

PLANEJAMENTO TRIDIMENSIONAL PARA RADIOTERAPIA DE TUMORES DE ESÔFAGO: COMPARAÇÃO DE TÉCNICAS DE TRATAMENTO E ANÁLISE DE PROBABILIDADE DE COMPLICAÇÕES*

Pitágoras Baskara Justino¹, Heloisa de Andrade Carvalho², Débora Ferauche³, Renato Ros³

Resumo Para comparar diversas técnicas de irradiação para o câncer de esôfago, foi utilizado sistema de planejamento tridimensional. Em um paciente com carcinoma espinocelular de esôfago médio, foram estudadas as seguintes técnicas de tratamento: dois campos ântero-posteriores e dois campos látero-laterais paralelos e opostos, três campos em "Y" e em "T" e quatro campos em "X". Foram obtidos os histogramas dose-volume, considerando como órgãos de risco medula espinhal e pulmões. Os resultados foram analisados de acordo com as recomendações da Normal Tissue Complication Probability (NTCP) e Tumor Control Probability (TCP). Quanto às doses de irradiação em pulmão, a melhor opção foi a técnica em dois campos ântero-posteriores paralelos e opostos. A medula foi mais poupada quando se utilizaram campos látero-laterais. Sugerimos a combinação de pelo menos duas técnicas de tratamento: ântero-posterior e as técnicas com campos em "Y", "T" ou látero-laterais, para o balanceamento das doses em pulmões e medula espinhal. Ou, ainda, a utilização de técnicas de três campos durante todo o tratamento.

Unitermos: Radioterapia conformacional; Câncer de esôfago; Técnicas de radioterapia; NTCP.

Abstract *Three-dimensional radiotherapy planning system for esophageal tumors: comparison of treatment techniques and analysis of probability of complications.*

Radiotherapy techniques for esophageal cancer were compared using a three-dimensional planning system. We studied the following treatment techniques used for a patient with squamous cell carcinoma of the middle third of the esophagus: two antero-posterior and two latero-lateral parallel opposed fields, three fields ("Y" and "T"), and four fields ("X"). Dose-volume histograms were obtained considering spinal cord and lungs as organs at risk. Analysis was performed comparing doses in these organs as recommended by the Normal Tissue Complication Probability (NTCP) and Tumor Control Probability (TCP). When only the lungs were considered the best technique was two antero-posterior parallel opposed fields. The spinal cord was best protected using latero-lateral fields. We suggest the combination of at least two treatment techniques: antero-posterior fields with "Y" or "T" techniques, or latero-lateral fields in order to balance the doses in the lungs and the spinal cord. Another option may be the use of any of the three-field techniques during the whole treatment.

Key words: Conformal radiotherapy; Esophageal cancer; Radiotherapy techniques; NTCP.

INTRODUÇÃO

Estima-se para o ano de 2002, no Brasil, cerca de 8.865 casos novos de câncer de esôfago⁽¹⁾. Destes, calcula-se cerca de 1.315 mortes causadas por esta neoplasia⁽¹⁾.

Apesar dos grandes avanços técnicos no tratamento cirúrgico da doença localizada terem sido responsáveis por importante melhora da sobrevida desses pacientes, pouco se ganhou no manejo dos casos inoperáveis. Enquanto as taxas de sobrevida global em pacientes operados e sem envolvimento de linfonodos pode atingir 63%⁽²⁾, nos casos inoperáveis a taxa de sobrevida cai para 20% em seis meses e nenhum sobrevivente em cinco anos de seguimento⁽³⁾. O melhor tratamento desses casos tem sido ainda objeto de pesquisas.

Apesar de nos últimos anos termos observado um aumento importante e progressivo na incidência de casos de adenocarcinoma (geralmente relacionados ao epitélio de Barrett do esôfago distal), a histolo-

gia mais prevalente ainda é o carcinoma epidermóide⁽⁴⁾. A etiopatogenia mais aceita para os carcinomas epidermóides é a esofagite crônica causada pela exposição prolongada ao tabaco e fumo e, no caso dos adenocarcinomas, o refluxo gastroesofágico crônico, responsável pelas alterações metaplásicas do epitélio normal para a mucosa de Barrett⁽⁵⁾. No que se refere à localização, cerca de 20% dos casos de câncer de esôfago se localizam no esôfago cervical, 50% no esôfago médio-torácico e o restante no esôfago distal^(5,6).

O tratamento preferencial dessas lesões é a ressecção cirúrgica com margens adequadas, e em lesões localmente avançadas e irresssecáveis o tratamento se baseia na radioterapia concomitante à quimioterapia⁽⁷⁾.

* Trabalho realizado no Serviço de Radioterapia do Instituto de Radiologia (InRad) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), São Paulo, SP.

1. Médico Residente do Serviço de Radioterapia do InRad/HC-FMUSP.

2. Médica Supervisora do Serviço de Radioterapia do InRad/HC-FMUSP.

3. Físicos do Serviço de Radioterapia do InRad/HC-FMUSP. Endereço para correspondência: Dr. Pitágoras Baskara Justino. Rua Doutor Ovídio Pires de Campos, 171, apto. 614, Cerqueira César. São Paulo, SP, 05403-010. E-mail: pitagorasb@hotmail.com

Recebido para publicação em 6/9/2002. Aceito, após revisão, em 18/2/2003.

Nesses casos, o tratamento concomitante tem conseguido sobrevida média de 11 a 18 meses e sobrevida global em dois anos de 27% a 44%⁽⁸⁻¹⁰⁾. Sua evolução está diretamente relacionada às doses de radioterapia utilizadas no tratamento, geralmente doses totais entre 60 e 64 Gy^(8,9). Várias técnicas de tratamento, combinando campos angulados e ortogonais, têm sido utilizadas para se obter doses efetivas de irradiação no tumor primário, sem, contudo, ultrapassar doses de tolerância nos tecidos normais⁽¹¹⁾. No caso de tumores do esôfago torácico, os principais órgãos que limitam as doses totais de tratamento são o coração, os pulmões e a medula espinhal.

O uso de sistemas de planejamento tridimensional em radioterapia tem facilitado a análise e comparação entre diversos planos de tratamento. Estes sistemas se baseiam na reconstrução tridimensional das imagens obtidas em exames de tomografia computadorizada e integração destas imagens com o plano de tratamento. Assim, consegue-se prever, de maneira mais exata, as doses de radiação que envolvem o tumor e os tecidos normais adjacentes. Nos programas atuais de planejamento esta relação é expressa na forma de histogramas dose-volume.

O uso dos histogramas dose-volume para análise do plano de tratamento foi introduzido há mais de duas décadas e hoje é uma ferramenta indispensável para a análise de dose em tecidos normais⁽¹²⁾. Ele

pode ser expresso em suas formas diferencial e integral. A primeira expressa a taxa e uniformidade da dose em um determinado volume de órgão, ou seja, informações sobre pontos quentes ou frios no volume desejado. Já no seu formato integral, o histograma dose-volume nos dá uma relação quantitativa entre a dose de tratamento e o volume, ou seja, a porcentagem de um órgão que recebe determinada porcentagem da dose de tratamento. Por fornecer informações quantitativas mais claras, a forma integral é a mais utilizada⁽¹³⁾.

Sabe-se, há muito tempo, que a tolerância dos tecidos normais à irradiação não é função apenas da dose, mas também do fracionamento e do volume do órgão irradiado. Para os fracionamentos habituais (180 a 200 cGy/dia, cinco vezes por semana) foram criados alguns índices biológicos que estimam riscos de lesão dos tecidos normais com determinadas doses de radiação. Esses índices geralmente são baseados em dados experimentais com irradiação de animais em laboratório, na experiência clínica de radioterapeutas e extrapolações matemáticas utilizando os conceitos modernos de radiobiologia. A Normal Tissue Complication Probability (NTCP) é um índice que representa a probabilidade de uma determinada complicação ocorrer em um tecido que esteja recebendo quaisquer doses de irradiação. Foi descrito primeiramente por Dritschilo *et al.*⁽¹⁴⁾, em 1978, mas atualmente vários

modelos já foram desenvolvidos para o seu cálculo e análise⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Esses modelos basicamente se diferenciam na forma como a variável volume é colocada nos modelos matemáticos, supondo-se que, para diferentes órgãos, o volume irradiado tenha pouca ou muita importância para o desempenho de determinada função. Com vista a essas diferenças, gráficos podem ser criados para ajudar na análise dos histogramas dose-volume⁽¹⁷⁾ (Figuras 1 e 2).

O objetivo deste trabalho é comparar técnicas de tratamento radioterápico para o câncer de terço médio de esôfago, através do planejamento tridimensional, no que se refere às doses de tolerância de medula espinhal e tecido pulmonar.

MATERIAL E MÉTODO

Foram feitas simulações de tratamento a partir das imagens de tomografia computadorizada de tórax de uma paciente de 62 anos de idade, portadora de um carcinoma espinocelular, localmente avançado e inoperável, do terço médio do esôfago torácico (entre 27 e 32 cm da arcada dentária superior), devido à maior incidência de tumores de esôfago nessa localização. As imagens tomográficas foram obtidas em tomógrafo helicoidal, com a paciente em decúbito dorsal e braços estendidos sobre a cabeça, e feitos cortes sagitais de 5 mm de espessura e 5 mm de intervalo, após injeção endovenosa de contraste iodado. Es-

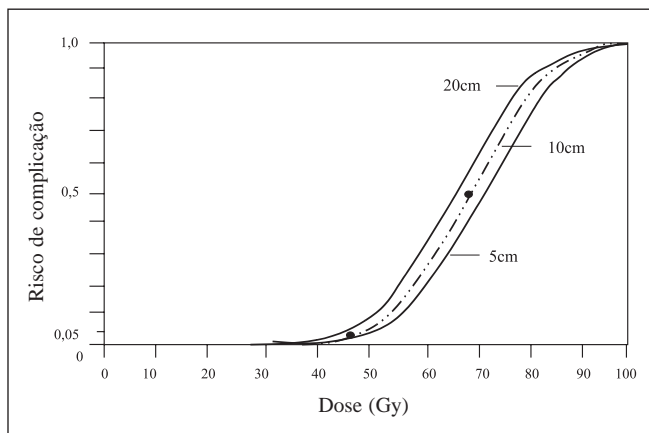


Figura 1. NTCP para medula espinhal: as curvas representam três extensões diferentes do órgão, em função da dose e risco de complicação (mielite). As coordenadas representam o risco de complicação em função da dose recebida por determinado volume de tecido. Notar semelhança das curvas, independentemente da extensão irradiada, considerando 5, 10 e 20 cm do órgão (adaptado de Burman *et al.*⁽¹⁷⁾).

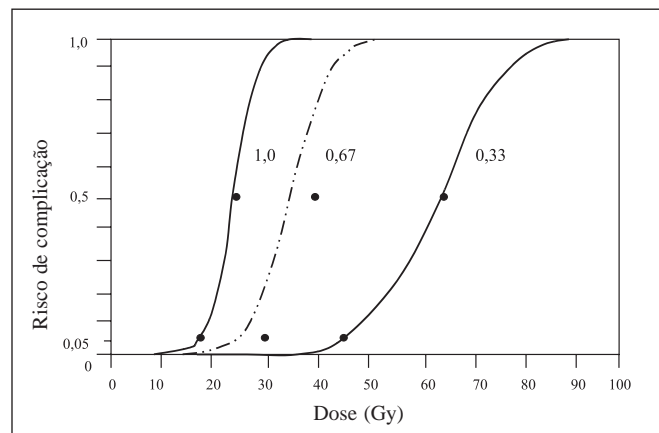


Figura 2. NTCP para pulmões: as curvas representam percentagem de tecido pulmonar sendo irradiado (100%, 67% e 33%), em função da dose e risco de complicação (pneumonia). Notar que com a variação do volume irradiado ocorre uma grande variação em relação à probabilidade de complicação (adaptado de Burman *et al.*⁽¹⁷⁾).

As imagens foram transferidas ao sistema de planejamento via Dicom.

Os campos de tratamento foram desenhados de forma a englobar todo o volume tumoral, com margens proximais e distais de 5 cm e margens laterais de 2 cm. Não foi simulado tratamento das drenagens linfáticas. Utilizando o sistema de planejamento tridimensional Cadplan® (Varian),

foram feitas simulações com dois campos paralelos e opostos ântero-posteriores, dois campos látero-laterais, três campos em "Y", quatro campos em "X", três campos em "T", todos com técnica de isocentro (Figuras 3 a 7).

Para cada uma dessas simulações foram obtidos os histogramas dose-volume nas formas integral e diferencial. A dose de

tratamento do tumor primário foi estimada na curva de isodose de 95%, após normalização no isocentro. A partir desse valor, a porcentagem de dose nos órgãos críticos era estimada. A dose total prescrita para o tratamento do tumor foi de 60 Gy em 30 frações diárias de 200 cGy, cinco frações por semana. O histograma dose-volume integral foi analisado em relação a



Figura 3. Técnica de tratamento com dois campos látero-laterais. Entrada dos campos de irradiação e isodoses resultantes representadas em corte axial de tomografia computadorizada do tórax. Tumor primário representado em linha vermelha.

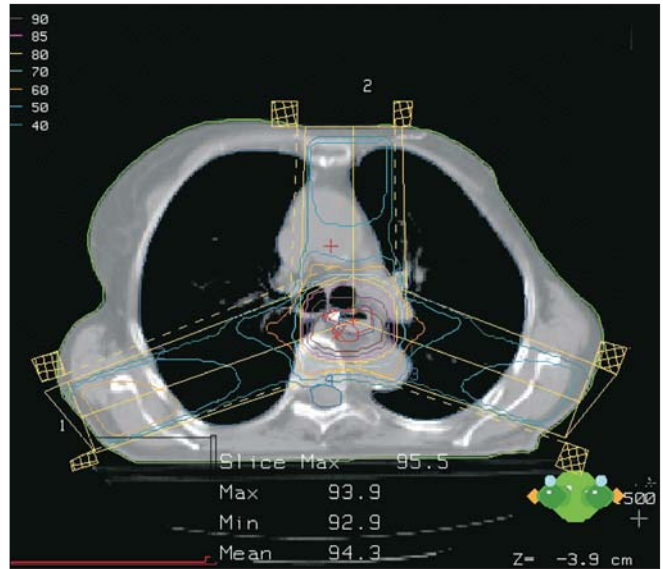


Figura 4. Técnica de tratamento com três campos em "Y". Entrada dos campos de irradiação e isodoses resultantes representadas em corte axial de tomografia computadorizada do tórax. Tumor primário representado em linha vermelha.

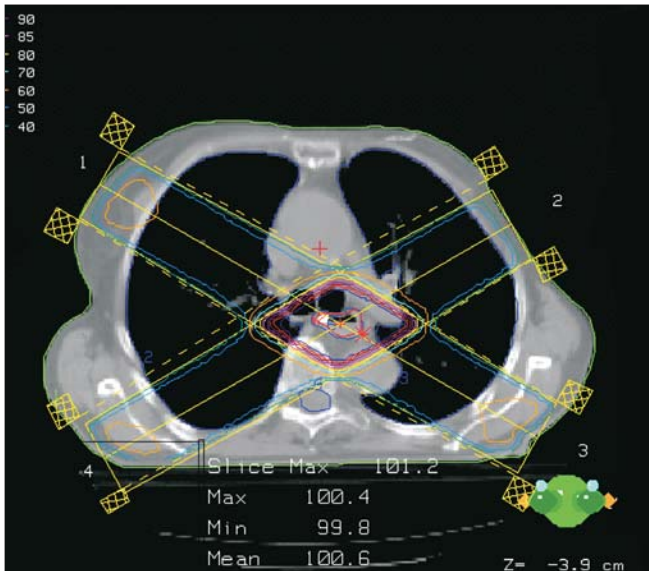


Figura 5. Técnica de tratamento com quatro campos em "X". Entrada dos campos de irradiação e isodoses resultantes representadas em corte axial de tomografia computadorizada do tórax. Tumor primário representado em linha vermelha.

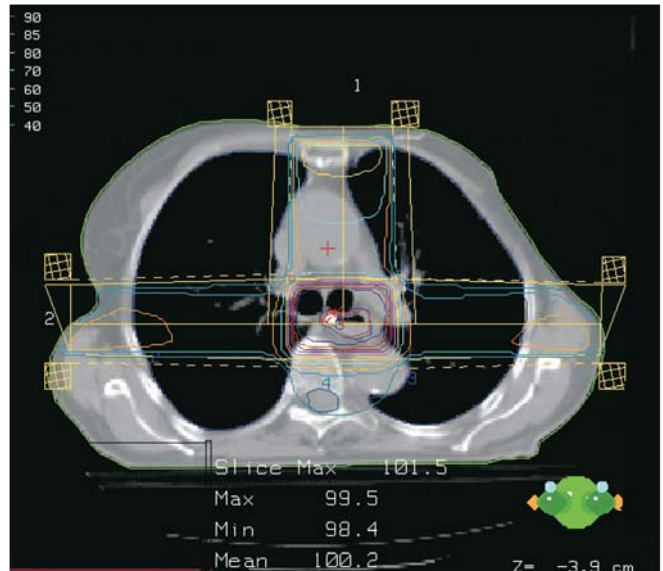


Figura 6. Técnica de tratamento com três campos em "T". Entrada dos campos de irradiação e isodoses resultantes representadas em corte axial de tomografia computadorizada do tórax. Tumor primário representado em linha vermelha.

essa dose e o histograma diferencial foi utilizado para avaliar a homogeneidade da dose dentro do volume alvo.

Para os pulmões, as técnicas foram comparadas estimando-se a porcentagem

de dose de irradiação para um volume crítico de 30% de cada órgão. Para a medula espinhal, a comparação foi feita estimando-se a dose máxima no órgão, em cada técnica, independentemente do volume

irradiado. Os valores obtidos dos histogramas dose-volume foram então comparados às curvas de NTCP para medula espinhal e tecido pulmonar (método descrito por Burman *et al.*⁽¹⁷⁾) (Figuras 1 e 2).

RESULTADOS

A análise e comparação dos histogramas dose-volume para volume pulmonar e medula espinhal estão representadas nas Figuras 8 e 9 e nas Tabelas 1 e 2, respectivamente.

Quando analisamos as porcentagens de dose, bem como o seu valor absoluto no caso dos pulmões, podemos observar que a técnica de quatro campos em “X” é a que irradia com maior dose um terço do volume pulmonar. As técnicas que incluem campos laterais também levam à maior irradiação dos pulmões.

A análise da tabela correspondente às doses em medula espinhal revela que as técnicas de quatro campos em “X” e dois campos ântero-posteriores são proibitivas para o tratamento integral com essas técnicas. Considerando apenas a medula espinhal, dois campos látero-laterais são a melhor opção.

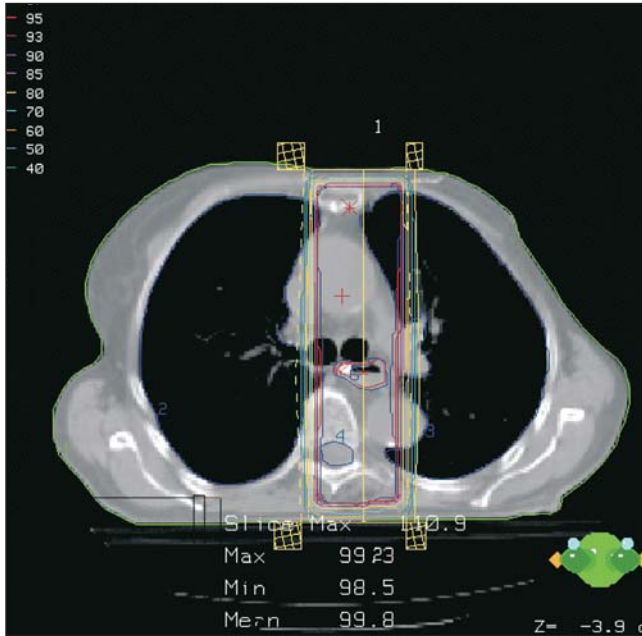


Figura 7. Técnica de tratamento com dois campos ântero-posteriores. Entrada dos campos de irradiação e isodosas resultantes representadas em um corte axial de tomografia computadorizada do tórax. Tumor primário representado em linha vermelha.

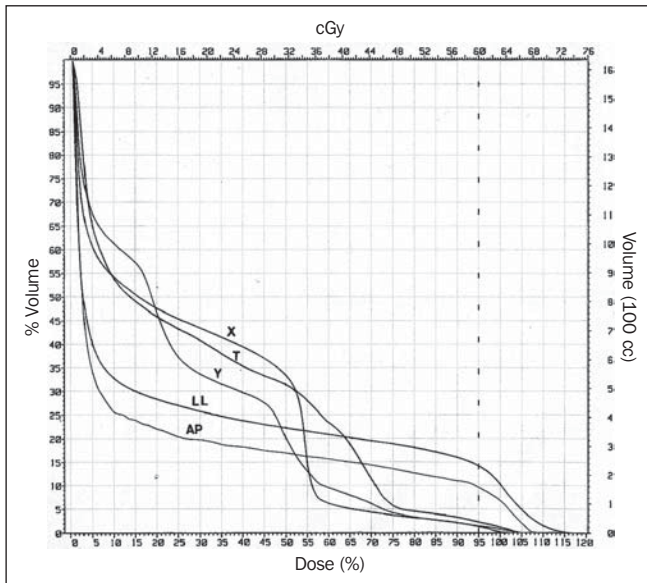


Figura 8. Histograma dose-volume comparativo para volume pulmonar irradiado. As coordenadas representam porcentagem de volume pulmonar irradiado (e volume total em cm³) em função da dose (representada pela porcentagem da dose total utilizada no tratamento e pelo seu valor bruto em Gy). Foram representadas as curvas resultantes das técnicas de quatro campos em “X” (X), três campos em “T” (T), três campos em “Y” (Y), dois campos látero-laterais (LL) e dois campos ântero-posteriores (AP).

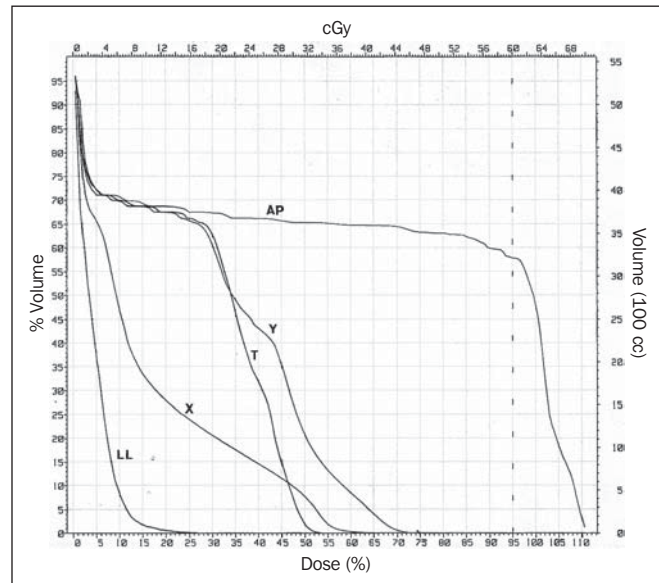


Figura 9. Histograma dose-volume comparativo para medula espinhal. As coordenadas representam porcentagem de volume de medula espinhal irradiada (e volume total em cm³) em função da dose (representada pela porcentagem da dose total utilizada no tratamento e seu valor bruto em Gy). Foram representadas as curvas resultantes das técnicas de quatro campos em “X” (X), três campos em “T” (T), três campos em “Y” (Y), dois campos látero-laterais (LL) e dois campos ântero-posteriores (AP).

Tabela 1 Porcentagem de dose de irradiação (e valores absolutos supondo que a isodose de 95% corresponda a 60 Gy) estimada para todo o tecido pulmonar, um terço e dois terços do volume do órgão.

Volume	Látero-lateral	Três campos Y	Quatro campos X	Três campos T	Ântero-posterior
Total	1% (0,6 Gy)	1% (0,6 Gy)	1% (0,6 Gy)	1% (0,6 Gy)	1% (0,6 Gy)
Um terço	10% (6 Gy)	28% (18 Gy)	49% (30 Gy)	40% (25 Gy)	5% (3 Gy)
Dois terços	2% (1,2 Gy)	6% (4 Gy)	5% (3 Gy)	5% (3 Gy)	3% (2 Gy)

Tabela 2 Dose máxima (Dmáx.) de irradiação estimada (em porcentagem e valores absolutos, supondo que a isodose de 95% corresponda a 60 Gy) para quaisquer volumes da medula espinal.

	Látero-lateral	Três campos Y	Quatro campos X	Três campos T	Ântero-posterior
Dmáx.	25% (16 Gy)	70% (44 Gy)	60% (38 Gy)	52% (32 Gy)	110% (69 Gy)

DISCUSSÃO

Com o desenvolvimento dos métodos de imagem e de planejamento tridimensional, um grande número de informações passou a ser disponível para a análise do plano de tratamento pelos radioterapeutas. Apesar de os histogramas dose-volume expressarem, de forma simples e objetiva, volume e doses em órgãos críticos, o aproveitamento correto desses dados é tarefa difícil e de análise complexa. Uma forma simples de análise é a observação das doses de tolerância dos órgãos críticos envolvidos no planejamento.

Os primeiros trabalhos sobre doses de tolerância dos tecidos normais à irradiação datam da década de 70 e se baseavam, principalmente, em observações clínicas e experimentais com animais de laboratório⁽¹⁸⁾. Com uma melhor compreensão da radiobiologia desses tecidos, o fator volume irradiado pôde ser mais bem analisado e foram postuladas teorias que explicassem como esse fator atua, de forma diferente, na previsão de uma determinada complicação⁽¹³⁾. Recentemente, foram feitas novas estimativas das doses de tolerância de diversos órgãos, agora levando-se em consideração a variável volume⁽¹⁵⁾ (Tabela 3). A partir desses valores, puderam ser construí-

dos os gráficos de NTCP para os diversos órgãos⁽¹⁷⁾.

No presente estudo, para análise do volume pulmonar, foram utilizados os mesmos parâmetros analisados no trabalho de Emami *et al.*⁽¹⁵⁾. Para a análise de dose em relação à medula espinal utilizamos apenas a dose máxima que o órgão receberia, não importando o volume. Isto foi feito pois, analisando a Figura 1, podemos perceber que o volume não é um fator crítico para prever mielite ou necrose na medula espinal. Este fato pode ser observado pela proximidade das três curvas para volumes de 5, 10 e 20 cm de medula espinal irradiada. Já na Figura 2 (gráfico NTCP para pulmões) nota-se a grande diferença entre as três curvas que demarcam risco de pneumonite em relação à dose. Para cada um dos três volumes pulmonares mostrados há uma diferença significativa na dose necessária para uma determinada probabilidade de complicação pulmonar. Por esta razão, para a análise de complicações pulmonares utilizamos os três volumes do trabalho de Emami *et al.*⁽¹⁵⁾.

Para complicações pulmonares, analisando a Tabela 1, podemos perceber que a pior técnica foi a de quatro campos em "X". Com este plano de tratamento, um terço do volume pulmonar recebeu doses

significativas de irradiação (49%, o equivalente a 30 Gy). No entanto, quando comparamos estes dados com as curvas de NTCP para pulmões (Figura 2), percebemos que nesta dose o risco de pneumonite para um terço de volume pulmonar irradiado é ainda aceitável. Analisando os outros volumes pulmonares, estes dados se confirmam. Entretanto, quando comparada com técnicas mais simples e que permitem maior preservação desses órgãos, os campos em "X" não apresentam nenhuma vantagem. Como seria esperado, os campos ântero-posteriores paralelos e opostos foram os que levaram à maior preservação dos pulmões. As demais técnicas foram comparáveis entre si.

Em relação às complicações em medula espinal, a técnica de dois campos látero-laterais foi a mais segura e adequada. Com esta técnica a dose máxima recebida pelo órgão foi de 16 Gy, que, nos gráficos de NTCP, praticamente não oferece nenhum risco de mielite. As técnicas de irradiação com três campos (em "Y" ou em "T") ou com quatro campos em "X" também podem ser consideradas (doses máximas em medula espinal de 44 Gy, 32 Gy e 38 Gy, respectivamente). Apesar das doses mais elevadas em medula espinal, estas doses ainda estão dentro de limites de risco aceitáveis (com 44 Gy estima-se risco de 5% de complicações). Para medula espinal, a técnica de dois campos ântero-posteriores foi inadequada devido ao risco excessivo de mielite (com 69 Gy estima-se mais de 50% de risco), se utilizada como tratamento integral.

Apesar de, na rotina diária, podermos avaliar e comparar as diversas técnicas de tratamento com planejamentos bidimensionais, a análise adequada de um planejamento envolve a comparação com tabelas ou gráficos de limites de doses para tecidos normais. Nesse sentido, as técnicas de planejamento tridimensional constituem uma ferramenta importante para garantia de qualidade e segurança nos tratamentos radioterápicos que envolvam irradiação de órgãos de risco. Consegue-se medir e avaliar volumes de órgão irradiados e definir com maior precisão a dose no volume alvo.

No caso da irradiação paliativa ou curativa dos tumores inoperáveis do esôfago,

Tabela 3 Doses de irradiação para complicações em medula espinal (mielite) e pulmões (pneumonite) para diferentes volumes. Os índices TD5/5 e TD50/5 representam dose estimada para que em cinco anos de observação o risco das complicações descritas seja de 5% e 50%, respectivamente (Emami *et al.*⁽¹⁵⁾).

Órgão	Pulmão			Medula espinal		
	Um terço	Dois terços	Total	5 cm	10 cm	20 cm
TD5/5 (Gy)	45	30	17,5	50	50	47
TD50/5 (Gy)	65	40	24,5	70	70	-
Complicação	Pneumonite			Mielite		

quando se necessita usar doses altas de irradiação no tumor primário e não se dispõe de sistemas de planejamento tridimensional para estimativas acuradas da dose em tecidos normais, sugerimos a combinação de pelo menos duas técnicas de tratamento: ântero-posterior e as técnicas com campos em “Y”, “T”, ou látero-laterais, para o balanceamento das doses em pulmões e medula espinhal. Ou, ainda, a utilização de técnicas de três campos durante todo o tratamento.

Em nosso Serviço, rotineiramente utilizamos a combinação de dois campos ântero-posteriores e três campos em “Y” ou “T”, na razão de 1:1 (30 Gy com cada técnica, com redução das margens longitudinais após 50 Gy). Esta política, além de compatibilizar com a busca de melhor qualidade técnica, agiliza o início do tratamento e permite que um estudo mais detalhado da segunda opção técnica seja individualizado, de acordo com cada caso.

CONCLUSÃO

O planejamento tridimensional no tratamento dos tumores do terço médio do esôfago permite maior precisão e melhor avaliação das doses nos órgãos de risco.

Mostrou-se como ferramenta importante no estudo da melhor opção de tratamento, confirmando, objetivamente, alguns conceitos estabelecidos com as técnicas convencionais bidimensionais.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa de incidência e mortalidade por câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2001.
2. Holscher AH, Bollschweiler E, Bumm R, Bartels H, Hofler H, Siewert JR. Prognostic factors of resected adenocarcinoma of the esophagus. *Surgery* 1995;118:845–55.
3. Shimkin M. Duration of life in untreated cancer. *Cancer* 1951;4:1–8.
4. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991;265:1287–91.
5. Blackstock AW, Tepper JE. Esophageal cancer. *In: Gunderson LL, Tepper JE, eds. Clinical radiation oncology*. 1st ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:629–43.
6. Dumont P, Wihlm JM, Roeslin N, Massard G, Lion R, Morand G. Results of surgery of esophageal cancer. Analysis of a series of 349 cases based on resection methods. *Ann Chir* 1993;47:773–83.
7. Araujo CM, Souhami L, Gil RA, *et al.* A randomized trial comparing radiation therapy versus concomitant radiation therapy and chemotherapy in carcinoma of the thoracic esophagus. *Cancer* 1991;67:2258–61.
8. Kavanagh B, Anscher M, Leopold K, *et al.* Patterns of failure following combined modality therapy for esophageal cancer, 1984–1990. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:633–42.
9. John MJ, Flam MS, Mowry PA, *et al.* Radiotherapy alone and chemoradiation for nonmetastatic esophageal carcinoma. A critical review of chemoradiation. *Cancer* 1989;63:2397–403.
10. Coia LR, Engstrom PF, Paul AR, Stafford PM, Hanks GE. Longterm results of infusional 5-FU, mitomycin-C, and radiation as primary management of esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:29–36.
11. Fischer SA, Brady LW. Esophagus. *In: Perez CA, Brady LW, eds. Principles and practice of radiation oncology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:1241–58.
12. Shipley WU, Tepper JE, Prout GR Jr, *et al.* Proton radiation as boost therapy for localized prostatic carcinoma. *JAMA* 1979;241:1912–5.
13. Kutcher GJ, Jackson A. Treatment plan evaluation. *In: Khan FM, Potish RA, eds. Treatment planning in radiation oncology*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2000:137–85.
14. Dritschilo A, Chaffey JT, Bloomer WD, Marck A. The complication probability factor: a method for selection of radiation treatment plans. *Br J Radiol* 1978;51:370–4.
15. Emami B, Lyman J, Brown A, *et al.* Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:109–22.
16. Lyman JT, Wolbarst AB. Optimization of radiation therapy. III: a method of assessing complication probabilities from dose-volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:103–9.
17. Burman C, Kutcher GJ, Emami B, Goitein M. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:123–35.
18. Rubin P, Casarett G. A direction for clinical radiation pathology: the tolerance dose. *In: Vaeth JM, ed. Frontiers of radiation therapy and oncology*. Baltimore: University Park Press, 1972:1–16.