



| | |
|--------------|---|
| Title | Stereotactic Irradiationにおける放射線生物学的考察 |
| Author(s) | 茂松, 直之; 国枝, 悅夫; 川田, 哲也 他 |
| Citation | 日本医学放射線学会雑誌. 1998, 58(6), p. 281-286 |
| Version Type | VoR |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/15930 |
| rights | |
| Note | |

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

Stereotactic Irradiationにおける放射線生物学的考察

茂松 直之¹⁾ 国枝 悅夫¹⁾ 川田 哲也¹⁾ 北村 正幸¹⁾
久保 敦司¹⁾ 土器屋卓志²⁾ 伊東 久夫³⁾

1)慶應義塾大学医学部放射線科学教室 2)国立病院東京医療センター 3)千葉大学医学部放射線医学講座

Radiobiological Considerations for Stereotactic Irradiation

Naoyuki Shigematsu¹⁾, Etsuo Kunieda¹⁾,
Tetsuya Kawada¹⁾, Masayuki Kitamura¹⁾,
Atsushi Kubo¹⁾, Takashi Dokiya²⁾ and Hisao Ito³⁾

Stereotactic radiosurgery (SRS: stereotactic irradiation [STI] delivered in a single high dose) was initially developed by Leksell for non-malignant brain lesions, but there has been increasing interest in using it to treat small primary brain tumors or metastases. In more recent years, stereotactic radiotherapy (SRT: fractionated STI) has been developed, but radiobiological factors have not been sufficiently evaluated in relation to these techniques. Larson classified potential STI targets into four categories according to whether the target tissue is early- or late-responding and whether it is embedded within or only surrounded by normal tissue. We have actually calculated biologically effective doses for these categories to determine the indications for SRS and SRT, and to be able to choose suitable SRT schedules. Based on our calculations, theoretically SRS would be recommended for AVMs and benign tumors having distinct margins separating them from surrounding normal tissue and SRT would be recommended for low or high grade astrocytomas without clearly defined boundaries and metastasis. Recommended SRT schedules would be 49 Gy/7 fractions, 52 Gy/8 fractions or 54.9 Gy/9 fractions completed within 2 weeks. However, clinically, these indications and SRT schedules should be modified according to the many other factors involved in individual cases, such as tumor size, presence of tumor necrosis, the patient's general condition, prognosis, and so on.

Research Code No. : 400

Key words : Stereotactic irradiation, Stereotactic radiotherapy, Radiobiology, Brain lesion

Received Aug. 6, 1997; revision accepted Mar. 18, 1998

- 1) Department of Radiology, Keio University School of Medicine
- 2) Department of Radiology, National Tokyo Medical Center
- 3) Department of Radiology, Chiba University School of Medicine

はじめに

頭蓋内の小病変に対してガンマナイフに変わって、Linacを用いたstereotactic irradiation(STI)が広く用いられるようになり、その有用性はすでに実証されている¹⁾⁻³⁾。大線量を病変部に集中させる高線量率の照射法で、一回十数分で20Gy程度の照射が行われることもある。腫瘍に大線量を照射する方法としてはbrachytherapyがあったが、これは低線量照射から高線量照射に移行する際には、様々な議論があり放射線生物学的な考察が必要であった^{4),5)}。これに比べてSTIの導入に当たってはこのような議論が少ないようと思われる。この大きな理由はSTIにおいては病変部には大線量が照射されるが、周囲の正常組織は照射されず、正常組織の合併症は考慮する必要がないという前提があるためであろう。しかし、病変の性質によっては正常組織にも高線量が照射されることも考えられ、これまで通常分割の外照射で行ってきた治療法をSTIに変更するに当たっては当然その照射線量を決めるための議論が必要で、またその際には、STIの適応が脳動静脈奇形のような非腫瘍性病変や良性腫瘍、悪性腫瘍など様々に及ぶことも考慮しなくてはならない。また、これまで行われてきた一回照射によるstereotactic radiosurgery(SRS)だけでなく、数回の分割照射であるstereotactic radiotherapy(SRT)が広く行われるようになり、線量や分割方法など、放射線生物学的考察は必須である。今回我々は病変の性質や形態別に、Linear-quadratic model⁶⁾を用いてSTIの線量を検討し、特に慢性の放射線合併症を増加させないSRTのスケジュールを算出したので報告する。

方 法

1. Biologically effective doseの算出

本検討では異なったスケジュールのSTIにおける放射線生物学的な効果を比較するために Biologically effective dose (BED)^{7),8)}を計算した。

$$BED = D \left(1 + \frac{Gd}{\alpha/\beta} \right)$$

D : 総線量, d : 一回線量, G : 回復を加味する係数分割照射の場合のG値の計算式は詳しい報告があるが^{9),10)}, 照射間隔が1日以上では完全回復と考えられ, G = 1と見なすことができ式は簡略化できる。しかし、全照射期間が長期に及ぶ場合は細胞増殖の因子も加味しなければならずBEDを求める式は以下のようになる¹¹⁾.

$$\text{BED} = D \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) - \frac{\ln 2}{\alpha} \left(\frac{T_{\text{all}}}{T_{\text{eff}}} \right)$$

T_{all} : overall radiation period, T_{eff} : effective doubling time ただし、accelerated repopulationまでの潜伏期を考慮すると、 T_{all} は実際の全照射期間から3-5週間を差し引くことができる¹²⁾。本検討では潜伏期が短い可能性を考慮して、2週間と考えた¹¹⁾。逆に考えるとSTIが2週間以内に行われれば、細胞増殖因子も無視できることになる。また正常脳組織の障害を考える際には T_{eff} は非常に長いことが予測される。結局BEDの算出式は下記のように表すことができる。

$$\text{BED} = D \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right)$$

モデルとした数式には定数として、 α/β 値が必要である。 α/β 値は個々の組織・臓器の障害に固有の値で、実験的には多数の報告がある。中枢神経系におけるearly effect, "すなわち正常組織の早期障害や腫瘍に対する治療効果"に関与す

る α/β 値は、10Gy程度、また、late effect, "すなわち晚期障害"に関与する α/β 値は、2Gy程度とする報告が多い。今回の検討ではこの値を用いたが、その妥当性に関しては議論のある点である。

2. Stereotactic irradiation の照射標的の性質と形態

Larson等はSTIの照射標的の性質と形態を以下のように4分類している¹³⁾。(Fig.1)

A. Late-responding target embedded within late-responding normal tissue (category A)

このカテゴリーに分類される代表的疾患はAVMである。標的病変と正常脳組織の α/β 値は、どちらも2Gy程度と考えられ、また標的病変は正常組織に複雑に入り組んでおり、少なくとも辺縁では同じ線量が照射されることが予測される。

B. Late-responding target surrounded by late-responding normal tissue (category B)

このカテゴリーに分類される代表的疾患はmeningiomaある。標的病変と正常脳組織の α/β 値は、どちらも2Gy程度と考えられ、標的病変と正常組織の境界は比較的明瞭であり、正常脳組織に比べて標的病変に集中しての照射する事が可能で、標的病変への照射線量を増大させることも可能である。

C. Early-responding target embedded within late-responding normal tissue (category C)

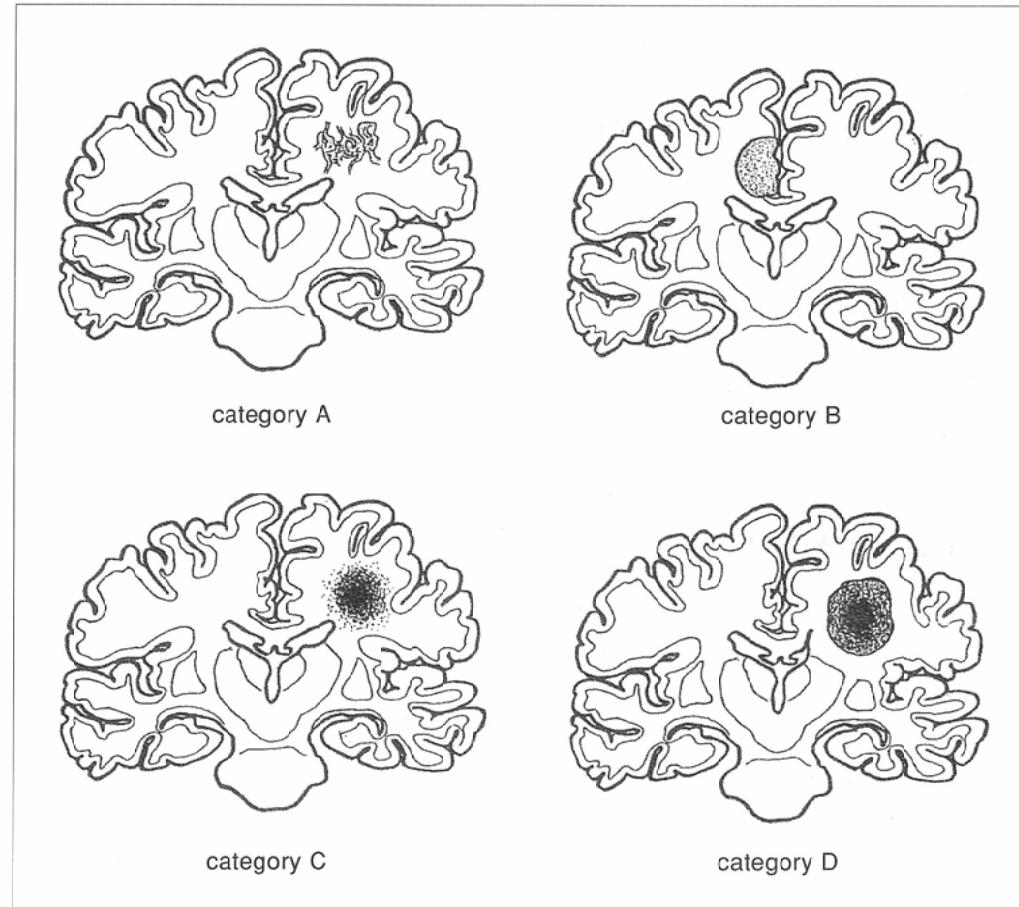


Fig.1 Classification of potential stereotactic irradiation targets according to whether the target tissue is early- or late-responding and whether it is embedded within or only surrounded by normal tissue. A. Late-responding target embedded within late-responding normal tissue. B. Late-responding target surrounded by late-responding normal tissue. C. Early-responding target embedded within late-responding normal tissue. D. Early-responding target surrounded by late-responding normal tissue.

このカテゴリーに分類される代表的疾患はlow grade astrocytomaである。標的病変の α/β 値は10Gy、正常脳組織の α/β 値は2Gyと考えられ、また標的病変と正常組織の境界は不鮮明で、少なくとも辺縁では同じ線量が照射されることが予測される。

D. Early-responding target surrounded by late-responding normal tissue (category D)

このカテゴリーに分類される代表的疾患はmetastasisである。標的病変の α/β 値は10Gy、正常脳組織の α/β 値は2Gyと考えられ、標的病変と正常組織の境界は比較的明瞭であり、正常脳組織に比べて標的病変に集中して照射する事が可能で、標的病変への照射線量を増大させることも可能である。Larson等はglioblastomaもこのカテゴリーに分類しているがglioblastomaでは周囲の浮腫の範囲が広くこの領域の中にも腫瘍細胞が存在するとの報告もあり、カテゴリーCに分類するべきかもしれない。

これら4つのカテゴリーに分類してSTIの有用性SRTの意義を放射線生物学的に考察した。

結果

1. Stereotactic radiosurgeryの線量

1回照射で行うSRSの場合これまで、辺縁線量で20Gy程度の線量が推奨されてきたが、これが妥当な線量であるかどうかを検討した。1回のSRSの線量に対してそれと同じ生物学的效果を得る1回2Gyの分割照射の線量を $\alpha/\beta = 2$ と $\alpha/\beta = 10$ の組織を仮定してプロットしたのがFig.2である。これまで行われてきた1回2Gyの対向2門の外照射では60Gyの照射が多くなってきたので、ここでは正常脳組織の慢性の合併症に関する耐容線量は1回2Gyの分割照射では60Gy仮定する。標的病変の辺縁での照射線量を20Gyとする、Fig.2の $\alpha/\beta = 2$ の場合のグラフより読みとると、この線量は1回2Gyの分割照射に換算すると110Gy相当になる。しかし、辺縁より外側の照射線量は急速に低下する。Fig.3に25mmの病変に対するSTIの線量分布を示したが、2-3mm外側では15Gy、5-7mm外側では10Gyとなる。15Gyの照射線量は、1回2Gyの分割照射では約60Gy相当となり、仮定した慢性の合併症に関する耐容線量と同等である。つまり、許容できないと考えられる線量が照射されるのは標的病変の外側2-3mmに当たるごくわずかな体積であることがわかる。

ここで問題点は標的病変に対する効果を考えると、SRS20Gyの照射は、Fig.2の $\alpha/\beta = 10$ のグラフより読みとると、1回2Gyの分割照射に換算すると50Gy相当にしかならず治療線量として十分でないと考えられる点である。しかし、20Gyという線量はあくまで辺縁線量であり、その内側ではさらに高線量が照射されていること(Fig.3)を考慮すると、標的病変への効果の点からも適当な線量であると考えられる。

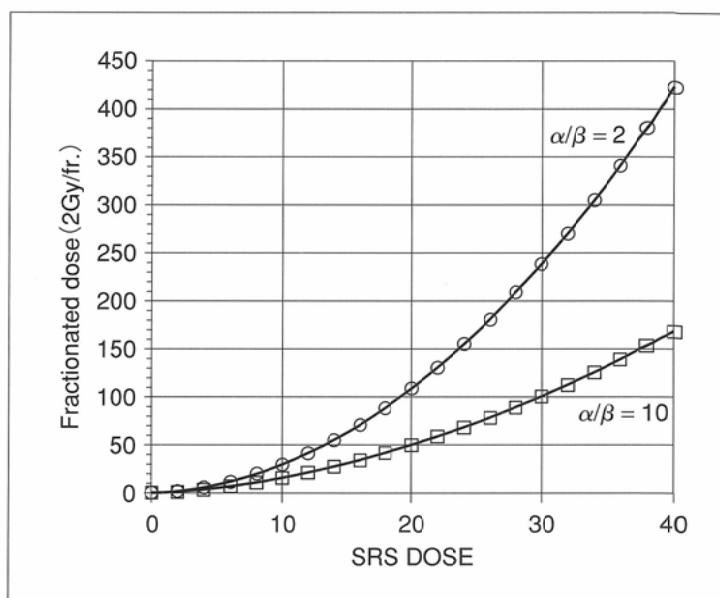


Fig.2 SRS dose versus total fractionated radiotherapy dose at 2 Gy per fraction necessary to produce the same radiobiologic effect, both for late-(○) and for early- responding(□) tissue.

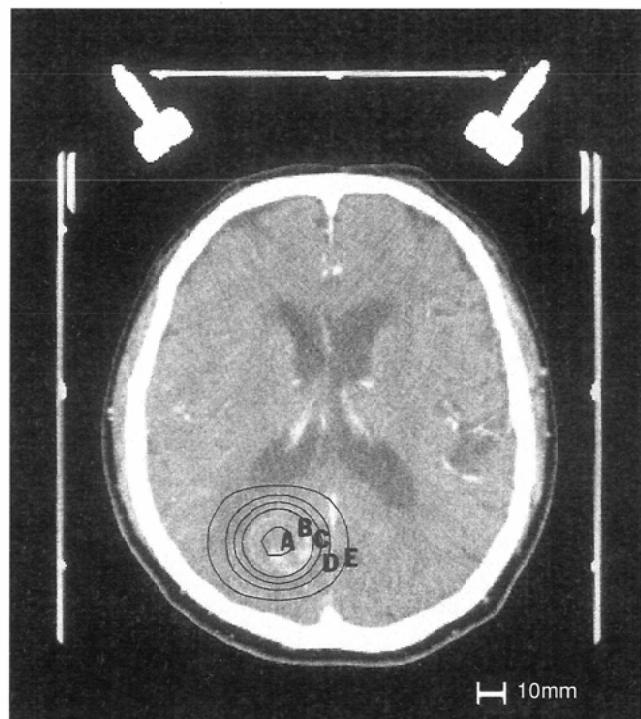


Fig.3 Dose distribution schema of STI for 25mm target calculated from pre-stored TRP(tissue-peak ratio) and OCR(off-center ratio) using workstation. A: 100% dose, B: 80% dose (tumor margin), C: 60% dose, D: 40% dose, E: 20% dose. Five 100° (40°-140°) arc irradiation by 6 MV linear accelerator were performed using a circular isocenter of the machine. STI dose to normal tissue(beyond the target periphery) drops within a few millimeters to 40-60% of tumor dose and beyond that to probably insignificant levels.

これまで多くの施設で、この程度の線量でのSRSが施行され、治療効果の点でも合併症発生頻度の点でも大きな問題点があげられてないことを考え、今回は20GyをSRSの至適線量と考えた。1回20GyのSRSの慢性効果のBEDを計算す

Table 1 α/β value of the target and normal tissue dose/target dose ratio for the four categories of stereotactic irradiation targets described by Larsson.

| Category | α/β value of target | normal tissue dose/target dose |
|----------|--------------------------------|--------------------------------|
| A | 2 | 100% |
| B | 2 | 80% |
| C | 10 | 100% |
| D | 10 | 80% |

ると、

$$\text{BED} = 20 (1 + 20/2) = 220 \text{ Gy}_2$$

となる。今回はどのような照射法においても220 Gy₂を超えないことを至適照射スケジュールの条件とした。

2. Stereotactic radiotherapyの意義

STIを分割でおこなうSRTが広く行われるようになってきたが、1回で行うSRSに比べるとSRTでは分割回数に応じた手間と時間がかかる。これを超過する有用性がSRTにあるのかどうかをSTIの標的病変の形態と性質を4分類(category A-D)して評価した。4つのカテゴリーの病変の α/β 値、正常組織線量の標的線量に対する割合をTable 1のように仮定した。仮定した"正常組織線量の標的線量に対する割合"とともに正常組織の照射線量が220 Gy₂を超えないように計算した分割照射のスケジュールをTable 2に示す。

Table 2で示したスケジュールによって得られる治療効果を比較するために、仮定した α/β 値を用いてBEDを計算し、結果をFig.4に示した。カテゴリーAの病変では正常組織が病変と同じ線量が照射され α/β 値も正常組織と同じであり、分割照射の場合も正常組織の照射線量が220 Gy₂を

超えないように計算したので、グラフは当然横に一直線となる。カテゴリーBの病変では、照射線量を増大できる点ではSRSの意義があるとも考えられるが、分割回数を増やすとBEDは低下する。このことからカテゴリーA・Bの病変ではSTIを手間をかけて分割する(SRT)意義は少なく、これまで行われてきたSRSが推奨されると考えられる。これに対してカテゴリーC・Dの病変の α/β 値は10であるため、分割回数を増やすとBEDが上昇しておりSRTが有用であると考えられる。特にカテゴリーDでは、照射線量が増大できることが可能でSTIの有用性が強調される。

3. Stereotactic radiotherapyにおける理想的な分割回数の算出

カテゴリーC・DではSRTの有用性が示されたが理想的な分割スケジュールの算出を試みた。カテゴリーDでは考察の中で述べるように"再酸素化"の因子があり非常に複雑になるため、ここではカテゴリーCの病変に関して評価した。

カテゴリーCのような病変において正常脳組織の照射線量が220 Gy₂を超えないように計算した分割照射のスケジュールでのBEDはFig.4に示したが、その具体的な数値をTable 3に示した。これまで行われてきた1回2Gyで30回、計60Gyの外照射の急性効果のBEDを計算すると、

$$\text{BED} = 60 (1 + 2/10) = 72 \text{ Gy}_{10}$$

である。これを凌駕するための照射スケジュールはTable 3より4分割照射以上と考えられる。分割回数を増やせば増やすほど急性効果のBEDは増大していくが、STIの手間や時間を考えると過度の分割照射は不可能である。また前述のように照射期間が2週間を超えると細胞増殖の因子も加味

Table 2 Stereotactic irradiation schedules conditioned on a dose limit of 220 Gy₂, the late-effect dose of stereotactic radiosurgery at the dose of 20 Gy

| Categories A and C | | |
|---------------------|---------------|------------|
| Number of fractions | Dose/fraction | Total dose |
| 1 | 20.00 | 20.00 |
| 3 | 11.15 | 33.45 |
| 6 | 7.62 | 45.72 |
| 9 | 6.06 | 54.54 |
| 12 | 5.13 | 61.56 |
| 15 | 4.50 | 67.50 |
| Categories B and D | | |
| Number of fractions | Dose/fraction | Total dose |
| 1 | 25.00 | 25.00 |
| 3 | 13.94 | 41.81 |
| 6 | 9.53 | 57.15 |
| 9 | 7.58 | 68.18 |
| 12 | 6.41 | 76.92 |
| 15 | 5.63 | 84.38 |

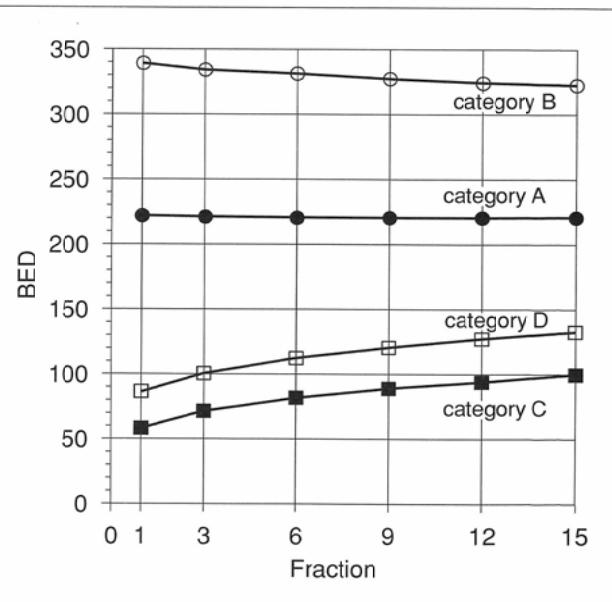


Fig.4 Biologically effective doses (BEDs) for the target categories in Figure 1, delivered in 1, 3, 6, 9, 12 or 15 fractions that would produce late-effects equivalent to SRS (single fraction) in each category.

Table 3 Stereotactic radiotherapy schedules for malignant brain tumors that produce a late-effect BED of 220 Gy₂ which is equivalent to a late-effect BED of stereotactic radiosurgery at a dose of 20 Gy.

| Number of fractions | Dose/fraction | Total dose | Early-effect BED |
|---------------------|---------------|------------|------------------|
| 1 | 20.00 | 20.00 | 59.50 |
| 2 | 13.86 | 27.27 | 66.14 |
| 3 | 11.15 | 33.45 | 70.75 |
| 4 | 9.53 | 38.12 | 74.45 |
| 5 | 8.43 | 42.15 | 77.68 |
| 6 | 7.62 | 45.72 | 80.56 |
| 7 | 6.99 | 48.93 | 83.13 |
| 8 | 6.48 | 51.84 | 85.43 |
| 9 | 6.06 | 54.54 | 87.59 |
| 10 | 5.70 | 57.00 | 89.49 |
| 12 | 5.13 | 61.56 | 93.14 |
| 15 | 4.50 | 67.50 | 97.88 |

せねばならず、10回以内の分割照射が実際的である。よって、カテゴリーCのような病変に対する現在考えられる理想的な照射スケジュールは、Table 3の中の分割回数4-10回と考えられる。

考 察

1. BED算出上の問題点

BEDは、放射線照射による効果がLinear-Quadratic model (LQ model)で近似できるという仮定のもとで算出できる値である。これまで行われてきた放射線治療は1回線量数Gyの分割照射でLQ modelが適応されてきたが、今回議論したような1回20-25Gyの高線量領域でLQ modelが適用可能かどうか問題の残る点である。1回20GyのSRSのlate effect BEDは220Gy₂となるが、この線量が許容できるとすると、1回2 Gyの分割照射では総線量110Gyが照射可能と計算される。

$$110 \times \left(1 + \frac{2}{2}\right) = 220$$

この線量は常識的な照射線量からはかけ離れているように見える。しかし、SRIでは基本的に病変部のみが照射され、正常組織はほとんど照射されないことがこれまでの常識を超えた治療法であることを認識しなければならない。また、放射線の効果を理論的に算出する方法として、LQ modelを凌駕するものが現段階では認められず、今回の検討ではSRIの効果の評価にBEDを算出した。よって、もし高線量領域でのLQ modelの適応が否定されるようながあれば、本検討の理論は根本から覆される。

2. Stereotactic irradiation の臨床適応での注意点

STIの標的病変の形態と性質を4つのカテゴリーに分類してSRTの意義につき理論的な検討を行ったが実際の臨床適応に関してはさらに多くの配慮が必要である。

Category Aのような病変では理論的にはSRSでもSRTでも病変に対する放射線の効果は同等であった。このカテゴリーに分類される代表的疾患はAVMであるが、AVMの場合はnidusの血流が豊富なため周囲の正常脳組織の血流がstealされるという。特殊な状況が起こっている¹⁴⁾。よってAVM周囲の正常脳組織は低酸素状態となっており、幸いなことに放射線の感受性が低いことが予測される。AVMの治療効果は、放射線の慢性効果であることを考えると、癌の治療の時のような分割照射による腫瘍細胞の再酸素化を周囲正常脳組織に適応する必要はないかもしれないが、それにしても分割照射の手間を考えると、AVMの治療においてはSRTよりもSRSが勧められる。

Category Bのような病変では理論的には、SRSが勧められ、照射線量を増大することが可能であった。

このカテゴリーに含まれる代表的疾患はmeningiomaであるが、これは良性の腫瘍であるので、症状さえとればQOLの高い長期の予後が望める。逆に腫瘍の完全制御を目指して高線量を照射して何らかの正常組織の障害が生じると、長期間それに苦しむことになる。よって実際の臨床ではこのような良性腫瘍の場合は理論とは逆に照射線量を少なくしている場合が多い。

Category Cのような病変ではSRTが勧められるが、このカテゴリーに分類されるlow grade astrocytomaのような病変では、腫瘍と正常脳組織の境界が明瞭でないことも多く、どこを腫瘍の辺縁とするか、SRTのtargetをどこまでにするかを決定するかが非常に難しい場合も多い。腫瘍径を過小に評価すると周辺再発の可能性が高くなる。

Category Dのような病変ではSRTが勧められ、また照射線量を増大することが可能であった。このカテゴリーに含まれる代表的疾患はmetastasisであり高度の悪性腫瘍である。このような場合は患者さんの予後の長さを常に考慮しなければならない。特に予後が非常に短いことが予測されるような場合は、慢性の放射線合併症の発生を考慮する必要性は少なく、2週間かけてのSRTよりも、1回でSRSを施行し入院期間や通院期間を短縮する方が望まれる治療法であろう。

また、meningiomaでも進行の早いもの、辺縁が鮮明でも不整形の腫瘍等、実際には単純に上記のように分類できないことも多く、症例1つ1つで詳細な検討が必要である。

3. 文献的考察

STIに関して放射線生物学的考察を行っている文献はあまり多くは認められない。Brenner等は非常に理論的な議論を行っている¹⁵⁾。彼らは以前に行っていた¹²⁵Iによる低線量率の組織内照射のデータをもとに70Gy/weekを脳組織の耐容線量とし、これにRBE=1.2をかけた84Gy/weekを高線量率照射の耐容線量とした。また彼らが実際に測定した34種類の細胞から求めたα/β値とhalf time repair値を用いてSTIの理想的なスケジュールを計算している。この計算より求めた分

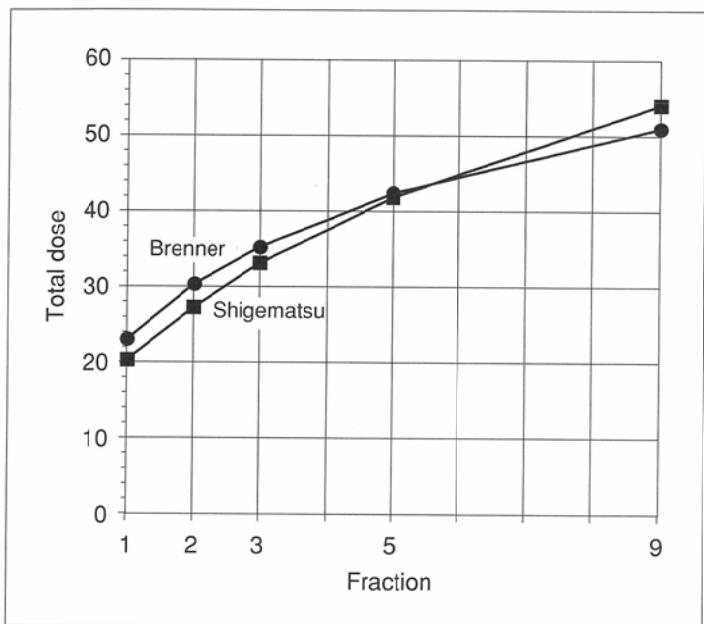


Fig.5 Total equivalent doses, delivered in 1, 2, 3, 5 or 9 fractions of STI, comparing the results of this study (■) with that of Brenner DJ (●)¹⁴⁾.

割回数と総照射線量を今回われわれが計算したものと対比してFig.5に示したが、ほぼ同様の照射スケジュールとなっていることがわかり本検討の有用性が確認できる。両曲線は7-9分割あたりでほぼ重なっており、7Gy×7回、6.5Gy×

8回、6.1Gy×9回程度が推奨される照射スケジュールと考える。

本邦の報告では林らが、SRSにおいて腫瘍制御線量として25Gyを目標とし正常組織耐容線量として20Gyを許容するという条件のもと、6Gy×9回のSRTを提案しており¹⁶⁾、われわれの計算結果と同様であるが、9回の照射が2週間にわたると、細胞増殖の因子が加味しなければならぬので注意が必要である。

4. その他の因子

今回われわれはLQモデルの理論にもとづいてSTIの理想的なスケジュールを算出してきたが、この計算においては α/β 値をはじめ、いくつかの仮定が必要であった。本報告では $G=1$ としたが、特に中枢神経系でこの妥当性は明らかでない。また、実際の臨床施行にあたっては、前述したような酸素効果の影響だけでなく、reassortment等の因子も考慮せねばならず非常に複雑であることが予測される。

最後にSRTの導入にあたっては照射ごとの照射野の再現性の正確さが大きな問題となる。安全のために標的体積を大きく設定せざるを得ない場合は容積効果のために耐容線量が低下しtherapeutic gainが減少する¹⁷⁾。照射時の患者固定法をはじめとする物理的な精度管理が重要な問題である。

文 献

- 1) Linskey ME, Lusford LD, Flickinger JC et al: Stereotactic radiosurgery for acoustic tumors. Neurosurg Clin N Am 3: 191-205, 1992
- 2) Steiner L, Lindquist C, Adler JR, et al: Clinical outcome of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. J Neurosurg 77: 1-8, 1992
- 3) Kondziolka D, Lunsford LD: Radiosurgery of meningiomas. Neurosurg Clin N Am 3: 219-230, 1992
- 4) Brenner DJ, Hall EJ: Fractionated high dose rate versus low dose rate regimens for intracavitary brachytherapy of the cervix. Br J Radiol 64: 133-141, 1991
- 5) 茂松直之, 伊東久夫, 久保敦司, 他: 線量率効果の理論的考察と臨床応用—高線量率と低線量率の比較—. 臨床放射線 40: 651-656, 1995
- 6) Lea DE, Catcheside DG: The mechanism of the induction radiation of chromosome aberrations in tradescantia. J Genet 44: 216-245, 1942
- 7) Barendsen GW: Dose fraction, dose-rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. Int Radiat Oncol Biol Phys 8: 1981-1997, 1982
- 8) Fowler JF: The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. Brit J Radiol 62: 679-694, 1989
- 9) Dale RG: The application of the linear-quadratic model to fractionated radiotherapy when there is incomplete normal tissue recovery between fractions per day. Brit J Radiol 59: 919-927, 1986
- 10) Dale RG, Huczowski J, Trorr KR: Possible dose-rate dependence of recovery kinetics as deduced from a preliminary analysis of the effects of fractionated irradation as varying dose-rate. Brit J Radiol 61: 153-157, 1988
- 11) Fowler JF: Brief summary of radiobiological principles in fractionated radiotherapy. Semin Radiat Oncol 2: 16-21, 1992
- 12) Withers HR, Taylor MG, Maciejewski B: The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. Acta Oncol 27: 131-146, 1988
- 13) Larson DA, Flickinger JC, Loeffler JS: The radiobiology of radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 25: 557-561, 1993
- 14) Hall EJ, Brenner DJ: The radiobiology of radiosurgery: Rationale for different treatment regimens for AVMs and malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 25: 381-385, 1992
- 15) Brenner DJ, Martel MK, Hall EJ: Fractionated regimens for stereotactic radiotherapy of recurrent tumors in the brain. Int J Radiat Oncol Biol Phys 21: 819-824, 1991.
- 16) 林 晴之, 越智 誠, 南 和徳, 他: Linac radiosurgery systemを用いたstereotactic radiotherapyの試み—分割照射スケジュールについての一考察—. 定位的放射線治療 1: 113-117, 1997
- 17) Lo YC, Ling CC, Larson DA: The effect of setup uncertainties on the radiobiological advantage of fractionation in stereotactic radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 34: 1113-1119, 1996