



| | |
|--------------|---|
| Title | 乳癌に対する乳房温存療法術後照射における加速過分割照射の検討 |
| Author(s) | 片岡, 正明; 篠原, 秀一; 越智, 誉司 他 |
| Citation | 日本医学放射線学会雑誌. 2003, 63(5), p. 231-236 |
| Version Type | VoR |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/16048 |
| rights | |
| Note | |

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

乳癌に対する乳房温存療法術後照射における加速過分割照射の検討

片岡 正明¹⁾ 篠原 秀一¹⁾ 越智 誉司¹⁾ 坂本 香奈¹⁾ 居倉 美保¹⁾
兵頭 朋子¹⁾ 井上 武¹⁾ 最上 博¹⁾ 河村 正¹⁾ 高嶋 成光²⁾

1) 国立病院四国がんセンター放射線科 2) 同外科

Results of Accelerated Hyperfractionated Radiotherapy in Breast Conserving Therapy: A Pilot Study.

Masaaki Kataoka¹⁾, Shuichi Shinohara¹⁾,
Takashi Ochi¹⁾, Kana Sakamoto¹⁾, Miho Ikura¹⁾,
Tomoko Hyoudou¹⁾, Takeshi Inoue¹⁾,
Hiroshi Mogami¹⁾, Masashi Kawamura¹⁾,
Shigemitsu Takashima²⁾

We performed a pilot study to evaluate the safety, tolerability and clinical usefulness of accelerated hyperfractionated radiotherapy in patients treated with breast conserving therapy (BCT). The radiotherapy was consisted of 1.5Gy per fraction twice daily to a total dose of 51Gy to the whole breast with or without 9Gy boost to the tumor bed in case of positive surgical margin. Thirty-seven patients were treated with accelerated hyperfractionated radiotherapy and 178 patients with conventional radiotherapy between September 1993 and December 1997. Acute or late skin toxicity of Grade 3 or more was not observed. One case of radiation pneumonitis requiring steroid therapy occurred in the conventional group. 8-year local-relapse-free survivals were 100% in accelerated group and 97.0% in conventional group (not significant: p=0.59). The scores in quality of life at one year after the completion of radiation therapy were not different between the conventional and the accelerated group; symptomatic scores, global QOL scores, and scores by self-estimation for therapy. Admission charges in conventional and in accelerated group were not different, either.

These data suggested that accelerated hyperfractionated radiotherapy in BCT was feasible and phase III study to compare conventional with the accelerated hyperfractionated radiotherapy should be planned to evaluate its clinical usefulness in BCT.

Research Code No.: 610.4

Key words: Breast cancer, Radiotherapy, Breast conserving therapy, Accelerated hyperfractionated radiotherapy

Received Jan. 9, 2003; revision accepted Mar. 25, 2003

1) Department of Radiology, National Shikoku Cancer Center Hospital
2) Department of Surgery, National Shikoku Cancer Center Hospital

別刷請求先
〒790-0007 松山市堀之内13
国立病院四国がんセンター放射線科
片岡 正明

はじめに

乳房温存手術後の乳房照射の有用性はこれまで6つのランダム化比較試験¹⁾⁻⁶⁾とそれらを解析したEarly Breast Cancer Trialists' Groupによるメタ分析⁷⁾によって明らかとなっている。それぞれのランダム化比較試験で対象症例の腫瘍径、切除範囲、放射線治療の線量・分割および内分泌化学療法などは微妙に異なるが、多くは4cm以下の腫瘍に対して腫瘍摘出術を行い放射線治療(50Gy前後の全乳房照射と一部は10Gy程度の追加照射)の有無でランダム化割り付けを行っている。観察期間5~20年で乳房内再発率は非照射群で18~39%であったのに対し照射群では2~14%とすべてのトライアルにおいて有意な減少が見られ¹⁾⁻⁶⁾、これらを総合したメタ分析では温存手術後に放射線治療を加えることにより生存率には差はないものの局所再発は68%減少している⁷⁾。全乳房照射の線量・分割については、総線量45~50.4Gy/一回線量1.8~2.0Gy/4.5~5.5週が経験的に行われてきて事実上の標準となっている^{8), 9)}。しかしこれらの標準的治療は、全く無症状で日常生活をおくり、あるいは仕事をしている主婦のなかには、治療期間が長いと感じる人も多く、これらの人にとっては有害反応、治療効果が同じで、治療期間が短くなれば幸いである。

本研究は、地理的に外来通院治療が困難で入院せざるを得ない患者を対象に、治療期間の短縮を目的に、1993年9月よりパイロット的に行った。加速過分割照射は、全乳房に対して総線量51Gy(+ブースト照射9Gy)(1.5Gy×2/日)を行った。これらの症例と同時期に外来にて行われた通常分割照射群を比較し、加速過分割照射の安全性、有用性について検討した。

対象および方法

加速過分割照射は、1993年9月より患者に説明し同意を得てを行い、入院患者全員に行うことができた。同年より1997年12月の間に乳房温存手術後に放射線治療を行った症例は211例(215乳房)であったが、このうち通常分割照射を施行したのは178乳房、加速過分割を行ったのは37乳房であ

Table 1 Patients characteristics

| characteristics | conventional (n=178) | accelerated (n=37) | p value |
|---------------------------------|----------------------|--------------------|---------|
| Age | 29–74 (47.9) | 25–71 (47.8) | 0.9510 |
| Stage | | | |
| 0 | 5 (2.8) | 1 (2.7) | |
| I | 94 (52.8) | 20 (54.1) | 0.9742 |
| II | 79 (44.4) | 16 (43.2) | |
| Histology | | | |
| invasive ductal ca. | 161 (90.4) | 31 (83.7) | |
| special type | 6 (3.4) | 5 (13.5) | 0.0276 |
| ductal carcinoma in situ | 11 (6.2) | 1 (2.7) | |
| No. of axillary node metastases | | | |
| 0 | 127 (71.3) | 25 (67.6) | |
| 1–3 | 41 (23.0) | 11 (29.7) | 0.6978 |
| 4+ | 10 (5.6) | 1 (2.7) | |
| Margin status | | | |
| negative | 127 (71.3) | 25 (67.7) | |
| positive | 51 (28.7) | 12 (32.4) | 0.6457 |
| ER* | | | |
| + | 90 (50.6) | 16 (43.2) | |
| – or unknown | 88 (49.3) | 21 (56.8) | 0.6747 |
| PgR** | | | |
| + | 100 (56.2) | 18 (48.6) | |
| – or unknown | 78 (43.8) | 19 (51.4) | 0.8303 |

ER*: estrogen receptor

PgR**: progesterone receptor

った。各群の年齢、病期、組織型、病理学的リンパ節陽性、断端、エストロゲン受容体(以下ER)、プログステロン受容体(以下PgR)などの臨床的事項をTable 1に示す。年齢の中央値はいずれも47歳、病期はほとんどがI、II期でI期が約半数を占めた。組織型では、ほとんどが浸潤性乳管癌であるが、過分割群で特殊型が有意に多かった。また病理学的転移リンパ節数は、1~3個、4個以上を合わせて約30%であった。また病理学的断端は、5mm全割標本にて検討し、断端に癌細胞のある場合にのみ陽性としたが、約30%で陽性であった。ER、PgRは両群ともに約半数で陽性であった。

手術法は、肉眼的腫瘍から約2cmのマージンをとった円状切除を原則としたが、C領域の腫瘍では、腋窩郭清と同一の皮切で扇状切除を行った。照射法は、6MVX線を用いる全乳房照射と断端陽性例に対しては電子線を用いて局所に追加照射をした。全乳房照射は、乳癌学会のガイドライン¹⁰⁾に基づき、照射野上縁は胸骨窓、下縁はinframammary foldの1cm下方まで含め、内側は鎖骨正中線から外側は後腋窩線までを含むように設定した。現在はCT位置決め装置を用いているが、当時はDigital Protractor(KANETEC®)を用いて照射野中心を決め、照射野の内・外側に鉛線でマーク

し、これを目安にX線シミュレータにて照射野の設定を行った。またビームの広がりを考慮し、健側前方のビームと患側後方のビームは175度の角度とした。

全乳房に対する照射は、通常分割群では、2Gy/回/日、総線量50Gy、加速過分割照射は1.5Gy/回を朝夕6時間の間隔をあけて2回照射し総線量51Gyを投与した。切除断端陽性の場合には、局所に乳腺の厚みに応じたエネルギーの電子線を用いて90%領域で、前者は10Gy/5回追加し、総線量60Gyを投与した。後者は1.5Gy/回を朝夕2回、9Gy/6回を追加し、総線量60Gyを投与した。

両群における追加照射、補助ホルモン療法、化学療法の有無についてTable 2に示す。追加照射は、両群で約3割の症例がそれに該当した。通常分割照射群で、断端陽性だが追加照射しなかった症例(照射終了後に陽性と判断した症例)が1例あった。内分泌療法は、当初は全例にタモキシフエンを投与され、両群で約90%に投与された。化学療法は、病理学的リンパ節陽性例を中心に投与され、両群で約30%において照射終了後投与された。内容はCMF(エンドキサン100mg/body:2週間、メソトレキセート40mg/m²:day 1, 8、5-FU 500mg/m²:day 1, 8)でこれを6ケール行った。

Table 2 Treatment factors

| Therapy | conventional (n=178) | accelerated (n=37) | p value |
|--------------------------|----------------------|--------------------|---------|
| Boost therapy | | | |
| none | 128 (71.9) | 25 (67.6) | |
| + | 50 (28.1) | 12 (32.4) | 0.5957 |
| Endocrine therapy | | | |
| none | 8 (4.5) | 4 (10.8) | |
| + | 170 (95.5) | 33 (89.2) | 0.1278 |
| Chemotherapy | | | |
| none | 129 (72.5) | 25 (67.6) | |
| + | 49 (27.5) | 12 (32.4) | 0.6367 |

急性期有害反応、晩期有害反応は、照射中は週 3 回の診察、照射終了後は月一回の外来診察にて評価したが、経時にスコア化できていないので、3 度以上のものについて検討した。急性期有害反応は NCI-CTC¹¹⁾、晩期有害反応については、LENT SOMA¹²⁾を用いた。

また乳癌治療後の quality of life(以下 QOL)評価のために外科においてなされた質問票のうち、治療に関する以下の 3 つの項目を選び検討した。1) 現在の自覚症状(痛み、しびれ、腫れ、など)が生活に支障を与えていますか？ 2) 現在の状態を総合的に判定すると 10 点満点で何点ですか？ 3) あなたの受けられた治療は、総合的に採点すると何点ですか？ これらの評価が照射後 1 年後に可能であったのは、加速過分割群 20 例であったので、治療された期間順に並べ、期間を合わせるようにほぼ同時期の通常分割照射例 3 例を選ぶこととし、すなわち全体で加速過分割群 20 例、通常分割群 60 例のデータを比較することとした。年齢は、それぞれ 25~66 歳(中央値 47)、29~74 歳(中央値 47)、病期：I 期、II 期は加速過分割群で 10 例、10 例、通常分割群で 38 例、22 例であった。

生存者の経過観察期間は、30 カ月から 109 カ月(中央値 80 カ月)であった。生存率は、治療開始日から算出し、2002 年 10 月 30 日の時点を行った。また Kaplan-Meier 法を用いて算出し、2 群間の局所再発率の差の検定は Fisher の直接確率計算法を用いた。他の統計は、2 群の平均値の差の検定では t 検定、要因の独立性の検定には χ^2 検定を用いた(StatView[®])。

結果

急性期皮膚反応は両群において 3 度以上のもの(融合性湿性落屑など)は認めなかった。またステロイド治療を要する放射線肺炎を通常分割照射群において 1 例(0.6%)に認めたが、加速過分割照射群では認めなかった。晩期皮膚反応についても 3 度以上(著明な萎縮、著

明な毛細血管拡張など)を呈したものは認めなかった。

全体の局所無再発生存率、全生存率、無再発生存率を Fig. 1 に示す。8 年生存率はそれぞれ 97.2, 91.2, 85.1% であった。加速過分割群、通常分割群の局所無再発生存曲線を Fig. 2 に示す。局所再発例はそれぞれ 0 例、5 例(2.8%)であり、

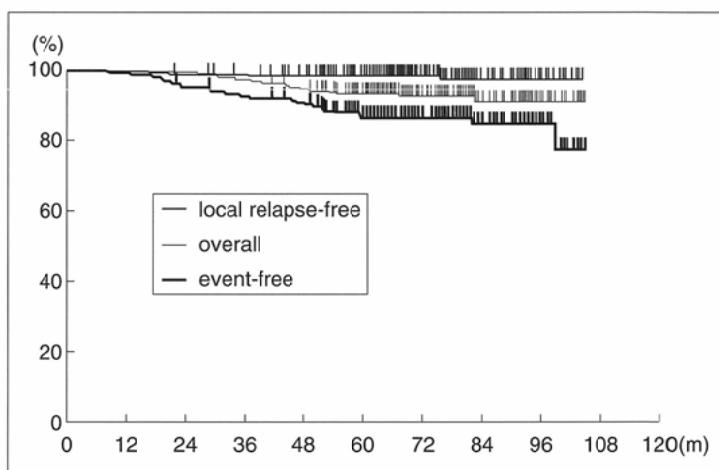


Fig. 1 Local relapse-free survival, overall survivals, and event-free survivals in all patients.

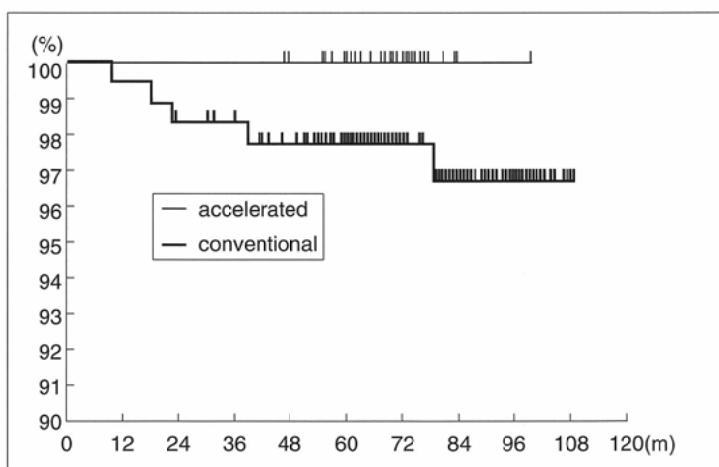


Fig. 2 Local relapse-free survivals in patients treated with conventional and accelerated radiotherapy.

Table 3 Quality of life questionnaires and its mean score w standard deviation at one year after the completion of radiation therapy measured as a 10-point scale.

| questionnaires | conventional | accelerated | P value |
|---|--------------|-------------|---------|
| Do those symptoms such as pain, sensory loss, and arm edema disturb your quality of life? | 8.3±1.6 | 8.4±1.6 | 0.9026 |
| How are your general physical conditions? | 8.3±1.0 | 8.1±1.3 | 0.6757 |
| How do you estimate the therapy you have received? | 9.1±1.1 | 8.5±1.5 | 0.1247 |

Table 4 Comparison of admission charges between in-patients treated with conventional and accelerated hyperfractionated radiotherapy. Raditherapy was assumed to be started on Monday morning, and patients were assumed to have stayed at their home from Friday evening to Sunday evening.

| charges | 50Gy/25f/33days | 51Gy/34f/23days |
|--|-----------------|-----------------|
| basic charge for admission | 463,360 yen* | 341,280 yen* |
| management fee for radiotherapy | 31,000 yen* | 31,000 yen* |
| radiotherapy fee | 310,000 yen* | 421,600 yen* |
| additional fee for fulltime radiation oncologist | 3,300 yen* | 3,300 yen* |
| charge for meals (780 yen/day) | 22,620 yen | 15,600 yen |
| total | 264,910 yen** | 254,750 yen** |

**: total charge = (amount of yen*) × 0.3 + charge for meals

8年局所無再発率は、加速過分割群で100%，通常分割群では97.0%で有意差はなかった($p=0.59$)。鎖骨上窩リンパ節再発はそれぞれ3例(1.7%)、2例(5.4%)、遠隔転移は、それぞれ17例(9.6%)、3例(8.1%)であった。

QOL調査の値の平均値をTable 3に示す。それぞれの設問に対する値の平均値±SDは、設問1では通常および加速過分割照射群で、それぞれ8.3±1.6、8.4±1.6、設問2では8.3±1.0、8.1±1.3、設問3では9.1±1.1、8.5±1.5であり、両群で有意差はなかった。

また両群ともに入院治療したと仮定した場合の入院費用の試算を、Table 4に示す。多分割照射群が若干安かった。

討 論

加速過分割照射は、通常分割の線量を一回線量として(通常は1.5Gy～2Gy/回)、一日2回以上の照射を行い、通常分割照射と同等の線量を短期間に照射するものである。照射中の腫瘍再増殖を抑えることを目的に施行されている^{[13]～[15]}。

今までに加速過分割照射について多くの検討がされているのは、進行期頭頸部腫瘍と肺腫瘍である。頭頸部腫瘍では、局所制御率は改善^{[16]、[17]}ないし改善なし^{[18]、[19]}であるが、生存率は差がないとするものが多い^{[16]～[19]}。また有害反応は、急性期には増加し^{[5]、[16]}、晚期反応は減少^{[18]、[19]}～変わらない^[17]とする報告が多い。

非小細胞肺癌でも、多くの臨床試験が行われ、有名なCHART^{[20]、[21]}では有意な生存率の改善を認めたが、有害反応は急性期、晚期ともに有意な差はなかったとしている。小細胞肺癌では、ECOGの比較試験^[22]が有名で、45Gy/30分割/3週と45Gy/25分割/5週の比較試験を行い、5年生存率26%対16%と有意に過分割群で優れていた。現在日本では広く標準的治療として行われている。

乳癌温存手術後の全乳房照射の線量・分割については、総線量45～50.4Gy/一回線量1.8～2.0Gy/4.5～5.5週が経験的に行われてきて標準的治療とされている^{[8]、[9]}。少分割治療は、カナダで行われたランダム化比較試験で42.5Gy/16分割/22日と50Gy/25分割/35日が比較され、両者の5年局所再発率、無病生存率、有害反応に差を認めなかつた^[23]。したがって遠隔地など通院が困難な状況ではこのような少分割照射も許容される方法であると考えられる。少分割法は従来、治療期間の短縮を目指し姑息的照射に多くなされてきた。骨転移・脳転移などに対して30Gy/10分割/2週間の治療は、日常診療として多くの施設で行われている。一般的にこの分割法により晚期有害反応は増加するが、姑息的に認められてきたものである。乳癌術後照射のように長期予後が期待できる疾患に対して応用可能かどうか、今後の追試が望まれる。

最近全乳房照射を省略し、腫瘍床のみに短期集中照射を行う方法がパイロット的に試みられている^[24]。腫瘍床に対

Table 5 Biological effective dose according to fractionations.

| fractionation | BED | BED* |
|----------------------|------|------|
| 50Gy/25f/5 weeks | 75.0 | 72.0 |
| 51Gy/34f/3.5 weeks | 70.1 | 73.1 |
| 42.5Gy/16f/3.2 weeks | 75.4 | 78.4 |
| 60Gy/30f/6 weeks | 90.0 | 82.8 |
| 60Gy/40f/4 weeks | 82.5 | 83.7 |

BED = $D(1+d/\alpha/\beta)$,
 BED* = $D(1+d/\alpha/\beta)-(t-T)(\Psi/\alpha)$
 D total dose, d fraction size,
 α/β : assumed to be 4Gy,
 t duration of treatment (days),
 T the time in days at which repopulation begins: assumed to be 28days,
 Ψ/α additional daily dose required to overcome the effects of
 repopulation: assumed to be 0.6Gy/day.

して組織内照射を行うもので、低線量率の場合には50Gy/96時間、高線量率の場合には朝夕2回照射で連続的に32Gy/8分割/4日、あるいは34Gy/10分割/5日の照射を行う方法である。この治療は、治療期間の短縮という意味では最たるものであるが、全乳房照射を省略できるかどうかという大きな問題を含んでおり、また小線源治療などの施設でもできないという普及性の問題もあり、一般的な治療として受け入れられるかについては疑問が残る。

われわれは、パイロット的に地理的に外来通院治療のできない患者に、治療期間(入院期間)の短縮を目指し、加速過分割照射を実施した。その結果、照射中あるいは照射直後の急性皮膚反応は、通常分割照射と比較して差はなかった。これは一つには、われわれの施設が6MVのX線を使用していることに起因するかもしれない。従来の報告では、急性反応は増加し晚期反応は同程度ないし軽減するのが一般的である。急性有害反応の中で最も程度の高いのは粘膜炎である。放射線治療の休止さえ余儀なくされる¹⁹⁾。今回の急性期有害反応は皮膚炎が中心であるので、粘膜炎に比して程度が軽かったことが考えられる。また晚期の反応として、皮膚の硬化、毛細血管拡張、美容評価などをスコア化し比較できれば良かったが、残念ながらできていない。しかし少なくとも3度以上のものはいずれの群でも認めなかつた。またQOL評価では差がないことが示された。

乳房内局所再発は、過分割照射群においては現時点では認めなかつた。linear quadratic model²⁵⁾を用いて、50Gy/25分割/5週間、51Gy/34分割/3.5週、Whelanら²³⁾の42.5Gy/16

分割/3.2週、60Gy/30分割/6週、60Gy/40分割/4週についてbiological effective dose(以下BED)を計算した。乳癌に対する α/β 値は4Gyを用いた²⁶⁾⁻²⁸⁾。その結果をTable 5に示した。その結果では、加速過分割照射は通常分割照射、少分割照射に比較して低いBEDを示した。しかし急性反応あるいは抗腫瘍効果を示すには治療期間を考慮する必要があり²⁹⁾、この仮定に基づけば加速過分割、少分割照射でやや高いBEDを示した。臨床的には後者がより正しいように思われる。

経済的な考慮(医療費)も重要である。入院費用の患者負担は、加速過分割照射において若干安いことを示した。加速過分割法は、外来での治療は現実的にも難しくまた経済的にも負担が大きいが、地理的な理由で入院治療を余儀なくされる患者に限れば経済的にも許されるものであろう。

以上のように、加速過分割照射は、同時期行われた通常分割照射例と比較して急性期、晚期有害反応、局所再発、患者のQOL調査、患者の経済的負担において差がなく、今後臨床試験を行う価値があるものと判断される。

結論

乳房温存療法術後照射における加速多分割照射は、有害反応、局所再発、患者の経済的負担において不利とはならないことが示唆された。今後、通常分割照射とのランダム化比較試験が必要である。

文 献

- 1) Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, et al: 10-Year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 17: 2326-33, 1999
- 2) Renton SC, Gazet JC, Ford HT, et al: The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 22: 17-22, 1996
- 3) Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al: Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. *Eur J Cancer* 31: 1574-9, 1995
- 4) Forrest AP, Stewart HJ, Everington D, et al: Randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. *Scottish Cancer Trials Breast Group. Lancet* 348: 708-13, 1996
- 5) Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al: Twenty-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Total Mastectomy, Lumpectomy, and Lumpectomy plus Irradiation for the Treatment of Invasive Breast Cancer. *N Engl J Med* 347:1233-1241, 2002.
- 6) Clark RM, Whelan T, Levine M, et al: Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. Ontario Clinical Oncology Group. *J Natl Cancer Inst* 88: 1659-64, 1996
- 7) Group EBCTC. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 355: 1757-70, 2000
- 8) Fisher B, Redmond C, Poisson R, et al: Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 320: 822-8, 1989
- 9) van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, et al: Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 trial. *J Natl Cancer Inst Monogr* 11: 15-8, 1992
- 10) 大川智彦, 秋山 太, 伊藤善之, 他: 乳房温存療法における手術術式に対応した乳房照射法. *乳癌の臨床* 13: 843-855, 1998
- 11) 福田治彦, 西條長宏: NCI-CTC日本語訳JCOG版—第2版について. *癌と化学療法* 28: 1993-2027, 2001
- 12) LENT SOMA tables. *Radiother Oncol* 35: 17-60, 1995
- 13) Wang CC, Blitzer PH, Suit HD: Twice-a-day radiation therapy for cancer of the head and neck. *Cancer* 55 (Suppl): 2100-4, 1985
- 14) Schmidt-Ullrich RK, Johnson CR, Wazer DE, et al: Accelerated superfractionated irradiation for advanced carcinoma of the head and neck: concomitant boost technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21: 563-8, 1991
- 15) Saunders MI, Dische S, Hong A, et al: Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy in locally advanced carcinoma of the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17: 1287-93, 1989
- 16) Horiot JC, Bontemps P, van den Bogaert W, et al: Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial. *Radiother Oncol* 44: 111-21, 1997
- 17) Dische S, Saunders M, Barrett A, et al: A randomised multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 44: 123-36, 1997
- 18) Bentzen SM, Saunders MI, Dische S, et al: Radiotherapy-related early morbidity in head and neck cancer: quantitative clinical radiobiology as deduced from the CHART trial. *Radiother Oncol* 60: 123-35, 2001
- 19) Fu KK, Pajak TF, Trotti A, et al: A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 7-16, 2000
- 20) Saunders M, Dische S, Barrett A, et al: Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: A randomised multicenter trial. *Lancet* 350: 161-5, 1997
- 21) Saunders M, Dische S, Barret A, et al: Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomized multicenter trial. *Radiotherapy and Oncology* 52: 137-148, 1999
- 22) Turrisi AT, Kim K, Blum R, et al: Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 340: 265-71, 1999
- 23) Whelan T, MacKenzie R, Julian J, et al: Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 94: 1143-50, 2002
- 24) Vicini FA, Baglan KL, Kestin LL, et al: Accelerated treatment of breast cancer. *J Clin Oncol* 19: 1993-2001, 2001
- 25) Fowler JF: The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol* 62: 679-694, 1989
- 26) Steel GG, Deacon JM, Duchesne, et al: The dose-rate effect in human tumour cells. *Radiother Oncol* 9: 299-310, 1987
- 27) Williams MV, Denekamp J, Fowler JF: A review of α/β ratios for experimental tumours: Implications for clinical studies of altered fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11: 87-96, 1985
- 28) Matthews JHL, Meeker BE, Chapman JD: Response of human tumor cell lines in vitro to fractionated irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16: 133-138, 1989
- 29) Withers HR, Peters LJ, Taylor JM, et al: Local control of carcinoma of the tonsil by radiation therapy: an analysis of patterns of fractionation in nine institutions, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33: 247-255, 1995