

| | |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Title | Boost therapyとしての低線量率遠隔照射法 第1報 障害と一次効果 |
| Author(s) | 山田, 章吾; 洞口, 正之; 松本, 恒 他 |
| Citation | 日本医学放射線学会雑誌. 1986, 46(2), p. 360-366 |
| Version Type | VoR |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/18698 |
| rights | |
| Note | |

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

Boost therapy としての低線量率遠隔照射法

第1報 障害と一次効果

東北大学放射線医学教室

山田 章吾 洞口 正之 松本 恒 北原 規
清水 正宏 角藤 芳久 日向野修一 小川 芳弘
高橋 勇守 星野 文彦

（昭和60年7月29日受付）

（昭和60年10月15日最終原稿受付）

Low Dose Rate Teletherapy as Boost Therapy

(1) Its Effects and Complications

Shogo Yamada, Masayuki Zuguchi, Ko Matsumoto, Tadashi Kitahara,
Masahiro Shimizu, Yoshihisa Kakuto, Shuichi Higano,
Yoshihiro Ogawa, Takemori Takahashi
and Fumihiko Hoshino

Department of Radiology, Tohoku University School of Medicine, Sendai

Research Cord No. : 600.4

Key Words : Low dose rate therapy, Boost therapy

Sixty two patients with far advanced carcinomas (24 esophageal carcinomas, 20 brain tumors, 4 head and neck tumors, 4 pancreatic carcinomas and 10 other primary sites) were treated with the conventionally fractionated irradiation (CF) followed by the low dose rate teletherapy (LDRT). After irradiation with a total dose of 60—69 Gy by the CF, an additional dose of 14—21 Gy (7 Gy per day) was irradiated by the LDRT as a boost therapy with the interval of 2 weeks.

The acute reactions were mild but late complications were severe. Two cases died from the late complications. The total local control rate was 42%. The diminution of the residual tumors following the additional LDRT was observed in 36% of all cases. Although the follow-up time is short, one year survival rates of the patients suffering from esophageal carcinomas and brain tumors were 43% and 57% respectively. The survival rate of the other patients was poor (8% in 1 year). The LDRT used as a boost therapy is thought to be hopeful because its acute reactions are mild, the local control rate is better and the survival rate of the majority of cases is relatively good. In this irradiation method the total dose should be brought under 80 Gy owing to severe late complications.

緒言

低線量率照射はOERが低い点で、低酸素細胞の多い難治性癌の治療に有効と考えられているが^{1)~3)}、遠隔照射装置を用いた低線量率照射は一般に普及していない。密封小線源療法に比較し低線量率遠隔照射法は、(1) 照射野内の線量分布が

比較的均一、(2) 深部あるいは大きな腫瘍に利用可能、(3) 患者の苦痛が少なく、また術者の被曝がない、等多くの優れた点を有している。

普及しない理由の一つは照射装置占有問題にあると考えられ、私共はboost therapyとして低線量率遠隔照射法を試みた⁴⁾。

Table 1 Distribution of patients by primary site and stage

| Primary site | Untreated cases stage | | | Recurrence cases | | Cases after non-curative operation | Total |
|-----------------------|-----------------------|-------|----|------------------|-----|------------------------------------|-------|
| | II | III | IV | R.* | S.* | | |
| Esophageal carcinomas | 4 | 11 | 4 | 3 | 0 | 2 | 24 |
| Brain tumors | | (11) | | 9 | 0 | 0 | 20 |
| Head and neck tumors | | | 3 | 1 | 0 | 0 | 4 |
| Pancreatic carcinomas | | | 3 | 0 | 1 | 0 | 4 |
| Colon carcinomas | | | 1 | 0 | 2 | 0 | 3 |
| Uterine carcinomas | | | | 1 | 1 | 0 | 2 |
| Others | | (1) | | 2 | 2 | 0 | 5 |

() : unclassifiable cases

R.* : recurrence cases after full radiotherapy

S.* : recurrence cases after surgical treatment

本法で治療した難治性進行癌62例を対象として障害と一次効果について検討したので報告する。

対象および治療法

東北大学医学部放射線科において1982年9月から1984年12月に boost therapy として低線量率遠隔照射を行なった難治性癌62例を対象とした。男44例、女18例で、年齢は9歳から83歳に分布し平均52歳であった。食道癌24例、脳腫瘍20例、頭頸部癌4例、膵臓癌4例、大腸癌3例、子宮頸癌、骨髄内肉腫各2例、膀胱癌、皮膚癌、原発巣不明リンパ節転移各1例であった。食道癌24例の進行度はII期4例、III期11例(うち5例が通常分割照射期間中に気管支に穿孔)、IV期4例で60-70Gy照射後再発3例および非根治術後2例であった。脳腫瘍20例中9例は60Gy照射後再発をきたした症例で、頭頸部癌、膵臓癌、大腸癌および子宮頸癌はいずれもIV期または再発癌であった(Table 1)。癌腫の組織型は扁平上皮癌19例、腺癌7例、血管内皮細胞肉腫1例、間質肉腫1例で、脳腫瘍は glioblastoma 8例、anaplastic astrocytoma 4例、astrocytoma grade II 2例、medulloblastoma 1例、malignant lymphoma 1例で、組織型不明4例(pontine glioma 2例、pineal region tumor 1例、脳幹部腫瘍1例)であった(Table 2)。

通常分割照射は10MVX線(線量率3Gy/min)ないし、⁶⁰Co遠隔照射装置(東芝製RI-107、線

Table 2 Distribution of patients by histological type

| | |
|-------------------------|----|
| Squamous cell carcinoma | 32 |
| Adenocarcinoma | 8 |
| Sarcoma | 2 |
| Brain tumors | 20 |
| Glioblastoma multiforme | 8 |
| Anaplastic astrocytoma | 4 |
| Astrocytoma grade II | 2 |
| Medulloblastoma | 1 |
| Malignant lymphoma | 1 |
| Unknown | 4 |
| Total | 62 |

量率0.8Gy/min)を用い、1日1.5ないし2Gyで、初回放射線治療例(以下新鮮例と略す)では60Gy、放射線治療後再発例では30Gy照射し、14日前後の interval をおき、低線量率遠隔照射法で14-21Gy追加照射するのを原則とした。

低線量率遠隔照射は⁶⁰Co遠隔照射装置(東芝製RCS-14-1)を用い、Pb板遮蔽と線源皮膚間距離の調節により病巣指定点で1Gy/hrの線量率になるよう実測、設定し、1日7Gy(1-2時間毎に10分間、昼40分間休憩)で連日照射した。本装置は固定式のため躯幹照射は前方一門、頭部照射は側方からの左右二門照射(3-4Gyで交代)を標準とした。照射野は6×8cmから26×34cmにおよび平均13×14cmであった。

実際の総線量は新鮮例では61-91Gyで、70-79Gy例が61%(28/46)と多く、一方再発例では76-

Table 3 Distribution of patients by total irradiation dose

| Irradiation dose | Fresh cases | Recurrence cases |
|------------------|-------------|------------------|
| 60- 69 Gy | 6 | 0 |
| 70- 79 Gy | 28 | 2 |
| 80- 89 Gy | 9 | 2 |
| 90- 99 Gy | 3 | 1 |
| 100-109 Gy | 0 | 5 |
| 110-119 Gy | 0 | 1 |
| 120 Gy- | 0 | 5 |
| Total | 46 | 16 |

Table 4A Distribution of the patients received conventionally fractionated irradiation(CF)and low dose rate teletherapy(LDRT)in fresh cases

| | LDRT(Gy) | | | |
|--------|----------|-------|-------|-----|
| | 7-13 | 14-20 | 21-27 | 28- |
| CF(Gy) | | | | |
| -49 | 0 | 0 | 2 | 3 |
| 50-59 | 0 | 3 | 3 | 2 |
| 60-69 | 3 | 21 | 2 | 1 |
| 70- | 1 | 3 | 2 | 0 |

Table 4B Distribution of the patients with recurrent tumors received CF and LDRT

| | LDRT(Gy) | | |
|--------|----------|-------|-------|
| | 7-13 | 14-20 | 21-27 |
| CF(Gy) | | | |
| -79 | 1 | 4 | 2 |
| 80-89 | 0 | 1 | 0 |
| 90-99 | 1 | 2 | 0 |
| 100- | 0 | 3 | 2 |

135Gy におよび100Gy 以上例が69% (11/16) を占めた (Table 3)。通常分割照射と低線量率遠隔照射の線量比も実際には種々で新鮮例では前者で60-69Gy, 後者で14-20Gy 照射した例が46% (21/46) と多く, 再発例では前者の線量にかかわらず後者で14-20Gy 照射した例が多かった (Table 4)。

通常照射期間中に併用した抗癌剤は, プレオマイシン10例, テガフル6例, ACNU を含む多剤19例であったが, 低線量率遠隔照射期間中は化学療法剤を併用しなかった。

局所制御に関しては, 臨床的ないし組織学的に完全に制御し得た症例を著効, 50%以上腫瘍縮小

Table 5 Complications

| | |
|--------------------------|-----------|
| Acute reactions | |
| Nausea | 1 |
| Stomatitis | 2 |
| Thrombocytopenia | 2 |
| Total | 5/62 (8%) |
| Late complications | |
| Perforation of the ileum | 1 |
| ileus | 1 |
| Total | 2/29 (7%) |

をみた例を有効, ほとんど変化を認めないものを無効とした。生存率は新鮮例では初回放射開始日から, 再発例では再照射開始日からの粗生存率を求めた。

結 果

1) 障害

低線量率遠隔照射の完遂率は90% (56/62) であった。1日5Gy 未満で中止したことのある症例は6例で, 原因は全身状態不良3例, 疲労3例であるが, いずれも総線量では15-37Gy の低線量率遠隔照射を受けている。

低線量率遠隔照射による早期障害は5例(8%) にみられ, 腹部に26×34cm の照射野を設けた1例に嘔気嘔吐, 2例に口内炎, また2例に血小板減少を認めたが, 特別な治療を必要としなかった。

照射終了後6箇月以上経過した29例について晩期障害を検討した。2例(7%) に重篤な合併症を認めた。1例は骨盤内肉腫術後再発例で1.5Gy/day にて腹部に60Gy 照射後17日目に低線量率遠隔照射法で21Gy 照射し退院したが, 8箇月後に小腸穿孔をきたし死亡した。もう1例は子宮頸癌術後再発例で2Gy/day にて腹部に46Gy 照射, 8日後に低線量率遠隔照射法で28Gy 追加し退院したが, 7箇月後にイレウスのため死亡した (Table 5)。

2) 局所効果

通常照射法による局所効果は著効8例(14%), 有効24例(41%), 無効27例(46%) で不明3例であった。不明3例の内訳は術後遺残に照射した2例および照射期間中に出血のため緊急手術した1例であった。有効および無効51例中低線量率遠隔

Table 6 Results of radiotherapy for the primary lesion

| Reduction rate of the tumor | After the CF | After the LDRT |
|-----------------------------|--------------|----------------|
| Complete (100%) | 8/59(14%) | 25/59(42%) |
| Partial (50-100%) | 24/59(41%) | 18/59(31%) |
| none (0- 50%) | 27/59(46%) | 16/59(27%) |

Table 7A Total dose and local control rate

| Total dose | Local control rate |
|------------------------------|--------------------|
| 60-69 Gy | 4/6 (67%) |
| 70-79 Gy | 13/26 (50%) |
| 80 Gy- | 5/11 (45%) |
| Recurrence cases (75-135 Gy) | 3/16 (19%) |

Table 7B Local control rates of cancers in fresh cases

| Primary site | Local control rate |
|-----------------------|--------------------|
| Esophageal carcinomas | 10/18 (56%) |
| Brain tumors | 4/11 (36%) |
| Head and neck tumors | 0/3 (0%) |
| Pancreatic carcinomas | 3/4 (75%) |
| Colon carcinomas | 2/3 (67%) |
| Uterine carcinomas | 1/1 (100%) |
| Others | 2/3 (67%) |

照射を加えることにより明らかに腫瘍縮小をみた例は21例(36%)で、有効から著効10例、無効から著効7例および無効から有効4例であった。最終的な局所効果は著効25例(42%)、有効18例(31%)、無効16例(27%)で不明3例であった(Table 6)。著効25例の内訳は臨床的に6箇月以上局所を制御している14例、手術、剖検にて癌細胞消失をみた6例および病理組織学的に変性癌細胞のみを認めた5例であった。

総線量別に局所制御率をみると、60-69Gy 6例では67%、70-79Gy 26例では50%、80Gy以上11例では45%と大きな差はなかったが、放射線治療後再発16例では19%と不良であった(Table 7A)。

新鮮例で局所効果の判定が可能な43例について、原発巣別に局所制御率を検討した。食道癌18例、膵癌4例、大腸癌3例ではそれぞれ56%、75%、67%と良好であったが、脳腫瘍11例、頭頸部癌3

Table 8 Survival rates

| | Survival months | | | |
|------------------|-----------------|-------------|------------|-----------|
| | 6M. | 12M. | 18M. | 24M. |
| All cases | 44/62 (71%) | 12/47 (26%) | 2/20 (10%) | 1/11 (9%) |
| Fresh cases | 35/46 (76%) | 11/34 (32%) | 2/15 (13%) | 1/8 (13%) |
| Esophageal ca. | 16/21 (76%) | 6/14 (43%) | 2/8 (25%) | 1/5 (20%) |
| Brain tumors | 10/11 (91%) | 4/7 (57%) | | |
| Others | 9/14 (64%) | 1/13 (8%) | 0/7 (0%) | 0/3 (0%) |
| Recurrence cases | 9/16 (56%) | 1/13 (8%) | 0/5 (0%) | 0/3 (0%) |

Table 9 Causes of death

| | |
|----------------------------|----|
| Tumor deaths | 26 |
| with distant metastasis | 17 |
| without distant metastasis | 9 |
| Perforation or bleeding | 7 |
| Complications | 2 |
| Intercurrent deaths | 4 |
| Causes unknown | 2 |
| Total | 41 |

例ではそれぞれ36%、0%と不良であった(Table 7B)。

3) 生存率および予後因子

全62例の生存率は6箇月71%、12箇月26%、18箇月10%、24箇月9%であった。新鮮例と再発例の生存率を比較すると、新鮮例では1年32%、2年13%であったが、再発例では18箇月以上の生存はなく不良であった。新鮮例について原発巣別に生存率を検討すると、食道癌、脳腫瘍の1生率はそれぞれ43%、57%と比較的良好であったが、その他の癌腫の1生率は8%と不良であった(Table 8)。

41例が既に死亡しているが、死因は癌死26例(転移(+))17例、転移(-)9例、穿孔あるいは出血死7例、障害死2例、他病死4例(肺線維症1例、心不全1例、肝障害2例)で不明2例であった(Table 9)。

最も症例数の多い新鮮食道癌21例について総線量別に局所制御率、穿孔、出血、障害死率および

Table 10 Relationship between total doses and local control rate, causes of death and survivals in fresh cases of esophageal carcinoma

| Total dose | Local control rate | Cases died from perforation, bleeding or complications | Survival rates | | | |
|------------|--------------------|--------------------------------------------------------|----------------|--------------|--------------|--------------|
| | | | 6m. | 12m. | 18m. | 24m. |
| 60-69 Gy | 0/1 (0%) | 0/1 (0%) | 0/1 (0%) | 0/1 (0%) | | |
| 70-79 Gy | 8/14 (57%) | 1/16 (6%) | 14/16 (88%) | 5/9 (56%) | 2/6 (33%) | 1/3 (33%) |
| 80 Gy- | 2/3 (67%) | 2/4 (50%) | 2/4 (50%) | 1/4 (25%) | 0/2 (0%) | 0/2 (0%) |

Table 11 The total doses in CF and LDRT for local control in fresh cases of esophageal carcinoma

| CF(Gy) | LDRT(Gy) | | | |
|--------|----------|-------|-------|-----|
| | 7-13 | 14-20 | 21-27 | 28- |
| 50-59 | | | ● | ○● |
| 60-69 | ○● | ○○○○○ | ● | |
| 70- | | ● | ● | |

○ controlled
● uncontrolled

生存率を検討した。局所制御率は、80Gy 以上で幾分良好であったが、穿孔、出血あるいは障害で死亡した例は70-79Gy 6%に比較し、80Gy 以上では50%におよび、また生存率も70-79Gy 例では1年56%、2年33%であったが、80Gy 以上例では1年25%、2年0%と不良であった (Table 10)。

効果判定可能な新鮮食道癌18例について通常分割照射法と低線量率遠隔照射法による線量配分と治療成績を比較した。制御例としたのは著効例で現在再発の徴候なく生存中のもの、または著効例で、死因が局所の穿孔、出血、障害でないものとした。結果は通常分割照射法で60-69Gy 後、低線量率遠隔照射法で14-20Gy 追加した例の御制率が70% (7/10) と比較的良好であった (Table 11)。

本法後2-3箇月において5例に手術を施行した。3例は癌残存、1例は再発疑い、1例はイレウスのため、再発なく生存中2例、DICにて死亡1例、時期を失したため死亡2例で、縫合不全等の合併症はみられなかった。

考 察

低線量率照射は OER が低い点¹⁾⁻³⁾、照射中に reoxygenation が起こる点⁵⁾⁻⁶⁾、cell cycle 上有利な点⁷⁾で難治性癌の治療に有効とされ、密封小線源を用いて頭頸部癌、子宮頸癌等の治療に利用されてきた。密封小線源の治療成績は優れているが、次の欠点を有している。すなわち線量分布が不均一で再現性に乏しく、術者によって治療成績に差が生ずる可能性がある。深部腫瘍あるいは大きな腫瘍には利用できない。また患者の苦痛が大きく、術者、看護婦の受ける被曝が大ききといった欠点である。一方、遠隔照射装置を用いた低線量率照射は (1) 照射野内の線量分布が比較的均一で、低線量率照射の客観的評価判定が可能。(2) 深部あるいは大きな腫瘍に利用可能。(3) 患者の苦痛が少なく、また術者の被曝がない、等の利点を有している。低線量率遠隔照射が普及しない理由は、低線量率照射の評価が臨床的に確立していないこと、またひとりの患者に照射装置が占有されてしまうことにあると考えられる。

私共は、照射装置占有問題の緩和と、通常分割照射後に残存する腫瘍は hypoxic 状態にあるものが多く、また既に障害を受けている正常組織の障害軽減⁸⁾⁹⁾には低線量率照射の追加が合理的と考え、boost therapy として低線量率遠隔照射法を試みた。

対象とした62例はいずれも通常照射法で制御困難な、高度進行癌ないし難治性癌であった。通常照射法は1日1.5ないし2Gy としたが、1日1.5Gy の長期遷延照射¹⁰⁾は障害軽減のため腹部照射および穿孔した食道癌に施行した。低線量率遠隔照射の線量率は Pierquin の方法に従い¹¹⁾、1Gy/hour

とした。

生物学的基礎データから予想される結果と本法の治療結果との相違は次の2点に要約される。すなわち晩期障害が比較的多く、重篤なこと、また局所効果が予想以上に高いことである。

低線量率遠隔照射による早期障害は、Logieら⁸⁾、Fuら⁹⁾の基礎データが示すごとく、患者の全身状態、照射野、1日線量の大きさにかかわらず軽微であった。しかし晩期障害は重篤で2例が小腸障害のため死亡した。穿孔、出血死も過線量が原因と考えると9例に重篤な障害を認めたことになる。低線量率照射は骨髄を除いて、正常組織の障害を減ずるとの報告が多いので⁸⁾⁹⁾¹²⁾、重篤な晩期障害の原因は通常分割照射の線量が多いことによるとも考えられる。しかし進行頭頸部癌34例に低線量率遠隔照射(0.9—1.3Gy/hr)単独療法を行なったPierquin¹³⁾の報告をみても、総線量70Gyで、41%に晩期局所壊死を認め、うち5例が障害死している。またKuipers¹⁴⁾も婦人科系腫瘍に対する低線量率遠隔照射単独療法で高率、重篤な合併症を報告している。従って本法における晩期障害もboost therapyとして用いた低線量率遠隔照射が大いに関与していると考えた方がよいと思われる。障害死した2例の剖検結果ではいずれも照射野内に高度の線維化がみられた。低線量率遠隔照射は線維化を促進し、血行障害が加わることにより重篤な晩期障害を発生させている可能性がある。

線量率低下とともに抗腫瘍効果は低下すると考えられたが⁵⁾⁶⁾⁹⁾¹²⁾、臨床における低線量率照射の局所効果は良好であった¹⁴⁾¹⁵⁾。本法においても低線量率照射を加えることにより36%の症例に残存腫瘍の縮小を認め、最終的には42%の局所制御が可能であった。

障害を考慮するとむしろ過線量に注意する必要があるように思う。また線量率も1Gy/hrよりさらに下げた方がよいのかも知れない。

生存率をみると癌腫では食道癌、脳腫瘍の予後が比較的良好であった。食道癌で長期生存の1例は既に報告したが⁴⁾、通常分割照射中に右気管支に穿孔、本法後に穿孔閉鎖し、その後の手術で癌

細胞消失を確認した症例で30箇月現在再発の徴候なく健在である。

既に十分な放射線治療を受けその後局所に再発した例の治療には難渋することが多いので、低線量率遠隔照射の効果を期待したが、望んだ結果は得られなかった。

死因をみると癌死が63%におよんだ。大半が転移を有しており、生存率向上の限界と考えられる。障害死の2例、他病死の3例は局所、転移とも制御されていた。本法後の手術療法の合併症は比較的少ないので外科療法を含めた積極的な救済処置を考えるべきであったと思う。

新鮮食道癌においては、boost therapyとしての低線量率遠隔照射法(1Gy/hr, 7Gy/day)は通常分割法で60—69Gy後に低線量率遠隔照射法で14—20Gy追加する方法が比較的良好で、障害を考慮すると総線量は80Gy未満とすべきと考えられる。

まとめ

難治性進行癌62例を対象に、boost therapyとしての低線量率遠隔照射法(1Gy/hr, 7Gy/day)を試みた。早期障害を5例に認めたが、軽度であった。晩期障害が2例にみられ、いずれも重篤で障害死した。局所制御率は42%と比較的良好で、とくに食道癌、膵癌、大腸癌が良好であった。1生率は食道癌43%、脳腫瘍57%で、その他の癌腫は8%と不良であった。死因は癌死が多く63%におよんだ。本法の新鮮食道癌に対する至適線量配分は通常分割照射法で60—69Gy後低線量率遠隔照射法で14—20Gy追加する方法で、総線量は80Gy未満としたほうがよい。

文 献

- 1) Hall, E.J., Bedford, J.S. and Oliver, R.: Extreme hypoxia; its effect on the survival of mammalian cells irradiated at high and low dose-rates. *Br. J. Radiol.*, 39: 302—307, 1966
- 2) Nias, A.H.W., Howard, A., Greene, D. and Major, D.: The response of chinese hamster (ovary) cells to protracted irradiation from ²⁵²Cf and ⁶⁰Co. *B. J. Radiol.*, 46: 991—995, 1973.
- 3) Palcic, B. and Skarsgard, L.D.: Reduced oxygen enhancement ratio at low doses of ionizing radiation. *Radiation Research*, 100: 328—339,

- 1984
- 4) 山田章吾, 小山周樹, 高井良尋, 笹内清司, 星野文彦, 菊池 章, 浅川 洋: 食道癌気管支穿孔例に対する放射線療法への検討. 癌の臨床, 30: 1337—1343, 1984
 - 5) Kal, H.B. and Barendsen, G.W.: Effects of continuous irradiation at low dose-rates on a rat rhabdomyosarcoma. Br. J. Radiol., 45: 279—283, 1972
 - 6) Hill, R.P. and Bush, R.S.: The effect of continuous or fractionated irradiation on a murine sarcoma. Br. J. Radiol., 46: 167—174, 1973
 - 7) Michell, J.B., Bedford, J.S. and Bailey, S.M.: Dose-rate effects on the cell cycle and survival of S3 HeLa and V79 cells. Radiation Research, 79: 520—536, 1979
 - 8) Logie, L.C., Harris, M.D., Tatsch, R.E. and Hooser, E.N.V.: An analysis of the LD50(30) as related to radiation intensity. Radiation Research, 12: 349—356, 1960
 - 9) Fu, K.K., Phillips, T.L., Kane, L.J. and Smith, V.: Tumor and normal tissue responses to irradiation in vivo; variation with decreasing dose rate. Radiology, 114: 709—716, 1975
 - 10) Fletcher, G.H. and Montague, E.D.: Radical irradiation of advanced breast cancer. Am. J. Roentgenol., 93: 573—584, 1965
 - 11) Pierquin, B.: L'effet différentiel de l'irradiation continue (ou semicontinue) a faible débit des carcinomes épidermoïdes. J. Radiol. d'Electrologie, 51: 533—536, 1970
 - 12) Tubiana, M. and Boisserie, G.: Response of bone marrow and tumor cells to acute and protracted irradiation. Am. J. Roentgenol., 131: 1107, 1978
 - 13) Pierquin, B.M., Mueller, W.K. and Baillet, F.: Low dose rate irradiation of advanced head and neck cancers: Present status. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 4: 565—572, 1978
 - 14) Kuipers, T.J.: Clinical experience with low dose rate therapy at the Rotterdam Radiotherapy Institute. Am. J. Roentgenol., 131: 1110, 1978
 - 15) Pierquin, B., Calitchi, E., Mazon, J.J., Bourgeois, J.P. and Leung, S.: A comparison between low dose rate radiotherapy and conventionally fractionated irradiation in moderately extensive cancers of the oropharynx. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 11: 431—439, 1985