rovací plán viedol k neakceptovateľnej vysokej dávke na miechu, čo by spôsobilo fatálne prekročenie tolerancie miechy EQD2 = 66 Gy a NTCP = 33,0 %.

Diskusia

Súčasná databáza poznatkov o reožarovaní je stále nedostatočná. Chýbajú práce s detailnejším popisom manažmentu reožarovania so zahrnutím dostupných rádiobiologických poznatkov. Medzinárodné odporúčania nezahŕňujú poznatkovú databázu z pozorovaných výstupov akceptovaných kumulatívnych BED. Príspevok je pokusom kvantitatívne posúdiť zložité vzťahy v procese reožarovania s využitím dávkovo-volumovej štatistiky, využitia matematických modelov pre popis procesu regenerácie OaR a ich implementáciu do výpočtu NTCP. Využitie metodiky rádiobiologického modelovania by mohlo viesť k posunu od paradigma verbalizmu v manažmente reožarovania ku kvantitatívnemu hodnoteniu týchto procesov a poznatkov z translačného výskumu prepojeného so súčasnými technologickými možnosťami aplikácie reožarovania technikami IMRT, VMAT, SRS a FSRT.

Záver

Kvantifikácia reziduálnych tolerančných dávok na OaR z retrospektívnych štúdií a implementácia navrhnutého modelu REGpauza, popisujúceho časovú závislosť regenerácie OaR po iniciálnej rádioterapii a využívajúceho dávkovo-volumovú dokumentáciu z TPS, otvára možnosti podrobnej rádiobiologickej analýzy a simulácie rôznych scenárov v procese rozhodovania pri reožarovaní. Tento model a postup je v súčasnosti zabudovaný do

opcii programu BioGray a stal sa dostupným pre jeho užívateľov. Zvýrazňuje sa nutnosť ďalšieho cieleného výskumu v manažmente reožarovania s využitím nástrojov, ktoré môže poskytovať – a už v súčasnosti poskytuje – „kráľovná vied“ matematika v rôznych odboroch medicíny, vrátane radiačnej onkológie.

Literatúra

1. Dale RG, Jones B. Radiobiological modelling in radiation oncology. [online]. Available from: <https://doi.org/10.1259/9780905749839>.
2. Das S, Patro KC, Mukherji A. Recovery and tolerance of the organs at risk during re-irradiation. [online]. Available from: <http://www.journalofcurrentoncology.org/article.asp?issn=2589-8892;year=2018;volume=1;issue=1;page=23;epage=28;aulast=Das>
3. Krauze AV, Attia A, Braunstein S et al. Expert consensus on reirradiation for recurrent glioma. *Radiat Oncol* 2017; 12(1): 194. doi: 10.1186/s13014-017-0928-3.
4. Matula P. Contribution of simultaneous modelling radiobiological effects in radiation oncology. Habilitation work: Universitatis Trnaviensis 2009.
5. Matula P, Končík J. Key to radiobiological modelling effects in radiation oncology. Lambert Academic Publishing 2018.
6. Mayer R, Sminia P. Reirradiation tolerance of the human brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 1350–1360. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.08.015.
7. McDonald MW, Lawson J, Garg MK et al. ACR appropriateness criteria retreatment of recurrent head and neck cancer after prior definitive radiation: expert panel on radiation oncology – head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80(5): 1292–1298. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.014.
8. Kim MS, Kim W, Park IH et al. Radiobiological mechanisms of stereotactic body radiation therapy and stereotactic radiation surgery. *Radiat Oncol J* 2015; 33(4): 265–275. doi: 10.3857/roj.2015.33.4.265.
9. Nieder C. Second re-irradiation. A delicate balance between safety and efficacy. *Phys Med* 2019; 58: 155–158. doi: 10.1016/j.ejmp.2019.01.004.
10. Oinam SA, Singh L, Shukla A et al. Dose Volume Histogram analysis and comparison of different radiobiological models using in-house developed software. *J Med Phys* 2011; 36(4): 220–229. doi: 10.4103/0971-6203.89971.
11. Sminia P, Oldenburger F, Slotman BJ et al. Re-irradiation of human spinal cord. *Strahlenther Onkol* 2002; 178(8): 453–456. doi: 10.1007/s00066-002-0948-1.
12. Stewart FA. Retreatment tolerance of normal tissues. In: Steel G. *Basic Clinical Radiobiology*. 3rd ed. London: ARNOLD Publishers 2006.