



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	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

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 favorable 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

NIPPON ACTA RADIOLOGICA 1994; 54: 278-285

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=Accelerated 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 $72.9 \pm 1.71\%$ である。KPS は CF 法では平均 $67.2 \pm 3.1\%$ であった。AHF 法では $75.8 \pm 2.0\%$ 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つた症例が多かった。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 test¹³⁾ 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 (cm ²)	Average±SE	100.6±7.50	133.8±6.80
	49—99	21 (58)	20 (28)
	100—139	9 (25)	22 (31)
	140—350	6 (17)	29 (41)
Field size (cm ²) after cone down	Average±SE	74.3±3.48	73.5±2.66
	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。

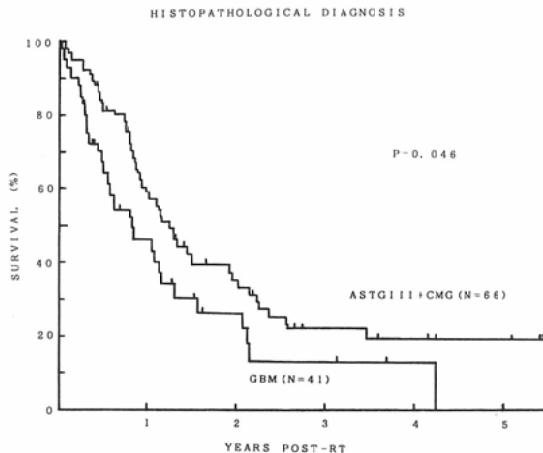


Fig. 1 Survival by histopathological diagnosis

(2) 単变量解析

単变量解析による、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

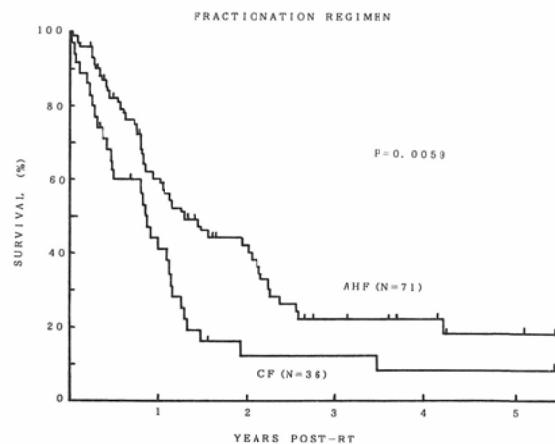


Fig. 2 Survival by fractionation regimen

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 (favorable/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 ($\alpha/\beta=10, \mu=1.39 \text{ h}^{-1}$)	C: high/low	0.747
ERD ($\alpha/\beta=2.5, \mu=0.46 \text{ h}^{-1}$)	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: favorable/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 ($\alpha/\beta = 10 \mu = 1.39 \text{ h}^{-1}$, $\alpha/\beta = 2.5 \mu = 0.46 \text{ h}^{-1}$ 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), 脳腫瘍部位 (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

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

Covariate	Level (favorable/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

ERD₁₀ was calculated estimating $\alpha/\beta = 10$ and $\mu = 1.39 \text{ h}^{-1}$, and ERD_{2.5}, $\alpha/\beta = 2.5$ and $\mu = 0.46 \text{ h}^{-1}$.

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)。

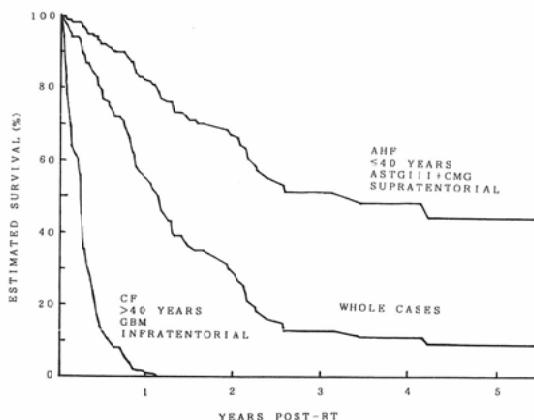


Fig. 3 Survival by interfraction interval among the patients irradiated with accelerated hyperfractionation (AHF)

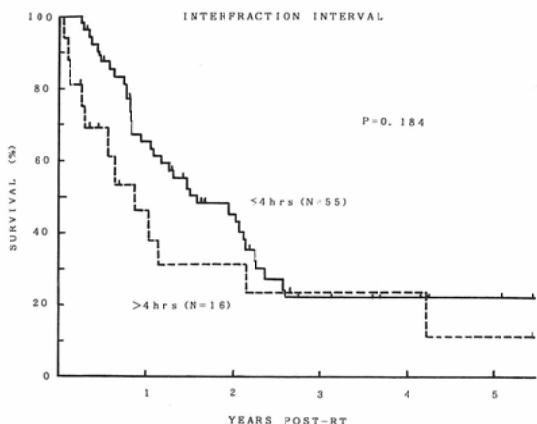


Fig. 4 Estimated survival by categories of covariates: Marked difference in survival is noted between the patients with all 4 favorable covariates, which were statistically significant by multivariate analysis, and the patients with all unfavorable covariates.

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 analysis¹⁴⁾、stratified log-rank test¹³⁾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。Douglas 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つとする報告もある^{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へると、分割線量は 1.5 Gy 前後、分割間隔は 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

- 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
- 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
- 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
- Bignardi M, Bertoni F: Radiation treatment with twice a day fractionation in high grade astrocytoma. Acta Oncol 26: 441-445, 1987
- Douglass BG, Worth AJ: Superfractionation in glioblastoma multiforme-results of a phase II study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 8: 1787-1794, 1982
- 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
- 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 : A randomized 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) Halperin 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 accelerated 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