

原 著

声門癌に対する一日二回照射法の臨床的検討

東京女子医科大学 放射線医学教室（主任：重田帝子教授）

唐 澤 久美子

（受付 平成5年8月20日）

Clinical Investigation of Twice-A-Day Fractionation Radiotherapy for Glottic Cancer

Kumiko KARASAWA

Department of Radiology (Director: Prof. Akiko SHIGETA)
Tokyo Women's Medical College

To improve the local control rate and to minimize the complication rate of radiotherapy of T2 glottic cancer, we conducted a prospective trial of twice-a-day fractionation radiation therapy (TDFR) and compared the results with those among patients with the stage same of cancer in a historical radiation method group. Forty-two cases of T2 glottic cancer were treated with TDFR between 1986 and 1992. Radiotherapy consisted of a fractionated dose of 1.5 Gy, twice a day, 10 times a week and a total dose of 66—72 Gy in 5 to 8 weeks. We also evaluated the acute and late normal tissue reactions (NTR) of TDFR and conventional radiotherapy with which patients with T1 glottic cancer were treated during the same period. There was no significant difference in NTR between the two groups. Recurrence and survival rates were compared between patients with T2 glottic cancer in the TDFR group and the historical group in same cancer stage. The 5-year local control rate was 75.6% in the TDFR group and 73.2% in the control group. Moreover, there were no significant differences in local control or survival rates. These data suggest that TDFR is useful not only in terms of acute and late toxicity but survival as well. Prospective randomized trials are recommended for a multicentric study.

結 言

放射線治療の効果を規定する因子の1つに時間的線量配分がある。従来より1日1回1.8Gyから2Gyで、週5回照射という照射法が定着し用いられてきた。その後、線量配分に関する研究が進み、生物学的効果と通常分割方法のデータから得られた nominal standard dose (NSD) や time dose fractionation (TDF) の数式モデルが、耐容線量や腫瘍治癒線量の評価に用いられてきた¹⁾。しかし、これらは必ずしも正常組織の特に晩発の障害を予測しえないという報告がされるようになり、1982年に LQ モデル (linear quadratic model) が提唱された²⁾。LQ モデルに従えば、1日に複数回の放射線治療を行ういわゆる多分割照射法を行うことにより、正常組織の晩期の耐容線量を増やす

ことができ、その増加分の線量を腫瘍に与えられるため、腫瘍制御率の向上が期待されることになる。多分割照射法は、臨床的には1980年代より取り入れられ始め、その後良好な成績がいくつか報告^{3)~15)}されてから、積極的に取り入れられるようになって来た。

喉頭癌は、機能・形態を保存する放射線療法の良い適応であり、特に早期声門癌の治療の第一選択であることは、衆目の認めるところである。放射線療法による声門癌の局所制御率は、T1では90%程度であるのに対しT2では70%程度と満足できるものではない^{16)~33)}。そこで、今回著者らは、正常組織の障害を可能な限り減少させ、腫瘍の局所制御を高める目的で、声門癌 T2症例に対し、1日2回の多分割照射法を用いた放射線治療を行

い、従来の照射法と比較検討した。

対象および方法

1986年4月から1992年12月までに当科に登録された声門癌 T2N0M0症例(扁平上皮癌)42例を対象として1日2回照射法を施行した。UICCのTNM分類にはTの亜分類はないが、一般的に声帯の可動性による亜分類が行われており、予後をよく反映すると言われている。それによると、声帯の可動性が正常なT2aが32例、声帯の可動性が制限されているT2bが10例であった。照射線量は、1回1.5Gy、1日3Gyで、朝・夕の照射間隔は6時間以上とし、週10回法で週間線量15Gy、総線量は初期には66Gy、1988年以降は原則として72Gyを5～6週で照射した。治療装置は、⁶⁰Coγ線を用い、照射野は声門に限局させ(平均6×7cm)、楔フィルターを用いた左右対向2門照射にて治療した。図1に代表的な症例の線量分布図を示す。当初は途中休止期間を置かないことを原則としたが、実情と合わないため、1989年よりは、急性反応軽減のため、36Gyにて7日間休止することを原則とした。粘膜反応はC.C. Wangのスコア⁷⁾を改変し照射中および直後の早期、照射後1カ月晚期とも定量的に評価した(表1)。

対照群としては、正常組織の反応と一次効果については1日2回照射法施行と同時期の1986年4月以降1992年12月までに通常の1日1回照射法で治療した声門癌 T1N0M0症例(扁平上皮癌)51例

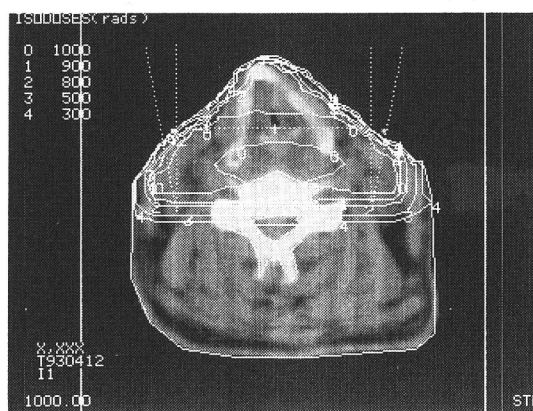


図1 声門癌 T2症例の代表的な線量分布図
No1の線の内部が治療域(90%領域)である。

表1 粘膜反応のスコア

早期粘膜反応 Early mucosal reaction
0 : None
1 : Slight erythema (red edema)
2 : Pronounced erythema (brisk edema)
3 : Spotted mucositis (studded)
4 : Confluent mucositis (patch 5mm)
晚期粘膜反応 Late mucosal reaction
0 : None
1 : Dryness
2 : Slight teleangiectasia and severe dryness
3 : Severe teleangiectasia and contact bleeding
4 : Ulcer and/or necrosis

放射線療法施行中および直後の早期粘膜反応、放射線療法終了後1カ月以降の晚期粘膜反応ともにC.C.Wangのスコアをもとに作成した。

(T1a: 35例, T1b: 16例)を用い、遠隔成績については1966年1月から1992年12月までに通常の1日1回照射法で治療した声門癌 T2N0M0症例(扁平上皮癌)55例(T2a: 38例, T2b: 17例)を用いた。正常組織の反応と一次効果の対照群として通常法で治療したT2症例でなく、1日2回照射法施行と同時期に治療したT1症例を用いたのは、過去に治療した例においては粘膜反応をスコア化していなかったこと、また同時期に同一人物がスコアをとることが比較対照に、より望ましいと考えられたこと、一次効果についても過去においては腫瘍消失時期の明確な記載がない例があることからである。

対照群は、両群とも1回1.8~2.0Gy、週5回法で週10Gyの通常の照射法で、原則として総線量60~66Gy程度の根治線量を6~7週で治療した症例であり、治療装置および照射法は両群とも1日2回照射法群と同様で、照射野においても3群間に差はなかった。

腫瘍の一次効果については、前述したように1日2回照射法群(T2)と同時期に通常の照射法で治療したT1との比較を、腫瘍が部分消失(partial response=PR)および完全消失(complete response=CR)を示した線量、治療日数で求めた。

遠隔成績については、1日2回照射法群(T2)と通常の照射法で治療したT2につき、再発部位

表2 早期声門癌患者の背景因子 (1966~1992)

	1日2回法 T2 (1986~1992)	通常法 T2 (1966~1992)	通常法 T1 (1986~1992)
患者数	42	55	51
年齢 (平均)	47-82(63.9)	38-86(60.2)	43-87(63.0)
性 (男:女)	42:0	53:2	48:3
T-進行期			
T1a	-	-	35
T1b	-	-	16
T2a	32	38	-
T2b	10	17	-
組織学的分化度			
高分化型	31	17	25
中等度分化型	5	9	3
低分化型	3	1	1
分類不能	3	28	22
放射線治療			
照射野の大きさ (cm)	5×6~7×7	5×5~7×7	5.5×6~7×7
1回線量 (Gy/日)	1.5×2	1.8~2	2
分割回数	44~48(46.8)	30~40(34)	30~33(31.3)
総線量 (Gy)	66~72(69.8)	55.2~72.2(65.2)	60~66(62.5)
全治療期間 (日)	38~58(43.6)	43~69(51.3)	42~63(48.9)
Sprit course*	41/42	8/55	17/51
休止期間 (日)	2~11(10.2)	5~12(8.3)	4~17(7.9)

*Split course: 照射休止期間を設けた照射法.

と時期, および粗再発症(再発例/全例), Kaplan-Meier 法による累積局所制御率, 救済手術を含めた累積局所制御率, 累積喉頭保存率, 累積総生存率, 累積原病生存率を求めた. 有意差の検定には, χ^2 検定を用いた.

結 果

1986年4月から, 1992年12月までに1日2回法で治療された声門癌 T2症例は42例で, 年齢は, 47歳から82歳, 平均63.9歳で, 全例男性であった. Tの亜分類は, 声帯の可動性が正常な T2a が32例, 声帯の可動性が制限されている T2b が10例であった. 組織学的分化度は, 高分化型31例, 中等度分化型5例, 低分化型3例, 分類不能3例であった. 照射野の大きさは5×6から7×7cmまでで, 平均面積は, 44.8cm²であった. 1989年以降では, 急性反応軽減のため, 1日2回照射群では36Gyにて7日間休止することを原則としたが, 照射休止例は41例(98%)で休止期間は2~11日, 平均は10.2日であった. 全治療期間は, 38~53日, 平均43.6日であった. 総線量は66Gy以上70Gy未満15例, 70Gy以上72Gy以下27例で, 平均69.8Gyで

表3 腫瘍の一次効果

放射線治療により PR および CR となった時期 (日)		
	PR	CR
1日2回法 T2	24±9.3	40±7.5
通常法 T1	19±9.0	33±10.9
放射線治療により PR および CR となった線量 (Gy)		
	PR	CR
1日2回法 T2	41±11.9	63±9.4
通常法 T1	25±11.3	43±13.9

T2の1日2回照射群と同時期に通常法にて照射したT1につき腫瘍が部分消失(PR)した日数, 線量, 完全消失(CR)した日数, 線量を比較した.

あった(表2). PRを得た時点の線量は41±11.9 Gy, 治療日数は24±9.3日であり, CRを得た時点の線量は63±9.4Gy, 治療日数は40±7.5日であった. 照射終了時全例がCRとなった(表3).

遠隔成績の対照群とした声門癌 T2症例は, 1966年1月から1992年12月までに治療された55例で, それらは1966年1月から1986年3月までに治療された全例39例と1986年4月から1989年3月ま

での期間で精神科的合併症のため1日2回法を行えなかった1例, 1989年4月以降は喉頭癌1日2回法の多施設間共同研究として無作為比較対照研究を行ったため1日1回法群となった15例であった。年齢は, 38歳から87歳, 平均60.2歳, 男性53例, 女性2例であった。Tの亜分類は, 声帯の可動性が正常なT2aが38例, 声帯の可動性が制限されているT2bが17例であった。組織学的分化度は, 高分化型17例, 中等度分化型9例, 低分化型1例, 分類不能28例であった。照射野の広さは5×

5から7×7cmで, 平均面積は, 39.1cm²であった。全治療期間は, 43~69日, 平均51.3日であった。総線量は55.2~72.2Gyで, 平均65.2Gyであった(表2)。全例が照射終了時CRとなった。

また, 正常粘膜反応と一次効果の比較のため, 1日2回照射法施行と同時期の1986年4月以降1992年12月までに通常の照射法で治療した声門癌T1症例は51例で, 年齢は, 43歳から87歳, 平均64.9歳, 男性48例, 女性3例であった。Tの亜分類は, 病変が一側声帯に局限するT1aが35例, 両側声帯

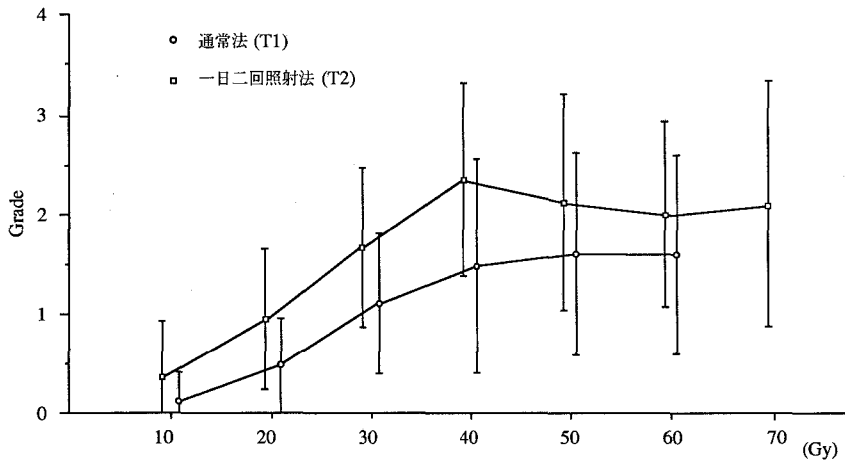


図2 急性粘膜反応の照射線量による推移
T2の1日2回照射群と同時期に通常法にて照射したT1につき比較した。

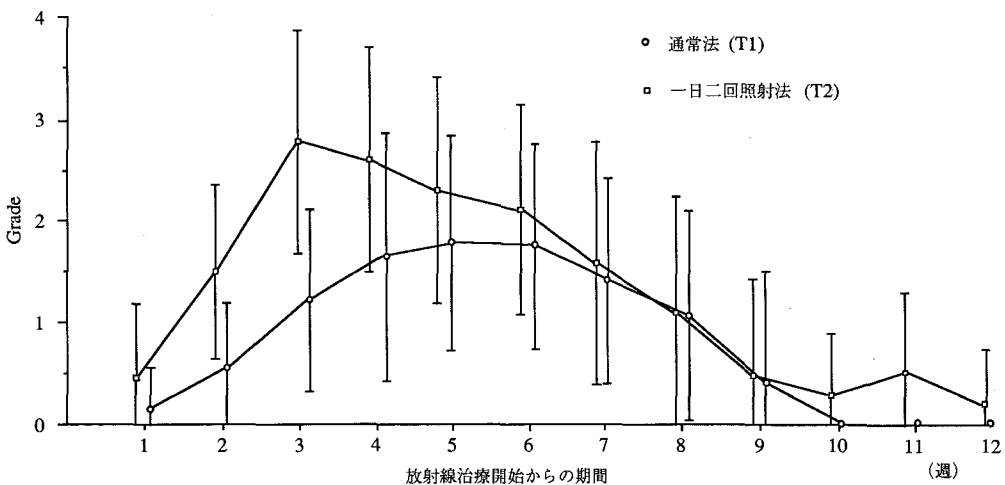


図3 急性粘膜反応の治療日数による推移
T2の1日2回照射群と同時期に通常法にて照射したT1につき比較した。

に及ぶ T1b が16例で、組織学的分化度は、高分化型25例、中等度分化型 3例、低分化型 1例、分類不能22例であった。照射野の広さは 5.5×6 から 7×7 cm で、平均面積は 39.3cm^2 、全治療期間は 42~63日、平均48.9日であった。総線量は60~66 Gy で、平均62.5Gy であった(表2)。PR を得た時点の線量は $26 \pm 11.3\text{Gy}$ 、治療日数は 19 ± 9 日であり、CR を得た時点の線量は $43 \pm 13.9\text{Gy}$ 、治療日数は 33 ± 10.9 日であった。全例終了時CR となった(表3)。

1. 粘膜反応

急性粘膜反応は、1日2回照射群(T2)が同時期に1日1回照射したT1の対照群に比しやや強かったが、有意差はなかった(図2, 3)。すなわち、1日2回照射群の多くがsplit course(照射休止期間を設ける照射法)をとったが、休止あるいは消炎剤投与、ステロイド吸入等により粘膜反応は軽減し、通常の照射法と比較して有意差はなく全例照射を完遂できた。

晩期反応は最長70カ月の観察で、5例に粘膜の乾燥化を認めたのみで重篤な晩期障害は認められず、対照群と比較して有意差はなかった(図4)。

2. 治療成績

T2における再発は、1日2回照射群の6例と通常法の11例に認められた。全例局所再発であり、

頸部リンパ節転移、遠隔転移を認めた症例はなかった。再発時期は、1年以内6例、1年以上2年以内6例、2年以上5年以内5例で、5年以上で再発した例はなかった(表4)。再発例のうち、喉頭摘出術を受けたものは、1日2回照射群(T2)4例と通常法(T2)6例で、喉頭部分切除術を受けたものは、通常法(T2)の2例、レーザー手術が行われたものは、通常法(T2)の1例であった。1日2回照射群(T2)の2例と通常法(T2)の2例は、患者の治療拒否により再発に対する治療が行われなかった。再発に対し治療が行われた症例は、全例が救済されている。粗再発率(再発例/全例)は、1日2回照射群(T2):14.3%、対照群(T2):20.0%であった。5年累積局所制御率は1日2回照射群(T2):75.5%、対照群(T2):77.1%で(図5)、Tの亜分類別では、1日2回照

表4 再発時期および再発率

時期	1日2回法 T2	通常法 T2	合計	率(%)
1年以内	1	5	6	(35.3%)
1~2年	2	4	6	(35.3%)
2~5年	3	2	5	(29.4%)
5年以上	0	0	0	(0%)
合計	6	11	17	(100%)
率(%)	14.3	20.0	17.5	

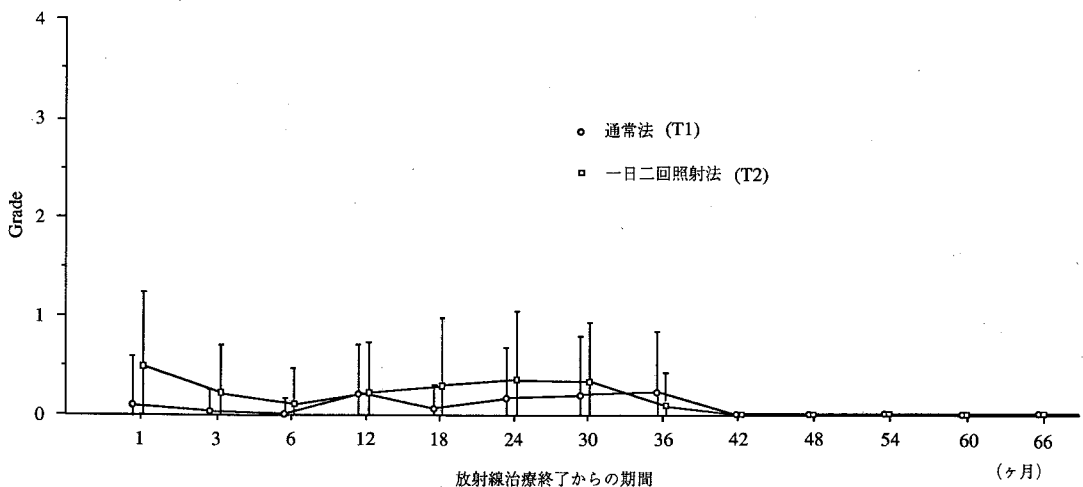


図4 晩期粘膜反応の推移

T2の1日2回照射群と同時期に通常法にて照射したT1につき比較した。

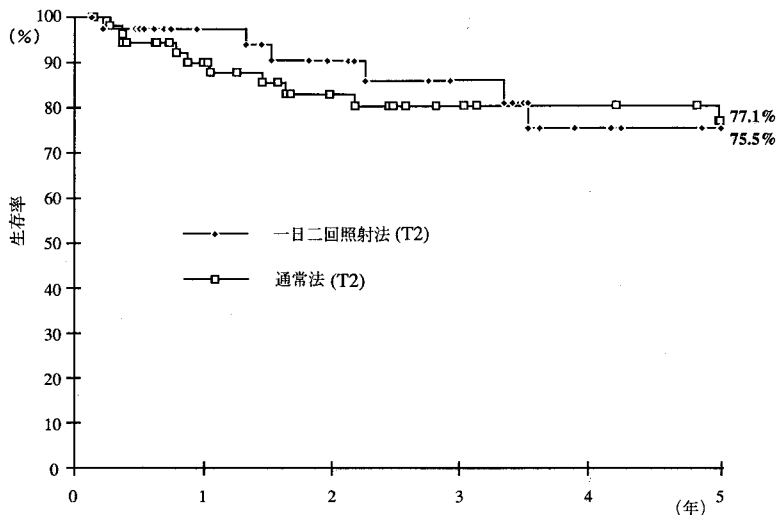


図5 T2症例における累積局所制御率 (T2全体)
再発は両群ともすべて局所再発であり局所制御率は無病生存率に等しい。

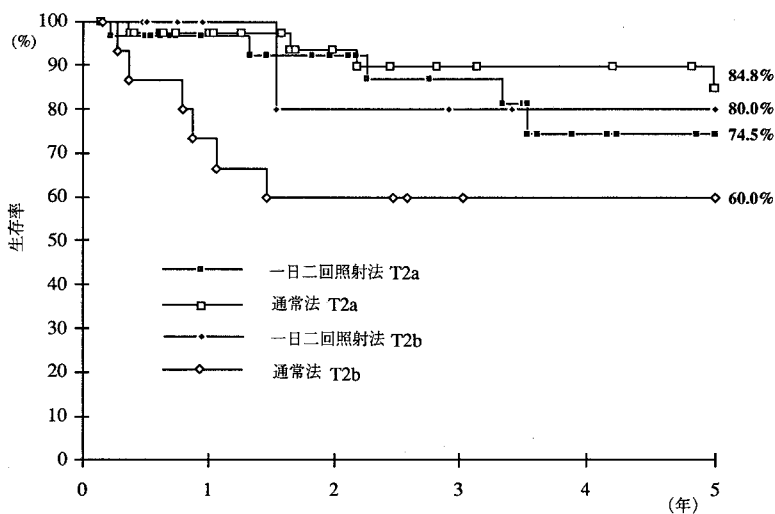


図6 T2症例における累積局所制御率 (T2亜分類別)
声帯の可動性が正常な例をT2a, 声帯の可動性が制限されている例をT2bとし分類した。再発は両群ともすべて局所再発であり局所制御率は無病生存率に等しい。

射群 T2a : 74.5%, T2b : 80.0%, 対照群 T2a : 84.8%, T2b : 60.0%であった(図6)。救済手術も含めた5年累積局所制御率は1日2回照射群(T2) : 88.2%, 対照群(T2) : 95.4%であった。5年累積喉頭保存率は1日2回照射群(T2) : 83.2%, 対照群(T2) : 88.1%であった。いずれの群間においても統計学的有意差は認められなかつ

た。

死亡例は, 1日2回法(T2) : 7例, 通常法(T2) : 15例であった。原病死は, 1日2回法(T2) : 1例, 通常法(T2) : 2例であり, いずれも患者の治療拒否等で, 再発に対し適切な治療が行い得なかった症例であった(再発に対する治療を拒否した1日2回法(T2)の1例は担癌生存し

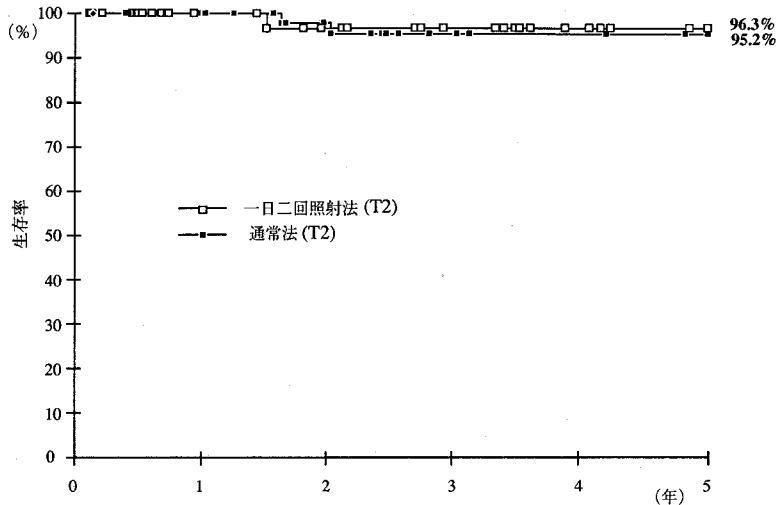


図7 T2症例における累積原病生存率 (cause specific survival)

ている)。他癌死は1日2回法(T2):1例,通常法(T2):7例であり,他病死は,1日2回法(T2):5例,通常法(T2):6例であった。5年累積生存率は1日2回照射群(T2):76.9%,対照群(T2):77.7%であった。5年累積原病生存率は1日2回照射群(T2):96.3%,対照群(T2):95.2%であった(図7)。

考 察

一般に放射線治療は,正常組織と腫瘍組織の放射線感受性の差を利用して成り立っている。腫瘍制御のためには照射野に含まれる周囲の正常組織の耐容線量内でできる限り高線量を投与することが望ましい。現在までこのための努力としてさまざまな工夫が試みられてきた。すなわち治療装置の改良,抗癌剤やBRM(biological response modifier)そして低酸素細胞増殖剤の開発,新たな線質の利用等であった。分割法の工夫も古くから行われ,1回分割線量,照射回数,全照射期間,全照射線量等が検討されたが,今日では1日1回2Gy,週5日法が経験的に最も標準的なものとなった。すなわちこれは明確な理論に基づくものではなかった。

分割照射法の理論は1944年のStrandqvistの経験則に始まっている。Strandqvistは全照射線量の対数が照射期間の対数と直線関係を示し,この

直線より上の線量では皮膚障害を,これ以下では再発を起こしやすいと報告した³⁴⁾。1969年にはEllisがNSD(nominal standard dose)の概念を導入し,照射回数を含めた生物学的同一効果を生む線量が式によって求められるようになり,CRE(cumulative radiation effect)やTDF(time dose fractionation)が汎用されるようになった¹⁾。1960年代以降は,高エネルギー装置の時代となり耐容線量が限定される正常組織は低エネルギー時代の皮膚ではなく,増殖速度の速い深部臓器となり,晩発型障害がより大きな問題となってきていた。1982年のNCRP report(National Council on Radiation Protection and Measurements=米国の放射線防護計測委員会の報告書)にて提唱されたLQモデル(linear quadratic model)は,この問題を解決するものであった²⁾。すなわち,障害は線量(d)に直線的(linear)に比例する1ヒット障害と,二乗(quadratic)に比例する2ヒット障害の和($=\alpha d + \beta d^2$)からなると説明したのである。ここで α, β はそれぞれの定数であり, α/β は組織に固有の数値となる。実験より,増殖の早い早期障害組織の α/β 値は大きく,増殖の遅い晩期障害組織の α/β 値は小さいことが示された。腫瘍は早期障害組織に属しており, α/β 値の大きい腫瘍と小さい正常組織を仮定すると,分割線量を小

大きくして分割回数を多くするほど腫瘍の障害度が正常組織よりも大きくなることが示された。そして、これが新しい多分割法の提案となったわけである。

この理論を応用した多分割照射法は、1980年代より積極的に臨床に取り入れられるようになり^{3)~8)}、1986年には、Wang らが声門上癌に1日2回の多分割照射を用いて良好な成績を報告している⁹⁾。すなわち彼らは1回1.6Gyの1日2回法で67.2Gyを照射し、通常の照射法で65Gy照射した群と比較して3年局所制御率は、76%対50%と有意に良好であり、その差は特に進行例で大きかった。そしてその後、特に通常の分割法で良い成績の得られなかった進行腫瘍の治療成績向上を目指し、幾つかの臨床研究が行われ、良い成績が報告されてきている^{10)~15)}。著者らの施設でも1986年以降、1日2回照射法を幾つかの腫瘍に取り入れている。

早期声門癌は、成人男性において頻度の高い頭頸部癌であり、機能温存の意味からも、まず放射線療法が選択され、不幸にして再発した場合に外科療法が考慮されるのが通常である。しかし、放射線療法単独による声門癌の局所制御率は、T1では90%程度(81~92%)であるのに対し、T2では70%程度(62~83%)と満足できるものではない^{16)~33)}。特に声帯の可動性が制限されているT2b症例での治療成績は、60%代がほとんどである^{26)~33)}。Millionらは、28例のT2声門癌に1回1.2Gyの1日2回照射法で74.4Gyを照射し、26例(93%)に局所制御を得たと報告している³³⁾。そこで、著者らは、喉頭温存によるquality of lifeの向上を目的として、比較的症例数が多い声門癌T2症例に着目し、1986年より1日2回照射法を開始した³⁵⁾。

著者らのプロトコールは、1回1.5Gyの1日2回法で、当初は特に休止期間を定めなかった。しかし、急性粘膜反応増強のため、ほとんどの例が結果的に休止期間をとらざるをえなかった。そこで、1989年よりは、短期間の休止により治療を再開する目的で、一律に中間の36Gyにて1週間の休止期間を置くことを原則とした。Wangの声門

上癌の報告でも、38.4Gy照射後に2週間の休止期間を置いている⁹⁾。これはすでに照射した線量によりほとんどの腫瘍細胞が障害されていることより腫瘍の再増殖はまずないと考えられ、また全治療期間は通常の照射法より短縮しており、休止を置いたとしても、治療効果は通常の照射法より良くなると考えられたからである。休止期間設定等により、急性粘膜反応は、通常の照射法と同程度で許容範囲内であった。晩期反応は、現在までのところ最長70カ月の観察であるが、5例に粘膜の乾燥化を認めたのみで重篤な晩期反応は認められず、対照群と比較して有意差はなく、1日2回照射法は有用な照射法と考えられた。

粗再発率(再発例/全例)は、1日2回照射群と対照群で差を認めず、5年累積局所無再発率でも差を認めていない。しかし、T2の亜分類別の5年累積局所無再発率は、T2aで74.5%対84.8%、T2bで80.0%対60.0%であり、両群の間に統計学的有意差は認められなかったが症例数を増やせば、より進行例で有効であろう傾向が示唆された。5年異積原病生存率は1日2回照射群96.3%、対照群95.2%であった。

これらの結果からは、すぐには1日2回照射法がより有効であるとはいえないが、通常の照射法に比して安全性は同等であり、基礎研究や従来の研究から、症例を増やせばより進行例においては良好な成績が予測されることより、今回の結果は意義のあるものと考えられる。また、初期においては総線量をあまり増量させなかったこと、対照群が過去に治療した症例であり、背景が同じでないことなどが今後の研究課題と考えられた。このことから、現在全国に呼びかけて多施設間による無作為比較対照研究をT2喉頭癌に対して1990年より実施している。その結果を期待したい。

結 論

声門癌T2症例に対する1日2回照射法は、歴史的対照群による従来の1日1回照射法と比較し、一次効果、遠隔成績に差を認めず、正常組織の急性および晩発障害も有意差を認めなかったが、より進行癌においてはより有効ではないかと示唆された。すなわち、高線量を照射しているに

もかかわらず晩期正常組織反応の増強は認められず、晩期正常組織反応を一定にすれば有効性が増すことが示唆され、有用性のある照射法と考えられた。今後症例を重ねた先行性比較対照試験による検討が必要と考えられた。

本稿を終えるにあたり、東京女子医科大学放射線医学教室重田帝子教授、同耳鼻咽喉科石井哲夫教授、ならびに終始直接ご指導賜りました教室の大川智彦教授に深甚なる謝意を表します。

文 献

- 1) **Ellis F**: Dose, time and fractionation: A clinical hypothesis. *Clin Radiol* 20: 1-7, 1969
- 2) **National Council on Radiation Protection and Measurements**: Influence of dose and distribution on dose-response relationships for low LET radiations. NCRP Report No. 64, Washington DC (1982)
- 3) **Horiot JC, Nabid A, Chaplain G et al**: Clinical experience with multiple fractions per day in the radiotherapy of head and neck carcinoma. *J Eur Radiother* 3: 79-89, 1982
- 4) **Weissberg JB, Son YH, Percarpio B**: Randomized trial of conventional versus high fractional dose radiation therapy in the treatment of advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8: 179-185, 1982
- 5) **Meoz RT, Fletcher GH, Peters LJ et al**: Twice-daily fractionation schemes for advanced head and neck cancer. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 10: 831-836, 1984
- 6) **Million RR, Parsons JT, Cassisi NJ**: Twice-a-day irradiation technique for squamous cell carcinoma of head and neck. *Cancer* 55: 2096-2099, 1985
- 7) **Wang CC, Blitzler PH, Suit HD**: Twice-a-day radiation therapy for cancer of the head and neck. *Cancer* 55: 2100-2104, 1985
- 8) **EORTC Cooperative Group of Radiotherapy**: Early results of EORTC randomized trial on multiple fractions per day and misonidazole in advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12: 587-591, 1986
- 9) **Wang CC, Suit HD, Phil D et al**: Twice-a-day radiation therapy for supraglottic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12: 3-7, 1986
- 10) **Wang CC**: Hyperfractionation: Twice-a-day radiotherapy; experience with 800 cases of head and neck cancer. *Head Neck Oncology* (Bloom HJG et al eds) pp299-303, Revan Press, New York (1986)
- 11) **Parsons JT, Mendenhall WM, Cassisi NJ et al**: Hyperfractionation for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14: 649-658, 1988
- 12) **Wang CC**: Local control of oropharyngeal carcinoma after two accelerated hyperfractionation radiation therapy schemes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14: 1143-1146, 1988
- 13) **Sanchiz F, Milla A, Torner J et al**: Single fraction per day versus two fraction per day versus radiochemotherapy in the treatment of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19: 1347-1350, 1990
- 14) **Cox JD, Pajak TF, Marcial VA et al**: ASTRO plenary: Interfraction interval is a major determination of late effects, with hyperfractionated radiotherapy of carcinoma of upper respiratory and digestive tracts: results from radiation therapy oncology group protocol 8313. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20: 1191-1195, 1991
- 15) **Horiot JC, Le Fur R, Guyon TN et al**: Hyperfraction versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative. *Radiother Oncol* 25: 231-241, 1992
- 16) **Harwood AR, Hawkins NV, Rider WD et al**: Radiotherapy of early glottic cancer-I. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5: 473-476, 1979
- 17) **Mittal B, Rao DV, Marks JE et al**: Role of radiation in the management of early vocal cord carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9: 997-1002, 1983
- 18) **Chacko DC, Hendrickson FR, Fisher A**: Definitive irradiation of T1-4N0 larynx cancer. *Cancer* 51: 994-1000, 1983
- 19) **Hendrickson FR**: Radiation therapy treatment of larynx cancer. *Cancer* 55: 2058-2061, 1985
- 20) **Teshima T, Chatani M, Inoue T**: Radiation therapy for early glottic cancer (T1N0M0): I. Results of conventional open field technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17: 1199-1202, 1989
- 21) **Lusinchi A, Dube P, Wibault P et al**: Radiation therapy in the treatment of early glottic carcinoma: The experience of Villejuif. *Radiother Oncol* 15: 313-319, 1989
- 22) 森田皓三, 伊藤善之, 加藤恵利子ほか: 喉頭癌の放射線治療成績. 癌の臨 35: 1387-1393, 1989

- 23) **Johansen LV, Overgaard J, Hjelm-Hansen M et al**: Primary radiotherapy of T1 squamous cell carcinoma of the larynx: analysis of 478 patients treated from 1963-1985. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18 : 1307-1313, 1990
- 24) **Cellai E, Chiavacci A, Olmi P**: Causes of failure of curative radiation therapy in 205 early glottic cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19 : 1139-1142, 1990
- 25) **Barton MB, Keane TJ, Gadalla T et al**: The effect of treatment time and treatment interruption on tumour control following radical radiotherapy of laryngeal cancer. *Radiother Oncol* 23 : 137-143, 1992
- 26) **Harwood AR, Deboer G**: Prognostic factors in T2 glottic cancer. *Cancer* 45 : 991-995, 1980
- 27) **Karim ABMF, Show GB, Ruys PN et al**: The heterogeneity of the T2 glottic carcinoma and its local control probability after radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6 : 1653-1657, 1980
- 28) **Harwood AR, Beale FA, Cummings BJ et al**: T2 glottic cancer: An analysis of dose-time-volume factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7 : 1501-1505, 1981
- 29) **von der Bogaert W, Ostyn F, von den Schueren E**: The significance of extension and impaired mobility in cancer of the vocal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9 : 181-184, 1983
- 30) **Kaplan MJ, Johns ME, Clark DA et al**: Glottic Carcinoma, the roles of surgery and irradiation. *Cancer* 53 : 2641-2648, 1984
- 31) **Wang CC**: Factors influencing the success of radiation therapy for T2 and T3 glottic carcinomas. *Am J Clin Oncol* 9 : 517-520, 1986
- 32) 平松秀子: 声門癌 I, II 期の放射線治療後の長期観察結果. *日医放線会誌* 52 : 483-490, 1992
- 33) **Million RR**: The larynx...so to speak: everything I wanted to know about laryngeal cancer I learned in the last 32 years. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23 : 691-704, 1992
- 34) **Strandqvist M**: Studien uber die Kimulative Wirkung der Roentgenstrahlen bei Fractionierung. *Acta Radiol Suppl* 55 : 1-293, 1944
- 35) 大川智彦, 秋田雄三, 服部英行ほか: 喉頭癌に対する 1 日 2 日照射法の臨床的検討. *癌の臨* 34 : 1768-1772, 1988