OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	悪性神経膠腫に対するAccelerated Hyperfractionationの治療効果
Author(s)	菅原, 正; 仲澤, 聖則; 水谷, 好秀 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1994, 54(4), p. 278-285
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20302
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

悪性神経膠腫に対するAccelerated Hyperfractionationの治療効果

菅原　正　仲澤　聖則　水谷　好秀　兵頭　秀樹

自治医科大学放射線科

Accelerated Hyperfractionation in the Treatment of Malignant Glioma

Tadashi Sugawara, Masanori Nakazawa, Yoshihide Mizutani and Hideki Hyodoh

A retrospective evaluation was performed to determine whether accelerated hyperfractionation (AHF) improves the survival rate of patients with malignant gliomas. One hundred and seven patients with malignant gliomas, including glioblastoma multiforme, who had received radical radiotherapy were evaluated. Of the patients, 36 were treated by conventional fractionation (CF), and 71 by AHF. The treatment results of the two regimens were compared with regard to survival rate after therapy. Treatment by AHF was conducted at 10-15 F/W (1.5 Gy/F) ; the mean total dose was 61 Gy over an average of 27 days. Treatment by CF was conducted at 5 F/week (1.8-2 Gy/F) ; the mean total dose was 59 Gy over 51 days. Multivariate analysis using Cox's proportional hazard model revealed that AHF significantly increased survival rate. Besides pointing to the selection of the AHF method as a treatment regimen, multivariate analysis showed the following factors to be indicators of faborable prognosis: a histopathological diagnosis other than glioblastoma multiforme, age below 40 years, and supratentorial location of the tumor.

Research Code No. : *602*

Key words : *Malignant glioma, Glioblastoma multiforme, Accelerated hyperfractionation, Prognostic factor.*

Received Jun. 22, 1993 ; accepted Jul. 28, 1993

Department of Radiology, Jichi Medical School

はじめに

多形性膠芽腫（Glioblastoma multiforme, GBM）を含む悪性神経膠腫の生存率は低く，治療法の改善が求められてきた．しかし，これら疾患の治療抵抗性のため多くの試みは結実しなかった．近年検討されている方法にhyperfractionation（HF）法とaccelerated hyperfractionation（AHF）法がある．これらの治療成績はconventional fractionation（CF）法と比較してほとんど変わらないものから[1-3]，むしろ低率なもの[4]，あるいは改善が認められるもの[5)-10]までであり，一定の評価を下し難い状況である．その一因として，これらの分割法の照射条件がsuboptimalである可能性があり，今後の十分な検討が必要である．

この報告では，われわれがこれまで悪性膠腫に対して行ってきたAHF法による治療成績を従来のCF法によるそれと比較した．また，これらの疾患の治療の最適化に繋がるような放射線治療条件についても検討した．

方法と対象

1975年7月から1992年2月までの期間に，自治医大放射線科において根治的放射線治療を受けた107名の患者を対象としてCF法とAHF法の生存率のretrospectiveな比較を行った．分割法別の患者特性をTable 1に示す．107名のうち41名はGBM，49名はastrocytoma grade 3（ASTG 3）と診断された．生検が行われず臨床的にmalignant glioma（clinically malignant glioma：CMG）と診断された17名が含まれて

Table 1 Patients characteristics by fractionation regimen

Covariate	Level	CF N＝36		AHF N＝71	
Histology	Glioblastoma	11	(31)	30	(42)
	Astrocytoma Grade 3	15	(42)	34	(48)
	Glioma-clinically malignant	10	(28)	7	(10)
Sex	Male	17	(47)	41	(58)
	Female	19	(53)	30	(42)
Age	3—20 years	8	(22)	8	(11)
	21—40	7	(19)	19	(27)
	41—60	13	(36)	17	(24)
	61—78	8	(22)	27	(38)
KPS	90—100%	8	(22)	30	(42)
	60—80	23	(64)	28	(39)
	≦50	5	(14)	13	(18)

Numbers in parentheses indicate percent. CF＝Conventional fractionation, AHF＝Accerelated hyperfractionation

いる．CF法ではCMGが比較的多く，AHF法ではGBMが多い．腫瘍部位はテント上92名，テント下15名である．年齢は3歳から78歳まで分布し，平均±SEは45.2±2.0歳である．両群で年齢・性別の分布に有意差はない．Karnofskyによるperformance status（KPS）の平均値は72.9±1.71％である．KPSはCF法では平均67.2±3.1％であった．AHF法では75.8±2.0％で有意に前者より高かった．

治療法の特徴をTable 2に示す．照射前に腫瘍摘出手術が行われなかったものは36名（34％）である．CF法では腫瘍摘出手術が行われなかった症例が多かった．抗癌剤との併用は79例（74％）に用いられ，ACNU＋VCRを用いた症例が多かった．その他としてInterferonを併用した症例が6例ある．両群で化療施行についての有意差はない．

放射線治療は10 MVX線を用いて行った．実際に用いられた照射パラメータをTable 2に示す．多くの場合は左右対向2門照射で比較的広範に照射し，約45 Gyに達した時点で照射野を縮小した．照射法として，他に前後対向2門やWedge直交2門などが用いられた．線量は対向2門の場合は，線錐中心線上の頭蓋部中央で，Wedge直交2門では線錐交点で決定された．線量の不均等を補正するために，種々の角度のwedgeやdouble wedgeが用いられた．照射開始時の照射野の平均はCF法で101 cm^2，AHF法で134 cm^2と後者が有意に大きかった．全脳照射が行われた症例はCF法4名，AHF法9名といずれの群でも少なかった．両群の縮小後の照射野のサイズに差はなかった．

線量分割法は，CF法では5 F/Wが大部分であるが，6 F/W（2名）を含む．AHF法では大部分は10 F/Wであったが，7-9 F/W，13-15 F/Wで照射したものも少数含んでいる．総線量は51 Gyから68 Gyの間に分布し，CF群で有意に少なかった．分割線量はCF法で150 cGyから240 cGyが用いられ，AHF法で110 cGyから160 cGyが用いられた．照射日数は，CF法で42-85日，AHF法で17-45日と後者で極めて短い．Equivalent doseとしては，通常分割から超多分割照射まで広く計算可能なExtrapolated response dose（ERD）をDaleの方法[11]で求めた．

これらの患者のフォローアップ期間中央値は，5.4年である．

照射終了日を起算日とした患者の生存率曲線をKaplan-Meyer法[12]によって求めた．生存率の有意差はlog-rank test[13]により検定した．生存率に影響を及ぼす因子の単変量および多変量解析にはtime-independent variableに適用されるCoxの比例ハザードモデルを用いた[14]．

Table 2 Treatment characteristics

Covariate	Level	CF N=36	AHF N=71
Surgery	None/biopsy/shunt	19 (53)	17 (24)
	Resection<50%	12 (33)	36 (51)
	Resection≧50%	5 (14)	18 (25)
Chemotherapy	None	4 (11)	11 (16)
	ACNU+VCR	24 (67)	42 (59)
	CDDP+ACNU+VBL	3 (8)	10 (14)
	Others	3 (8)	4 (6)
	Unknown	5 (14)	5 (7)
Fractions/week	5—6	36 (100)	0
	7—9	0	2 (3)
	10—12	0	47 (66)
	13—15	0	22 (31)
Total dose (Gy)	Average±SE	58.5±0.98	61.0±0.24
	51—54.9	11 (31)	1 (1)
	55—59.9	6 (17)	8 (11)
	60—49.9	15 (42)	60 (85)
	65—68	4 (11)	2 (3)
Fraction dose (cGy)	Average±SE	185.9±4.61	144.1±1.71
	100—149	0	31 (44)
	150—174	11 (31)	40 (56)
	175—199	16 (44)	0
	200—240	9 (25)	0
OAT (days)	Average±SE	50.9±1.51	26.9±0.59
	15—29	0	58 (82)
	30—39	0	11 (15)
	40—49	20 (56)	2 (3)
	50—85	16 (44)	0
Initial field size	Average±SE	100.6±7.50	133.8±6.80
(cm^2)	49—99	21 (58)	20 (28)
	100—139	9 (25)	22 (31)
	140—350	6 (17)	29 (41)
Field size (cm^2)	Average±SE	74.3±3.48	73.5±2.66
after cone down	36—59	9 (25)	21 (30)
	60—99	22 (61)	44 (62)
	100—132	5 (14)	6 (8)

Numbers in parentheses indicate percent

結　果

(1) 組織診と分割法による生存率

照射後1年，3年，5年生存率は，GBM群46%，13%，0%，ASTG 3群62%，22%，22%とGBM群が低い．CMG群は50%，19%，13%と前二者の中間の値を示し，GBM群とASTG 3+CMG群の間に有意差があった（Fig. 1）．

AHF法とCF法による生存率は，照射後3年で22.3%と11.7%，5年で17.9%と7.8%とAHF法が有意に良好であった（Fig. 2）．また，AHF法はGBM群あるいはASTG 3+CMG群のいずれにおいてもCF法より有意に良好な生存率を示した．

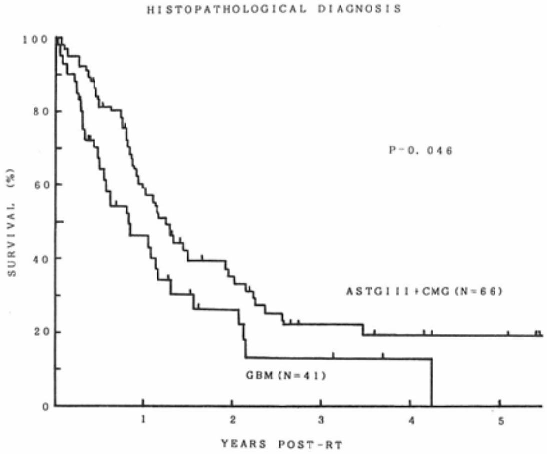

Fig. 1 Survival by histopathological diagnosis

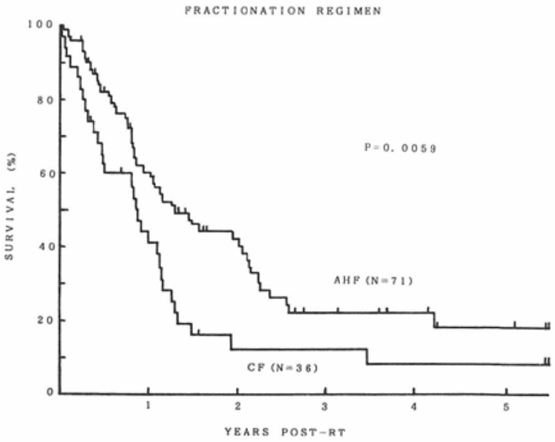

Fig. 2 Survival by fractionation regimen

(2) 単変量解析

単変量解析による，患者因子と治療因子の生存率との関連性をTable 3に示す．病理組織診，年齢，KPSが予後と有意な関連を示す患者因子であった．腫瘍部位はボーダーライン有意であった．手術による摘出量・抗癌剤の使用は有意な因子ではなかった．放射線治療パラメータのうち，分割方法（良好なレベル：AHF施行，以下同様），分割線量（小線量），照射期間（短期間），分割回数（多数），週間分割数（多数），分割間の間隔時間（短時間）は予後に有意な影響を及ぼす因子であった．

Table 3 Patient and treatment factors (univariate analysis)

Covariate	Level (faborable/worse)	P
KPS	D : ≧90%/<90%	0.0064
KPS (%)	C : high/low	0.015
Age (years)	D : ≦40/>40	0.012
Histology	D : Astro. G 3+CMG/GBM	0.048
Tumor site	D : Supra-/Infratentorial	0.078
Complaint duration (mos)	C : short/long	0.259
Tumor resection	D : ≧50%/<50%	0.254
Chemotherapy	D : Yes/No	0.432
Interfraction interval (hrs)	C : short/long	0.0053
Fractionation regimen	D : AHF/CF	0.0069
Over-all time (days)	C : short/long	0.0073
Dose/fraction (cGy)	C : low/high	0.011
Fraction number/week	C : large/small	0.017
Fraction Number	C : large/small	0.028
Treatment gap (days)	C : short/long	0.068
Total dose (Gy)	C : high/low	0.325
ERD (α/β=10, μ=1.39 h^{-1})	C : high/low	0.747
ERD (α/β=2.5, μ=0.46 h^{-1})	C : high/low	0.437
Initial FS (cm^2)	C : small/large	0.308
FS (cm^2) after cone-down	C : large/small	0.402

KPS : Karnofsky performance score, D : Dichotomous variable,
C : Continuouse variable, CMG : Clinically malignant glioma,
GBM : Glioblastoma multiforme, FS : Field size

Table 4 Significant patient and treatment factors correlating with survival (multivariate analysis)

Covariate (Level: faborable/worse)	Relative risk	P
Fractionation regimen (AHF/CF)	1 : 2.18	0.0016
Histology (Astro G 3+CMG/GBM)	1 : 2.23	0.0028
Age (≦40/>40 years)	1 : 2.03	0.004
Tumor site (Supra-/Infratentorial)	1 : 2.39	0.009

総線量およびERD ($\alpha/\beta=10$ $\mu=1.39\,h^{-1}$, $\alpha/\beta=2.5$ $\mu=0.46\,h^{-1}$ を想定した場合) は予後と有意な相関を示さなかった．また，初めの照射野サイズ，縮小後の照射野サイズ，全脳照射か否かなども有意な因子でなかった．

(3) 多変量解析

単変量解析で $p<0.1$ を示した因子による多変量解析の結果をTable 4に示す．分割方法(AHF施行)，病理組織診 (ASTG 3+CMG)，年齢 (≦40歳)，腫瘍部位 (テント上) の4因子が患者の生存に有意な影響を与えることが認められた．これらの4因子のうち，AHFの選択が予後に最も強く影響を及ぼし，AHFを施行した患者の予後はCF法と比較して有意に良好であることが示された．因子間の交互作用の検討により分割方法は独立した予後因子であることが認められた．予後因子の組合せにより予測される最良と最悪の生存曲線をFig. 3に示す．

(4) AHF法の照射因子の検討

AHF法71例について，予後と相関する治療パラメータについて検討したが，Table 5に示すごとく有意なものはなかった．分割間隔時間は照射後2年までは4時間超が以下より生存率は低い (P =0.025) が，2年以上では差はなかった (Fig. 4)．

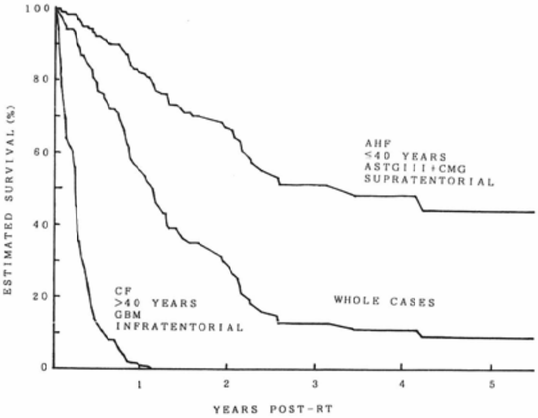

Fig. 3 Survival by interfraction interval among the patients irradiated with accelerated hyperfractionation (AHF)

Table 5 Significance of radiotherapeutic factors correlating with survival among the patients treated with accelerated hyperfractionation (univariate analysis)

Covariate	Level (faborable/worse)	Relative risk	P
Fraction number/week	12—15/7—11	1 : 1.16	0.659
Dose/fraction	110—145/146—160 cGy	1 : 1.09	0.773
Total dose	60—67/55—59.9 Gy	1 : 1.24	0.630
Over-all time	17—26.9/27—45 day	1 : 1.16	0.603
Interval hours	2.5—3.9/4—6 hrs	1 : 1.18	0.593
Fraction number	42—56/34—41.9	1 : 1.43	0.263
Irradiation gap	0—2/3—24 days	1 : 1.11	0.763
ERD_{10}	70—77/61—69.9 Gy	1 : 1.26	0.433
$ERD_{2.5}$	88—106.9/107—140 Gy	1 : 1.06	0.853

ERD_{10} was calculated estimating $\alpha/\beta=10$ and $\mu=1.39\,h^{-1}$, and $ERD_{2.5}$, $\alpha/\beta=2.5$ and $\mu=0.46\,h^{-1}$.

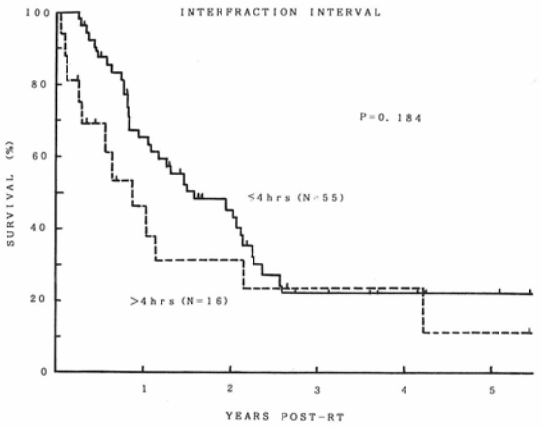

Fig. 4 Estimated survival by categories of covariates: Marked difference in survival is noted between the patients with all 4 favorable covariates, which were statistically significant by multivariate analysis, and the patients with all unfavorable covariates.

考　察

この報告ではGBMを含む悪性膠腫患者について予後因子を明らかにし，それらを補正してAHF法の生存率に及ぼす影響をCF法と比較した．治療成績を比較する場合には，randomized prospective studyが望ましいが，retrospective studyもそれなりの重要な役割を持っており一概には否定できない．後者の場合は報告の質を高めるために，Cox's multivariate regression analysis[14]，stratified log-rank test[13]などによる予後因子の補正を行って比較することが求められる[15]．本研究はretrospective studyであるが，背景因子をCox's multivariate analysisを用いて補正し，AHF法がCF法に比して有意に悪性膠腫の生存率を向上させることを示した．悪性膠腫の予後因子として，病理組織診断[1),6),7),10),16)]，腫瘍部位[4),10)]，年齢[1)-4),6)-8),16)-18)]，performance status[1),3),4),6),7),16),18)]が主要なものである．われわれの症例でもこれらは有意な因子であり，特に病理組織診断，腫瘍部位，年齢は多変量解析で強く生存率に影響を与えることが認められた．一般に病理組織診断の影響力は大きく，3年および5年生存率はGBMで4～13%，0～5%，その他の悪性膠腫では27～48%，10～40%と差があり[19)-23)]，この点を補正して生存率の比較を行う必要がある．年齢は有意な予後因子である場合が多く，若年者，たとえば40歳以下が良好な予後を示すとするものが多い．高齢者ほど予後が不良となるのは，加齢による血管系を含めた脳間質正常組織の放射線に対する脆弱性の増加と腫瘍細胞の放射線損傷回復能や増殖能が増大するためではないかと考えられるが，明らかではない．

治療に関連した予後因子としては，放射線治療の併用[19)]，Brachytherapyの利用[21)]，手術による摘出の程度[3),5),7),18)]，抗癌剤の併用[24)]がある．後二者については予後と相関しないとの報告もある．本報告でも手術的摘出の程度，抗癌剤の併用の有無，薬剤の種類による生存率の差は見られなかった．有意な放射線治療因子としては総線量[19),25)]と照射範囲[19),25),26)]がある．総線量については，CF法では60-70 Gyの高線量が有利とするものが多いが，50 Gy以上70 Gy以下の範囲では有意差なしとする報告もある[16),27)]．50 Gy以上の照射例からなる本研究では，高い総線量・等価線量（ERD）は予後に有意な影響は与えず，短照射日数などのAHF法の示す特性値が予後に良好な影響を及ぼすことが認められた．

従来のCF法と同程度の照射期間内に比較的低い分割線量を用いて，2 F/D程度の照射頻度で照射するHF法は，正常組織を温存して比較的高い腫瘍線量が照射可能なことから，欧米では悪性膠腫の治療研究に比較的多く取り入れられている．Douglassらは，1 Gy×3 F/D（3-3.5時間間隔），45-60 Gy/4-5 WのHF法が45-50 Gy/22-20 F/4.5 WのCF法と比し，有意に生存率が良好であると報告した[5)]．Nelsonらは，米国Radiation Therapy Oncology Groupが行ったprospective randomized studyにおいて，60 GyのCF法に比べて1.2 Gy/F，2 F/D，72 GyのHF法の良好な生存率を示した[7),23)]．一方，HF法はCF法と同程度の効果しか認められなかったとする報告もある[1),3)]．HF法が有利か否かの判断は今後の課題である．

potential doubling timeが短いとされる点[28),29)], sublethal damage repairあるいはpotentially lethal damage repairが容易に起こると考えられる点[30),31)]が，悪性膠腫の放射線抵抗性の一因をなしていると考えられている．これらの生物学的特性を考慮して，治療効果が高いと考えられるものにCF法より短期間で照射するAHF法がある．Shinらは，89 cGy×3 F/D（3-4時間間隔），61.41 Gy/4.5 Wが58 Gy/30 F/6 Wより生存率が良好であると述べている[8),9)]，Fultonらも同様の報告をしている[6)]．Keimらは，GBMに対して1.6 Gy/F，3 F/D，60 Gy以上のAHF法による生存率を60 Gy/6 WのCF法と比較した．総線量が60 Gyでは両法の生存率に有意差はなかったが，60 Gy超ではAHF法はCF法より生存率が下回っていた．このことは，高線量のAHF法では，正常組織に対する障害的な影響から生存率の低下を招く可能性を示唆している[2)]．

Bignardiらは1.5 Gy / F，2 F / D（4時間間隔），60 Gy/4 WのAHF法と60 Gy/6 WのCF法を比較し，AHF法の生存率が有意に低いことを示した[4)]．彼らはAHF法における低分割線量は，ERDなどの生物学的等価線量を低下させ，治療効果を減じているのではないかと述べている．本報告も類似した照射条件でAHF法を行っているが，AHF法の優位が認められている．Bignardiらと異なる点は分割間隔は70%の症例で3時間と間隔が短いこと，11-15 F/Wを含んでいること，150 cGy以上の分割線量の症例を含んでいることであり，より短期日で照射が完結しているのが特徴である．

HF法，AHF法の照射パラメータのうち，照射間隔について，4.5時間未満が以上より有意に予後が良好なことが示されている[7)]．われわれは4時間超と以下の分割間隔を比較して，治療後2年までは後者の生存率が有意に良好であったが，2年以上では有意差を認めなかった．現段階では間隔時間は3-4時間が適当と考えられる．HF法の総線量については，60-74.4 Gyの総線量が74.5-84 Gyより[7)]，72 Gy以下が72 Gy超より[10)]生存率が良好なことが示されている．AHF法の総線量については，統計的有意差はないが69 Gy以下の総線量が70 Gy以上より予後が良好とする報告がある[17)]．分割線量については，125 cGy/Fより150 cGy/Fが生存率が高いとの報告がある[17)]．これまでの報告とわれわれの経験を併せ考えると，分割線量は1.5 Gy前後，分割間間隔は3-4時間，週間分割回数12-13回，総線量60-65 Gyくらいのところにoptimalな条件があるのではないかと考えられ，あくまでも過重ではなく，しかし軽微過ぎない照射条件が望ましいように思われる．悪性膠腫に対するAHF法あるいはHF法の照射条件は現在のところ未だsuboptimalであると考えられ，最適化が今後の課題である．

文　献

1) Deutch M, Green S, Strike TA, et al : Results of a randomized trial comparing BCNU plus radiotherapy, Streptozotocin plus radiotherapy, BCNU plus hyperfractionated radiotherapy and BCNU following Misonidazole plus radiotherapy in the postoperative treatment of malignant glioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 16 : 1389-1396, 1989
2) Keim H, Potthoff PC, Schmidt K, et al : Survival and quality of life after continuous accelerated radiotherapy of glioblastomas. Radiother Oncol 9 : 21-26, 1987
3) Payne DG, Simpson WJ, Keen C, et al : Malignant astrocytoma : Hyperfractionated and standard radiotherapy with chemotherapy in a randomized prospective clinical trial. Cancer 50 : 2301-2306, 1982
4) Bignardi M, Bertoni F : Radiation treatment with twice a day fractionation in high grade astrocytoma. Acta Oncol 26 : 441-445, 1987
5) Douglass BG, Worth AJ : Superfractionation in glioblastoma multiforme-results of a phase II study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 8 : 1787-1794, 1982
6) Fulton DS, Urtasun RC, Shin KH, et al : Misonidazole combined with hyperfractionation in the management of malignant glioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 10 : 1709-1712, 1984
7) Nelson DF, Curran Jr WJ, Scott C, et al : Hyperfractionated radiation therapy and Bis-Chlorethyl Nitrosourea in the treatment of malignant glioma-possible advantage observed at 72. 0

Gy in 1.2 Gy BID fractions : Report of the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 8302. Int J Radiat Oncol Biol Phys 25 : 193-207, 1992

8) Shin KH, Urtasun RC, Fulton D, et al : Superfractionation radiation therapy in the treatment of malignant astrocytoma. Cancer 52 : 2040-2043, 1983

9) Shin KH, Urtasun RC, Fulton D, et al : Multiple daily fractionated radiation therapy and Misonidazole in the management of malignant astrocytoma. Cancer 56 : 758-760, 1985

10) Shrieve DC, Wara WM, Edwards MSB, et al : Hyperfractionated radiation therapy for gliomas of the brainstem in children and in adults. Int J Radiat Oncol Biol Phys 24 : 599-610, 1992

11) Dale RG : The application of the linear-quadratic model to fractionated radiotherapy when there is incomplete normal tissue recovery between fractions, and possible implications for treatments involving multiple fractions per day. Brit J Radiol 59 : 919-927, 1986

12) Kaplan EL, Meier P : Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc 53 : 457-481, 1958

13) Peto R, Pike MC, Armitage P, et al : Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II Analysis and examples. Brit J Cancer 35 : 1-39, 1977

14) Cox DR : Regression model and life table. J R Stat Soc B 34 : 187-202, 1972

15) Arriagada R, Auquier A : Difficulties in evaluating nonrandomized studies. Radiother Oncol 15 : 307-312, 1989

16) Miller PJ, Hassanein RS, Shankar Giri PG, et al : Univariate and multivariate statistical analysis of high-grade gliomas : The relationship of radiation dose and other prognostic factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 19 : 275-280, 1992

17) Goffmann TE, Dachowski LJ, Bobo H et al : Long-term follow-up on National Cancer Institute phase I/II study of glioblastoma multiforme treated with Iododeoxyuridine and hyperfractionated irradiation. J Clin Oncol 10 : 264-268, 1992

18) Prados MD, Gutin PH, Phillips TL et al : Highly anaplastic astrocytoma : A review of 357 patients treated between 1977 and 1989. Int J Radiat Oncol Biol Phys 23 : 3-8, 1992

19) Davis LW : Presidential address : Malignant glioma-a nemesis which requires clinical and basic investigation in radiation oncology. Int J Radiat Oncol Biol Phys 16 : 1355-1365, 1989

20) Garden AS, Maor MH, Yung WKA et al : Outcome and patterns of failure following limited-volume irradiation for malignant astrocytomas. Radiother Oncol 20 : 99-110, 1991

21) Gutin PH, Prados MD, Phillips TL, et al : External irradiation followed by an interstitial high activity iodine-125 implant "boost" in the initial treatment of malignant gliomas : NCOG study 6 G-82-2. Int J Radiat Oncol Biol Phys 21 : 601-606, 1991

22) Marcial-Vega VA, Wharam MD, Leibel S, et al : Treatment of Supratentorial high grade gliomas with split course high fractional dose postoperative radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 16 : 1419-1424, 1989

23) Nelson DF, Diener-West M, Weinstein AS, et al : Arandomized comparison of Misonidazole sensitized radiotherapy plus BCNU and radiotherapy plus BCNU for treatment of malignant glioma after surgery ; Final report of an RTOG study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 12 : 1793-1800, 1986

24) Wheeler KT, Kaufman K, Feldstein M : Brain tumor therapy : Prospects for combining BCNU with conventional radiotherapy schedules. Int J Radiat Oncol Biol Phys 7 : 1065-1068, 1981

25) Sheline GE : Radiotherapy for high grade gliomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 18 : 793-803, 1990

26) Halperine EC, Burger PC, Bullard DE : The fallacy of the localized supratentorial malignant glioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 15 : 505-509, 1988

27) Onoyama Y, Abe M, Yabumoto E, et al : Radiation therapy in the treatment of glioblastoma. Am J Roentgenol 126 : 481-492, 1976

28) Hoshino T, Barker M, Wilson CB, et al : Cell kinetics of human gliomas. J Neurosurg 37 : 15-26, 1972

29) Trott K, Kummermehr J et al : What is known about tumor proliferation rates to choose between accerelated fractionation and hyperfractionation ? Radiother Oncol 3 : 1-9, 1985

30) Weichselbaum RR : Radioresistant and repair proficient cells may determine radiocurability in human tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 12 : 637-639, 1986

31) Schwartz J, Rotmensch J, Giovanazzi S, et al : Faster repair of DNA double-strand breaks in radioresistant human tumor cells. Int J Radiat Oncol Biol Phys 15 : 907-912, 1988