

Title	肺癌の増殖率とGa-citrate集積
Author(s)	菅原, 正; 中間, 昌博
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1978, 38(6), p. 547-555
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18035
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

肺癌の増殖率と Ga-citrate 集積

自治医科大学放射線科 (指導 大沢 忠教授)

菅原 正 中間 昌博

(昭和52年12月19日受付)

Growth Rate of Lung Cancer and Correlation with
 ^{67}Ga -Tumor Accumulation

By

Tadashi Sugawara and Masahiro Nakama

Department of Radiology, Jichi Medical School

(Director: Prof. Tadashi Ohsawa)

Research Code No.: 604

Key Words: Lung cancer, Growth rate, ^{67}Ga -citrate scan,
Radiosensitivity

Correlation between growth rate of lung cancer and Ga-67 tumor accumulation was clinically investigated which might help us to estimate the local tumor response to radiation therapy, perhaps ultimately to predict curable treatment regimen.

Volume-doubling times (D T) were obtained in measurable lesions of 80 primary sites and 87 lung and hilar node metastases prior to treatment.

Study has demonstrated differences in the growth rates among various pathological types of lung cancers.

The different types of lung cancers were ranked with regard to their increasing D T's: small cell carcinoma, large cell carcinoma, squamous cell carcinoma and adenocarcinoma.

Of 147 lesions, 119 lesions were retrospectively evaluated with Ga-67 tumor accumulation on Ga-67 citrate scans prior to treatment.

Good correlation was found to exist between growth rate and degree of Ga-67 tumor accumulation, that is, D T was decreased with an increase in Ga-67 tumor accumulation among those of equal tumor size. It is also found that Ga-67 tumor accumulation was significantly correlated with radioresponsiveness of tumor, which was expressed as tumor regression half time ($T_{1/2}$) derived from tumor regression curve.

Effect of tumor size on Ga-67 accumulation, difference of D T between primary sites and metastases from lung cancers, and other ancillary data are presented and discussed.

1. はじめに

一般に癌の放射線治療において、照射後の腫瘍の縮小効果が高いか否かは、癌の局所治癒に結びつく因子であると考えられている。

肺癌においては、転移発現頻度がきわめて高い

ことから、腫瘍縮小効果のみを論ずることは、必ずしも適当ではないが、治療効果と関連する因子を検討し、治療方法の改善を計ることが必要であると思われる。

肺癌の放射線効果の予測は、病理組織診によつ

て、ある程度は可能であるが、より確実な指標と考えられるものは、増殖率の測定である。肺癌の増殖率は、臨床的には、腫瘍容積の倍加時間 (Volume-doubling time, DT と略称) によつて示されることは、広く知られている。肺転移巣及び肺癌の DT は経時的に撮影された胸部X線写真上の陰影の測定によつて比較的容易に得られるので、すでに多くの報告がある。

近年、腫瘍の増殖率と ^{67}Ga -citrate の腫瘍による摂取の関連性が報告されている。

本邦においては、東ら¹⁾²⁾が ^{67}Ga の集積と放射線感受性の相関について報告している。

これら内外の報告は、腫瘍増殖率との関連性について述べられているが、DT 等との直接の比較についてはなされていない。

肺癌の ^{67}Ga -citrate scan による ^{67}Ga 集積程度から、当該腫瘍の増殖率、ひいては、放射線治療効果が予測され得れば、有用であると思われる。

我々は、肺癌の増殖率の指標としての DT と ^{67}Ga 集積との相関、及び、これら両者と肺癌の放射線反応性との相関について検討を加えたので、その結果について述べる。

2. 方 法

(1) 対象

対象とした肺癌症例は、昭和49年8月から昭和52年8月迄の約3年間に当院において放射線治療を行なつた88例で、これ等について retrospective に観察、検討した。

組織分類では、扁平上皮癌31例 (35.2%)、腺癌29例 (33.0%)、小細胞未分化癌12例 (13.6%)、大細胞未分化癌5例 (5.7%)、分類不能、あるいは臨床的に肺癌と診断されたもの11例 (12.5%) である。

TNM (UICC) 分類では、Stage I 21例 (23.9%)、Stage II 8例 (9.1%)、Stage III 57例 (64.8%)、他院で手術を受け分類不能2例 (2.3%) である。治療法別では、術後照射群24例 (27.3%) 根治的あるいは姑息的放射線治療群54例 (61.4%)、骨等の転移巣のみ治療群8例 (9.1%)、その他2例 (2.3%) である。

これ等の症例のうち、胸部X線撮影によつて検出し得た肺転移巣及び肺門部リンパ節転移巣は87個あり、組織分類では、扁平上皮癌25個 (28.7%)、腺癌34個 (39.1%)、小細胞未分化癌12個 (13.8%)、大細胞未分化癌2個 (2.3%) その他14個 (16.1%) である。

(2) DT の測定

肺癌原発巣80個、肺癌の肺及び肺門部リンパ節転移巣87個について DT を測定し得た。

治療開始までの観察期間は、原発巣では、平均70日 (最短7日～最長540日)、転移巣は平均49日 (7～210日) で、両者の最短7日のものは小細胞未分化癌症例である。これらの期間内に、原発巣は80個中57個、転移巣で、87個中57個は3回以上の胸部X線撮影を行い、その他のものは2回の撮影によつて、腫瘍径を測定した。

DT は胸部X線写真の正面あるいは、側面像の腫瘍陰影の長径と短径の平均値を片対数グラフ上にプロットし、Collins³⁾ の方法によつて測定した。正面と側面あるいは、断層写真のそれぞれで測定し、合致することを確認したが、合致しない場合は、これら2者あるいは3者の平均値を求めて DT とした。

(3) 照射効果の判定

肺癌原発巣及び転移巣について、照射効果の指標として、照射開始後の腫瘍体積の変化を胸部写真により観察し、半対数グラフ上にプロットし、照射開始直前の体積の50%に減少する日数を求め、tumor regression half time (T1/2と略称) とした。術後照射、姑息的照射 (3000rad 以下)、骨転移等の照射例などを除き、原発巣43個、転移巣37個について、T1/2を求め得た。

照射方法は、10MV リニアックX線により、前後2門対向照射で、原発巣及び所属リンパ節である肺門部と縦隔洞を、未分化癌及び鎖骨上窩リンパ節転移症例では、両鎖骨上窩を含めて照射を行つた。

線量は原発巣及び転移腫瘍部へ6,000～6,300 rad/20～21回/44～49日、その他 subclinical disease に対しては4,500rad/15回/35日 を目標としている

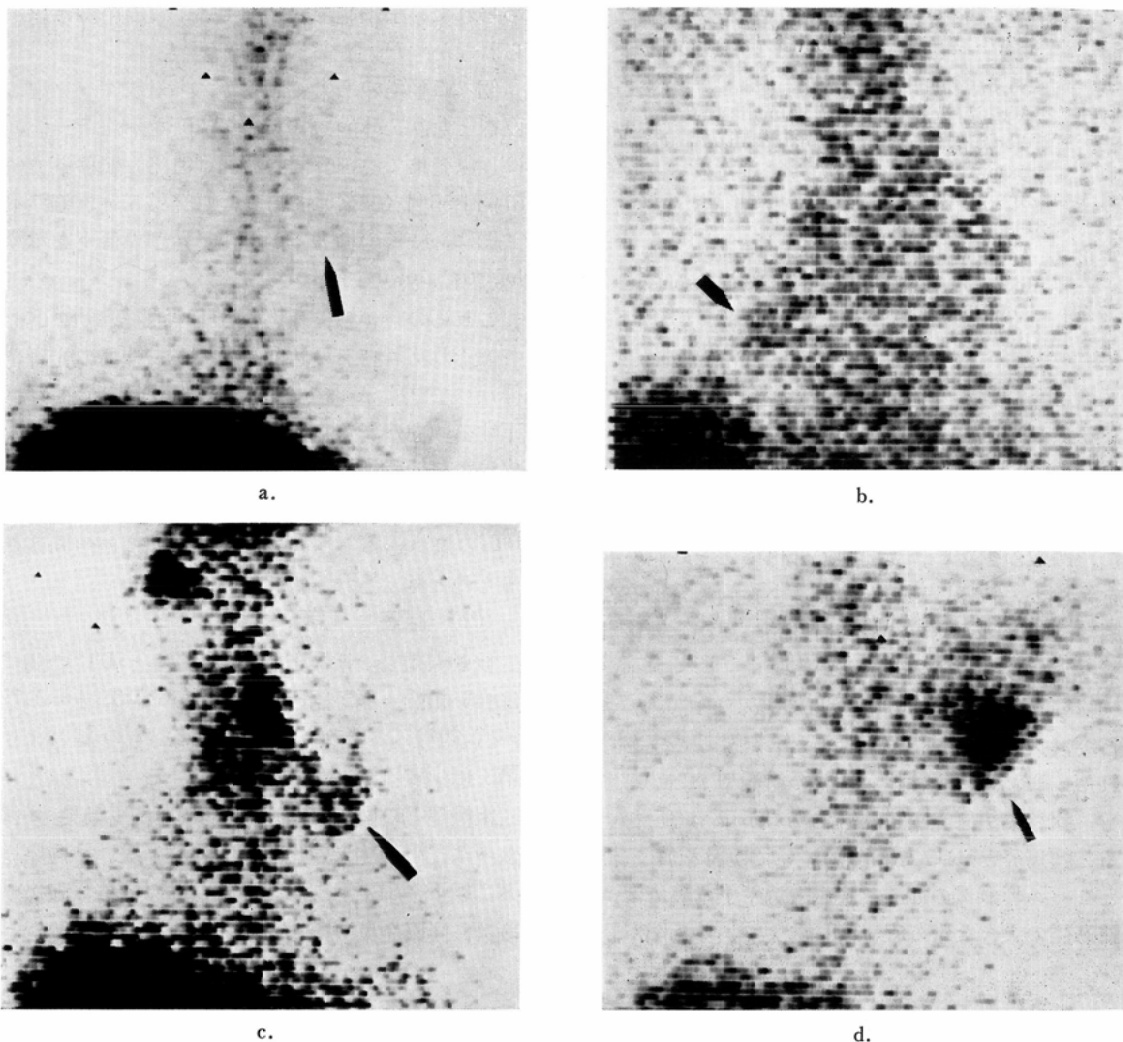


Fig. 1 Examples of tumor activity rating. Ua. \pm , ub. +, lc. 2+, ld. 3+. Arrows indicate tumor locations.

が、本報告症例の実際に照射された線量は 900~6,300rad で、3000rad 以下の線量の症例は T1/2 測定から除外した。

(4) ⁶⁷Ga-citrate シンチグラフィ

治療開始前に胸部の ⁶⁷Ga-citrate シンチグラフィを施行したものは、88例中64例で、原発巣64個、転移巣42個について、⁶⁷Ga-citrate の集積程度の検討が可能であった。

検査方法は、⁶⁷Ga-citrate 2mCi 静注48時間後にスキニングを行った。装置は、アロカ製5

インチ対向型スキャナーを使用、93KeV \pm 40%のピークのみ測定、焦点10cm、61孔のハネコーンコリメータ使用、走査速度70~90cm/min、走査間隔3mm、バックグラウンド除去は行わずに走査し、1:1でX線フィルムに記録し、前後2面のスキャンを得た。

DT 及び T1/2 との相関を検定する目的で、これらのスキャンを retrospective に観察し、⁶⁷Ga-citrate の集積濃度を Table 1 のごとき、基準によつて5段階に分類した。

Table 1. Rating scale for Gallium-67 tumor activity

—	…No detectable activity
±	…Activity less than that of mediastinum or thoracic spines and greater than background
1+	…Activity equal to that of mediastinum or thoracic spines
2+	…Activity less than that of liver and greater than that of mediastinum or thoracic spines
3+	…Activity greater than or equal to that of liver

3. 結 果

(1) 肺癌の DT

DT は log-normal 分布をするので、幾何平均を算出して、算術平均と合せて Table 2 に示した。例数の少ない、大細胞未分化癌とその他の群を除くと、腺癌、扁平上皮癌、小細胞未分化癌の順に DT が減少することが、原発巣及び転移巣でみられた。

転移巣は原発巣よりも DT が減少していることが、大細胞未分化癌を除いた各組織型で認められた。また腫瘍径は、いずれの組織型においても、転移巣が原発巣より小であるが示されている。腫瘍径と DT の相関について検討を加えたところ、Fig. 2 の如く、腺癌と扁平上皮癌では、腫瘍径の大きなもの程、DT も大である相関が認

められた。小細胞未分化癌では、この相関は認められなかった。

個々の腫瘍の増大の過程が、半対数グラフ上、直線となり、exponential growth を示したものは、原発巣では、57個中52個 (91%) 転移巣では57個中56個 (98%) であり、原発巣5個、転移巣1個は、腫瘍の増大に伴い、増殖率の低下を示す logistic growth であつた。

これらの点から、腫瘍の DT は組織型に応じて、それぞれ特有の傾向を示すが、腫瘍の発育に伴なつて DT が大となる。つまり、増殖率が低下する傾向がある。この傾向は、腺癌及び扁平上皮癌で著明であつた。小細胞未分化癌ではこの傾向は明らかではなかつたが、転移巣と原発巣の DT の差が認められることから、同様の傾向はあるものと考えられる。

(2) 肺癌の T1/2

放射線効果の指標としての T1/2 と DT の間には強い相関係が認められた (Fig. 3, $r=0.77$ $p<0.001$)。つまり、増殖率の高いもの程、より早く縮少することが示めされている。

組織型との関連では、最も早い縮少効果を得たのは、小細胞未分化癌の転移巣、次いで同原発巣、以下、扁平上皮癌転移巣、同原発巣、腺癌転移巣、同原発巣の順となつている (Table 3)。こ

Table 2. Comparison of DT of lung cancer among different pathological types.

		No. of tumors	diameter of tumors (mm)	geometr. mean of DT (days)	Arithm. mean of D.T. (days)
Adenca.	Primary	27	40.0±7.6*	125.0 (98.9—159.0)*	153.0±47.3*
	Metastatic	34	21.6±3.0	57.9 (52.7—63.6)	87.2±37.7
Sq. cell Ca.	Primary	25	54.4±7.7	65.3 (52.2—87.6)	78.0±13.7
	Metastatic	25	27.8±4.7	40.9 (34.7—48.3)	44.0±6.6
Small cell Ca.	Primary	12	53.3±13.3	45.7 (35.5—58.9)	47.8±11.1
	Metastatic	12	31.4±5.2	23.2 (18.9—28.4)	24.3±5.2
Large cell Ca.	Primary	5	60.4±23.8	58.0 (26.5—127.0)	70.2±70.1
	Metastatic	2	(29, 33)	(30, 40)	—
Others	Primary	11	42.6±12.4	70.3 (44.3—112.0)	95.3±29.9
	Metastatic	14	21.5±5.7	31.5 (23—43.1)	37.1±13.0
Total	Primary	80	48.1±4.5	81.7 (71.2—93.8)	83.7±18.7
	Metastatic	87	25.0±2.2	40.3 (38.5—42.2)	56.9±15.5

* 95% confidence limits

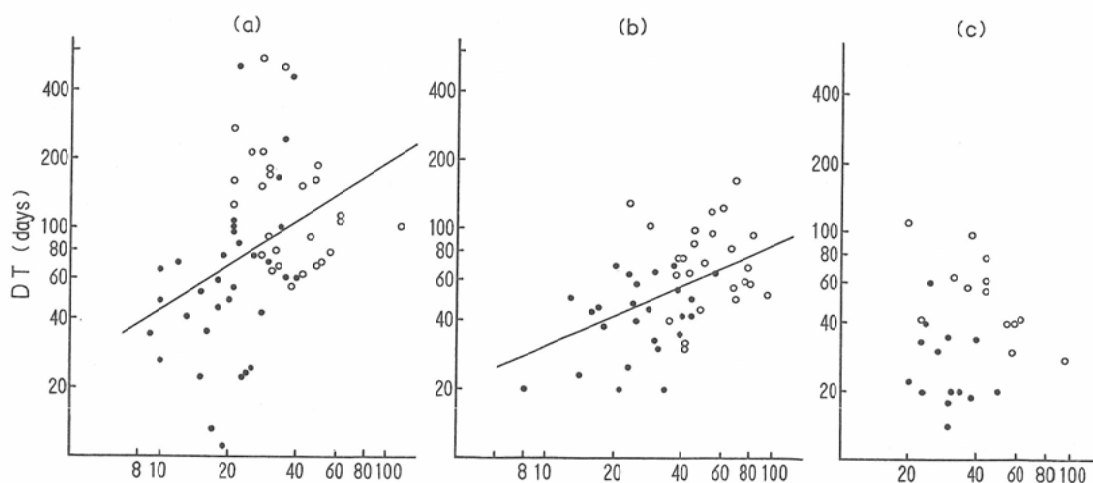


Fig. 2 Correlation between DT and diameter of tumor. Solid circles indicate metastatic tumors from lung cancers, open circles indicate primary lung cancers. (a) adenoca. (b) squamous cell ca. (c) small cell ca. Significant correlations between two variants were observed in adenoca. ($\gamma=0.48, p<0.001$) and squamous cell ca. ($\gamma=0.39, p<0.01$) and no significant correlation was found to exist in small cell ca. The equations for the regression lines; $\log DT=0.64 \log X+1.00$ for (a), and $\log DT=0.45 \log X+1.04$ for (b), respectively, where X represents diameter of tumor.

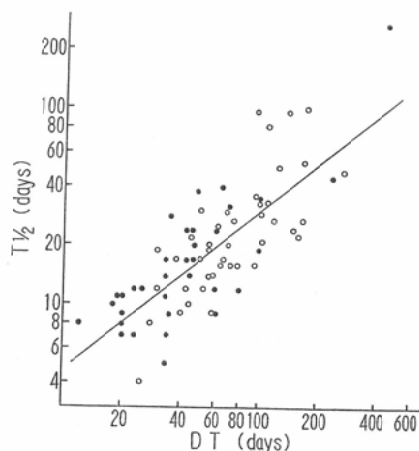


Fig. 3 Correlation between T1/2 and DT. Solid circles indicate metastatic tumors from lung cancers, open circles indicate primary lung cancers. Analysis showed a statistical significant correlation ($\gamma=0.77, p<0.001$) and the equation for the regression line; $\log T1/2=0.82 \log DT-0.15$.

れは、DT の速さの順序と同じである。大細胞未分化癌については、症例数少なく、今後の検討に待ちたい。

原発巣と転移巣の T1/2 の比較では、全体としてみると転移巣が小である。組織型別にみると、扁平上皮癌で T1/2 に差があるが、腺癌と小細胞未分化癌では、著差はなかつた。

(3) ^{67}Ga -citrate の集積 (Table 4)

^{67}Ga -citrate の集積 (十〜卅) の陽性率は、腺癌を最低として、扁平上皮癌、小細胞未分化癌及び大細胞未分化癌の順に高率である。

この順序は、おおむね、DT 及び T1/2 が減少する順となつている。

しかし、各組織型間の腫瘍径の差が認められ、腺癌を最小として、扁平上皮癌、小細胞未分化癌、大細胞未分化癌の順に腫瘍径は大きい。

これらから、各組織型間の陽性率の差は単に腫瘍径の差に基づく可能性も否定し得ない。

(4) ^{67}Ga -citrate 集積と DT

Table 5 に示すごとく、 ^{67}Ga -citrate 集積が強いもの程、DT が減少していることが、原発巣及び転移巣について示されている。(±)群と(-)群の比較では(-)群のDTは(±)群より小となつているが、これは(±)群にDTが540、

Table 3. Comparison of T1/2 of lung cancer among different pathological types.

		No. of tumors	diameter of tumors (mm)	geometr. mean of T1/2 (days)
Adenoca.	Primary	10	53.1±17.4*	32.3 (22.8-45.8)*
	Metastatic	8	31.8± 6.3	31.9 (13.4-76.1)
Sq. cell Ca.	Primary	15	55.5± 9.4	22.8 (17.4-29.8)
	Metastatic	13	27.6± 6.1	16.6 (12.1-22.7)
Small cell Ca.	Primary	8	60.1±17.1	10.8 (6.7-17.4)
	Metastatic	9	29.4± 5.8	10.4 (7.9-13.6)
Large cell Ca.	Primary	2	(63, 91)	(17, 53)
	Metastatic	0	—	—
Others	Primary	8	42.0±17.7	30.5 (15.2-61.3)
	Metastatic	7	20.9± 8.3	11.9 (7.2-19.5)
Total	Primary	43	54.3± 6.6	23.0 (18.5-28.6)
	Metastatic	37	27.7± 3.0	18.1 (13.8-23.8)

* 95% confidence limits

Table 4. Positive rate for Gallium-67 scan of primary lung cancer by different pathological types.

	No. of tumors	tumor size(mm)	Positive scans	%
Adenoca.	27	38.5± 7.3*	17	63
Aq. Cell Ca.	23	53.4± 7.5	21	91
Small Cell Ca.	5	56.0±32.9	5	100
Large Cell Ca.	4	58.5±38.5	4	100
Others	6	43.7±23.7	4	67
Total	65	47.3± 5.1	51	79

* 95% confidence limits

Table 5. Effect of tumor size and DT on Gallium-67 accumulation.

Ga-67	Primary			metastatic			over-all			Comparison of size	P
	n	DT	size(mm)	n	DT	size(mm)	n	DT	size(mm)		
1. 3+	19	61.5	69.4± 9.9*	13	34.1	35.6± 6.0*	32	48.4	55.7± 8.4*	—	—
2. 2+	17	71.0	42.5± 6.2	18	35.3	25.1± 3.3	35	49.6	33.5± 4.5	1 and 2	<0.05
3. 1+	15	95.1	37.6± 5.7	7	70.3	24.9± 4.2	22	86.4	33.5± 4.7	2 and 3	n.s. °
4. ±	7	180.0	30.9± 9.5	4	101.5	24.5±12.9	11	146.3	28.5± 6.5	3 and 4	n.s.
5. -	7	107.0	32.4± 9.8	12	35.0	13.8± 4.1	10	52.8	20.7± 5.9	4 and 5	n.s.
										3 and 5	<0.05

* 95% confidence limits

° not significant

500日の極端な DT を示す腺癌例が含まれているためと思われる、この2例を除外すると、(±)群の原発巣のDTは121日、転移巣86日となり、原発巣については著差がなくなる。また(-)群の転移巣の腫瘍径は、他群と比べて、かなり小さいことも一因と思われる。

腫瘍径を各群間で比較してみると、(3+)群と(2+)群間に、また、(1+)群と(-)群間では、有意の差で、腫瘍径が小さいことが認められ、⁶⁷Ga-citrate 集積に腫瘍径も関与していることが認められた。

そこで、腫瘍径の関与を排するために、2.5cm

Table 6. Effect of DT on Gallium-67 accumulation among the tumors of the same size.

Ga-67	No. of tumors	tumor size(mm)	geometr. mean of DT(days)	comparison of DT	P
1. 3+	12	34.8± 3.8*	31.0 (25.5—37.6)*	—	—
2. 2+	17	35.9± 3.1	44.4 (35.4—55.9)	1 and 2	<0.05
3. 1+	15	34.3± 3.5	93.4 (75.3—116.0)	2 and 3	<0.01
4. 土～-	12	34.5± 4.5	112.0 (71.8—175.0)	3 and 4	n.s. °

* 95% confidence limits

° not significant

Table 7. Correlation between Gallium-67 accumulation and T1/2.

Ca-67	No. of tumors	size of tumors(mm)	geometr. mean of T1/2(days)	comparison of T1/2	P
1. 3+	10	39.6± 7.3*	14.1 (9.4—21.2)*	—	—
2. 2+	13	38.5± 6.1	18.2 (13.6—24.5)	1 and 2	n.s. °
3. 1+	7	39.7± 9.5	25.2 (20.8—30.3)	2 and 3 1 and 3	n.s. <0.05
4. 土～-	6	33.3±16.8	35.2 (18.3—92.3)	3 and 4 2 and 4	n.s. <0.05

* 95% confidence limits

° not significant

以上、4.5cm以下の直径の腫瘍のみについて、比較を行った。

Table 6 に示すごとく、腫瘍径には差がなくなり、ほぼ同大となつた。この時の DT を ^{67}Ga -citrate 集積程度と比較すると、両者間に相関々係があることが認められ、(3+)群と(2+)群間、及び(2+)群と(1+)群間に有意差をもつて、 ^{67}Ga -citrate 集積の強い方が DT が小であることが判明した。

(土)～(-)群では、(1+)群より DT が増加する傾向が認められたが有意差はなかつた。

(5) ^{67}Ga -citrate 集積と T1/2(Table 7) ^{67}Ga -citrate 集積と T1/2 間には、集積の高いもの程、T1/2 が小である関係が認められ、(3+)群と(1+)群間、(2+)群と(土～-)群間では有意差が認められた。各群間の腫瘍径に著差はなかつた。

4. 考 察

肺癌の組織型による増殖率 (DT) の相違は従来からよく知られて居り⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾、腺癌では、

報告例の平均値は、61～269日(範囲17～590日)、扁平上皮癌59～136日(7～381日)、小細胞未分化癌24～39日(17～71日)、大細胞未分化癌についての報告は少なく、2報告のみであるが80日、115日(48～115日)と報告されている。我々の症例では、腺癌125日、扁平上皮癌65日、大細胞未分化癌58日、小細胞未分化癌46日でありほぼ同程度の DT を示している。

転移巣の DT に関する報告は少ないが、Charbitら⁹⁾によれば、腺癌転移巣83日(同原発巣166日)、扁平上皮癌転移巣58日(同原発巣82日)と報告しており、我々の症例の腺癌転移巣58日、扁平上皮癌転移巣41日と比べて、差があるが、腫瘍径が示されて居らず一概には比較出来ない。

腫瘍の増殖率は、成長に伴ない減少することが知られているが¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾、我々の症例でも転移巣は、原発巣に比して、腫瘍径は小で、DT も小であることが認められ、扁平上皮癌、腺癌では、腫瘍径が大なもの程、DT が大となる相関々係が見出された。

DT は同一組織型では、幾何平均値の周りに log-normal 分布を示すが、その分散は広く、組織型間の重なりが相当あり、病理組織診のみから、治療効果等を推定することは、困難な場合も多い。

腫瘍の増殖率を知ることは、単に、治療効果の予測のみならず、進展速度や生存期間などを推測するのに有力であり⁴⁾⁷⁾¹⁵⁾¹⁶⁾、増殖率の大小に対応した、照射方法の試み¹⁷⁾もなされて来ている。

腫瘍の放射線治療による消失あるいは、縮小効果の大小と予後の関係については、Suit ら¹⁸⁾は、直接の関連性はないとしたが、その後、Sobel らなど、多数の関連性を肯定する報告が相次いでいる¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾。肺癌（小細胞未分化癌を除く）の放射線治療の予後も、縮小効果と関連があることを Salazar らは報告している²²⁾。

腫瘍の増殖率を臨床的に知る方法としては、従来から、DT の測定が用いられて来た。

患者の自覚症状の持続期間の長短から、増殖率を推定することも試みられているが²³⁾²⁴⁾、尺度としては、大まか過ぎるように思われる。

一方、腫瘍親和性放射性核種として、その機序は未だ明らかではないが、⁶⁷Ga-citrate が、腫瘍の増殖率と関連あることが知られている。

1970年、Hayes ら²⁵⁾は⁶⁷Ga-citrateの腫瘍内の局在部位として、壊死組織ではなく、viable tumor cell に摂取されることを報告した。その後、Bichel ら²⁶⁾が、マウス腹水腫瘍細胞を用いて、同核種は、増殖率の高い phase の細胞に集積することを報告した。

人癌については、Nash ら²⁷⁾は、大腸及び直腸癌の患者に同核種を投与し、手術時の摘出組織について未分化腺癌は、より分化した腺癌よりも強く⁶⁷Ga を集積することを、東ら²⁸⁾は、頭頸部腫瘍、肺癌について、⁶⁷Ga 集積の強さと、治療効果が相関することを報告している。

本報告では、肺癌において、DT と⁶⁷Ga 集積 DT と放射線による縮小効果、放射線効果と⁶⁷Ga 集積の間に相関があることを示した。

⁶⁷Ga 集積に基づく、肺癌の増殖率判定の実施

上、腫瘍径の影響の補正に注意せねばならず、この点は今後の検討が必要である。

この他に、⁶⁷Ga 集積に関連するものとして、炎症の合併も当然考慮されなければならないが、我々の症例では、炎症に集積したと思われるものは、65スキャン中、腺癌と扁平上皮癌の2例(3.1%)で、いずれも、原発巣部位とは異なり、末梢側に帯状と不整形の集積で腫瘍集積とは、容易に鑑別し得た。

DT の測定にも、腫瘍径測定上の誤差や、数週間以上の日時を要するなど、問題点があるが、両測定法を併用することによつて、より正確な肺癌の増殖率の推定が可能であると思われる。

5. 結 論

肺癌について、増殖率の指標としての DT 放射線治療効果としての T1/2 及び⁶⁷Ga-citrate 腫瘍集積について検討し次の結論を得た。

(1) 肺癌の DT は、腺癌、扁平上皮癌、大細胞未分化癌、小細胞未分化癌の順で小となり、転移巣はいずれの組織型においても、原発巣より小である。

(2) 肺癌の T1/2 は、腺癌、扁平上皮癌、小細胞未分化癌の順で小であり、DT の大小と T1/2 の大小の間には、強い正の相関々係が認められた。

(3) ⁶⁷Ga-citrateの腫瘍集積の強いものほど、DT が小である相関が認められた。

(4) ⁶⁷Ga-citrateの腫瘍集積の強いものほど、T1/2 が小である相関が認められた。

(5) ⁶⁷Ga-citrate の腫瘍集積には、腫瘍径の大きさも、強い関連をもっていることが示された。

Referrance

- 1) Higashi, T., Kashima, I., Shimura, K., Nakamura, K., Sakurai, S. and Evehart, F.R. Jr.: Gallium-67 scanning in the evaluation of therapy of malignant tumors of the head and neck. *J. Nucl. Med.*, 18: 243-247, 1977
- 2) 東 与光, 志村 彰, 関野政則, 中村 功, 加藤秀夫, 鈴木慎二, 渡辺古志郎: 肺癌における⁶⁷Ga の取り込みと放射線治療効果との関係. *核医学*, 14: 710, 1977

- 3) Collins, V.P., Loeffler, R.K. and Tivey, H.: Observations on growth rates of human tumors. *Amer. J. Roentgenol*, 76: 988—1000, 1956
- 4) Meyer, J.A.: Growth rate versus prognosis in resected primary bronchogenic carcinomas. *Cancer* 31: 1468—1472, 1973
- 5) Schwarz, M.: Biomathematical approach to clinical tumor growth. *Cancer* 14: 1272—1294, 1961
- 6) Spratt, J.S. Jr., Spjut, H.J. and Roper, C.L.: The frequency distribution of the rates of growth and the estimated duration of primary pulmonary carcinomas. *Cancer*, 16: 687—693, 1963
- 7) Spratt, J.S. Jr.: Rates of growth of pulmonary metastases and host survival. *Ann. Surg.*, 159: 161—171, 1964
- 8) Garland, L.H., Coulson, W. and Wollin, E.: The rate of growth and apparent duration of untreated primary bronchial carcinoma. *Cancer*, 16: 694—707, 1963
- 9) Weiss, W., Boucot, K.R. and Cooper, D.A.: Survival of men with peripheral lung cancer in relation to histologic characteristics and growth rate. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 98: 75—86, 1968
- 10) Chahinian, P.: Relationship between tumors doubling time and anatomoclinical features in 50 measurable pulmonary cancers. *Chest*, 61: 340—345, 1972
- 11) Charbit, A., Mallaise, R.P. and Tubiana, M.: Relation between the pathological nature and the growth rate human tumors. *Europ. J. Cancer*, 7: 307—315, 1971
- 12) Steel, G.G. and Lamerton, L.F.: The growth rate of human tumors. *Brit. J. Cancer*, 20: 74—86, 1966
- 13) Akanuma, A.: Growth retardation in normal and malignant tissues. *Strahlentherapie*, 152: 542—549, 1976
- 14) Gremmel, H. and Wendhausen, H.: Die Bedeutung der Tumorverdopplungszeit für die klinische Strahlentherapie. *Strahlentherapie* 153: 620—629, 1977
- 15) Breur, K.: Growth rate and radiosensitivity of human tumors I. *Europ. J. Cancer*, 2: 157—171, 1966
- 16) Pearlman, A.W.: Breast Cancer—Influence of growth rate on prognosis and treatment evaluation. *Cancer*, 33: 1826—1833, 1976
- 17) Wheldon, T.E. and Kirk, J.: Mathematical derivation of optimal treatment schedules for the radiotherapy of human tumors. *Brit. J. Radiol.*, 49: 441—449, 1976
- 18) Suit, J., Lindberg, R. and Fletcher, G.H.: Prognostic significance of extent of tumor regression at completion of radiation therapy. *Radiology*, 84: 1100—1107, 1965
- 19) Sobel, S., Rubin, P., Keller, B. and Poulter, C.: Tumor persistence as a predictor of outcome after radiation therapy of head and neck cancers. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 1: 873—880, 1976
- 20) Barkley, H. and Fletcher, G.H.: The significance of residual disease after external irradiation of squamous-cell carcinoma of the oropharynx. *Radiology*, 124: 493—495, 1977
- 21) Denekamp, J.: Tumor regression as a guide to prognosis: A study with experimental animals. *Brit. J. Radiol.*, 50: 271—279, 1977
- 22) Salazar, O.M., Rubin, P., Brown, J.C., Feldstein, J.L. and Keller, B.E.: Predictors of radiation response in lung cancer. *Cancer*, 6: 2636—2650, 1976
- 23) Charlson, M.E. and Feinstein, A.R.: The auxometric dimension—A new method for using rate of growth in prognostic staging of breast cancer. *J.A.M.A.*, 228: 180—185, 1974
- 24) Kusama, S., Spratt, J.S. Jr., Donegan, W.L., Watson, F.R., Cunningham, C.: The gross rates of growth of human mammary carcinoma. *Cancer*, 30: 594—599, 1972
- 25) Hayes, R.L., Nelson, B., Schwartzendruber, D.C., Carlton, J.E. and Boyd, B.L.: Gallium-67 localization in rat and mouse tumors. *Science*, 167: 289—290, 1970
- 26) Bichel, P. and Hansen, H.N.: The incorporation of ^{67}Ga in normal and malignant cells and its dependence on growth rate. *Brit. J. Radiol.*, 45: 182—184, 1972
- 27) Nash, A.G., Dance, D.R., McCready, V.R. and Griffiths, J.D.: Uptake of Gallium-67 in colonic and rectal tumors. *Brit. Med. J.*, 3: 508—510, 1972