

REVIEW ARTICLE

肺癌に対する体幹部定位放射線治療の標準化に向けて

鬼丸力也¹

Standardization of Stereotactic Body Radiotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer

Rikiya Onimaru¹

¹Department of Radiation Medicine, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Japan.

ABSTRACT — Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for stage I non-small cell lung cancer (NSCLC) is regarded as one of the standard treatments currently available. Randomized trials which compare SBRT and surgery have been discontinued early due to the slow accrual of patients, although many physicians are interested in whether SBRT is indicated for operable patients. SBRT is available globally; however, there are differences in radiotherapy methods, such as fractionation, between Japan and other countries. The linear quadratic model (LQ model) is used to compare the effectiveness between different fractionation schedules. The predictive ability in the high-dose area by the LQ model is not adequate, thus many alternative models have been proposed. However, some investigators insist that the LQ model is adequate in the high-dose area. Although it is important to have a definite model, it is also important to establish the safety of SBRT in clinical research.

(JLCC. 2015;55:918-923)

KEY WORDS — Stereotactic body radiotherapy (SBRT), Stage I NSCLC, Linear quadratic model (LQ model)

要旨 — I期非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療 (Stereotactic body radiotherapy, SBRT) は、従来の放射線治療と比較して良好な成績が多数報告され、手術不能I期非小細胞肺癌に対する標準治療の1つと見なされている。手術可能例に対する適応拡大が興味を持たれるところであるが、海外で行われた体幹部定位放射線治療と手術のランダム化比較試験はいずれも患者登録が進まずに中止となった。世界的に行われるようになった体幹部定位放射線治療であるが、日本と他国ではその方法に違いが見られるようになっている。1回線量や回数

が異なる放射線治療の生物学的効果を比較するために、Linear Quadratic モデル (LQ モデル) と呼ばれる数式が用いられている。高線量の領域ではLQモデルの当てはまりは良くないとされ、様々なモデルが提案されているが決定的なものはなく、また、LQモデルで十分とする意見もあり、混沌とした状況である。モデルの確立も重要であるが、臨床研究での安全性の確立も必要である。

索引用語 — 体幹部定位放射線治療, I期非小細胞肺癌, LQモデル

背景

I期非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療 (Stereotactic body radiotherapy, SBRT) は、開発初期には日本からの報告が多数あり、技術の発展に大いに貢献してきた。^{1,3} 現在は世界的に体幹部定位放射線治療が

普及し、従来の放射線治療と比較して良好な成績が多数報告され、手術不能I期非小細胞肺癌に対する標準治療の1つと見なされている。^{4,6}

体幹部定位放射線治療における標準化に向けて検討すべき項目は、いくつか考えられる。標準化という言葉を標準治療化と考えれば、標準手術可能例や縮小手術可能

¹北海道大学大学院医学研究科病態情報学講座放射線医学分野。
※第55回日本肺癌学会学術集会シンポジウム6「肺癌に対す

る高精度放射線治療の標準化に向けて」。

例においても体幹部定位放射線治療を標準治療としたいと考えるのは、放射線腫瘍医であれば自然なことであろう。また、標準化という言葉は、比較のよりどころとなる基準作成ととらえるならば、線量・回数が異なった方法の比較ができるのか、さらには様々な線量・回数スケジュールの中から至適な方法が確立できるのか、という点も放射線腫瘍医としては明らかにしたい。それと関係する項目になるが、放射線による晩期有害反応を引き起こす線量・回数を定めた線量制約についても標準化・基準化が必要とも思われる。さらに技術的に細くなるが、線量処方標準化や呼吸移動対策の手法についての検討など、標準治療化や基準作成として考えておきたいことはいくつか挙げられる。

様々なことが標準化に向けて検討すべきこととして挙げられるのだが、本稿では、体幹部定位放射線治療の手術可能例に対する位置づけ、異なった線量・回数を比較する手法について述べたいと思う。

体幹部定位放射線治療と手術

体幹部定位放射線治療と手術の成績を比較検討する方法で最有力なものは、比較試験であろう。実際、海外では体幹部定位放射線治療と手術のランダム化比較試験として、STARS trial (NCT00840749) や ROSEL trial (NCT00687986)、ACOSOG Z4099 (NCT01336894) といった試験が行われた。しかし、いずれも患者登録が進まずに登録中止となった。3つの比較試験の中から、登録基準が似ていた STARS trial と ROSEL trial の pooled analysis の結果が Chang らにより 2015 年に発表された。⁷ それによると、3年生存率は体幹部定位放射線治療を受けた患者 (31 名) では 95% (95% CI 85~100%)、手術を受けた患者 (27 名) では 79% (95% CI 64~97%) であった (log-rank $p=0.037$)。生存率は STARS trial だけを解析すると統計学的に有意差があったが、ROSEL trial では有意差は認められなかった。局所再発、領域再発、遠隔転移、無再発生存期間は体幹部定位放射線治療群でも手術群でも有意差はなかった。症例数が少なく経過観察期間も短いため確たる結論は出せない結果であった。論文でも述べられているが、体幹部定位放射線治療と手術では、成績については equipoise が成立しても外来での治療可能性や身体的負担が大きく異なるため、ランダム化で治療が決められることを承諾しない患者さんが多いことは想像に難くない。手術と非手術治療のランダム化比較試験の実施は今後も困難と思われるが、Chang らの論文によれば personal communication ながら体幹部定位放射線治療と手術の比較試験が計画されているとのことであり、実現が待たれる。

前向き臨床試験のデータをもとに傾向スコアを用いた

検討が、Eba らにより行われた。⁸ 体幹部定位放射線治療の phase II 試験として行われた JCOG0403 と、validity study として行われた「胸部薄切 CT 所見に基づく肺野型早期肺癌の診断とその妥当性に関する研究 JCOG 0201」の統合解析の結果が、2014 年の ASCO で発表された。それによると、JCOG0403 と JCOG0201 の登録患者での年齢分布に差がありすぎ、75 歳以下を対象とした inverse probability of treatment weighting 分析では SBRT 群 13 例と lobectomy 群 219 名を比較して、HR 1.19 (95% CI 0.38~3.73) で lobectomy 群が良い傾向とのことであるが、そもそも両試験に登録された患者の背景因子に差がありすぎるため比較は困難であるとの結論であった。他にも傾向スコアを用いた報告があり、Versteegen らは SBRT と VATS を比較すると、locoregional control は SBRT が良く、OS は両者で有意差なしと報告している。⁶ Matsuo らは SBRT と区域切除を比較し、5 年生存率は SBRT で 40.4%、区域切除で 55.6% ($p=0.124$) と報告している。⁹

現状では、手術可能例とされる集団に対しても体幹部定位放射線治療が標準治療となりうるのかについては、万人を納得させられる明確な結果はない。ランダム化比較試験が理想ではあるが、何らかの比較可能性を担保して非ランダム化試験により検証することも検討されるべきであろう。

体幹部定位放射線治療の成績向上に向けた試み

近年の放射線治療領域での重要な進歩の 1 つが、画像誘導放射線治療 (Image-guided radiotherapy, IGRT) の普及である。IGRT は、放射線治療装置に透視装置や cone beam CT といった診断画像を取得できる装置をつけ、患者を治療寝台に寝かせた状態で画像を取得し、治療計画時に撮影した画像と寝台に寝かせた状態での画像のズレを検出し、それを補正して放射線治療を行う方法である。従来の放射線治療では位置決めズレを検出する手段がなかったため、位置決めズレによる線量不足を避けるために Planning target volume (PTV) マージンを広く設定して照射範囲を大きくせざるを得なかった。しかし IGRT により正確な位置決めが可能となることで、PTV マージンを小さくすることができ、ひいては照射範囲を小さくすることができるようになった。IGRT と、6 軸ベッドと呼ばれる平行移動誤差と回転誤差も修正できる寝台を使った位置決めは、実に正確に行えている印象がある。体幹部定位放射線治療では、脊髄などのリスク臓器が近いため高線量で治療することはリスクが高い、あるいは、位置決めズレを考えると高線量で治療するリスクが高い、と思われた症例も、IGRT によりリスクを減らすことができる可能性があり、適応患者の増

加に寄与することが期待される。

線量増加は成績向上のための有力な手段である。日本での日常臨床で多く使われてきた 48 Gy/4 回という線量では、論文投稿の際に低い線量であるとのコメントがついたという噂もあり、また、海外の試験が後述する Biological Effective Dose (BED) で比較すると 48 Gy/4 回よりも高い線量を用いていることから、線量増加を検討する意義はあると思われる。JCOG 放射線治療グループでは、T2N0M0 非小細胞肺癌を対象に phase I 試験を行い、PTV が 100 cc 未満では推奨線量 55 Gy (D95 指示)/4 回と決定した (UMIN00001459)。¹⁰ また、新たに、日本で従来使われてきた 48 Gy/4 回相当の線量と、JCOG0702 で推奨された線量との比較試験が計画されている。

線量指示方法の違いについて

近年、線量指示の方法が従来の放射線治療と異なる場合が出てきた。これは、強度変調放射線治療 (Intensity Modulated Radiotherapy, IMRT) の普及に依るところが大きい。従来多く用いられてきた方法は isocenter 指示と呼ばれ、日本で行われた JCOG0403 もこの方法を用いている。これは target volume 内の 1 点 (多くは target

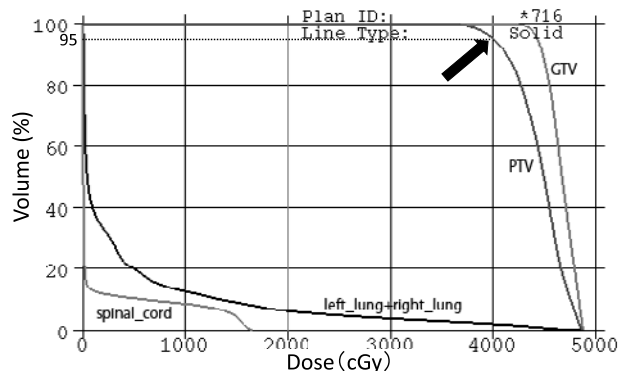


Figure 1. A representative dose volume histogram (DVH). The 95% of PTV was irradiated above 4000 cGy (black arrow).

の中心とリニアックの回転中心を一致させた点) での線量を処方線量として指示する方法である。IMRT では、そのような 1 点を定めることができず、target volume の X% 以上が照射される線量 (D_{X%}) を用いて指示されることが多い。多く使われるのは、D_{95%} あるいは D_{50%} である。

これらの線量指示の方法が異なる場合の比較については、Dose Volume Histogram (DVH) と呼ばれる照射された線量と体積の関係を図示したものを使って検討することが多い。DVH の 1 例を Figure 1 に示す。なお、腫瘍への線量集中の仕方などが異なると、D_{95%} が同じ値であっても最大線量や平均線量が異なることが多く、D_{95%} が同じだからといって同じ放射線治療が行われたとは限らないことに注意が必要である。

線量・回数が異なった体幹部定位放射線治療の比較について

日本で行われた phase II 試験である JCOG0403 では、総線量 48 Gy を 4 回に分けて、つまり 1 回線量 12 Gy を 4 回照射している。一方、RTOG0236 では総線量 54 Gy を 3 回に分けて、つまり 1 回線量 18 Gy を 3 回照射している (放射線腫瘍医以外にはわかりにくい話になるが、厳密に言えば処方方法も異なり、JCOG0403 では isocenter 指示、RTOG0236 では D_{99%} 指示が行われている。指示方法の違いについては既述した)。1 回線量と回数の違いにこだわるのには理由があり、正常組織に対する放射線障害の発生を防ぐために利用できる情報をできる限り利用したいからである。放射線治療における線量制約としては、長く 1991 年の Emami らの論文が引用されてきたが、¹¹ 2010 年になり新たに QUANTEC が登場した。¹² Table 1 に肺癌に対する放射線治療の際に問題となるリスク臓器の耐容線量を示す。QUANTEC は近年の 3 次元治療計画を反映した線量制約で、平均線量、V_{20Gy}、D_{max} といったパラメーターをもとに線量制約を定めている。QUANTEC は非常に有用なものであるが、3 回あるいは 4 回の分割照射についてのデータは十分に反映されてい

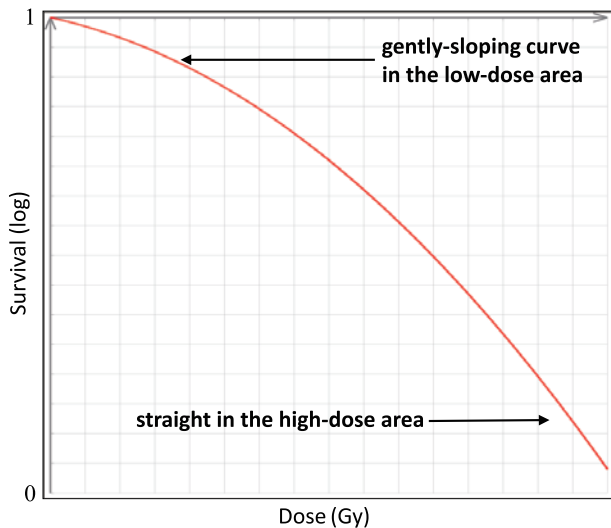
Table 1. Dose Constraints in Conventional Fractionation

	Emami et al. (1991)	QUANTEC (2010)
Esophagus	Clinical Stricture/Perforation (TD _{5/5}) 60 Gy (1/3 of the esophagus)	Acute Esophagitis (Grade 3, 5-20%) Mean Dose < 34 Gy
Lung	Pneumonitis (TD _{5/5}) 45 Gy (1/3 of the lung)	Radiation Pneumonitis (Symptomatic, < 20%) V _{20Gy} < 30%
Spinal Cord	Myelitis Necrosis (TD _{5/5}) 50 Gy (< 10 cm)	Myelitis (0.2%) 50 Gy (D _{max})

V_{20Gy}: The volume irradiated above 20 Gy. D_{max}: The maximum dose.

Table 2. Dose Constraints in Clinical Trials

	JCOG0403 48 Gy/4 fr	RTOG0236 60 Gy/3 fr	JROSG10-1 60 Gy/8 fr
Esophagus	40 Gy/4 fr (<1 cc) 35 Gy/4 fr (<10 cc)	27 Gy/3 fr (any point)	40 Gy/8 fr (<5 cc)
Pulmonary Artery	40 Gy/4 fr (<1 cc) 35 Gy/4 fr (<10 cc)	-	58 Gy/8 fr (<10 cc)
Bronchus/Trachea	40 Gy/4 fr (<10 cc)	30 Gy/3 fr (any point)	54.5 Gy/8 fr (<10 cc)

**Figure 2.** Cell survival and dose relationship using the LQ model.

るとは言えない。Table 2 に主な臨床試験で用いられた線量制約を示す。

今後十数年の研究の積み重ねで新たな基準ができると思われるが、目の前の患者さんに安全な医療を提供するためには、利用できる情報は利用する必要があると思われる。特に体幹部定位放射線治療の場合は照射される線量が高く、従来の肺癌に対する放射線治療では問題にならなかった気管や食道での有害事象による死亡例が報告されている。^{13,14} ここでは 1 回線量と回数の違う放射線治療において、標準化に向けて検討すべきことを述べる。

1 回線量や回数が異なる放射線治療の生物学的効果を比較するために、Linear Quadratic モデル (LQ モデル) と呼ばれる以下の数式が用いられている。

$$S = e^{-\alpha d - \beta d^2}$$

(S: 細胞の生存率, d: 1 回線量, α および β : 定数, 腫瘍では, α/β は 10 程度, 脊髄などの晩期反応組織は 2~3 程度)

Figure 2 に LQ モデルによる生存率と線量の関係を示す。比較的低い線量ではなだらかな肩を持ち、高線量の

部分では直線的になることが特徴とされる。

1 回線量 d Gy で N 回治療した場合、生存率は S の N 乗で計算される。総線量 D Gy が $D = N \times d$ で計算されることに注意すると、1 回線量 d Gy を N 回照射した後の生存率は総線量 D Gy を用いて、

$$S^N = e^{-\alpha Nd - \beta Nd^2} = e^{-\alpha D - \beta Dd} = e^{-D(\alpha + \beta d)} \dots \dots \textcircled{1}$$

と計算される。これと同様に 1 回線量 d' Gy を N' 回照射した後の生存率は、総線量 D' Gy を用いて、

$$S^{N'} = e^{-\alpha N'd' - \beta N'd'^2} = e^{-\alpha D' - \beta D'd'} = e^{-D'(\alpha + \beta d')} \dots \dots \textcircled{2}$$

で計算される。

1 回線量 d' Gy を N' 回照射した後の生存率が、1 回線量 d Gy で N 回照射した後の生存率に等しいとすると、式①と式②の値が等しいことになるため、以下の式が成立する。

$$e^{-D(\alpha + \beta d)} = e^{-D'(\alpha + \beta d')}$$

式変形を行うと、以下の関係式が得られる。

$$D' = D \frac{(\alpha + \beta d)}{(\alpha + \beta d')} = D \frac{(\alpha/\beta + d)}{(\alpha/\beta + d')} \dots \dots \textcircled{3}$$

d' を 2 Gy とすると、③で計算される D' は 1 回線量 2 Gy で照射した時と同じ生存率、つまり同じ効果を出す線量が計算される。たとえば、骨転移で良く用いられるスケジュールである 25 Gy/5 回では、脊髄に対して 1 回線量 2 Gy で換算した時にどのくらいの線量に相当するか考える場合には、 $\alpha/\beta = 3$ を用いて、 $25 \times (3 + 5) / (3 + 2) = 40$ Gy と計算できる。

また、BED は次で計算される量である。

$$BED = D \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right)$$

α/β の値が 10 であれば BED_{10} と添え字がつき、単位は Gy_{10} が用いられる。BED の使用例として、Table 3 に主な臨床試験の線量を BED で示す。線量指示方法などの違いがあるため、BED だけの比較では最大線量などの違いはわからず、目安程度である。

Table 3. BED Comparison Using the LQ Model

Clinical Trials	Fractionation	BED ₃ ($\alpha/\beta=3$)	BED ₁₀ ($\alpha/\beta=10$)
JCOG0403 (phase II)	48 Gy/4 fr	240 Gy ₃	105.6 Gy ₁₀
RTOG0236 (phase II)	54 Gy/3 fr	378 Gy ₃	151 Gy ₁₀
JCOG0702 (phase I)	55 Gy/4 fr	307 Gy ₃	131 Gy ₁₀
JROSG10-1 (phase I)	Starting Dose 60 Gy/8 fr	210 Gy ₃	105 Gy ₁₀
RTOG0813 (phase I/II)	Starting Dose 50 Gy/5 fr	217 Gy ₃	100 Gy ₁₀

Caution is necessary to compare the BED due to differences in the dose descriptions and treatment methods in each clinical trial.

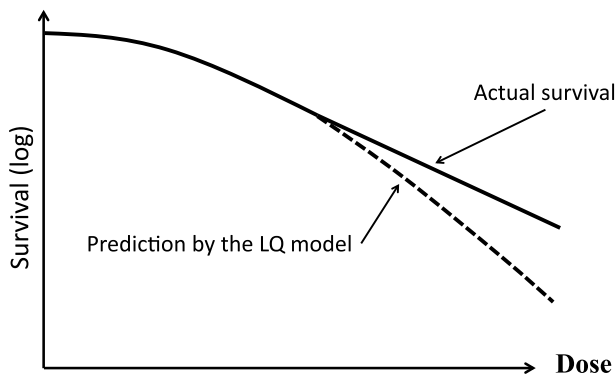


Figure 3. Differences in the cell survival by the LQ model.

LQモデルによる効果の比較は、従来から日常診療で良く用いられる範囲内の1回線量(8 Gyから10 Gy程度まで)で行われてきた。頭頸部癌における過分割照射の臨床試験の結果も、LQモデルによる予測の通りの結果が得られている。一方、体幹部定位放射線治療や脳定位照射では1回線量が日常線量の範囲を超えることが多く(12 Gy以上)、このような高い1回線量での比較が問題となるのは定位放射線治療が普及してきた最近のことである。

1回線量が8 Gy程度までであれば、LQモデルによる効果の比較には大きな疑問は出されてはいないが、1回線量が8~10 Gyよりも高くなると実際の細胞の生存率はLQモデルが予想するよりも高いというデータがあり(Figure 3),¹⁵ LQモデルでは照射後の生存率を正しく見積もれていないという懸念が出されている。¹⁶ この問題を解決するために、いろいろなモデルが提案されており、例を挙げれば、Generalized LQモデル(gLQ model),¹⁷ Universal survival curveモデル(USC model),¹⁸ Linear-Quadratic-Linearモデル(LQL model)¹⁹などがある。もっとも、1回線量が高くてもLQモデルで予測できるのだという意見もあり、²⁰⁻²² 決着が完全についたとは言えず、混雑とした状況のように見える。

さらには、1つのデータや実験系でモデルの予測が良く合っているにもかかわらず他のデータや実験系、さらには臨床データでも予測精度が良いか、モデルの妥当性の検証が必要だという課題もある。機械学習の言葉で言えば過学習の問題、統計モデル評価の観点からは情報量規準の問題、ということになるのであろう。多くのパラメータを導入すれば、そのデータセットでの当てはまりは良くなるが、他のデータセットの説明があまりうまくはなくなる可能性がある。

臨床でLQモデルを使用する立場から言えば、以前に定位照射で治療された付近の病変を治療しようとする場合にLQモデルを使って線量を定めることがあるのだが、そのような状況の時にLQモデルよりも複雑なモデルでは、外來で手計算を行って線量を考えるということはいえそうにない。臨床医からすると複雑なモデルは使いにくい。ほどほどに正確であれば、計算しやすいモデルの方が使いやすい、というのが個人的な感想である。

各種臓器の放射線に対する耐容線量は、重篤な放射線障害の発生率は5年間で5%以下が基準として決められていることが多い。ある線量で5%以下でしか起きない障害を予測するためには、多数の観察が必要である。特に、生命に関わるような合併症は5%の頻度でも高い場合があり、1%程度あるいはそれ以下にすべきであろう。そうすると障害を起こしうる線量を定めるのに必要な例数はますます増えていく。臨床試験の登録数だけでは、まれな頻度の有害事象の発生数が十分ではない可能性がある。薬剤の市販後調査のように、線量と障害についての情報を日常臨床の症例からも集める必要があるかもしれない。重篤な放射線障害を避けるためには、回数の異なる線量分割の比較を可能とするモデルも重要であるが、臨床データの解析により耐容線量を検証していくことも重要であろう。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Uematsu M, Shioda A, Tahara K, Fukui T, Yamamoto F, Tsumatori G, et al. Focal, high dose, and fractionated modified stereotactic radiation therapy for lung carcinoma patients: a preliminary experience. *Cancer*. 1998;82:1062-1070.
2. Onishi H, Araki T, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Gomi K, et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer*. 2004;101:1623-1631.
3. Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, Norihisa Y, Mizowaki T, Sakamoto T, et al. Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63:1427-1431.
4. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA*. 2010;303:1070-1076.
5. Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, Belderbos J, Slotman BJ, Senan S. Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: a population-based time-trend analysis. *J Clin Oncol*. 2010;28:5153-5159.
6. Versteegen NE, Oosterhuis JW, Palma DA, Rodrigues G, Lagerwaard FJ, van der Elst A, et al. Stage I-II non-small-cell lung cancer treated using either stereotactic ablative radiotherapy (SABR) or lobectomy by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS): outcomes of a propensity score-matched analysis. *Ann Oncol*. 2013;24:1543-1548.
7. Chang JY, Senan S, Paul MA, Mehran RJ, Louie AV, Balter P, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol*. 2015;16:630-637.
8. Eba J, Nakamura K, Mizusawa J, Suzuki K, Nagata Y, Koike T, et al. Stereotactic body radiotherapy versus lobectomy for operable clinical stage IA pulmonary adenocarcinoma: Comparison of prospective clinical trials with propensity score analysis (JCOG1313-A). *J Clin Oncol*. 2014;32(Suppl):abstr 7543.
9. Matsuo Y, Chen F, Hamaji M, Kawaguchi A, Ueki N, Nagata Y, et al. Comparison of long-term survival outcomes between stereotactic body radiotherapy and sublobar resection for stage I non-small-cell lung cancer in patients at high risk for lobectomy: A propensity score matching analysis. *Eur J Cancer*. 2014;50:2932-2938.
10. Onimaru R, Shirato H, Shibata T, Hiraoka M, Ishikura S, Onishi H, et al. A Phase I Study of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Peripheral T2N0M0 Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0702). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87(Suppl):S10.
11. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21:109-122.
12. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constone LS, Eisbruch A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(Suppl):S10-S19.
13. Corradetti MN, Haas AR, Rengan R. Central-airway necrosis after stereotactic body-radiation therapy. *N Engl J Med*. 2012;366:2327-2329.
14. Onimaru R, Shirato H, Shimizu S, Kitamura K, Xu B, Fukumoto S, et al. Tolerance of organs at risk in small-volume, hypofractionated, image-guided radiotherapy for primary and metastatic lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56:126-135.
15. Sheu T, Molkenhine J, Transtrum MK, Buchholz TA, Withers HR, Thames HD, et al. Use of the LQ model with large fraction sizes results in underestimation of isoeffect doses. *Radiother Oncol*. 2013;109:21-25.
16. Kirkpatrick JP, Meyer JJ, Marks LB. The linear-quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery. *Semin Radiat Oncol*. 2008;18:240-243.
17. Wang JZ, Huang Z, Lo SS, Yuh WT, Mayr NA. A generalized linear-quadratic model for radiosurgery, stereotactic body radiation therapy, and high-dose rate brachytherapy. *Sci Transl Med*. 2010;2:39ra48.
18. Park C, Papiez L, Zhang S, Story M, Timmerman RD. Universal survival curve and single fraction equivalent dose: useful tools in understanding potency of ablative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70:847-852.
19. Astrahan M. Some implications of linear-quadratic-linear radiation dose-response with regard to hypofractionation. *Med Phys*. 2008;35:4161-4172.
20. Shuryak I, Carlson DJ, Brown JM, Brenner DJ. High-dose and fractionation effects in stereotactic radiation therapy: Analysis of tumor control data from 2965 patients. *Radiother Oncol*. 2015;115:327-334.
21. Brown JM, Carlson DJ, Brenner DJ. The tumor radiobiology of SRS and SBRT: are more than the 5 Rs involved? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;88:254-262.
22. Brenner DJ. The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining isoeffective doses at large doses per fraction. *Semin Radiat Oncol*. 2008;18:234-239.