

## 厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

### 分担研究報告書【総括】

#### 放射線療法と粒子線治療の比較

分担研究者 中川 恵一（東京大学医学部 放射線医学講座 准教授）

##### 研究要旨：

強度変調原体照射法が、呼吸性移動を伴う腫瘍に対しても可能か臨床的実証研究を行い、適正に強度変調放射線治療が施行できることが示された。強度変調原体照射法は、粒子線治療の有用性を比較する重要な対象であり、粒子線治療も今後も更に簡便化を図る必要があることが明らかとなった。

##### A. 研究目的

呼吸性移動を伴う腫瘍に対して回転型強度変調放射線治療を実現する。

##### B. 研究方法

普及型の強度変調放射線治療として期待される強度変調原体照射法（Volumetric Modulated Arc Therapy; 以下 VMAT）を、呼吸性移動を伴う腫瘍に対しても可能にする臨床的実証研究を行った。

##### C. 研究成果

体幹部定位放射線治療が適応となる肺癌患者を対象として、VMAT による定位照射をする、臨床的実証研究を行った。VMAT 中には呼吸波形を取得しながら同時コーンビーム CT を撮影した。得られた呼吸波形を用いて、コーンビーム CT 画像を 4 つの呼吸位相（終末吸気相、呼出相、終末呼気相、吸入相）に分けたところ、いずれの位相のコーンビーム CT 画像にも腫瘍陰影が描出できた。腫瘍の位置は、呼吸位相ごとに異なっており、VMAT 中の腫瘍の呼吸性移動を反映したコーンビーム CT 画像が得られたものと考えられる。また、コーンビーム CT 画像を用いて beam's eye view を作成した

ところ、腫瘍はいずれの呼吸位相においても、治療計画上の ITV 内に入っていたことが示され、肺癌に対しての VMAT による体幹部定位放射線治療が適正に施行可能であることが示された。

また、VMAT 中にコーンビームと同時に治療ビームによる投影画像から呼吸波形を取得し、位相ごとの再構成画像を得ることに成功した。この治療ビームによる再構成画像から、照射野と腫瘍の相対位置関係を直接把握でき、それぞれの呼吸位相において腫瘍が照射野内に入っていたことを確認できた。この結果は、治療中の腫瘍の動きのモニタリングを治療ビームそのもので行うことができ、コーンビーム CT による余計な被曝を低減できる可能性を示唆している。

##### D. 考察

VMAT は、検証が簡便で装置の占有時間が短く、わが国の医療体制に見合った強度変調放射線治療法と言える。昨年度は前立腺癌症例を対象として、VMAT における品質保証や治療手順の簡便化を実現した。前立腺癌に対する VMAT は、当施設では一般臨床の一部として行うことが既に可能となっている。今年度はそれを更に進めて、呼吸性移動を伴う腫瘍

である肺癌に対しても VMAT における品質保証や治療手順の簡便化が可能であることが示された。

現在、徐々に普及してきている VMAT がどこまで簡便化しながら治療成績を上げることができるかを追求することによって、粒子線治療の有用性を議論するうえでの重要な比較対象となる。

### E. 結論

VMAT は、呼吸性移動を伴う腫瘍に対しても、安全かつ簡便な強度変調放射線治療として実施が可能である。全身の腫瘍に対して VMAT が適応可能となり、治療成績がその他の強度変調放射線治療と遜色ないことが実証されれば、医療経済的にも粒子線治療の強いライバルになることが見込まれる。

### F. 研究発表

#### 論文発表

Sakumi A, Haga A, Kida S, Saotome N, Okano Y, Shiraishi K, Onoe T, Yoda K, Ohtomo K, Nakagawa K. First in-situ dose calculation report using in-treatment kilovoltage cone-beam ct and in-treatment linac parameters during volumetric modulated arc therapy. J Radiat Res (Tokyo). 2011;52(4):536-7. doi: 10.1269/jrr.11061. No abstract available. PMID: 21811044 [PubMed - in process] Free Article

Kida S, Saotome N, Masutani Y, Yamashita H, Ohtomo K, Nakagawa K, Sakumi A, Haga A. 4D-CBCT reconstruction using MV portal imaging during volumetric modulated arc therapy. Radiother Oncol. 2011 Sep;100(3):380-5. Epub 2011 Sep 29. PMID: 21963287

Nakagawa K, Ohkuma K, Yamashita H, Masuda M, Matsumoto Y, Gotoh T. Radiation therapy did not alleviate complete paralysis due to metastasis of lung adenocarcinoma to thoracic vertebrae until four months later. Acta Oncol. 2011 May;50(4):606-8. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21250927.

Yoda K, Nakagawa K. Extension of Van Herk's treatment margin model for anisotropic systematic positioning errors in cartesian coordinate system. Med Phys. 2011 Jul;38(7):3913-4. PMID: 21858987 [PubMed - in process]

#### 学会発表

### G. 知的財産権の出願・登録状況

## 厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

### 【総括・分担】研究報告書

#### 放射線療法と粒子線治療の比較

分担研究者 井垣 浩（東京大学医学部附属病院 放射線科 講師）

##### 研究要旨：

脳機能画像である拡散テンソル画像を用いて皮質脊髄路トラクトグラフィを描出し、これをリスク臓器として強度変調放射線治療計画をする技術を開発した。

##### A. 研究目的

副作用を軽減して放射線療法を行うために、従来は輪郭抽出に使用できなかった脳機能画像を用いて、新規技術による強度変調放射線治療（intensity-modulated radiotherapy; IMRT）計画法を開発する。

##### B. 研究方法

拡散テンソル画像を用いて脳内の皮質脊髄路線維束をトラクトグラフィとして描出し、この皮質脊髄路をリスク臓器として強度変調放射線治療の計画作成を試みた。トラクトグラフィの描出は、拡散テンソル画像上で小脳脚にシードを、一次運動野にターゲットを設定し、Fractional anisotropy < 0.18 で中止するという条件で行った。

##### C. 研究成果

画像処理ソフトウェア Dr.View (AJS 株式会社, 東京) を用い、拡散テンソル画像と同じ日に撮影した T1 強調画像もしくは T2 強調画像を皮質脊髄路トラクトグラフィにブレンドして DICOM 画像化した。

このブレンド画像を治療計画ソフトウェア Pinnacle に転送し、治療計画 CT に fusion した。トラクトグラフィによって皮質脊髄路線維束の輪郭抽出が可能とな

り、皮質脊髄路をリスク臓器とした IMRT の計画作成が可能であった。

##### D. 考察

本方法で作成されたブレンド画像には、中枢神経の形態情報（T1 強調画像もしくは T2 強調画像）があるため、通常の方法で撮像された MRI 画像と同様に、中枢神経の形態情報に基づいて治療計画 CT に fusion することが可能である。また、トラクトグラフィは、同時に撮影された T1 強調画像・T2 強調画像と同一座標系での位置情報を持ち合わせていることから、神経線維束の脳内の走行位置も特定可能となる。このような特徴をもつブレンド画像を合成することによって、皮質脊髄路をリスク臓器として抽出し、IMRT 計画に用いることが可能であることが示された。

皮質脊髄路だけでなく、理論的には拡散テンソル画像からあらゆる神経線維束のトラクトグラフィが合成可能であり、本技術を応用することによって、従来不可能であった多彩なリスク臓器が新たに設定可能となる。

本研究で開発した新規 IMRT 技術を用いることで、粒子線治療に対する放射線治療の線量分布上の欠点を補える可能性がある。ただし、本方法は粒子線治療においても応用は比較的容易であり、粒子

線治療のさらなる線量集中性向上にも寄与できる可能性がある。

#### E. 結論

脳機能画像である拡散テンソル画像を用いて描出したトラクトグラフィを、形態画像と同様に扱って、脳内の特定の神経束をリスク臓器とすることが可能となる技術を開発し、これに基づいた IMRT 計画が作成可能であることを示した。本方法は放射線療法 (IMRT) の治療技術向上に寄与すると期待されるが、同時に粒子線治療にも応用可能である。

#### F. 研究発表

##### 論文発表

- 1) Ishihara S, Watanabe T, Akahane T, Shimada R, Horiuchi A, Shibuya H, Hayama T, Yamada H, Nozawa K, Igaki H, Matsuda K. Prognostic significance of adverse events associated with preoperative radiotherapy for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2011 Jul;26(7):911-7.
- 2) Koga T, Shin M, Maruyama K, Kamada K, Ota T, Itoh D, Kunii N,

Ino K, Aoki S, Masutani Y, Igaki H, Onoe T, Saito N. Integration of Corticospinal Tractography Reduces Motor Complications After Radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Oct 17. [Epub ahead of print]

- 3) 井垣浩、作美明、中川恵一. 悪性神経膠腫. 映像情報 Medical 2011; 43(12):935-393.

##### 学会発表

- 1) 井垣浩、齊藤邦昭、甲賀智之、尾上剛士、武笠晃丈、國松聡、寺原敦朗、多湖正夫、中川恵一、大友邦. Diffusion tensor tractography を用いて錐体路を OAR とする IMRT 計画の試み. 日放腫会誌 23(Suppl1):138,2011. (日本放射線腫瘍学会第 24 回学術大会 神戸 2011.11.17-19)

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成 23 年厚生労働科学研究費補助金  
分担研究報告書【総括】

進行癌に対する化学療法と陽子線治療との併用治療の有用性に関する研究について

財団法人脳神経疾患研究所  
附属南東北がん陽子線治療センター  
不破 信和

**要旨**

近年、多くの悪性腫瘍に対し放射線治療と化学療法との併用治療が施行され、多くの進行癌では標準治療として日常診療に用いられている。放射線治療に化学療法を併用する理論的根拠としては化学療法併用による遠隔転移の制御、放射線照射部位への抗腫瘍効果の増強、放射線照射部位への治療効果の増強は照射線量の軽減が可能となり、放射線治療に伴う有害事象の軽減に繋がる。以上の3点が考えられるが、陽子線治療も進行癌を対象とする場合は化学療法の併用が上記の3点の視点から重要となる。まだ文献的報告は限られるが、今後、多くの進行癌治療に用いられるものと思われる。

**Summary**

Radiotherapy combined with chemotherapy (chemoradiotherapy) has been standard therapy for advanced cancer. The rationality of chemoradiotherapy is summarized three points. 1 control of distant metastasis, 2 additional tumor effect on irradiated field, 3 deminition of adverse effect of radiation therapy. Though the report of proton therapy combined with chemotherapy is limited, this therapy will be very important role on many advanced cancer treatmenst.

## 研究目的

近年、多くの悪性腫瘍に対し放射線治療と化学療法との併用治療が施行され、多くの進行癌では標準治療として日常診療に用いられている。放射線治療に化学療法を併用する理論的根拠としては以下に述べる3点が挙げられる。

1. 放射線治療は局所療法であるため遠隔転移には無力であるが、化学療法併用による遠隔転移の制御は治療成績の改善に必要である。
2. 化学療法併用による放射線照射部位への抗腫瘍効果の増強は局所制御率の改善に繋がる。
3. 化学療法併用による放射線照射部位への治療効果の増強は照射線量の軽減を可能とし、放射線治療に伴う有害事象の軽減に繋がる。

上記の理論上の利点は腫瘍の種類により、あるいは使用する薬剤の種類、投与方法により、各々の貢献度は変わるものの、臨床の現場でも実感出来ることが多く、事実、多くの臨床試験においても治療成績の向上として証明されている。今後も多くの進行癌において、放射線治療と化学療法との併用治療（化学放射線療法）は追求され、新たな標準治療として位置づけられるものと思われる。

化学療法の今後の方向性が分子標的薬剤などの様にかん特異的であるのと同様に、放射線治療の流れも、がん組織への集中性が高い放射線治療へ向かうことは自明であろう。その意味で粒子線治療へのシフトは今後、大きな流れになるものと思われるが、進行癌を対象とすれば治療成績の改善には遠隔転移の制御はますます重要になり、化学療法との併用治療は欠かせないものになるであろう。また粒子線治療の腫瘍への線量の集中性の高さは局所制御の改善に繋がるものの、腫瘍周囲に重要臓器（Critical organ）がある場合には投与線量に限界があることでもあり、化学療法併用により投与線量の軽減が可能になることは大きな臨床的意義を持つものと思われる。

本報告書では南東北がん陽子線治療センターでの食道癌、並びに舌癌（動注併用）の自験例の治療成績について述べ、最後に今後の方向性について私見を述べる。

## 研究報告・研究成果

南東北がん陽子線治療センターで現在進めている進行食道癌に対する治療法は化学療法と放射線治療（陽子線治療含む）を交互に施行する交替療法である。化学療法[5FU 700mg/m<sup>2</sup> 5日間、nedaplatin 130mg/m<sup>2</sup>]を先行し、次に放射線治療はX線治療で下頸部から上腹部まで広く36 Gy照射し、次に化学療法、最後に陽子線治療を腫瘍を認めた範囲を照射(33-39.6GyE、E-equivalent)する方法である。2009年1月から2010年8月までに30例 Stage (UICC 2002) 別内訳はI/IIA/II B/III/IV=4/3/3/15/5であった。治療効果は30例中21例(70%)がCR、9例(30%)がPRであった。また観察期間中央値は10か月と短い、局所制御率はT1~T3症例では20例中17例(85%)、T4症例では10例中3例(30%)と良好な結果が得られている。再燃様式はT4例が多

いこともあり、殆どの症例が局所再発であったが、局所制御率の向上は陽子線治療の併用により、標準的総線量である 60Gy から平均で 74 GyE と 14Gy の線量が増加されたことによるものであろう。また従来の放射線治療と化学療法との併用治療で大きな問題とされている重篤な心・肺機能障害を認めなかったことは注目して良い<sup>1)</sup>。図 1 に示す方法は他に進行咽頭癌にも適用している。

筆者は以前から舌癌を中心とする進行口腔癌に対し動注療法と X 線治療との併用治療を施行してきた<sup>2,4)</sup>。現在は陽子線治療を組み合わせ、図 1 に示す方法で治療している。口腔癌、特に舌癌の多くは舌動脈から栄養され、動注療法に適した腫瘍であること、陽子線治療の併用により、下顎骨、歯牙の障害の軽減が可能であると判断した。全身の化学療法は 5FU 700mg/m<sup>2</sup> 5日間、nedaplatin 110mg/m<sup>2</sup> であり、動注療法は浅側頭動脈から施行する方法で薬剤は CDDP を使用した。2009 年 2 月～2010 年 1 月までの間に治療した進行舌癌例は 13 例 (Ⅲ期 2 例、Ⅳ期 11 例) であるが、舌の局所制御率は 69.2% (9/13) 頸部リンパ節に関しては 80.0% (8/10) であった。この成績は手術と遜色ないが、陽子線治療を用いることにより X 線治療で問題となる下顎骨の放射線治療に伴う骨壊死が現在まで認められていないこと、また従来、手術しか制御出来なかった頸部転移リンパ節に対しても非手術療法により治癒の可能性を示したことは特筆すべきであろう。動注併用陽子線治療は上顎癌にも有効である。他施設での粒子線治療単独での局所制御率は 40%と報告されているが (学会報告)、まだ経過観察期間は短いものの当施設での局所制御率は 80%前後であり、動注療法併用の意義は明白であろう。

## 考察

文献上、報告されている陽子線治療 (炭素線治療含む) と化学療法との併用治療の報告は症例報告は散見されるものの、Ⅱ相試験としての報告は米国 MD Anderson がんセンターでのⅢ期非小細胞性肺癌に対する報告に限定される<sup>3)</sup>。陽子線治療は 74GyE (1 日 2GyE, 37 回照射)、化学療法として週 1 回 carboplatin (AUC 2)、paclitaxel (50 mg/m<sup>2</sup>) を陽子線治療と同時併用する方法である。従来の放射線治療との比較では総線量は 60Gy から 74GyE と 14Gy の線量増加が図られている。まだ長期成績は出ていないものの 44 例の 1 年 Overall survival rate は 86%、Progression free Survival rate は 63%と良好である。特筆すべき点としては再発様式として従来の報告と比較し<sup>4)</sup>、局所 (9 例、20.5%) よりも遠隔転移 (19 例、43.2%) が多かったこと。また有害事象として Gr.3 の治療関連肺炎が 1 例と、従来の放射線治療と化学療法との併用治療に比較し、線量が増加しているにもかかわらず重篤な治療関連肺炎が少なかったことである。

今後の方向性について触れる前に放射線治療と化学療法との併用方式について述べる。併用方式は主に 3 つに分類される。即ち、放射線治療の前 (neoadjuvant therapy 以下 NAC)、あるいは後 (adjuvant therapy) に抗癌剤を投与する継時併用療法、放射線治

療と抗癌剤を同時に投与する同時併用療法(concurrent therapy)、放射線治療と抗癌剤を交互に投与する交替療法(alternating therapy)である。最近ではNAC後に放射線治療との同時併用、あるいは同時併用後にadjuvant therapyを行うハイブリッド方式も行われている。抗癌剤を放射線の増感剤として使用する場合も含めて局所制御を最も高める方法は言うまでもなく同時併用が最適な方法であるが、有害事象の頻度も高くなり、充分量の薬剤の投与が困難な場合も多く、遠隔転移の制御という視点から見れば、充分量の抗癌剤の投与が可能なNAC、adjuvant therapyあるいは交替療法の方が理にかなっていると思われる。従来の放射線治療では腫瘍局所に充分量の放射線線量を投与出来ないことも多く、化学療法の同時併用はこれを補う意味で有用であったが、陽子線治療の場合は局所への線量増加は可能な場合が多く、化学療法の目的を遠隔転移の制御とするならば、NAC、adjuvant therapyあるいは交替療法の方が同時併用よりも望ましいと考えられる。

NACのもう一つの利点としては薬剤感受性が判ることである。薬剤感受性と放射線の感受性は多くの場合、比例する。筆者は頭頸部蝶形骨洞癌ではNACを行い、腫瘍を可及的に縮小させた後に陽子線治療を施行している。その理由は蝶形骨洞癌の場合、視交叉への照射が避けられず、晩期障害として両目の失明が避けられないからである。NACで良好な腫瘍縮小が得られた場合には陽子線線量の軽減が可能となり、失明のリスクは大幅に軽減可能となるであろう。

現在、化学放射線療法(chemoradiotherapy)はconcurrent chemoradiotherapyと同義で用いられることが多く、化学療法と放射線治療は同時に用いなければいけないという風潮があるが、陽子線治療との併用においては化学療法の目的を明快にし、柔軟に考えるべきであろう。

さて陽子線治療と化学療法との併用治療(化学陽子線療法)の適応であるが、化学療法に感受性のある腫瘍の多くは適応になると考えている。進行頭頸部癌、Ⅲ期肺癌、食道癌、膵癌、膀胱癌、小児癌、悪性脳腫瘍、悪性黒色腫、肉腫等がその主な対象となろう。悪性リンパ腫の様にすでに化学療法と通常の放射線治療が標準治療となっている腫瘍においても、腫瘍サイズが大きな場合、あるいは縦隔病変で心への照射が避けられない場合にも晩期障害の軽減という意味で陽子線治療は有効となろう。前立腺癌においても内分泌治療との併用治療は中リスク以上例にはすでに標準治療として行われているが、広義の意味では化学陽子線療法に分類されよう。

## 結論

今後、進行癌への粒子線治療の適用を考えると化学療法との併用治療は避けて通れない。まだ解決すべき点は多いが、明確な目的をもった前向き臨床試験が必要である。



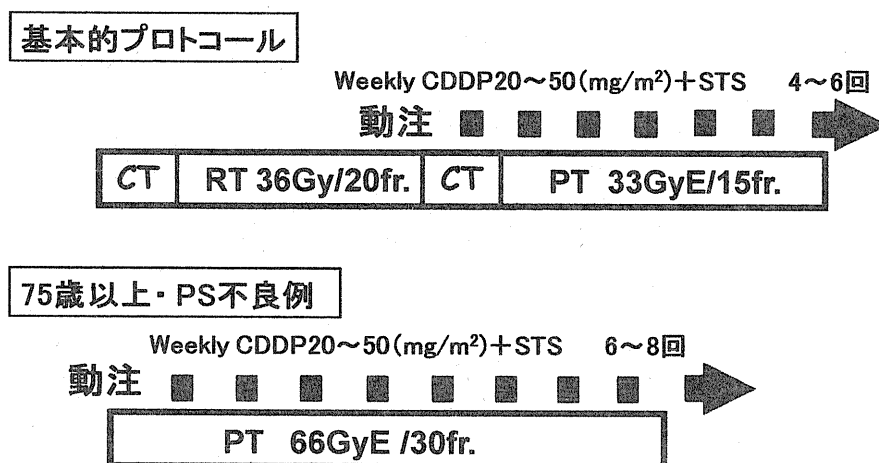
文献：

1. Ishikura S, Nihei K, Ohtsu A et al. Long-term toxicity after definitive chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. J Clin Oncol 21: 2697-2702, 2003
2. Fuwa N, Kodaira T, Furutani K, et al. A new method of selective intra-arterial infusion therapy via the superficial temporal artery for head and neck cancer. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 105: 783-789, 2008
3. Fuwa N, Kodaira T, Furutani K, et al. Intra-arterial chemoradiotherapy for locally advanced oral cavity cancer: analysis of therapeutic results in 134 cases. Br J Cancer. 98:1039-45. 2008
4. Fuwa N, Kodaira T, Furutani K, et al. Arterial chemoradiotherapy for locally advanced tongue cancer: analysis of retrospective study of therapeutic results in 88 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 72:1090-1100, 2008

図説明

図1 進行舌癌に対する治療法

図1



CT : 5-FU (700mg/m<sup>2</sup>: day1-5) + CDGP (110~130mg/m<sup>2</sup>: day6)

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
【鎌田 正】					
Mizoe J, Hasegawa A, Jingu K, Takagi R, Bessho H, Morikawa T, Tonogi M, Tsuji H, <u>Kamada T</u> , Tsujii H, Okamoto Y	Results of carbon ion radiotherapy for head and neck cancer	Radiotherapy and Oncology		in press	
Akutsu Y, Yasuda S, Nagata M, Izumi Y, Okazumi S, Shimada H, Nakatani Y, Tsujii H, <u>Kamada T</u> , Yamada S, Matsubara H	A Phase I/II Clinical Trial of Preoperative Short-Course Carbon-Ion Radiotherapy for Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus	Journal of Surgical Oncology			
Kato T, Tsuda A, Uesaka M, Fujimori A, <u>Kamada T</u> , Tsujii H, Okayasu R	In vitro characterization of cells derived from chordoma cell line U-CH1 following treatment with X-rays, heavy ions and chemotherapeutic drugs	Radiation Oncology	6(1)	116	2011
Jingu K, Tsujii H, Mizoe J, Hasegawa A, Bessho H, Takagi R, Morikawa T, Tonogi M, Tsuji H, <u>Kamada T</u> , Yamada S	Carbon ion Radiation Therapy Improves the Prognosis of Unresectable Adult Bone and Soft Tissue Sarcoma of the Head and Neck	International Journal of Radiation Oncology Biology Physics		in press	
Hasegawa A, Mizoe J, Tsujii H, <u>Kamada T</u> , Jingu K, Iwadata Y, Nakazato Y, Matsutani M, Takakura K	Experience with Carbon Ion Radiotherapy for WHO Grade 2 Diffuse Astrocytomas	International Journal of Radiation Oncology Biology Physics		in press	
Xing Cui, Oonishi K, Tsujii H, Yasuda T, Matsumoto Y, Furusawa Y, Akashi M, <u>Kamada T</u> , Okayasu R	Effects of carbon ion beam on putative colon cancer stem cells and its comparison with X-rays	Cancer Research	71(10)	3676-87	2011
Imai R, <u>Kamada T</u> , Sugahara S, Tsuji H, Tsujii H	Carbon ion radiotherapy for sacral chordoma	British Journal of Radiology	(83)	S48-S53	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
【宮崎 勝】 Yoshidome H, Dan Takeuchi, Kimura F, Shimizu H, Ohtsuka M, Kato A, Furukawa K, Yoshitomi H, <u>Miyazaki M</u>	Treatment Strategy for Hepatocellular Carcinoma with Major Portal Vein or Inferior Vena Cava Invasion: A Single Institution Experience.	J Am Coll Surg	212(5)	796-803	2011
賀川真吾、吉留博之、木村文夫、清水宏明、大塚将之、加藤 厚、吉富秀幸、古川勝規、竹内 男、高屋敷 吏、須田浩介、高野重紹、久保木知、 <u>宮崎 勝</u>	肝動脈化学塞栓療法により長期生存したVp4門脈内腫瘍栓を伴う肝細胞癌の1例	癌と化学療法	37(12)	2690-2692	2010
吉留博之、木村文夫、清水宏明、大塚将之、 <u>宮崎 勝</u>	多様化する大腸癌肝転移例に対する外科治療	日本消化器病学会雑誌	106(10)	1438-1446	2009
【赤倉 功一郎】 Shimazaki J, Tsuji H, Ishikawa H, Okada T, <u>Akakura K</u> , Suzuki H, Harada M and Tsujii H	Carbon ion radiotherapy for treatment of prostate cancer and subsequent outcomes after biochemical failure.	Anticancer Res	30	5105-5112	2010
赤倉功一郎、松崎香奈子、小林孝至、木藤宏樹、溝口研一、富川聖恵麗、田倉智之、川淵孝一	前立腺癌患者におけるquality of life (QOL) 効用値の評価: QOL効用値指標EQ-5DおよびVASと健康関連QOL質問表SF-36およびEPICとの比較.	日泌尿会誌	102	9-13	2011
【池田 徳彦】 Usuda J, Ichinose S, Ishizumi T, Ohtani K, Inoue T, Saji H, Kakihana M, Kajiwara N, Uchida O, Nomura M, Tsutsui H, Ohira T, <u>Ikeda N.</u>	Klotho is a novel biomarker for good survival in resected large cell neuroendocrine carcinoma of the lung.	Lung Cancer	72(3)	355-359	2011
Kajiwara N, Kakihana M, Kawate N, <u>Ikeda N</u>	Appropriate set-up of the da Vinci® surgical system in relation to the location of anterior and middle mediastinal tumors.	Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery	12(2)	112-116	2011
<u>Ikeda N.</u> , Usuda J, Kato H, Ishizumi T, Ichinose S, Otani K, Honda H, Furukawa K, Okunaka T, Tsutsui H	New Aspects of Photodynamic Therapy for Central Type Early Stage Lung Cancer.	Lasers in Surgery and Medicine	43(7)	749-754	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
【手島昭樹】 Numasaki H., Koizumi M., Ando Y., Tsukamoto N., Terahara A., Nakamura K., Teshima T., et al.	National Medical Care System may impede fostering of true specialization of radiation oncologists: Study based on structure survey in Japan.	Int J Radiat Oncol Biol Phys	82(1)	e111-e117	2012
Numasaki H., Koizumi M., Ando Y., Tsukamoto N., Terahara A., Nakamura K., Teshima T., et al.	Japanese structure survey of radiation oncology in 2007 with special reference to designated cancer care hospitals.	Strahlenther Onkol	187(3)	167-74	2011
手島昭樹 他	全国放射線治療施設の2009年定期構造 調査報告(第1報)			1-24	2011
【山本 和高】 Kume K., Takata T., Hasegawa T., Takemoto Y., Kube and T., Sakamoto Y.,	Improvements in fabrication process of the patient bolus for prostate cancer used at particle therapy	Jpn J Med Phys	Vol.31 Supple. No.4	103	2011
山本 和高	公立病院での陽子線治療と採算性 陽 子線がん治療センターオープン半年強 を踏まえて	新医療	2011年 12月号	44-47	2011
山本 和高	日本海側初の陽子線がん治療を開始 -福井県立病院陽子線がん治療セン ター	原子力eye	57(7)	7-8	2011
【村上 昌雄】 Komatsu S, <u>Murakami M.</u> Fukumoto T, Hori Y, Hishikawa Y, Ku Y.	Risk factors for survival and local recurrence after particle radiotherapy for single small hepatocellular carcinoma.	Br J Surg	98(4)	558-564	2011
Komatsu S, Fukumoto T, Demizu Y, Miyawaki D, Terashima K, Sasaki R, Hori Y, Hishikawa Y, Ku Y, <u>Murakami M</u>	Clinical results and risk factors of proton and carbon ion therapy for hepatocellular carcinoma	Cancer	117(21)	4890-4904	2011
Komatsu S, Fukumoto T, Demizu Y, Miyawaki D, Terashima K, Niwa Y, Mima M, Fujii O, Sasaki R, Yamada I, Hori Y, Hishikawa Y, Abe M, Ku Y, <u>Murakami M</u>	The effectiveness of particle radiotherapy for hepatocellular carcinoma accompanied with inferior vena cava tumor thrombus	Jornal of Gastroenterology	46(7)	913-920	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
【村山 重行】 Fuji H., Nakasu Y., Ishida Y., Horiguchi S., Mitsuya K., Kashiwagi H., <u>Murayama S.</u>	Feasibility of proton beam therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base.	Skull Base	21	201-206	2011
村山重行	②粒子線治療、放射線療法、肺がんの病態と治療	からだの科学	270	75-80	2011
村山重行, 藤 浩	静岡がんセンターの陽子線治療	癌と化学療法	36(11)	1806-1812	2009
【全田 貞幹】 Kawashima M, Kohno R, <u>Zenda S.</u> , et al.	Dose-Volume Histogram Analysis of the Safety of Proton Beam Therapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma.	Int J radiat oncol Biol Phys	79	1479-86	2011
<u>Zenda S.</u> , Kohno R, Kawashima M, et al.	Proton Beam Therapy for unresectable malignancies of the nasal cavity and paranasal sinuses.	Int J Radiat Oncol Biol Phys	81	1473-8	2011
<u>Zenda S.</u> , Kawashima M, Nishio T, et al.	Proton Beam Therapy as a Non-surgical Approach to Mucosal Melanoma of the Head and Neck: A Pilot Study.	Int J Radiat Oncol Biol Phys	81	135-9	2011
【櫻井 英幸】 Fukumitsu N, Okumura T, Mizumoto M, Oshiro Y, Hashimoto T, Kanemoto A, Hashii H, Ohkawa A, Moritake T, Tsuboi K, Tabuchi K, Wada T, Hara A, <u>Sakurai H.</u>	Outcome of T4 (International Union Against Cancer Staging System, 7th edition) or Recurrent Nasal Cavity and Paranasal Sinus Carcinoma Treated with Proton Beam.	Int J Radiat Oncol Biol Phys		in press	
Fukumitsu N, Hashimoto T, Okumura T, Mizumoto M, Tohno E, Fukuda K, Abei M, Sakae T, <u>Sakurai H.</u>	Investigation of the Geometric Accuracy of Proton Beam Irradiation in the Liver.	Int J Radiat Oncol Biol Phys		in press	
Oshiro Y, Okumura T, Ishida M, Sugahara S, Mizumoto M, Hashimoto T, Yasuoka K, Tsuboi K, Sakae T, <u>Sakurai H.</u>	Displacement of hepatic tumor at time to exposure in end-expiratory-triggered-pulse proton therapy.	Radiother Oncol	124-130	99	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
【櫻井 英幸】 Mizumoto M, Sugahara S, Okumura T, Hashimoto T, Oshiro Y, Fukumitsu N, Nakahara A, Terashima H, Tsuboi K, <u>Sakurai H.</u>	Hyperfractionated Concomitant Boost Proton Beam Therapy for Esophageal Carcinoma.	Int J Radiat Oncol Biol Phys	e601-606	81	2011
Mizumoto M, Okumura T, Hashimoto T, Fukuda K, Oshiro Y, Fukumitsu N, Abei M, Kawaguchi A, Hayashi Y, Ookawa A, Hashii H, Kanemoto A, Moritake T, Tohno E, Tsuboi K, Sakae T, <u>Sakurai H.</u>	Proton Beam Therapy for Hepatocellular Carcinoma: A Comparison of Three Treatment Protocols.	Int J Radiat Oncol Biol Phys	1039-1045	81	2011
【中川 恵一】 Sakumi A, Haga A, Kida S, Saotome N, Okano Y, Shiraishi K, Onoe T, Yoda K, Ohtomo K, <u>Nakagawa K.</u>	First in-situ dose calculation report using in-treatment kilovoltage cone-beam ct and in-treatment linac parameters during volumetric modulated arc therapy.	J Radiat Res (Tokyo)	52(4)	536-7	2011
Kida S, Saotome N, Masutani Y, Yamashita H, Ohtomo K, <u>Nakagawa K.</u> , Sakumi A, Haga A.	4D-CBCT reconstruction using MV portal imaging during volumetric modulated arc therapy.	Radiother Oncol	100(3)	380-5	2011
<u>Nakagawa K.</u> , Ohkuma K, Yamashita H, Masuda M, Matsumoto Y, Gotoh T.	Radiation therapy did not alleviate complete paralysis due to metastasis of lung adenocarcinoma to thoracic vertebrae until four months later.	Acta Oncol	50(4)	606-8	2011
Yoda K, <u>Nakagawa K.</u>	Extension of Van Herk's treatment margin model for anisotropic systematic positioning errors in cartesian coordinate systema.	Med Phys	38(7)	3913-3914	2011
【井垣 浩】 Koga T, Shin M, Maruyama K, Kamada K, Ota T, Itoh D, Kunii N, Ino K, Aoki S, Masutani Y, <u>Igaki H.</u> , Onoe T, Saito N.	Integration of Corticospinal Tractography Reduces Motor Complications After Radiosurgery.	Int J Radiat Oncol Biol Phys	011 Oct 17.	印刷中	2012
Ishihara S, Watanabe T, Akahane T, Shimada R, Horiuchi A, Shibuya H, Hayama T, Yamada H, Nozawa K, <u>Igaki H.</u> , Matsuda K.	Prognostic significance of adverse events associated with preoperative radiotherapy for rectal cancer.	Int J Colorectal Dis	26(7)	911-917	2011
井垣 浩、作美明、中川恵一	悪性神経膠腫	映像情報Medical	43(12)	935-939	2011

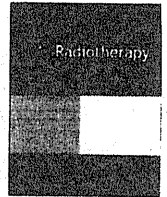
発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
【不破 信和】 Iwai T, Izumi T, Inoue T, Maegawa Jiro, <u>Fuwa N</u> et al.	Thyrolingual trunk arising from the common carotid artery identified by three-dimensional computed tomography angiography	Surg Radiol Anat	34	85-88	2012
Nakamura T, <u>Fuwa N</u> et al.	Phase I Study of weekly docetaxel and cisplatin arterial infusion for recurrent head and neck cancer	HEAD & NECK - DOI 10. 1002/hed			2011
Nakamura T, <u>Fuwa N</u> et al.	A new method using MRI to delineate areas of head and neck cancer targeted by intra-arterial infusion via a superficial temporal artery	Oral Oncology	47	387-390	2011

#### 書籍

著者名	論文タイトル	編集者	書籍名	出版地	出版年	頁
<u>Kamada T</u> , Yamamoto N, Baba M	Carbon Ion Radiotherapy for Peripheral Stage1 Non-Small Cell Lung Cancer	U.Linz(ed)	Ion Beam Therapy	Germany	2012	223-228
<u>Kamada T</u> , Tsujii H	HIMAC: A New Start for Heavy Ions	U.Linz(ed)	Ion Beam Therapy	Germany	2012	611-621



#### IV. 研究成果の刊行物・別刷 (研究代表者)



## Original article

## Results of carbon ion radiotherapy for head and neck cancer

Jun-etsu Mizoe<sup>a,\*</sup>, Azusa Hasegawa<sup>a</sup>, Keiichi Jingu<sup>a</sup>, Ryo Takagi<sup>a</sup>, Hiroki Bessyo<sup>a</sup>, Takamichi Morikawa<sup>a</sup>, Morio Tonoki<sup>b</sup>, Hiroshi Tsuji<sup>a</sup>, Tadashi Kamada<sup>a</sup>, Hirohiko Tsujii<sup>a</sup>, Yoshitaka Okamoto<sup>c</sup>, for Organizing Committee for the Working Group for Head Neck Cancer

<sup>a</sup>National Institute of Radiological Sciences, Chiba; <sup>b</sup>Department of Oral Surgery, Ichikawa; <sup>c</sup>Department of Otolaryngology, Chiba University, Chiba, Japan

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 26 August 2010

Received in revised form 11 November 2011

Accepted 28 December 2011

Available online xxx

## Keywords:

Carbon ion radiotherapy

Head and neck cancer

Particle therapy

## ABSTRACT

**Purpose:** To evaluate the efficacy of carbon ion radiotherapy for head-and-neck cancer in a phase II clinical trial.

**Materials and methods:** Between April 1997 and February 2006, 236 patients with locally advanced, histologically proven, and new or recurrent cancer of the head and neck were treated with carbon ions. The treatment dose was 64.0 GyE/16 fractions/4 weeks (or 57.6 GyE/16 fractions/4 weeks when the wide-range skin was included in the target volume).

**Results:** There were grade 3 acute skin reactions in 6% and grade 3 acute mucosal reactions in 10% with no acute reactions worse than grade 3, and grade 2 late skin reactions in 3% and grade 2 late mucosal reactions in 2% with no late reactions worse than grade 2. The 5-year local control rate, by histological type, was 75% for the 85 patients with malignant melanoma, 73% for the 69 with adenoid cystic carcinoma, 73% for the 27 with adenocarcinoma, 61% for the 13 with papillary adenocarcinoma, 61% for the 12 with squamous cell carcinoma and 24% for the 14 with sarcomas. The 5-year over-all survival rate was 68% for adenoid cystic carcinoma, 56% for adenocarcinoma and 35% for malignant melanoma.

**Conclusions:** Carbon ion radiotherapy for head and neck cancer showed the therapeutic effectiveness for malignant melanoma and adenoid cystic carcinoma without severe morbidity of the normal tissues.

© 2012 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved. Radiotherapy and Oncology xxx (2012) xxx–xxx

After the construction of the Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba (HIMAC) at the National Institute of Radiological Sciences (NIRS) in 1993 [1], a phase I/II clinical trial of carbon ion radiotherapy (C-ion RT) for the head and neck (H&N) cancer was initiated in June 1994. Carbon ions, which are charged particles, have the biological characteristics of high LET with 78 keV/μ at the distal part of the spread out of Bragg peak (SOBP), and they show good dose localizing properties compared with other heavier ions [2]. This trial was followed by a next phase I/II study commenced in June 1996 and the results of these two trials were published in 2004 [3]. Following the outcomes of these two studies, the "Phase II Clinical Trial on Heavy Particle Radiotherapy for Malignant Head and Neck Tumors" was initiated in April 1997.

In phase II trial, following tumors were considered as the candidate based on the results of two phase I/II studies, fast neutron (FN) therapy [4,5] and I-131 therapy. (1) Salivary gland tumors: Many results of FN therapy showed extremely high advantages for this tumor [4–6]. Maximum RBE has been reported as 8.0 in adenoid cystic carcinoma [7]. (2) Thyroid tumors: Surgery and I-131 ther-

apy for well-differentiated adenocarcinoma showed good results [8,9]. However, for the tumor without I-131 uptake and for the patients anticipated severe bone marrow suppression by I-131 treatment, there will be the potential indications of high LET particle therapy expecting a good therapeutic effectiveness for the local tumor. (3) Mucosal malignant melanoma (MMM): For the post operative recurrence or metastatic melanoma, good results were reported with a high dose per fraction photon radiotherapy [10]. Moreover, a higher cure result was obtained in FN therapy [4,5]. (4) Paranasal sinus tumors: For the tumor located close to the critical organs like the brain, the spinal cord, the brain nerve and the eye, physical characteristics of heavy ions with Bragg peak is considered to be a powerful weapon. (5) Nasopharyngeal cancer: The tumor is considered as a good candidate for heavy ion radiotherapy because of a good dose distribution like paranasal sinus tumor. Because there will be a lymph node metastasis frequently, it is needed to take the measures. (6) Other tumors with non-squamous cell carcinoma: Because adenoid cystic carcinoma (ACC), adenocarcinoma and other tumors with non-squamous cell carcinoma are relatively well seen in H&N region, it is expected for high LET particle to treat these tumors with high biological effectiveness and good dose distribution [4,5].

In February 2006, the phase II clinical trial was completed with the enrollment of 240 patients. This paper described the results of the phase II trial of C-ion RT for H&N cancer.

\* Corresponding author. Present address: Fondazione Centro Nazionale Adroterapia Oncologica (CNAO), Strada Privata Campeggi, 27100 Pavia, Italy.

E-mail addresses: j.mizoe@nirs.go.jp, mizoe@cnao.it, junetsumizoe@gmail.com (J.-e. Mizoe).

## Materials and methods

### Eligibility

Because the primary objectives of this study were to assess the local control (LC) and the overall survival (OS), and secondary objectives included the assessment of acute and late normal tissue morbidities, eligible patients were required to have a histologically proven and measurable tumor of H&N region listed as following sites: (1) Parotid gland. (2) Nasal cavity, paranasal sinus and nasopharynx. (3) Oral cavity and oropharynx. (4) Other site of head and neck region with non-squamous cell carcinoma with little or no possibility of cure by other radical treatments such as conventional photon therapy, surgery, or chemotherapy. All patients were to be NOMO in principle, with no co-existent malignant active tumor, no distant metastasis to other parts, age between 15 and 80 years, and a prospective survival prognosis of at least 6 months or longer. When the metastatic lymph node was located adjacent to the primary tumor within 5 mm distance, the patient was evaluated as eligible (N1) and the lymph node was included within the clinical target volume (CTV). The candidates were also required to have a Karnofsky Performance Index (KPI) of 60% or more and to give their written informed consent for inclusion in this clinical study. Other criteria included the absence of prior radiotherapy for the carbon-treated area, the absence of intractable inflammatory lesion, and no interval time less than 4 weeks from the completion of the last chemotherapy. This protocol was formally approved by the Institutional Review Board (IRB) at NIRS for the phase II clinical study before the initiation of study.

### Study design and treatment

Patients are irradiated by means of passive broad beam methods using the individual collimators and compensation bolus absorber [11]. For this study, doses of carbon ions were expressed in photon equivalent doses (Gray equivalent dose: GyE), which were defined as the physical doses multiplied by the relative biological effectiveness (RBE) of the carbon ions. Biological flatness of the SOBP was normalized by the survival fraction of the human salivary gland (HSG) tumor cells at the distal region of the SOBP, where the RBE of carbon ions was assumed to be 3.0. C-ion RT was administered on a fractionation schedule consisting of 64.0 GyE/16 fractions/4 weeks. Where a wide range of skin was included in the target volume, the dose was 57.6 GyE/16 fractions/4 weeks.

After a careful evaluation of a patient's history, physical examination and imaging, a custom-made device was used to hold him or her in the same position during the planning computed tomography (CT) and C-ion RT [12]. In the three-dimensional treatment planning, the gross tumor volume (GTV) was defined on planning CT by fusion images with MRI and <sup>11</sup>C-methionine PET. CTV was delineated including GTV and adjacent metastatic lymph node in positive case (N1) with a minimum of a 5-mm margin. When there was a possibility of tumor invasion to the adjacent anatomical sites, whole anatomical sites and part of adjacent lymph node area were included within CTV1 and irradiated initial 36 GyE/9 or 10 fractions. Then the CTV2, limited to the GTV, was irradiated till a total dose of 64.0 or 57.6 GyE/16 fractions. The limiting doses for critical normal tissues were decided as 30 GyE for spinal cord and brain stem and 40 GyE for chiasma and optic nerve. Multi portal irradiation was planned fundamentally to avoid the severe normal tissue reactions. When the critical organs were located near to the GTV, the dose limitation for the normal tissues were ignored, and the reactions of these organs were categorized as tumor related reaction. The planned target volume (PTV) was extended 3 mm from CTV at the time of 290 MeV/n energy with patient's

individual collimator and 6 mm at the time of 350 MeV/n energy with multi-leaf collimator.

During the C-ion RT, patients had no concomitant therapy. After the completion of C-ion RT, patients had no adjuvant therapy like a surgery and chemotherapy. When the local recurrence and/or distant metastasis were diagnosed, the treatment method for these tumors has no limitation.

### Evaluation

Patients were staged according to the fourth edition of TNM staging system (International Union Against Cancer; UICC, 1987). Acute tumor response was determined as a maximum reaction within 6 months after the onset of carbon ion radiotherapy by serial MRIs according to the World Health Organization definitions [13]. Complete response (CR) was defined as the disappearance of all visible tumors; partial response (PR) was defined as more than a 50% reduction in the product of the perpendicular diameters of the tumor; no change (NC) was defined as less than a 50% reduction and less than a 25% increase; and progressive diseases (PD) was defined as more than a 25% increase.

Acute reactions of the normal tissues were classified according to the Radiotherapy and Oncology Group (RTOG) scoring system with a maximum reaction within 3 months after initiation of therapy. Late reactions were classified according to the RTOG/European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) scoring system. The patients, who expired before 3 months of observation period, were excluded from the analysis of late toxicities (SO, sorted out because of short observation time). All patients were followed using MRI every 3 months for the first 2 years and every 6 months after 2 years.

### Statistical analysis

Probabilities of LC and OS were estimated using the Kaplan-Meier method [14]. Time to event was measured from the first day of C-ion RT. A log-rank test was used to evaluate the differences between probability curves. All statistical analyses were performed using JMP version 8.0.1 (SAS Institute Japan, Tokyo, Japan). A *P* value of less than .05 was considered statistically significant.

## Results

### Patient characteristics

Between April 1997 and February 2006, a total of 240 patients corresponding to 243 lesions (for three patients, a second lesion was treated in the same protocol) were enrolled into the phase II clinical study. Four of the 240 patients were excluded from the analysis because (1) C-ion RT had to be canceled for one patient with malignant melanoma of the nasal cavity due to a deterioration of symptoms, (2) one patient had a lacrimal gland tumor diagnosed as a metastatic tumor from the thyroid gland before C-ion RT, (3) the ameloblastoma of one patient was diagnosed as a benign tumor after histological re-examination and (4) one patient with adenocarcinoma of the parotid gland was diagnosed by aspiration cytology only but not by histology. Additionally, three patients' second lesions which were treated by the same protocol were excluded from analysis.

The characteristics of 236 patients are listed in Table 1. There were two patients with N1 and two patients with N2 in 29 patients of T3, and 12 patients with N1 and four patients with N2 in 95 patients of T4. Table 2 showed the primary sites of disease and the histology of the patients. In the 14 patients with sarcomas, there were six patients with osteosarcoma, three with rhabdomyosar-

**Table 1**  
Patient characteristics.

Characteristics	No.	Value	%
Total number	236		
Age (years)			
Median		56.5	
Average		56.5	
Range		16-80	
Sex			
Male	125		53
Female	111		47
KPS (%)			
Median		90	
Range		60-100	
Clinical T stage			
New	149		63
T1	3		
T2	22		
T3	29		
T4	95		
Post operation (PO)	52		22
Post chemotherapy (PC)	27		11
PO + PC	8		3

Abbreviation: KPS, Karnofsky Performance Status.

coma, two with liposarcoma and one patient each with malignant fibrous histiocytosis (MFH), fibrosarcoma and chondrosarcoma.

The follow-up ranged from 3 to 162 months (mean, 54 months). All living patients had a minimum follow-up of 60 months and no cases were lost.

#### Treatment characteristics

Of 236 patients, 215 patients (91%) were irradiated with a total dose of 57.6 GyE and 21 patients (9%) were irradiated with 64.0 GyE. Of the 21 patients treated by 64.0 GyE, 11 cases (52%) were bone and soft tissue sarcomas. The overall treatment time of 236 patients ranged from 23 to 41 days with a median of 28 days.

**Table 2**  
The site of disease and the histology.

Histology	Site of disease											Total
	Paranasal sinus	Nasal cavity	Salivary gland	Oral cavity	Pharynx	Orbita	Thyroid	Ears	Temporal bone	Maxillar bone	Mandibular bone	
Mucosal malignant melanoma	19	46	2	9	3	6						85
Adenoid cystic carcinoma	20	4	15	11	9	9		1				69
Adenocarcinoma	9	5	5	1	3	3		1				27
Sarcomas	5			1	3	1			2		2	14
Papillary adenocarcinoma	1		1							11		13
Squamous cell carcinoma	3	1		2	3			3				12
Mucoepidermoid carcinoma	1		4		2							7
Myoepithelial carcinoma			2	1								3
Odontogenic clear cell carcinoma											1	1
Malignant pleomorphic adenoma				1								1
Cylindrocellular carcinoma	1											1
Undifferentiated carcinoma	1											1
Sebaceous carcinoma						1						1
Acinic cell carcinoma			1									1
Total	60	56	30	26	23	20	11	5	2	2	1	236

The clinical target volume (CTV) ranged from 15.1 to 1275.4 cm<sup>3</sup> with a mean of 189.3 cm<sup>3</sup> and median of 171.0 cm<sup>3</sup>. The mean value of CTV in T1 was 34.3 cm<sup>3</sup> (SE; 10.4 cm<sup>3</sup>), T2 88.5 cm<sup>3</sup> (13.1 cm<sup>3</sup>), T3 157.7 cm<sup>3</sup> (14.8 cm<sup>3</sup>), T4 206.1 cm<sup>3</sup> (11.6 cm<sup>3</sup>), post operation (PO) 190.6 cm<sup>3</sup> (18.5 cm<sup>3</sup>), post chemotherapy (PC) 258.2 cm<sup>3</sup> (49.2 cm<sup>3</sup>) and PO + PC 198.1 cm<sup>3</sup> (43.1 cm<sup>3</sup>).

Of 236 patients, 11 patients (5%) were irradiated by single port, 97 patients (41%) by two ports, 114 patients (48%) by three ports, 11 patients (5%) by four ports and three patients (1%) by five ports.

#### Toxicity

Acute reactions of normal tissues of the 236 patients included grade 3 skin reactions in 15 patients (6%) and grade 3 mucosal reactions in 24 patients (10%), with no reactions worse than grade 3 being observed (Table 3). Late toxic reactions consisted of grade 2 skin reactions in seven patients (3%) and grade 2 mucosal reactions in four patients (2%), with no evidence of worse toxicities than grade 2 (Table 3).

As tumor related late morbidities, there were four cases of ipsilateral blindness (grade 4) [15]. Others were grade 2 or less morbidity including 14 cases of the brain, 11 of eye, seven of alveolar bone, six of paranasal sinus, four of the lung, two of the vitreum, two of the ear, two of the submandibular bone, and each one of the oculomotor nerve, the trachea and the ocular artery.

#### Local control

Tumor response at 6 months were CR for 30 patients (13%), PR for 102 patients (43%), NC for 100 patients (42%) and PD for four patients (2%), with the effective rate (CR + PR) being 56%. Details of representative histology were listed in Table 4. Effective rates of MMM was 65%, ACC; 63%, adenocarcinoma; 48%, sarcomas; 14%, papillary adenocarcinoma; 31% and SCC; 58%.

The 5-year LC rate of 236 patients was 68% (SE; 3.5%). LC curves by histological subtype are shown in Fig. 1. There were statistical significances in LC curves (1) between sarcomas (5 year LC, 24%) vs. MMM (75%), ACC (73%), adenocarcinoma (73%) and papillary adenocarcinoma (61%) and (2) between squamous cell carcinoma