

## 두경부 종양에서의 정위적 체부 방사선치료 (Stereotactic Body Radiotherapy in Head and Neck Cancer ; SBRT)

원자력의학원 방사선종양학과  
류 성 렬

### 서 론

방사선치료의 성적 향상에 있어 중요한 인자는 정상조직 선량의 최소화, 종양조직의 선량 및 선량분포의 최적화이다.

방사선 조사방법의 기술적인 면으로 볼 때 종양을 포함하는 표적체적(target volume)이 치료에 대한 부작용의 원인이 되는 정상조직을 포함하고 있던지 인접하여 존재하는 것을 완벽하게 피할 수는 없다. 그러므로 최근 방사선치료의 효능을 높이기 위한 끊임없는 연구결과는 표적체적으로부터 제외조직(nontarget tissue)을 해부학적으로 정확히 구분해내고 치료범위와 정상조직 간의 방사선분포의 경계가 명확하도록 하는데 초점이 맞추어져 있다. 이것은 최근 컴퓨터 기술의 발달로 선량분포를 입체적으로 파악하는 방법이 정교해졌고, 방사선치료기의 개선으로 방사선 조사 방법(delivering)의 기술적 발전이 이루어졌고, 또한 이를 뒷받침 할 수 있는 각종 영상진단 기술의 괄목할만한 발전이 적절히 이용되기 때문이다.

기본적으로 방사선치료는 종양선량을 높임으로서 성공률이 높아지며 이를 종양관해가능율(TCP : tumor control probability)이라 한다. 그러나 정상조직 손상이 동반될 수 있으므로 종양선량을 한없이 증가시킬 수 없다. 정상조직 손상은 급성과 만성부작용으로 나타나며 급성 부작용은 대부분 방사선치료 직후 소멸하거나 생활에 지장을 주지는 않지만 만성 부작용은 주로 조직괴사에 의한 것이므로 심각한 합병증이 된다. 이를 정상조직 합병증가능율(NTCP : Normal Tissue Complication Probability)이라하고 TCP와 NTCP의 적절한 합리적인 선에서 치료선량과 방법이 결정된다. 이때 선량분포를 치료체적(treatment volume)에 얼마나 국한할 수 있는냐에 따라 NTCP가 낮아지고 종양선량을 높일 수 있으며 궁극적으로 TCP가 상승된다.

### 방사선치료 성적 향상을 위한 최신의 방법

방사선치료시의 총조사선량은 같은 표적체적 내라 하더라도 육안적 암조직과 현미경적인 침범 또는 현미경적 전이의 가능성이 있는 주위 정상조직이 각각 다르다. 또한 전혀 방사선 조사가 필요 없는 조직인데 피부표면에서 표적체적까지 방사선이 도달하는 중간부위에 존재함으로 인하여 방사선 노출을 피할 수 없다.

재래식 방사선 치료에서는 정상조직 보호를 위한 것으로는 방사선 치료장비의 방출구와 환자와의 사이에 납 벽들을 장기모양에 맞게 제작하여 차폐하는 방법 밖에 없었다. 조사방법으로는 일문조사(single port irradiation) 보다 다문조사(multiport irradiation)에 의해 표적체적 주변부의 정상조직 선량을 줄이는 방법을 사용한다. 지금은 CT나 MRI등 영상진단법의 발달과 대용량컴퓨터를 사용하여 방사선 선량 분포를 입체적으로 계산 할 수 있게 됨에 따라 3차원 방사선치료(3DCRT ; Three Dimensional Conformal Radiotherapy)가 가능해 졌다. 특히 각각의 조사 문에서 바라볼 때의 표적체적의 3차원 형상을 파악할 수 있음에 따라(beams eye view) 조사문별로 각각 다른 3차원 형상에 맞는 선량분포를 만들어 낼 수 있다. 표적체적의 3차원 형상에 맞춘 선량분포를 다시 소구역별로 나누어 방사선의 강도를 모두 다르게 조절하여 조사하는 것을 세기 조절방사선치료(IMRT)라 한다. 3차원 방사선치료와 세기 조절 방사선치료는 모두 표적체적에만 균등하게 방사선이 분포하고 주위 불필요한 곳은 명확한 경계를 지으며 방사선이 들어가지 않도록 하는 형상일치(conformation)가 최적의 상태가 되도록 만드는 물리적, 공학적, 및 컴퓨터화된 방법이다. 나아가서 방사선 조사 시 동시에 CT 영상을 얻어 방사선 조사가 표적체적에 최적으로 일치하는지 실시

간으로 확인하면서 치료하는 영상인도 방사선치료(IGRT ; Image Guided Radiotherapy), 단층치료(Tomotherapy) 등의 첨단기술을 접목시킨 치료의 시대로 가고 있다.

정상조직을 피하는 또 하나의 방법으로 체내 심부에 존재하는 표적체적에 도달하기 위하여 외부에서 표적체적내의 임의의 점을 찾아 그곳까지의 거리와 방향을 3차원으로 계산하여 조사하는 정위적 방사선치료(stereotactic radiotherapy)가 있다. 이것은 뇌에서 조직생검을 할 때 생검을 할 한 임의의 점에 세침의 끝이 도달하도록 세침이 들어가는 거리와 방향을 계산하여 찾아내 자입하는 정위적 생검 또는 수술(stereotactic biopsy or surgery)의 방법을 응용한 것이다. 따라서 인체 내부의 임의의 점에 정확히 방사선이 조사되며, 표적체적이 크지 않을 때 사용하며, 방사선 조사는 여러 방향으로 분산시킴으로써 표적체적 내 조사선량을 극대화 할 수 있다. 대량의 방사선으로 조직을 소멸시키는 방법이라 하여 정위적 방사선 수술(stereotactic radiosurgery)이라고도 한다. 이를 뇌종양에만 사용이 가능하게 제작한 장비를 gammaknife라고 하고 전신에 사용하도록 한 장비를 cyberknife라 한다.

### 물리적선량분포 (Physical Dose Distribution)

게놈 프로젝트(genomic or proteomic research)의 눈부신 발전에 의해 인체의 암은 21세기 대에 거의 정복할 수 있지 않겠느냐는 최근의 조심스러운 예상이 사실이라 하더라도 현재의 상황으로 볼 때 아직 방사선치료(RT)의 역할이 매우 중요한 것은 부인 할 수 없다. 최근의 컴퓨터 기술의 발달에 힘입어 방사선 치료 방법 개선은 매우 급격히 이루어졌다. 그러므로 현재의 방사선 치료의 초점은 치료의 실패보다도 치료에 의한 합병증의 예방의 실패 확률이 어느 정도나에 그 임상적 중요성이 맞추어지고 있다. 그 실패는 종양의 병리학적 특징, 크기, 해부학적 위치, 진행 특성, 환자의 방사선 내성 등에 따라 달라진다.

방사선치료 효과의 향상을 위해서는 표적체적의 최소화 가장 중요하다. 예를 들어 비인두암 치료 시, 뇌줄기(brain stem), 후두와(posterior fossa), 이하선, 하악 및 설저 등을 방사선량이 제로가 되도록 완벽히 제외시킨다는 것은 거의 불가능 하다. 표적체적 최소화는 표적체적 내에 종양이 침범하지 않은 조직을 최소한도로 포함 되도록 하는 것으로, 치료계획 및 조사방법의 물리학적 정밀성 뿐 아니라, 체적의 경계를 명확히 하기 위하여 증식성세포(clonogenic cell)의 공간적분포(topographic distribution)와 방사선 저

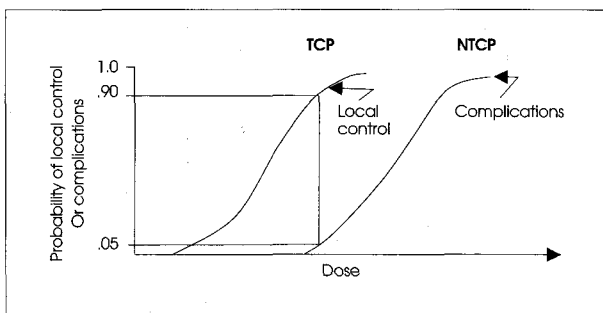


Fig. 1.

항성인 세포가 얼마나 포함되는지 등에 대한 생물학적, 기능적, 확인 방법이 중요하다. 물리학적 정밀성은 CT, MRI, PET, U.S 등 영상장비의 활용과 3DCRT, IMRT, IGRT, tomotherapy 등의 방사선치료기술의 개선이 이루어졌고 생물학적 정밀성에는 MRS(MR spectroscopy), 기능성 PET (저산소세포 imaging 등), 유전체영상기술(genomic imaging) 등의 영상기술 개선이 이용된다. 그 결과는 종양치료 가능율(TCP)의 향상과 정상조직 합병증가능율(NTCP)의 감소라는 객관적 자료로 검토된다.

방사선선량을 증가시키면 TCP의 증가를 얻을 수 있다. 치료대상이 되는 종양의 선량반응곡선을 그려보면 선량의 증가에 따라 종양치료율이 증가한다. 그러나 동시에 정상 조직의 선량 반응곡선에서 정상조직손상이 증가함을 알 수 있다. 반대로 조사 체적을 줄이고 정상조직의 선량을 줄이면 NTCP의 빈도와 강도를 줄일 수 있다. 종양의 선량반응 곡선과 정상 조직의 선량반응곡선 사이의 거리가 멀어질수록 치료의 성공률이 높아진다.

### 방사선생물학적유효선량 (Radiobiological Effective Dose)

방사선치료 방법에서 방사선 생물학적으로 중요한 것은 총 선량 뿐 아니라 총 치료기간, 일회 선량, 선량율(단위시간당 조사선량) 등이 관계가 되고 나아가 고LET 방사선(중성자선, 탄소입자선 등)과 같은 방사선의 종류에 따라서도 결과가 달라진다. 그 중 일반적인 방사선 치료에서 그 결과에 대한 생물학적 근거와 원리로 중요한 것은 시간-선량-분할(time-dose-fractionation : TDF) 방법이다. 그 주 내용은 1회 조사량의 변동과 1주간 조사량 및 총조사량을 변경하고자 할 때 총조사일수(시간)를 얼마로 하면 방사선생물학적 선량이 동일할까 하는 것이다. 따라서 1회 선량을 증가할 때 같은 총조사량에서는 총치료 일수가 줄어든다. 1회 선량을 1일 2회로 나누어 조사하고 총 조사일

수와 총조사량을 같이 하면 다분할조사(hyperfractionation)가 되고, 1회 선량을 증가하고 1일 2회 조사하면서 총조사량을 같이 하면 총조사일수는 줄어드는 가속 분할조사(accelerated fractionation)가 된다. 1회 선량을 동일하게 하고 2~3일에 한번씩 하여 총조사량의 변동이 없으면 저분할조사(hypofractionation)가 된다.

분할조사의 장점은 한번 조사한 후 일정시간(재래분할조사인 경우 24시간) 뒤 다시 조사함을 반복하여 방사선 생물학적 이익을 얻는 데에 있다. 첫번째 조사 후 다음 조사 시 까지 사이에 조직 내 세포들은 준치사손상으로부터의 회복(SLD repair), 방사선 민감 정도에 따른 재분류(reassortment), 세포집단의 재증식(repopulation), 재산소화(reoxygenation) 등의 현상이 일어난다. 전자 3개항은 정상조직의 손상을 최소화하는 방향으로 작용하므로 치료의 부작용을 줄이는데 관계가 된다. 재산소화는 암조직이 함유하고 있는 저산소세포가 산소를 공급받게 되어 방사선 저항성에

서 방사선 민감성으로 변환되므로 국소관해 향상에 관계가 된다.

Withers의 이론적 선량반응곡선 그림에서 보면 저선량(저분할선량) 방향으로 갈수록 만성반응조직의 생존분획(surviving fraction)이 종양 및 조기반응 조직의 생존분획보다 상위에 있어 저선량 다분할일수록 정상 조직 손상이 낮음을 나타내고 있다. 가속분할조사인 경우는 1회 선량을 증가 시킴으로써 종양세포치사 효과를 높이기 위한 것이지만 정상조직 부작용도 함께 증가한다. 이때 만성부작용을 받아들일 수 있는 합리적인 선에서 1회 선량을 결정하게 된다.

방사선 수술은 더 나아가 1회 선량을 극대화한 것으로 재래분할조사뿐 아니라 변형 분할조사 시와 방사선 생물학적 반응이 현저히 차이가 난다. 세포생존곡선의 기울기와 관계 되는  $\alpha/\beta$  ratio가 종양과 급성반응 조직이 유사하므로 급성부작용의 확률이 높은 것은 그렇다 치더라도, 고선량 쪽에서는 만성반응조직의 손상이 더 심하므로 만성부작용으로 정상조직 괴사와 신경 손상 등 심각한 합병증이 발생할 위험이 높다. 따라서 이 문제는 철저한 물리적 선량분포의 최적화로 극복해야 한다.

정위적 방사선 수술 치료에 대한 분할 조사의 TDF가 방사선 생물학적으로 해석이 완전히 되어 있지 않다. 특히 두경부 암인 경우 해부학적 구조가 미세한 근육과 골조직으로 구성되고 방사선에 매우 민감한 점막과 타액선 등의 정상조직이 다양하고 복잡한 상호관계로 존재하므로 종양에 선택적으로 방사선 조사를 하려고 해도 정상조직 선량을 완벽히 피하기는 어렵다. 따라서 정상조직 손상을 최소화하기 위하여 3~5회의 분할조사를 한다. 정상조직 손상 확률이 낮아짐을 전제로 하면 종양선량을 증가시킬 수 있으므로 두경부암에서의 정위적 방사선치료에 대한 dose escalation study가 최적 분할선량을 결정하는데 매우 중요하다.

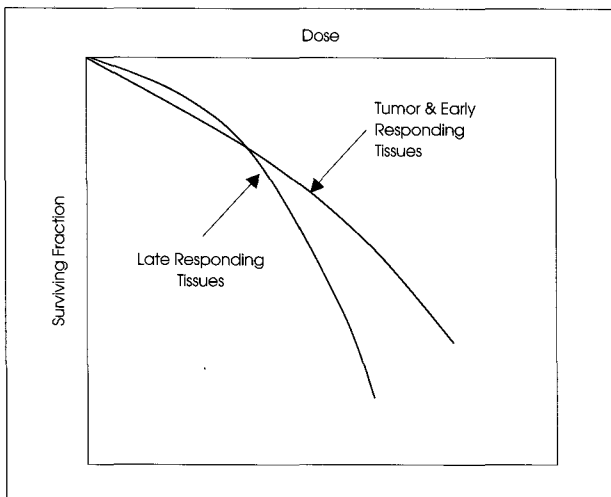


Fig. 2.

Table 1. Ratio of linear to quadratic terms from multifraction experiments

Reactions	$\alpha/\beta$ (Gy)
<b>Early</b>	
Skin	9 -12
Jejunum	6 -10
Colon	10 -11
Testis	12 -13
Callus	9 -10
<b>Late</b>	
Spinal cord	1.7- 4.9
Kidney	1 - 2.4
Lung	2 - 6.3
Bladder	3.1- 7

## 정위적 체부 방사선 치료

### 1. 원 리

표적체적 내의 방사선 선량분포를 균등히 하고 정상조직 비조사체적과의 경계를 명확히 하여 선량분포의 최적일치를 얻는데 초점을 둔 것이 3차원 방사선 치료 및 세기 조절 방사선치료이라면 정위적 방사선 치료는 치료체적에만 방사선이 도달하도록 하는 데에 초점을 둔 것이다. 치료체적에만 방사선이 도달하는 것의 정확성과 정밀성이 확보됨으로써 수십 또는 수백 개의 분산된 방사선 빔(beam)을 각기 다른 방향으로 입사하여 치료체적외의 조직에는 방사선

총선량의 수십 또는 수백분의 일만 조사됨으로써 정상조직 부작용을 방지하는 방법이 정위적 방사선 수술이다.

감마나이프는 미리 201개의 코발트 선원을 일정간격으로 나열하여 201개의 빔이 한 초점에 모이도록 고안된 것이고 그 초점을 표적체적에 일치시켜 치료하는 것이다. 사이버나이프는 선형가속기에서 방출되는 직경이 작은 세방사선(pencil beam)을 수십 혹은 수백번 각각 다른 방향으로 조사하여 표적체적에만 선량이 분포되도록 고안된 것이다. 방사선속의 직경은 일반적으로 10mm에서 30mm 크기의 세방사선을 사용한다.

재래식 선형가속기를 이용한 정위적 방사선치료에서는 표적체적 내에 한 초점을 정해놓고 가속기가 방사선을 조사함과 동시에 원회전을 하면 방사선이 초점부위에만 집중되는 정위적 치료가 가능하다. 재래식 선형가속기에 세방사선을 방출하도록 하는 부속장치를 부착하고 가속기의 회전과 각종 장비의 움직임을 정밀하게 교정하여 정밀도를 확보하면 정위적 방사선 수술에 사용할 수 있고 이를 상대적으로 X-Knife라고 부르기도 한다. 나아가서 세기조절 방사선 치료 장비를 이용하면 세기조절 정위적 방사선수술도 가능하다.

정위적 방사선 수술은 표적체적에만 방사선이 집중되도록 하는 것이므로 표적체적은 직경 3~5cm 이하로 크지 않을 때 사용하며 선량은 초저분할(ultra-hypofractionation) 내지 단일 대량 조사(single large dose)로 세포의 괴사(tumor ablation)를 직접 유도한다. 표적체적에 포함되는 조직은 모두 치료 직후 또는 1~2개월 내에 모두 괴사 소멸 되도록 치료하는 방법이므로 정상조직이 포함되지 않도록 하는 치료의 정밀도가 매우 중요하다.

## 2. 두경부 종양에서의 임상적용

비인두암은 두개골저에 처음 진단시 이미 침범(T4)하였거나 재발이 되는 경우가 많고 재래 방사선 치료 방법으로 이 곳을 치료하는 데에 제한이 많다. 두개골저 하부 비인두 점막 하의 조직은 방사선 선량분포가 균등하지만 두개골저에는 누공이 많고 접형동은 공기로 차있으며 그 상부는 터키안과 그 주변에 시신경 시각교차, 해면동, 뇌하수체 등으로 구성되어 방사선 선량분포가 다르고 조직별로 선량반응도 다르므로 치료실패의 원인이 될 수 있다. 재래식 치료시 급성 부작용을 줄이기 위하여 사용하는 근접조사(brachytherapy)는 비인두 강내에 동위원소 선원을 삽입하는데 이때 두개골저와는 거리가 상당히 떨어져 있어 선량이 충분히 도달하지 못할 수도 있다. 재발의 경우에도 과거 방사선치료로 인하여 재방사선치료의 성적은 국소관해율이 50%

이하이다. 이러한 경우 정위적 방사선 수술은 치료체적에만 적절한 선량분포를 얻을 수 있어 성공적인 치료가 된다. Cmelak는 재래 방사선치료에 포함하여 두개골저 추가조사(boost)로 정위적 방사선수술을 사용하여 100% 국소관해를 얻었다.

경부전이 또는 경부종양은 주위 장기가 근육, 혈관 등으로 방사선에 저항성이므로 방사선 수술에 잘 적응이 된다. 사이버나이프는 방사선 조사 방향의 제약이 없으므로 종양의 존재하는 장소에 무관하게 치료할 수 있다. 따라서 경우에는 여러 개의 다른 곳의 종양을 동시에 치료할 수도 있다.

편평상피암이 아닌 두경부종양으로 adenoid cystic carcinoma, adenocarcinoma, sarcoma 등은 준치사 손상으로부터의 회복(SLD repair)이 잘 되고  $\alpha/\beta$  ratio가 상대적으로 작으므로 고선량을 저분할 방사선 조사에 효과가 크므로 방사선수술 대상으로 적합하다. 부비동암은 편평상피암이라 하더라도 수술이 어려울 경우 재래방사선치료로는 실패 확률이 높아 재래방사선치료후의 추가조사(boost)로서 방사선 수술을 적용하여 국소관해를 높일 수 있다. 두개저부의 후각신경모세포종(olfactory neuroblastoma)은 방사선에 비교적 민감성이므로 치료효과가 높고, 악성흑색종은 급격한 진행을 하고 방사선 저항성이므로 방사선수술치료의 적응이 된다. 그 외에 각종 재발성 암은 수술 또는 항암 치료효과가 이미 한계에 도달하였고 과거 방사선 치료를 수행하였으므로 고식 요법으로 정위적 방사선수술은 종양괴사를 유도하여 국소관해를 얻기 위한 치료의 효과가 있다.

치료 방법으로 세방사선을 여러 방향으로 조사하는 방사선 수술치료는 모든 경우 종양의 크기가 문제인데 직경 3cm 이하가 가장 적절하며, 3~5cm 사이에는 종양에 따라 결과가 다르고, 5cm 이상의 종양크기에는 종양 제거율이 현저히 떨어진다.

## 결 론

방사선 치료 성적향상을 위하여 개발된 여러 방법 중 3차원 방사선치료, 세기조절 방사선치료, 단층치료 및 영상 유도 방사선 치료 등은 모두 치료체적에 방사선 선량분포를 최적화 하는 점을 주안점으로 개발되었다. 정위적 방사선치료는 치료체적 내의 임의의 점에 방사선이 도달하는 거리와 각도를 계산하여 표적선량을 극대화 하는 점에 주안점을 둔 것이다. 방사선 선량 분할 방법에 있어서는 기존의 분할 조사를 벗어나 대량 단일 조사로 종양괴사를 유도

해 내는 방법을 방사선 수술이라 하고 재래 선형가속기와 감마나이프 등으로 뇌 질환 치료에는 과거 오랫동안 적용해 왔다. 두경부 종양에서도 뇌저부 치료에서 또는 정상 조직 손상에 의한 합병증의 발생율과 강도가 적은 폐의 원발성 및 전이 종양치료에서 정위적 체부 방사선 수술이 시행되어왔다. 사이버나이프는 정위적 방사선 조사가 체내 어디든 가능 하도록 고안된 장비이므로 세부적 해부학적 구조가 복잡한 두경부 종양에서 단일 종양으로 존재하는 소형 암의 경우에 정위적 체부 방사선 수술로 시행하여 국소관해를 면에서 매우 좋은 성적을 얻고 있다.

### References

- Ahn YC, Lee KC, Kim DY, Huh SJ, Yeo IH, Lim DH, Kim MK, Shin KH, Park SW, Chang SH: *Fractionated stereotactic radiation therapy for extracranial head and neck tumors. Int J Rad Oncol Biol Phys.* 2000;48:501-505.
- Baumert BG, Norton IA, Davis JB: *Intensity modulated stereotactic radiotherapy vs. stereotactic conformal radiotherapy for the treatment of meningioma located predominantly in the skull base. Int J Rad Oncol Biol Phys.* 2003;57:580-592
- Becker G, Jeremic B, Pitz S, Buckgeister M, Wilhelm H, Schiefer U, Paulsen F, Zrenner E, Bamberg M: *Stereotactic fractionated radiotherapy in patients with optic nerve sheath meningioma. Int J Rad Oncol Biol Phys.* 2002;54:1422-1429
- Chua DTT, Sham JST, Kwong PWK, Hung KN, Leung LTH: *Linear accelerator-based stereotactic radiosurgery for limited, locally persistent and recurrent nasopharyngeal carcinoma: Efficacy and complications. Int J Rad Oncol Biol Phys.* 2003;56:177-183
- Cmelak AJ, Cox RS, Adler JR, Fee WE, Goffinet DR: *Radiosurgery for skull base malignancies and nasopharyngeal carcinoma. Int J Rad Oncol Biol Phys.* 1997;37:997-1003
- Dawson LA, Myers LL, Bradford CR, Chepeha DB, Hogikyan ND, Teknos TN, Terrell JE, Wolf GT, Eisbruch A: *Conformal re-irradiation of recurrent and new primary head and neck cancer. Int J Rad Oncol Biol Phys* 2001;50:377-385
- Hall EJ: *The shape of the dose response relationship for early and late responding tissues. In Hall EJ (eds): Radiobiology for the Radiologist 5th Ed. Lippincott William & Wilkins, Philadelphia, 2000:401-403*
- Kocher M, Wilms M, Makoski HB, Hassler W, Maarouf M, Treuer H, Voges J, Sturm V, M?ler RP:  *$\alpha/\beta$  Ratio for arteriovenous malformations estimated from obliteration rates after fractionated and single-dose irradiation. Radiotherapy and Oncology* 2004;71:109-114
- Le QT, Tate D, Koong A, Gibbs IC, Chang SD, Adler JR, Pinto HA, Terris DJ, Fee WE, Goffinet DR: *Improved local control with stereotactic radiosurgical boost in patients with nasopharyngeal carcinoma. Int J Rad Oncol Biol Phys.* 2003;56:1046-1054
- Lee N, Xia P, Quivey JM, Sultanem K, Poon I, Akazawa C, Akazawa P, Weinberg V, Fu KK: *Intensity modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. Int J Rad Oncol Biol Phys.* 2002;53:12-22
- Linthout N, Verellen D, Van Acker S, Voordeckers M, Bretz A, Storme G: *Evaluation of dose calculation algorithms for dynamic arc treatments of head and neck tumors. Radiotherapy and Oncology* 2002;64:85-95
- Low DA, Chao KSC, Mutic S, Gerber RL, Perez CA, Purdy JA: *Quality assurance of serial tomotherapy for head and neck patient treatments. Int J Rad Oncol Biol Phys.* 1998;42:681-692
- Lu TX, Mai WY, Teh BS, Zhao C, Han F, Huan Y, Deng XW, Lu LX, Huan SM, Zeng ZF, Lin CG, Lu HH, Chiu JK, Carpenter LS, Grant WH, Woo SY, Cui NJ, Butler EB: *Initial experience using intensity modulated radiotherapy for recurrent nasopharyngeal carcinoma. Int J Rad Oncol Biol Phys.* 2004;58:682-687
- Mackie TR, Kapatoes J, Ruchala K, Lu W, Wu C, Olivera G, Forrest L, Tome W, Welsh J, Jeraj R, Harari P, Reckwerdt P, Paliwal B, Ritter M, Keller H, Fowler J, Mehta M: *Image guidance for precise conformal radiotherapy. Int J Rad Oncol Biol Phys.* 2003;56:89-105
- Mizoe JE, Tsujii H, Kamada T, Matsuoka Y, Tsujii H, Osaka Y, Hasegawa A, Yamamoto N, Ebihara S, Konno A: *Dose escalation study of carbon ion radiotherapy for locally advanced head and neck cancer. Int J Rad Oncol Biol Phys.* 2004;60:358-364
- Orecchia R, Grazia Ruo Redda M, Ragona R, Nassisi D, Jereczek-Fossa B, Zurrida S, Bussi M, Succo G, Sannazzari G: *Results of hypofractionated stereotactic re-irradiation on 13 locally recurrent nasopharyngeal carcinomas. Radiotherapy and Oncology.* 1999;53:23-28
- Phillips MH, Singer K, Miller E, Stelzer K: *Commissioning an image-guided localization system for radiotherapy. Int J Rad Oncol Biol Phys.* 1997;48:267-276
- Schulz-Ertner D, Haberer T, Scholz M, Thilmann C, Wenz F, J?el O, Kraft G, Wannenmacher M, Debus J: *Acute radiation-induced toxicity of heavy ion radiotherapy delivered with intensity modulated pencil beam scanning in patients with base of skull tumors. Radiotherapy and Oncology.* 2002;64:1189-195
- Solberg TD, Holly FE, De Salles AAF, Wallace RE, Smathers JB: *Implications of tissue heterogeneity for radiosurgery in head and neck tumors. Int J Rad Oncol Biol Phys.* 1995;32:235-239
- Suit H: *The Gray lecture 2001 : Coming technical advances in radiation oncology. Int J Rad Oncol Biol Phys.* 2002;53:798-809
- Tate DJ, Adler JR, Chang SD, Marquez S, Eulau SM, Fee WE, Pinto H, Goffinet DR: *Stereotactic radiosurgical boost following radiotherapy in primary nasopharyngeal carcinoma: impact on local control. Int J Rad Oncol Biol Phys.* 1999;45:915-921
- Wolden SL, Zelefsky MJ, Hunt MA, Rosenzweig KE, Chong LM, Kraus DH, Pfister DG, Leibel SA: *Failure of a 3D conformal*

- mal boost to improve radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. Int J Rad Oncol Biol Phys. 2001;49:1229-1234*
- 23) Wulf J, H?inger U, Oppitz U, Olshausen B, Flentje M: *Stereotactic radiotherapy of extracranial targets: CT-simulation and accuracy of treatment in the stereotactic body frame. Radiotherapy and Oncology. 2000;57:225-236*
- 24) Wulf J, Haedinger U, Oppitz U, Thiele W, Mueller G, Flentje M: *Stereotactic radiotherapy for primary lung cancer and pulmonary metastases: A noninvasive treatment approach in medically inoperable patients. Int J Rad Oncol Biol Phys. 2004;60:186-196*
- 25) Xiao JP, Xu GZ, Miao YJ: *Fractionated stereotactic radiosurgery for 50 patients with recurrent or residual nasopharyngeal carcinoma. Int J Rad Oncol Biol Phys. 2001;51:164-170*