

200925051A

厚生労働科学研究費補助金  
がん臨床研究事業

高精度治療技術による低リスク高線量放射線治療  
に関する臨床研究

平成 21 年度 総括研究報告書

研究代表者 白土 博樹

平成 22 (2010) 年 3 月

## 目 次

### I. 総括研究報告書

高精度治療技術による低リスク高線量放射線治療に関する

臨床研究 1

白土 博樹

### II. 分担研究報告書

1. 少数の転移性臓器転移への臨床研究 9

青山 英史

2. 線量増加試験に関する研究 10

鬼丸 力也

3. 患者選択に関する研究 11

秋田 弘俊

4. 肺の線量不均一補正の研究 12

石川 正純

5. 品質保証に関する研究 13

石倉 聡

6. 高精度照射後の肺臓炎発生研究 16

伊丹 純

7. 肺炎感受性関連遺伝子の研究	18
今井 高志	
8. 次世代定位放射線治療研究	23
大西 洋	
9. 次世代定位放射線治療研究	25
小川 芳弘	
10. 肺炎の臨床的指標に関する研究	30
唐沢 克之	
11. 新治療の臨床試験に関する研究	32
小久保 雅樹	
12. 肺癌に対する IMRT の臨床研究	35
小塚 拓洋	
13. 傷害予測に関する研究	37
塩山 善之	
14. 高精度治療の品質管理の研究	40
新保 宗史	
15. 高精度治療の有害事象の研究	48
中川 恵一	
16. T1N0M0肺がんに関する研究	50
永田 靖	

17. 肺癌に対する I M R T の研究	52
西村 哲夫	
18. 非小細胞肺癌に対する I M R T の研究	53
西村 恭昌	
19. 定位放射線における患者位置精度に関する研究	55
西山 謹司	
20. 肺癌に対する I M R T の臨床研究	56
松尾 幸憲	
21. 少数の転移性臓器転移への臨床研究	58
新部 譲	
22. 病理診断の付かない小型末梢性肺癌の体幹部定位放射線治療の 臨床試験	60
大泉 聡史	
23. 肺定位放射線治療に関する研究	63
西尾 禎治	
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	69
Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷	80

# 厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

## 総括研究報告書

### 高精度治療技術による低リスク高線量放射線治療に関する臨床研究

研究代表者 白土 博樹（北海道大学大学院医学研究科 放射線医学分野）

#### 研究要旨：

線量集中性を高めた従来よりも低リスクの高精度治療放射線治療の最適線量を求め、いままです放射線治療の対象になっていなかった症例に対して適応を広げ、癌の治療成績全体を押し上げることを目的として、まず T2N0M0 非小細胞肺癌に対する定位放射線治療の線量増加試験を多施設共同で開始した。我国初めての CRM 法の導入により、順調に線量増加が行われつつある。肺癌の IMRT に関する医学物理学的検討を開始した。遺伝子多型と放射線肺臓炎の関係を調べるためのプロトコール作製を始めた。

#### A. 研究目的

鬼丸力也（北海道大学・助教）、秋田弘俊（北海道大学・教授）、石川正純（北海道大学、准教授）、石倉 聡（国立がんセンター・室長）、伊丹 純（国立がんセンター・部長）、今井高志（放射線医学総合研究所・グループリーダー）、大西 洋（山梨大学・准教授）、小川芳弘（東北大学・准教授）、唐澤克之（都立駒込病院・部長）、小久保雅樹（先端医療センター・副部長）、小塚拓洋（癌研有明病院・医員）、塩山義之（九州大学・助教）、新保宗史（埼玉医大・准教授）、中川恵一（東京大学・准教授）、西村哲夫（静岡がんセンター・部長）、西村恭昌（近畿大学・教授）、西山謹司（大阪府立成人病センター・部長）、松尾幸憲（京都大学・助教）

線量集中性を高めた新たな放射線治療である体幹部定位放射線治療が、従来よりも低リスクで線量増加が可能であるか否か、個別化医療に繋がるか、従来よりも生存率の向上に繋がるかは、厚生労働行政にとって重要である。この問題を、いまだ予後不良の非小細胞肺癌 T2N0M0 症例に対する体

幹部定位放射線治療の第 I 相試験や他疾患の探索的臨床試験などを通じて研究した。

#### B. 研究方法

① T2N0M0 非小細胞肺癌に対する定位放射線治療の線量増加試験を多施設共同で開始した。世界で初めての線量計算に不均一補正を取り入れた第 I 相試験を、試験参加による不利益を最小化するために Continuous reassessment method (CRM) を取り入れて行う。本研究は日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)の指導のもとになされ、患者リクルートに関しては JCOG 放射線治療グループの協力が得られ、データセンター及び統計解析に関しても JCOG 関係者から協力を得ている。

② 肺癌に対する IMRT に関する臨床試験に向けた医学物理学的品質管理研究。

非小細胞肺癌への強度変調放射線治療の応用を目指した、放射線治療の品質管理、品質保証を行うための、医学物理学的な検討を行う。

③ 新規診断手法を用いた早期治療の可能性を探る研究として、高性能 PET-CT や

Thin Slice CT などの新規診断手法で、画像診断上は極めて高い確率で癌が疑われるが、腫瘍が小さいために組織診断が付かないなどの場合に、体幹部定位放射線治療が小リスクで施行できれば、優れた治療選択肢となる可能性がある。散発的な報告が見られたために、実際に、各施設で、そのような実態があるのかを遡及的に調査したところ、すでに国内で 100 症例以上が同治療を受けていた (Inoue, IJROBP 2009)。これを前向き試験で確認するために、探索的研究を行うこととした。同治療がすでに一般的治療として認知されている施設では前向き観察試験、そうでない施設では前向き介入試験としてそれぞれ倫理委員会を通し、登録が開始された。データセンターは、北海道大学に事務局を持つ北海道臨床開発機構 (HTR) を利用することとした。

④ 放射線肺臓炎に関して放射線感受性を遺伝子多型の面から探る研究。国内の多施設共同試験にて得られた体幹部定位放射線治療のデータベースを元に、grade2 以上の放射線肺臓炎の起きた症例と、その背景が同様な matched control 症例を各施設から抽出し、遺伝子多型と放射線肺臓炎との関係を調べる。

⑤ 肝臓と前立腺癌の高精度治療のため、体内留置型金マーカーの薬事承認を目指した非臨床試験データの取得と PMDA 相談を行う。

(倫理面への配慮)

自主臨床試験研究に関しては、北海道大学病院の自主臨床試験の標準業務手順書に従い、必要に応じて「臨床研究の倫理指針」の平成 20 年 7 月改定に対応した。

## C. 研究結果

① 体幹部定位放射線治療の第 I 相臨床試

## 験

それぞれの bin で 5 例が登録されるたびに 180 日間の観察期間は登録ができないため、平成 21 年 11 月の時点で、bin 1 で 7 例、bin2 で 5 例で登録患者数は 12 例であった。我国初めての CRM 法の導入により、bin1 において順調に線量増加が行われた。線量レベル 1 ではイベントの発生がなかったことからレベル 2 をスキップしてレベル 3 に進んでいる。試験が安全に、かつプロトコルに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、平成 21 年 10 月 21 日に定期モニタリングを実施した。Grade 3 の放射線肺臓炎が 2 例以上発現したことが判明した場合には、登録を中止し、試験継続の可否について検討する予定であるが、現在、肺臓炎の発生がなく、試験を続行中である。

② 肺癌に対する IMRT に関する臨床試験を行う (T2N1M0, T3N0M0 などが対象)

動体追跡装置で得られた呼吸による体内金マーカーの動きを再現して動く偽腫瘍を有する人体ファントムを作成し、これにより IMRT など細かなビームレットが重なる場合に必要な品質管理、品質保証の方法を考案しつつある。動体追跡装置を利用した場合には、金マーカーの位置に変化がない限り、線量分布がかなり信頼性が高いが、そうでない場合の線量評価方法に課題がある。

③ 新規診断手法を用いた早期治療の可能性を探る研究。病理組織診断の付かない小型肺癌に対する体幹部定位放射線治療の治療成績の探索的研究を多施設共同で開始した。施設としては、北海道大学の他国内 12 施設を予定しており、すでに 5 施設での倫理委員会での承認が下り、今後の症例登

録増加を目指す。平成 21 年 10 月に第 1 例目の登録があった。

④放射線肺臓炎に関して放射線感受性を遺伝子多型の面から探る研究。同研究に関しては、放射線医学総合研究所と北海道臨床開発機構が中心となり、国内多施設データを利用して、解析を行う方向性が決定した。

#### D. 考察

T2N0M0 非小細胞肺癌に対する定位放射線治療において「最適な投与線量」は、薬剤の全身投与とは異なり、標的となる腫瘍全体への投与線量を代表する指示方法に関する明確な定義なしには意味をなさない。その点では、従来の体幹部定位放射線治療では指示点が中心的であり、他の情報に関しては曖昧であった。本第一相試験は腫瘍体積の 95%が照射させる線量を規定する新しい指示方法を導入し、施設間での投与線量の差を極力少なくすることを可能にした。

体幹部定位放射線治療の肺癌への最適な投与線量を決定するためには、放射線肺臓炎が最も重要な線量制限因子となることは議論の余地がない。我々とオランダとの共同研究で、肺全体の平均線量が放射線肺臓炎と相関することもわかっている (2)。しかし、患者毎の耐容線量は、照射範囲の大きさによって大きく変わるため、従来から画一的な線量増加試験を取り入れることが困難であった。今回は、体幹部定位放射線治療の一定条件下では腫瘍体積と肺全体の平均線量に相関関係が保たれることを利用し、これを試験デザインに取り入れることで、統一的な試験デザインにて肺癌への最適な投与線量を決定し得ると予想される。

また、放射線肺臓炎の特徴として、発症時期が半年以上遅れて現れることがあり、

一旦治療を開始するとイベントのないことを確認するのに半年を必要とし、それから次の患者の登録が始まるため、いわゆる階段状の線量増加試験では、極めて長い時間をかけた第 1 層臨床試験が必要となる。この問題を解決するために、統計学的な一手法である CRM 法を取り入れ、短時間・最少のイベント発生にて結論を導くことを目指しているが、開始後 1 年の時点で、第 2 レベル線量をスキップして第 3 レベル線量に安全に入れたことは CRM によるところが大きく、ほぼ順調な滑り出しであると考えられる。

体幹部定位放射線治療の適応基準や強度変調放射線治療の品質管理や遺伝子多型に関しては、年間計画に沿って順調に研究が進みつつあるが、今後さらに検討を要する。

#### E. 結論

① 体幹部定位放射線治療の線量増加試験が開始され、CRM の利用により、ほぼ順調に症例登録・線量増加が進んでいる。

② 医学物理学的な検討により、肺の IMRT に動体追跡装置などの動きに対する高精度管理が必要であることが示された。

③ 安全性が高まることによる適応疾患の拡大を慎重に進めることの可能性が示された。

#### F. 研究発表

##### 論文発表

Aoyama H. Radiation therapy for intracranial germ cell tumors., Prog Neurol Surg, 23, 96-105, 2009

Aoyama H. Stereotactic radiosurgery in the management of brain metastases: could it thoroughly replace whole brain radiotherapy?, J Bras Neurocirurg, 20, 183-186, 2009

Aoyama H. Radiation therapy for brain

- metastases in breast cancer patients, *Breast Cancer*, 27,2010 in press
- Inoue T, Shimizu S, Onimaru R, Takeda A, Onishi H, Nagata Y, Kimura T, Karasawa K, Arimoto T, Hareyama M, Kikuchi E, Shirato H. Clinical outcomes of stereotactic body radiotherapy for small lung lesions clinically diagnosed as primary lung cancer on radiologic examination. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 75, 683-687, 2009
- Borst GR, Ishikawa M, Nijkamp J, Hauptmann M, Shirato H, Onimaru R, van den Heuvel MM, Belderbos J, Lebesque JV, Sonke JJ. Radiation pneumonitis in patients treated for malignant pulmonary lesions with hypofractionated radiation therapy. *Radiother Oncol.*, 91, 307-313, 2009
- Kikuchi J, Kinoshita I, Shimizu Y, Kikuchi E, Konishi J, Oizumi S, Nishimura M, Dosaka-Akita H. Distinctive expression of polycomb group proteins Bmi1 and EZH2 in non-small cell lung cancers and their clinical and clinicopathological significance, *Cancer*, in press
- Ishikawa M, Sutherland KL, Bengua G, Suzuki R, Miyamoto N, Katoh N, Shimizu S, Onimaru R, Aoyama H, Shirato H Can the Real-time Tumor-tracking Radiotherapy Give the Planned Dose to the Tumor? DVH Analysis Based on Measured Real-time Tracking Data *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 75, S590-591, 2009
- Bengua G, Ishikawa M, Sutherland K, Horita K, Yamazaki R, Onimaru R, Katoh N, Inoue T, Onodera S, Shirato H RTRT-based Evaluation of the Effectiveness of the Stereotactic Body Frame in Reducing Respiratory Intra-fractional Organ Motion *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, Accepted
- Sanuki-Fujimoto N, Ishikura S, Hayakawa K, Kubota K, Nishiwaki H, Tamura T, Radiotherapy quality assurance review in a multi-center randomized trial of limited-disease small cell lung cancer: the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) trial 0202, *Radiation Oncol*, 4, 16, 2009
- Spoelstra FO, Senan S, Le Pécoux C, Ishikura S, Casas F, Ball D, Price A, De Ruyscher D, van Sörnsen de Koste JR; Lung Adjuvant Radiotherapy Trial Investigators Group, Variations in Target Volume Definition for Postoperative Radiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: Analysis of an International Contouring Study *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Epub ahead of print] 2009
- 石倉聡 治療の進歩－放射線治療の品質管理. 工藤翔二他編 *Annual Review 呼吸器* 2009, 285-291, 2009
- 石倉聡, 佐貫直子, 伊藤芳紀, 二瓶圭二 III 期非小細胞肺癌に対する化学放射線療法. 新たな戦略と仮説の検証に向けて *臨床放射線*, 54, 851-856, 2009
- Yoshimura RI, Kagami Y, Ito Y, Asai M, Mayahara H, Sumi M, Itami J. Outcomes in patients with early-stage hypopharyngeal cancer treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Epub ahead 2009 Nov 10.
- Sakayauchi T, Nemoto K, Ishioka C, Onishi H, Yamamoto M, Kazumoto T, Makino M, Yonekura R, Itami J, Sasaki S, Suzuki G, Hayabuchi N, Tamamura H, Onimaru R, Tamamoto T, Yamada S. Comparison of cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy protocols combined with concurrent radiotherapy for esophageal cancer. *Jpn J*

- Radiol, 27, 131-137, 2009
- Hashimoto K, Mayahara H, Takashima A, Nakajima TE, Kato K, Hamaguchi T, Ito Y, Yamada Y, Kagami Y, Itami J, Shimada Y. Palliative radiation therapy for hemorrhage of unresectable gastric cancer: a single institute experience., J Cancer Res Clin Oncol, 135, 1117-1123, 2009
- Sasaki T, Nakamura K, Ogawa K, Onishi H, Okamoto A, Koizumi M, Shioyama Y, Mitsumori M, Teshima T. Radiotherapy for patients with localized hormone-refractory prostate cancer: results of the Pattern of Care Study in Japan. BJU International, 104, 1462-1466, 2009
- Nakamura K, Ogawa K, Sasaki T, Onishi H, Koizumi M, Araya M, Mukumoto N, Mitsumori M, Teshima T. Patterns of Radiation Treatment Planning for localized prostate cancer in Japan:2003-05 Patterns of Care Study report. Jpn J Clin Oncol, 39, 820-824, 2009
- Nagata Y, Hiraoka M, Mizowaki T, Narita Y, Matsuo Y, Norihisa Y, Onishi H, Shirato H. Survey of stereotactic body radiation therapy in Japan by the Japan 3-D Conformal External Beam Radiotherapy Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys., 75, 343-7, 2009
- Takeda K, Ogawa Y, Ariga H, Koto M, Sakayauchi T, Fujimoto K, Narazaki K, Mitsuya M, Yamada S. Clinical Correlations between Treatment with Anticoagulants/Antiaggregants and Late Rectal Toxicity after Radiotherapy for Prostate Cancer Anticancer Reserch, 29, 1831-1834, 2009
- Ariga H, Nemoto K, Miyazaki S, Yoshioka T, Ogawa Y, Sakayauchi T, Jingu K, Miyata G, Onodera K, Ichikawa H, Kamei T, Kato S, Ishioka C, Satomi S, Yamada S Prospective comparison of surgery alone and chemoradiotherapy with selective surgery in resectable squamous cell carcinoma of the esophagus. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 75, 348-356, 2009
- Ogawa K, Ito Y, Karasawa K, Ogawa Y, Onishi H, Kazumoto T, Shibuya K, Shibuya H, Okuno Y, Nishino S, Ogo E, Uchida N, Karasawa K, Nemoto K, Nishimura Y Intraoperative radiotherapy for resected pancreatic cancer: A multi-institutional retrospective analysis of 210 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys, Epub ahead of print 2009 Oct 28 2009
- 小川芳弘 前立腺癌の放射線治療 Urology Today, 16, 32-33, 2009
- 本田憲業、小川芳弘 PET/CTと治療計画 はじめに、臨床放射線 54 1705-1706 2009
- Kawase T, Takeda A, Kunieda E, Kokubo M, Kamikubo Y, Ishibashi R, Nagaoka T, Shigematsu N, Kubo A Extrapulmonary Soft-Tissue Fibrosis Resulting From Hypofractionated Stereotactic Body Radiotherapy for Pulmonary Nodular Lesions. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 74, 349-54, 2009
- Takayama K, Mizowaki T, Kokubo M, Kawada N, Nakayama H, Narita Y, Nagano K, Kamino Y, Hiraoka M Initial validations for pursuing irradiation using a gimbals tracking system. Radiother Oncol, 93, 45-9, 2009
- Neri S, Kitamura J, Komatsu T, Takahashi Y, Takeshima Y, Kaji R, Hayashi M, Nishimura T, Tomii K, Katakami N, Ishihara K, Kokubo M Lobectomy for local recurrence following stereotactic radiotherapy to non-small cell lung cancer. (定位放射線治療後の局所再発肺が

- んに対する肺葉切除) 胸部外科 62, 812-5, 2009
- Ohnishi K, Shioyama Y, Nomoto S, Sasaki T, Ohga S, Yoshitake T, Toba T, Atsumi K, Shiinoki T, Terashima H, Honda H. Spontaneous pneumothorax after stereotactic radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Jpn J Radiol.* 27(7), 269-274, 2009
- Nakamura K, Yoshikawa H, Akai T, Nomoto S, Shioyama Y, Kuwabara Y, Yoshimitsu K. Corrugated Fiberboard as a Positioning Insert for Patients Undergoing Radiotherapy *J Radiat Res.*, 51, 87-90, 2010
- Atsumi K, Shioyama Y, Nakamura K, Nomoto S, Ohga S, Yoshitake T, Nonoshita T, Ueda M, Hirata H, Honda H. Predictive Factors of Esophageal Stenosis Associated with Tumor Regression in Radiation Therapy for Locally Advanced Esophageal Cancer, *J Radiat Res.* 51, 9-14, 2010
- Nonoshita T, Shioyama Y, Nomoto S, Ohga S, Ohnishi K, Atsumi K, Terashima K, Matsuura S, Nakamura K, Hirata H, Honda H. Effective palliative radiotherapy in primary malignant melanoma of the esophagus: a case report, *CASE Journal*, 2, 6928, 2009
- Atsumi K, Shioyama Y, Nomoto S, Ohga S, Toba T, Sasaki T, Kunitake N, Yoshitake T, Nakamura K, Honda H. Chemoradiation for Small Cell Esophageal Carcinoma: Report of 11 Cases from Multi-institution Experience. *J Radiat Res*, 51, 15-20, 2010
- 塩山善之 放射線治療: 根治から症状緩和まで - 集学的治療の一部として不可欠な領域 1 肺癌 - 治療学 43(7), 59-64, 2009
- 木谷哲, 吉村真奈, 新保宗史, 山田崇裕, 本田憲業 塩化ストロンチウム-89 投与後に大腿骨頸部病的骨折を受傷し, 骨頭置換術を施行した, 乳癌骨転移の 1 例 日本放射線腫瘍学会誌 21, 155-158, 2009
- Nakagawa K, Haga A, Shiraishi K, Yamashita H, Igaki H, Terahara A, Ohtomo K, Saegusa S, Shiraki T, Oritate T, Yoda K. First clinical cone-beam CT imaging during volumetric modulated arc therapy *Radiother Oncol.* , 90, 422-423, 2009
- Nakagawa K, Shiraishi K, Kida S, Haga A, Yamamoto K, Saegusa S, Terahara A, Itoh S, Ohtomo K, Yoda K. First report on prostate displacements immediately before and after treatment relative to the position during VMAT delivery *Acta Oncol.*, 48, 1206-1208, 2009
- Haga A, Nakagawa K, Shiraishi K, Itoh S, Terahara A, Yamashita H, Ohtomo K, Saegusa S, Imae T, Yoda K, Pellegrini R. Quality assurance of volumetric modulated arc therapy using Elekta Synergy *Acta Oncol*, 48, 1193-1197, 2009
- Nakamura M, Narita Y, Matsuo Y, Narabayashi M, Nakata M, Sawada A, Mizowaki T, Nagata Y, Hiraoka M. Effect of audio coaching on correlation of abdominal displacement with lung tumor motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 75(2), 558-563, 2009
- Kaneyasu Y, Nagai N, Nagata Y, Hashimoto Y, Yuki S, Murakami Y, Kenjo M, Kakizawa H, Toyota N, Fujiwara H, Kudo Y, Ito K. Intra-arterial infusion chemotherapy using cisplatin with radiotherapy for Stage III squamous cell carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 75(2), 369-377, 2009
- Kenjo M, Uno T, Murakami Y, Nagata Y, Oguchi M, Saito S, Numasaki H, Teshima T, Mitsumori M. Radiation therapy for esophageal

- cancer in Japan: results of the Patterns of Care Study 1999-2001. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 75(2), 357-363, 2009
- Sakamoto T, Oya N, Shibuya K, Nagata Y, Hiraoka M. Dose-response relationship and dose optimization in radiotherapy of postoperative keloids. *Radiother Oncol*, 91(2), 271-276, 2009
- Matsuura K, Kimura T, Kashiwado K, Fujita K, Akagi Y, Yuki S, Murakami Y, Wadasaki K, Monzen Y, Ito A, Kagemoto M, Mori M, Ito K, Nagata Y. Results of a preliminary study using hypofractionated involved field radiation therapy and concurrent carboplatin/paclitaxel in the treatment of locally advanced Non-Small-Cell lung cancer. *Int J Clin Oncol*, 14(5), 408-415, 2009
- Numasaki H, Teshima T, Shibuya H, Nishio M, Ikeda H, Ito H, Sekiguchi K, Kamikonya N, Koizumi M, Tago M, Nagata Y, Masaki H, Nishimura T, Yamada S. National structure of radiation oncology in Japan with special reference to designated cancer care hospitals. *Int J Clin Oncol* 14(3), 237-244, 2009
- Harada H, Yamamoto N, Takahashi T, Endo M, Murakami H, Tsuya A, Nakamura Y, Ono A, Igawa S, Shukuya T, Tamiya A, Nishimura T. Comparison of chemotherapy regimens for concurrent chemoradiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer. *Int J Clin Oncol*, 14, 507-512, 2009
- Okubo M, Nishimura Y, Nakamatsu K, Okumura M, Shibata T, Kanamori S, Hanaoka K, Hosono M. Radiation treatment planning using positron emission and computed tomography (PET/CT) for lung and pharyngeal cancers: A multiple thresholds method for FDG activity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, In press
- Nishimura Y, Shibata T, Nakamatsu K, Kanamori S, Koike R, Okubo M, Nishikawa T, Tachibana I, Tamura M, Okumura M. A two-step intensity modulated radiation therapy method for nasopharyngeal cancer: the Kinki University Experience. *Jpn J Clin Oncol*, 40, 130-8, 2010
- Okamoto K, Okamoto I, Takezawa K, Tachibana I, Fukuoka M, Nishimura Y, Nakagawa K. Cisplatin and etoposide chemotherapy combined with early concurrent twice-daily thoracic radiotherapy for limited-disease small cell lung cancer in elderly patients. *Jpn J Clin Oncol*, 40, 54-9, 2010
- Nishimura Y, Mitsumori M, Hiraoka M, Koike R, Nakamatsu K, Kawamura M, Negoro Y, Fujiwara K, Sakurai H, Mitsunashi N. A randomized phase II study of cisplatin/5-FU concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer: short-term infusion versus protracted infusion chemotherapy (KROSG0101/JROSG021) *Radiother Oncol*, 92, 260-5, 2009
- Takahashi H, Ohigashi H, Ishikawa O, Eguchi H, Gotoh K, Yamada T, Nakaizumi A, Uehara H, Tomita Y, Nishiyama K, Yano M. Serum CA19-9 Alterations During Preoperative Gemcitabine-Based Chemoradiation Therapy for Resectable Invasive Ductal Carcinoma of the Pancreas as an Indicator for Therapeutic Selection and Survival. *Ann Surg*, Epub 2010
- Ishitobi M, Komoike Y, Motomura K, Koyama H, Nishiyama K, Inaji H. Retrospective analysis of concurrent vs. sequential

- administration of radiotherapy and hormone therapy using aromatase inhibitor for hormone receptor-positive postmenopausal breast cancer, *Anticancer Res.*, 29, 4791-4, 2009
- Ohigashi H, Ishikawa O, Eguchi H, Takahashi H, Gotoh K, Yamada T, Yano M, Nakaizumi A, Uehara H, Tomita Y, Nishiyama K., Feasibility and efficacy of combination therapy with preoperative full-dose gemcitabine, concurrent three-dimensional conformal radiation, surgery, and postoperative liver perfusion chemotherapy for T3-pancreatic cancer., *Ann Surg.*, 250, 88-95, 2009
- Ishihara R, Yamamoto S, Iishi H, Takeuchi Y, Sugimoto N, Higashino K, Uedo N, Tatsuta M, Yano M, Imai A, Nishiyama K., Factors predictive of tumor recurrence and survival after initial complete response of esophageal squamous cell carcinoma to definitive chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 76, 123-9, 2010
- Matsugi K, Narita Y, Sawada A, Nakamura M, Miyabe Y, Matsuo Y, Narabayashi M, Norihisa Y, Mizowaki T, Hiraoka M Measurement of Interfraction Variations in Position and Size of Target Volumes in Stereotactic Body Radiotherapy for Lung Cancer *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 75, 543-548, 2009
- Miyabe Y, Narita Y, Mizowaki T, Matsuo Y, Takayama K, Takahashi K, Kaneko S, Kawada N, Maruhashi A, Hiraoka M. New algorithm to simulate organ movement and deformation for four-dimensional dose calculation based on a three-dimensional CT and fluoroscopy of the thorax. *Med Phys*, 36, 4328-4339, 2009
- Nakamura M, Narita Y, Matsuo Y, Narabayashi M, Nakata M, Sawada A, Mizowaki T, Nagata Y, Hiraoka M Effect of Audio Coaching on Correlation of Abdominal Displacement With Lung Tumor Motion *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 75, 558-563, 2009
- Nakamura M, Narita Y, Sawada A, Matsugi K, Nakata M, Matsuo Y, Mizowaki T, Hiraoka M Impact of motion velocity on four-dimensional target volumes: a phantom study. *Med Phys*, 36, 1610-1617, 2009
- 松尾 幸憲, 則久 佳毅, 榎林 正流, 高山 賢二, 堀井 直敏, 溝脇 尚志, 平岡 真寛 京都大学における IMRT 臨床放射線, 54, 590-595, 2009
- Niibe Y, Hayakawa K Oligometastases and oligo-recurrence: the new era of cancer therapy *Jpn J Clin Oncol*, 40, 107- 111, 2010
- Satoh T, Ishiyama H, Matsumoto K, Tabata K, Kitano M, Iwamura M, Kimura M, Minamida S, Yamashita H, Matsuda D, Kotani S, Niibe Y, Uemae M, Hayakawa K, Baba S, Cost comparing of curative therapies for localized prostate cancer in Japan: a single-institution experience *Jpn J Radiol*, 27, 348 – 354, 2009
- Toita T, Oguchi M, Ohno T, Kato S, Niibe Y, Kodaira T, Kazumoto T, Kataoka M, Shikama N, Kenjo M, Teshima T, Kgami Y, Quality assurance in the prospective multi-institutional trial on definitive radiotherapy using high-dose-rate intracavitary brachytherapy for uterine cervical carcinoma: the individual case review, *Jpn J Clin Oncol*, 39, 813 – 819, 2009

分担研究報告書  
厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

少数の転移性臓器転移への臨床研究

研究分担者 青山 英史（北海道大学大学院医学研究科 放射線医学分野）

研究協力者 小野寺 俊輔（北海道大学病院 放射線科）

研究要旨：

少数個脳転移に対する放射線治療の最適化において、治療に伴う有害反応を最小限に留めつつ、期待する治療目的に沿った線量分割様式を探ることは極めて重要である。これまで日本においては、脳への照射による治療効果と有害反応を定量的かつ客観的に示す指標が欠落しており、臨床研究遂行に当たって大きな障壁となってきた。そこで今後本邦でおこなわれる多施設臨床研究での使用を展望しつつ、日本語版認知機能バッテリーを作成しその妥当性と臨床的意義を探ることにした。

A. 研究目的

少数個転移に対する多施設共同での放射線治療の最適化に向けた客観的指標を作成し、その妥当性を検証する。

B. 研究方法

治療に伴う有害反応と抗腫瘍効果の両者を鋭敏に反映するとされる日本語版認知機能バッテリーを作成し、その妥当性を検証する。

（倫理面への配慮）

北海道大学病院自主臨床研究審査委員会  
研究番号（自 009-0001）

C. 研究結果

2009年5月から2010年2月までで20症例を登録した。そのうち全脳照射終了後8か月まで経過した2名の解析において、4か月目で軽度の記憶学習機能と遂行機能低下を認めたが8か月の時点ではいずれも回復していることが分かった。

D. 考察

治療後早期の認知機能低下は一過性脱髄を反映していたものと考えられ、4か月目での認知機能は臨床研究における評価指標として不適切であることが分かった。

E. 結論

我々の作成した認知機能バッテリー日本語版は治療に伴う反応を鋭敏に反映する。来年度は脳放射線治療後1年以上経過した症例を対象とし、全国多施設で本バッテリーを使用した臨床研究を予定している。

F. 研究発表

論文発表

1. Aoyama H. : Stereotactic radiosurgery in the management of brain metastases: could it thoroughly replace whole brain radiotherapy? J Bras Neurocirurg, 20, 183-186, 2009

2. Aoyama H. : Radiation therapy for brain metastases in breast cancer patients, 27, in press

3. Aoyama H. : Radiation therapy for intracranial germ cell tumors. Prog Neurol Surg, 23, 96-105, 2009

学会発表

青山 英史、小野寺俊輔、橋本直樹、豊巻敦人、中川 伸、白土博樹. 脳腫瘍放射線治療臨床研究への導入を目的とした日本語版認知機能検査バッテリーの構成 日本放射線腫瘍学会第22回学術大会 2009年9月17日京都

分担研究報告書  
厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

線量増加試験に関する研究

研究分担者 鬼丸 力也（北海道大学大学院医学研究科 放射線医学分野）

研究要旨：多施設共同での線量増加を行う第 1 相試験(手術不能または高齢者手術拒否 T2N0M0 非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療第 I 相試験(JCOG0702))を開始した。登録は順調に進み、平成 22 年 2 月 15 日現在、14 名を登録した。PTV が 100cc 未満の群は 50Gy/4 回まで線量増加を行い、経過観察中である。PTV が 100cc 以上の群は 45Gy/4 回の線量での登録を行っている。

A. 研究目的

T2N0M0 非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療の至適線量を決定する（第 I 相試験）

B. 研究方法

多施設臨床試験を実施(手術不能または高齢者手術拒否 T2N0M0 非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療第 I 相試験(JCOG0702))

(倫理面への配慮)

日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) での倫理審査後、参加施設での倫理委員会で承認された。

C. 研究結果

平成 22 年 2 月 15 日現在、14 名を登録した。PTV が 100cc 未満の群は 50Gy/4 回まで線量増加を行い、経過観察中である。PTV が 100cc 以上の群は 45Gy/4 回の線量での登録を行っている。現在臨床試験続行中である。

D. 考察

臨床試験登録中である。

E. 結論

臨床試験登録中である。

F. 研究発表

論文発表

1. Inoue T, Shimizu S, Onimaru R, Takeda A, Onishi H, Nagata Y, Kimura T, Karasawa, K, Arimoto T, Hareyama M, Kikuchi E, Shirato H. Clinical outcomes of stereotactic body radiotherapy for small lung lesions clinically diagnosed as primary lung cancer on radiologic examination. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 75, 683-687, 2009
2. Borst GR, Ishikawa M, Nijkamp J, Hauptmann M, Shirato H, Onimaru R, van den Heuvel MM, Belderbos J, Lebesque JV, Sonke JJ. Radiation pneumonitis in patients treated for malignant pulmonary lesions with hypofractionated radiation therapy. Radiother Oncol. 91,307-13, 2009

分担研究報告書  
厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

患者選択に関する研究

研究分担者 秋田 弘俊（北海道大学大学院医学研究科 腫瘍内科学分野）

研究要旨：

病理・細胞診断未確定の小型原発性肺癌症例を対象とする定位放射線照射療法の臨床試験の症例選択基準を具体的に検討、作成した。今後、この症例選択基準に基づいて、臨床試験の研究計画書を完成し、臨床試験を実施する予定である。

A. 研究目的

病理・細胞診断未確定の小型原発性肺癌症例に定位放射線照射を施行する際の症例選択基準を明らかにすることを研究目的とした。

B. 研究方法

病理・細胞診断未確定のため外科手術生検によって病理診断された肺野結節性陰影症例を対象として、原発性肺癌と病理組織診断された症例の臨床的特徴を検討し、それに基づいて、上記対象に対する定位放射線照射療法の臨床試験を計画する際の症例選択基準を作成した。

C. 研究結果

病理・細胞診断未確定の小型原発性肺癌症例を対象とする定位放射線照射療法の臨床試験の症例選択基準として、原発性肺癌を強く示唆する CT 所見、経時的に撮影した 2 回以上の CT 検査で陰影の縮小を認めないこと、登録前 35 日以内の CT 検査で腫瘍最大径が 3cm 以下であること、FDG-PET 検査で異常集積を認めること（ただし、CT 検査上、非浸潤癌の場合は必須としない）、経過観察・診断的手術を拒否または手術不能例であること、などを挙げた。

D. 考察

今回検討した症例選択基準に基づいて、病理・細胞診断未確定の小型原発性肺癌症例を対象とする定位放射線照射療法の臨床試験の研究計画書を完成し、臨床試験を実施する予定である。

E. 結論

病理・細胞診断未確定の小型原発性肺癌症例を対象とする定位放射線照射療法の臨床試験の症例選択基準を検討、作成した。

F. 研究発表

論文発表

Kikuchi J, Kinoshita I, Shimizu Y, Kikuchi E, Konishi J, Oizumi S, Nishimura M, Dosaka-Akita H. Distinctive expression of polycomb group proteins Bmi1 and EZH2 in non-small cell lung cancers and their clinical and clinicopathological significance. Cancer, in press.

学会発表

Honma R, Kinoshita I, Miyoshi E, Matsuno Y, Shimizu Y, Kaga K, Taniguchi N, Dosaka-Akita H. Decreased expression of alfa1, 6-fucosyltransferase is associated with squamous histology in non-small cell lung cancers. Proceedings of American Association for Cancer Research, 50:S379, 2009

## 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

### 高精度治療技術による低リスク高線量放射線治療に関する研究

研究分担者 石川 正純（北海道大学大学院医学研究科先端医学講座）

研究要旨：呼吸性移動を伴う腫瘍に対する定位放射線治療における腫瘍への正確な投与線量を解析するために、動体追跡装置による腫瘍の動きを考慮した線量体積ヒストグラムを作成し、呼吸同期の有無により D95, D99 線量の違いを評価した。また、肺への線量評価として V5, V20, 平均肺線量を評価した。

#### A. 研究目的

呼吸性移動を伴う腫瘍に対する定位放射線治療および強度変調放射線治療における腫瘍及び周辺臓器への投与線量を解析するために、動体追跡装置による実際の臓器の動きを考慮した解析を行う。

#### B. 研究方法

肺定位照射を施行した 4 症例について、動体追跡装置による呼吸同期照射を行った場合と呼吸同期を行わない場合について投与線量を解析した。動体追跡装置により取得した腫瘍の動きデータを元に、移動範囲全域について 1mm 単位で移動させた CTV を作成し、各 CTV が投与される線量を DVH として算出した。さらに、各移動 CTV の頻度確率を考慮した上で各 DVH を足し合わせることで、動きを考慮した腫瘍の DVH を作成した。動く腫瘍に対する線量投与は、マージンの付加量に大きく依存することから、リーフマージンを変化させた際の D95, D99 線量について解析した

#### C. 研究結果

動体追跡装置による呼吸同期を行った照射では、リーフマージンによらず D95 線量がほぼ一定となり、適切な線量投与が出来ていると考えられる。D99 に関しても同様の傾向が見られた。呼吸同期を行わない場

合には、リーフマージンが少ないほど、大きな線量低下が確認された。

#### D. 考察

正常組織の投与線量として、全肺に対する V5, V20, MLD (Mean Lung Dose) を評価したところ、呼吸同期の有無による大きな差は認められなかった。その理由として、従来の治療計画では、腫瘍が動く範囲をマージンに設定しているのに対し、本研究では、呼吸止め CT による GTV から治療計画を作成しているため、肺に対する照射野に差が生じなかったと考えられる。

#### E. 結論

本研究の成果から、呼吸同期による線量投与の適切さ及び、呼吸同期を行わない場合の適切なマージンについて知見が得られた。

#### F. 研究発表

学会発表

1. Ishikawa M, Sutherland KL, Bengua G, Suzuki R, Miyamoto N, Katoh N, Shimizu S, Onimaru R, Aoyama H, Shirato H, “Can the Real-time Tumor-tracking Radiotherapy Give the Planned Dose to the Tumor? DVH Analysis Based on Measured Real-time Tracking Data,” Int J Radiat Oncol Biol Phys 75-3, pp. S590-S591 (2009)

分担研究報告書  
厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

品質保証に関する研究

研究分担者 石倉 聡（国立がんセンターがん対策情報センター）

研究要旨：I期非小細胞肺癌を対象とした定位放射線治療の臨床試験（JCOG0702）に対する放射線治療の品質管理・品質保証プログラムを作成し実施した。現在までの登録14例中13例のレビューを終え、1例の逸脱例を除きプロトコル規定の遵守が確認された。引き続き全登録例の評価を行い、本臨床試験の質、信頼性の確保を図る予定である。

**A. 研究目的**

放射線治療の品質管理・品質保証プログラムを作成、実施することにより臨床試験の質、信頼性を向上させ、より有効な標準的治療の早期確立に貢献する。

**B. 研究方法**

I期非小細胞肺癌を対象とした定位放射線治療の臨床試験（JCOG0702）に対する放射線治療の品質管理・品質保証プログラムを作成し、実施する。品質保証活動としては臨床試験実施計画書に定められた放射線治療規定の遵守の程度（compliance）を判定する。complianceの判定は放射線治療終了後に治療開始前の各種画像診断フィルム、治療計画情報、位置照準フィルム、放射線治療照射記録等を収集し、放射線治療規定の遵守判定基準を用いて行う。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い以下を遵守する。1) 研究実施計画書のIRB承認が得られた施設のみから患者登録を行う。2) すべての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。3) データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用

いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報（プライバシー）保護を厳守する。

**C. 研究結果**

JCOG0702「手術不能または高齢者手術拒否 T2N0M0 非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療第I相試験」に対して、米国NCI傘下の4カ所のQAセンターを統括するAdvanced Technology Consortium (ATC)と連携し、共同プロジェクトとして放射線治療の品質管理・品質保証プログラムを作成し、実施した。2010年1月28日までに14例の登録があり、13例のレビューが終了したが、1例を除きプロトコル規定が遵守されており、complianceは良好であった。

**D. 考察**

2000年代初めまでは我が国で放射線治療を用いた臨床試験において品質管理・品質保証プログラムが作成されておらず、そのことが我が国発の臨床試験データに信頼性がないという深刻な事態を生じていた。しかしながら、その後、本臨床試験に先立つ体幹部定位放射線治療の臨床試験（JCOG0403）を含め複数の臨床試験において品質管理・品質保証プログラムが実施さ

れることにより臨床試験データの信頼性が飛躍的に向上している。

今後、引き続き品質保証として本試験の compliance 判定を行うのみならず、品質管理活動として臨床試験開始前の放射線治療規定の周知、品質管理、品質保証についての教育、啓発活動も重要であり、これらの品質管理活動が結果として compliance の向上、臨床試験の信頼性の向上、治療成績の改善につながるものと思われる。

#### E. 結論

臨床試験における放射線治療の品質管理・品質保証プログラムにより、本臨床試験の信頼性は確保されるものと思われる。

#### F. 研究発表

論文発表

- Sanuki-Fujimoto N, Ishikura S, Hayakawa K, Kubota K, Nishiwaki H, Tamura T. Radiotherapy quality assurance review in a multi-center randomized trial of limited-disease small cell lung cancer: the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) trial 0202. *Radiation Oncology* 2009, 4:16
- Spaelstra FO, Senan S, Le Péchoux C, Ishikura S, Casas F, Ball D, Price A, De Ruyscher D, van Sörnsen de Koste JR; Lung Adjuvant Radiotherapy Trial Investigators Group. Variations in Target Volume Definition for Postoperative Radiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: Analysis of an International Contouring Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Jun 26. [Epub ahead of print]
- 石倉聡. 治療の進歩－放射線治療の品質管理. 工藤翔二他編. *Annual Review 呼吸器* 2009. 中外医学社, 東京, 2009 ; 285-291
- 石倉聡, 佐貫直子, 伊藤芳紀, 二瓶圭二. 「化学放射線療法の現状と将来」. III 期非小細胞肺癌に対する化学放射線療法. 新たな戦略と仮説の検証に向けて. *臨床放射線* 2009;54:851-856  
学会発表
- Ishikura S, Sanuki-Fujimoto N, Hiraoka M, Bosch W, Purdy J. Radiotherapy Quality Assurance (QA) in a Multi-Center Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Trial for Stage IA Non-Small Cell Lung Cancer: The Japan Clinical Oncology Group (JCOG) Trial 0403. The 13th World Conference on Lung Cancer. July 31-August 4, 2009, San Francisco.
- Fyles AW, Lim K, Small W, Portelance L, Gaffney D, Erickson B, de los Santos J, Ishikura S, Creutzberg C, Bosch W. Variability in delineation of clinical target volumes for cervix cancer intensity-modulated pelvic radiotherapy. The 51th ASTRO Annual Meeting, November 1-5, 2009, Chicago.
- Onishi H, Marino K, Terahara A, Kokubo M, Onimaru R, Shioyama Y, Matsuo Y, Kozuka T, Ishikura S, Hiraoka M. Case series study of 26 patients who had fatal radiation pneumonitis (RP) after stereotactic body radiotherapy for lung cancer. The 51th ASTRO Annual Meeting, November 1-5, 2009, Chicago.
- 石倉聡, 平岡真寛, Walter Bosch, James Purdy. IA 期非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療の多施設共同臨床試験 (JCOG0403) における放射線治療の品質保証. 第 68 回日本医学放射線学会総会学術集会. 2009 年 4 月 17-19 日, 横浜
- 戸板孝文, 兼安祐子, 宇野隆, 吉村亮一, 大野達也, 古平毅, 古谷和久, 石倉聡, 平岡真寛. 子宮頸癌におけるターゲットの標準化を目指して: CTV コントラリングのコ

ンセンサスマニュアル作成. シンポジウム  
「Volume Delineation の標準化を目指して」.  
第 20 回日本高精度放射線外部照射研究会.  
2009 年 7 月 18 日, 仙台

7. 成田雄一郎, 西尾禎治, 石倉聡, 永田靖,  
平岡真寛, Walter Bosch, James Purdy.  
JCOG0403(T1N0M0:NSCLC-SBRT, Phase II)  
の PTV 計画線量に対する考察. 日本放射線  
腫瘍学会第 22 回学術大会. 2009 年 9 月 17-19  
日, 京都
8. 石倉聡. 放射線治療の品質管理. 特別教育  
講演. 第 50 回日本肺癌学会総会. 2009 年  
11 月 12-13 日, 東京

分担研究報告書  
厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

高精度照射後の肺臓炎発生に関する研究

研究分担者 伊丹 純（国立がんセンター中央病院放射線治療部部長）

研究要旨：

肺腫瘍に対する定位的放射線治療後の肺変化を見る一手段として血清 KL-6 の変化を検討した。定位的放射線治療後に発生する肺臓炎では LDH などが上昇することは極めてまれであるのにたいし、KL-6 はより鋭敏である。今回分割定位的放射線治療後の肺臓炎発生と KL-6 の上昇がある程度相関することが示唆された。

A. 研究目的

肺腫瘍に対する定位的放射線治療後の肺臓炎と間質性肺臓炎のマーカーである KL-6 の関係を遡及的に検討した。

B. 研究方法

検討対象は、2008 年 4 月から 2009 年 12 月までに国立がんセンター中央病院で肺腫瘍に対する定位照射が施行されたのは 24 症例である。それらの症例での KL-6 が定位照射前および定位照射後に経時的に採血測定されていたのは 11 例であった。

（倫理面への配慮）

全ての症例では、定位照射に対する書面による同意を得て定位的放射線治療が施行された。

C. 研究結果

定位照射後の臨床的肺臓炎は 2 例で Grade2 が観察されたのみである。その 1 例では著明な KL-6 の増加が観察されたが、他の 1 例では KL-6 の上昇は全く見られなかった。その他全く無症状に経過した症例で 2 倍以下の KL-6 の増加が 4 例にみられた。他の 5 例では KL-6 の上昇は全く見られなかった。また全例で LDH の上昇は見られなかった。

D. 考察

すでに Hara, Itami らが Chest. 2004 Jan;125(1):340-4 で示したように、KL-6 は定位照射後の肺臓炎の予測因子である。その報告では 1 回分割照射症例が主な対象であった。今回少ない症例ではあるが KL-6 の増加が 4 回分割の肺定位照射においても臨床的肺臓炎とある程度相関することが示された。通常肺臓炎の指標として用いられる LDH は全く上昇しなかった。KL-6 の増加割合と臨床症状の相関についてはさらに症例を集積して検討する必要がある。

E. 結論

分割定位照射後の限局した肺臓炎発生と KL-6 の増加は相関する可能性が示唆された。

F. 研究発表

論文発表

- 1.Yoshimura RI, Kagami Y, Ito Y, Asai M, Mayahara H, Sumi M, Itami J. Outcomes in patients with early-stage hypopharyngeal cancer treated with radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Nov 10. [Epub ahead of print]
- 2.Sakayauchi T, Nemoto K, Ishioka C, Onishi