



Title	上顎洞原発扁平上皮癌の集学的治療
Author(s)	山田, 承子; 小野寺, 周; 矢原, 勝哉 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2003, 63(6), p. 316-321
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17483
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

上顎洞原発扁平上皮癌の集学的治療

山田 承子¹⁾ 小野寺 周¹⁾ 矢原 勝哉¹⁾ 大栗 隆行¹⁾
加藤 文雄¹⁾ 野元 諭¹⁾ 今田 肇¹⁾ 中田 肇¹⁾
寺嶋 廣美²⁾ 工藤 香児³⁾ 吉田 雅文³⁾

1) 産業医科大学医学部放射線科学教室 2) 九州大学医学部保健学科放射線技術科
3) 産業医科大学医学部耳鼻咽喉科学教室

Results of Combined Therapy for Maxillary Sinus Squamous Cell Carcinoma

Shoko Yamada¹⁾, Shu Onodera¹⁾,
Katsuya Yahara¹⁾, Takayuki Ohguri¹⁾,
Fumio Kato¹⁾, Satoshi Nomoto¹⁾,
Hajime Imada¹⁾, Hajime Nakata¹⁾,
Hiromi Terashima²⁾, Koji Kudoh³⁾,
and Masafumi Yoshida³⁾

The results of 54 cases of maxillary sinus squamous cell carcinoma treated between 1980 and 2002 were analyzed retrospectively. The T classification according to the 1997 UICC was as follows: 2 with stage T1, 29 with T3, and 23 with T4. Ten patients (18.5%) had lymph node metastases at diagnosis. All patients underwent combined therapy including radiotherapy, surgery, and regional or systemic chemotherapy. Fifteen patients received hyperfractionated twice-daily radiotherapy (1.2 Gy or 1.5 Gy/fraction), and the remaining 39 patients received a conventional once-daily regimen (1.5–2 Gy/fraction).

The 5-year overall survival and 5-year disease-free survival for all patients were 56.0% and 46.7%, respectively. The N classification was the only significant prognostic factor for 5-year disease-free survival by univariate analysis (favoring N=0, $p=0.04$). There were no significant differences in other prognostic factors including gender, T classification (T1–3 vs. T4), hyperfractionated radiotherapy (yes vs. no), total dose (BED: <69 Gy₁₀ vs. ≥ 69 Gy₁₀), and intra-arterial chemotherapy (yes vs. no). Although radiation-induced cataract was observed in 9 patients, no other severe late complications developed.

Research Code No.: 603

Key words: Maxillary sinus carcinoma, Radiotherapy, Combined therapy

Received Dec. 26, 2002; revision accepted May 14, 2003

- 1) Department of Radiology, University of Occupational and Environmental Health, Japan
- 2) Department of Radiologic Technology, School of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kyushu University
- 3) Department of Otolaryngology, University of Occupational and Environmental Health, Japan

別刷請求先
〒807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1
産業医科大学医学部放射線科
山田 承子

はじめに

我が国における上顎癌治療は、1970年のSatoらの報告にはじまる手術療法と放射線治療、化学療法を組み合わせたいわゆる三者併用療法が主体となっている^{1),2)}。しかし手術の程度や放射線治療を施行する時期、総線量、化学療法の種類・回数などの組み合わせは施設により異なり、未だに標準化されていないのが現状である^{3),4)}。

我々は今日まで上顎洞原発扁平上皮癌に対して三者併用療法を行い、さらに1995年からは、他の頭頸部癌で有用性が証明された多分割照射を導入した⁵⁾。今回当施設における過去20年間の治療成績について振り返り、予後因子について検討したので報告する。

対象

1980年10月～2002年5月の間に産業医科大学病院放射線科にて、根治的に放射線治療を行った上顎洞原発扁平上皮癌54例を対象とした。対象の内訳をTable 1に示す。男性31例、女性23例で、初診時の年齢は34～85歳、平均年齢64±11歳であった。病期別の内訳はI期：II期：III期：IV期=2：0：28：24で、III・IV期が全体の96%を占めていた。T分類別にみた内訳はそれぞれT1：T2：T3：T4=2：0：29：23であった。なおTNM分類については1997年のUICC分類に基づいて再分類を行った。初診時に全体の18.5% (10/54例, N1=9例, N2b=1例)に頸部リンパ節転移を認めた。

組織型の内訳は高分化扁平上皮癌：9例、中分化扁平上皮癌：19例、低分化扁平上皮癌：13例、分化度不明扁平上皮癌：13例であった。

治療方法

放射線治療はコバルトγ線(38例)、Linac X線(6MV 15例, 4MV 1例)を使用し、全例wedge直交2門照射を施行した。1995年までは1回1.5～2 Gy、週5回の通常分割照射を施行した(38例)。手術の程度および時期は症例により多岐にわたっており、その概容をTable 2に示す。1995年10

月からは多分割照射が導入され、治療法もほぼ統一された。その基本方針はまず上顎洞を開洞し腫瘍を肉眼的可及的に切除した後、放射線治療30 Gyと同時に化学療法を開始し、その後残存腫瘍に応じてnecrotomy(12例)、上顎部分切除術(3例)、上顎全摘術(1例)を施行、さらに30 Gyの照射を追加して根治照射とするものである。多分割照射は1回1.5 Gyの照射を6時間以上の間隔をおいて1日2回施行した(13例)。頭蓋底浸潤を認めた2例については1回線量を1.2 Gyに落とし、同様の間隔で1日2回照射を施行した。全期間を通しての総線量は43.2~76 Gy、平均59±6 Gyであった。目標線量は60 Gyを基本とし、手術にて肉眼的に腫瘍残存が認められない症例は60 Gy未満に留め、腫瘍残存を認める症例もしくは小病巣の残存が疑われる症例には60 Gy以上の照射を行った。

動注療法を併用したのは54例中42例で、全例浅側頭動脈を経由して38例に5-FU(250mg/day, 750~14500mg, 平均7130±3453mg)を注入し、4例にCisplatin(80mg/day, 80mg 3例, 160mg 1例)およびPepleomycin(5mg/day, 50mg 3例, 25mg 1例)を注入した。動注療法を併用しなかつた例は、動注カテーテルの障害、浅側頭動脈チュービング不可能などがその主な理由で、白金製剤、5-FUの全身投与や5-FU製剤の内服を施行されている。

初診時に頸部リンパ節転移を認めた10例については、うち4例に放射線治療、3例に頸部廓清術、1例に放射線治療および頸部廓清術を施行した。

なお通常分割照射と多分割照射が混在しているため、総線量についての評価は $\alpha/\beta=10$ として換算したBED(Biological Effective Dose)を用いた。これにより1回2 Gy、週5回、総線量60 Gyの通常分割照射のBEDは72 Gy₁₀、1回1.5 Gy、総線量60 Gyの1日2回照射のBEDは69 Gy₁₀となり、両者の全治療期間を考慮しないBEDはほぼ等しいと考えられる。BEDの分布は51.0~86.3 Gy₁₀、平均68.9±7.3 Gy₁₀であった。

全症例の観察期間は6.3~229.8カ月(平均52.1カ月)、多分割照射を施行した症例のうち生存例11例の観察期間は7.3~82.4カ月(平均38.2カ月)であった。

Table 1 Tumor and Lymph Node staging in 54 patients with Maxillary sinus carcinoma according to the 1997 UICC

	T1	T2	T3	T4	Total
N0	2	0	24	18	44
N1	0	0	4	5	9
N2	0	0	1	0	1
Total	2	0	29	23	54

UICC: International Union Against Cancer

統計学的事項

生存率の算出はKaplan-Meier法を用い、予後因子の多変量有意差検定には比例ハザードモデルを用いた。検討項目は、性別、T因子、N因子の有無、多分割照射の有無、BED(≥69 Gy₁₀ vs. 69 Gy₁₀>), 動注療法の有無である。

結果

全症例の5年累積生存率は56.0%、非再発5年生存率は46.7%であった(Fig. 1)。

Table 2 Treatment modality in each period

Period	Treatment Modality	No. of Patients	RT (No. of Patients)	
			once-daily RT	twice-daily RT
1980~ October 1995	Surgery ¹⁾ →RT	12		
	Surgery ¹⁾ →RT→Partial Maxillectomy→RT	6		
	Surgery ¹⁾ →RT→Surgery ²⁾ →RT	5		
	Surgery ¹⁾ →RT→Total Maxillectomy→RT	4		
	Total Maxillectomy→RT	4	38	0
	Partial Maxillectomy→RT	3		
	RT→Surgery ²⁾ →RT→Partial Maxillectomy	1		
	RT→Surgery ²⁾ →RT→Total Maxillectomy	1		
	RT→Surgery ²⁾	1		
	Surgery ¹⁾ →RT→Total Maxillectomy	1		
October 1995~	Surgery ¹⁾ →RT→Necrotomy→RT	12		
	Surgery ¹⁾ →RT→Partial Maxillectomy→RT	3	1	15
	Surgery ¹⁾ →RT→Total Maxillectomy→RT	1		

*Surgery¹⁾: the operation to open the maxillary sinus

*Surgery²⁾: the operation to reduce tumor volume macroscopically

*RT: Radiotherapy

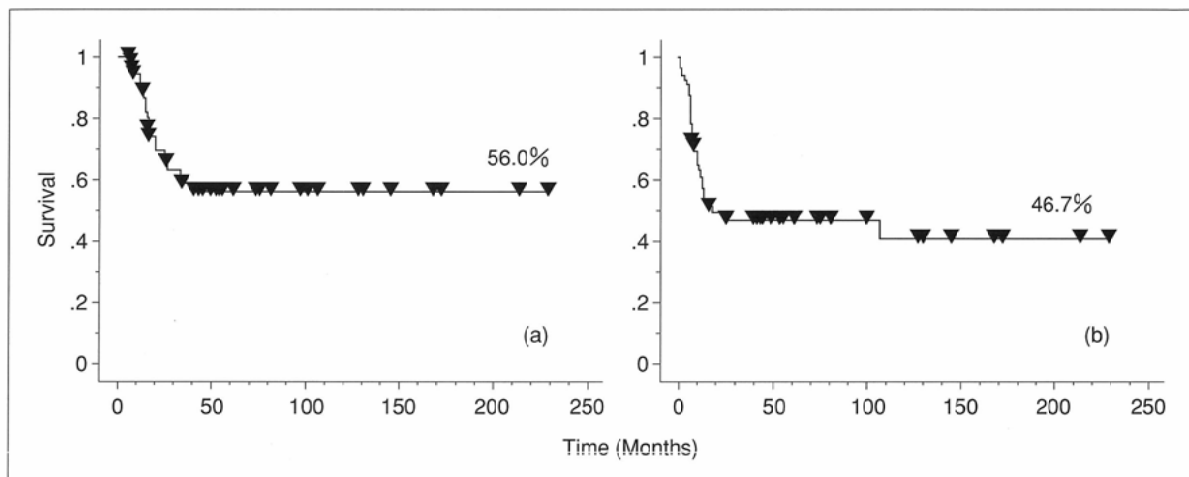


Fig. 1 Overall survival (a) and disease-free survival (b) of patients with maxillary sinus carcinoma.

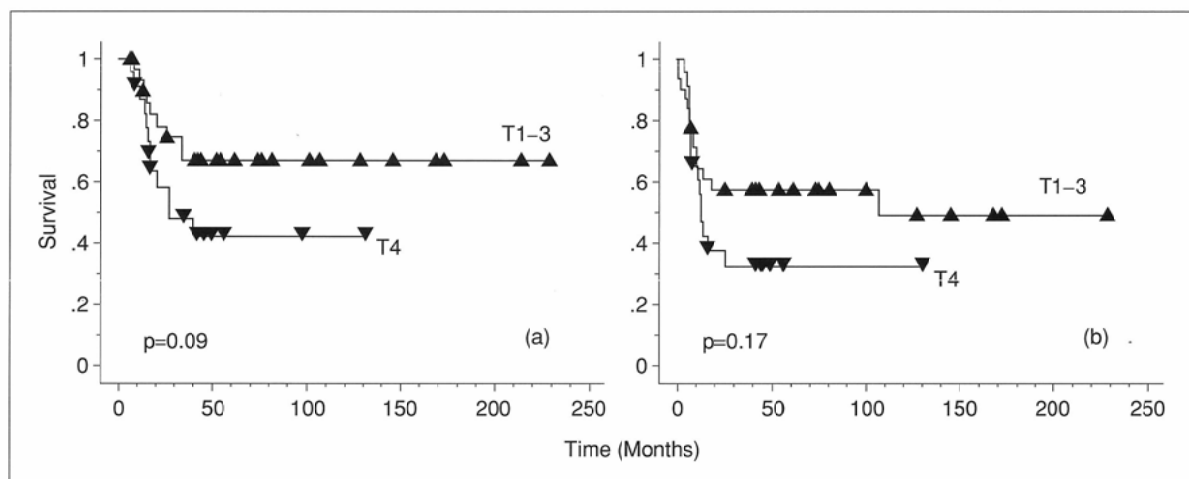


Fig. 2 Overall survival (a) and disease-free survival (b) by T classification.

T分類別の単変量解析ではT1-T3の5年累積生存率、非再発5年生存率はそれぞれ66.6%、57.2%、T4の全5年累積生存率、非再発5年生存率はそれぞれ41.7%、31.9%であった。T1-T3群がT4に比べ生存率が良い傾向がみられたが、有意差はなかった(Fig. 2)。

初診時の頸部リンパ節転移の有無については単変量解析のみ有意差がみられ、転移陰性群のほうが転移陽性群に比べ非再発5年生存率が高かった(転移陰性:転移陽性=50.5%:30.0%, $p<0.05$)。5年累積生存率では有意差は認めなかった(Fig. 3)。

その他の因子別の単変量解析、多変量解析結果の一覧をTable 3に示すが、いずれも統計学的有意差はみられなかった。

また多分割照射の有無によって全治療期間、照射休止期間および上顎全摘術を施行した症例数について検討したところ、全治療期間、照射休止期間ともに多分割照射を施行した群が通常分割照射を施行した群の約半分に短縮し、上顎全摘術を施行した症例数もそれぞれ1/15例、10/39例と減

少した(Table 4)。

追跡できた限りでは我々が行った治療によって、60 Gy以上照射した群42例中7例、60 Gy未満照射した群12例中2例に白内障を認めたがいずれも手術により救済可能であり、重篤な視力障害を残した症例はなかった。また放射線脳壊死や骨壊死などの重篤な晩期有害事象の発生は認めなかった。

考 察

上顎癌の手術療法は、病変が口腔や眼窩、頭蓋底等の重要臓器に接し、さらに周囲を骨組織に囲まれているという解剖学的特殊性から、十分な安全域を確保した病変の一塊切除が困難である。さらには術後の機能障害や美容面でのQOLの低下が大きな問題となる。放射線治療も、照射野に眼球や視神経、咀嚼筋、頭蓋底、脳幹等の重要臓器が含まれることが多く、これらの放射線による障害は患者に著しいQOL低下をもたらす。その一方で、頸部リンパ節転移や

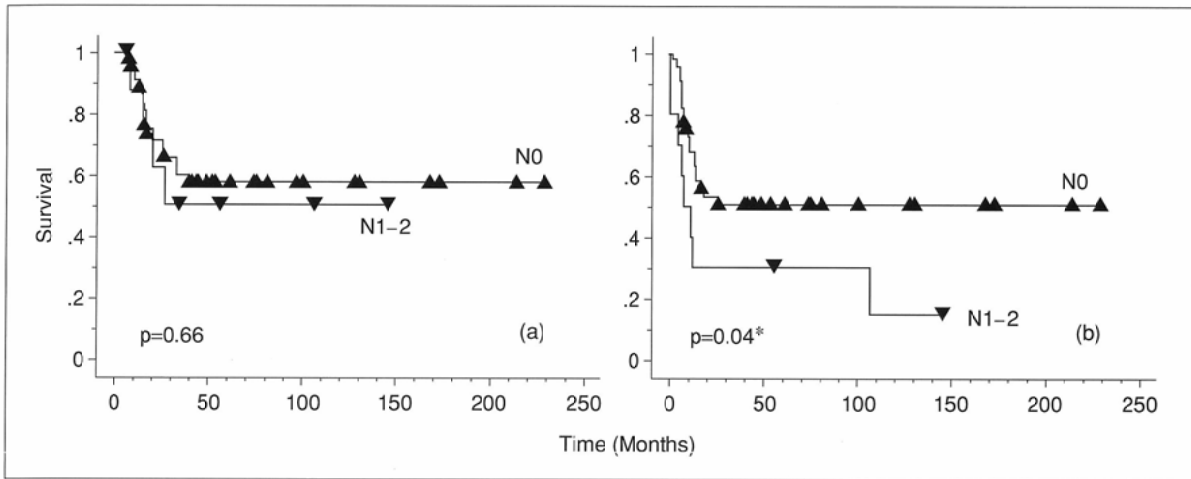


Fig. 3 Overall survival (a) and disease-free survival (b) according to lymph node status.

Table 3 Prognostic factors for survival: results of univariate and multivariate analysis

	No. of cases	5-year OS (%)	p-value		5-year DFS (%)	p-value	
			Univariate	Multivariate		Univariate	Multivariate
Gender							
Male	31	58.8	0.74	0.75	50.5	0.53	0.34
Female	23	52.4			41.9		
T classification							
T1-T3	31	66.6	0.09	0.14	57.2	0.17	0.33
T4	23	41.7			31.9		
N classification							
0	44	57.4	0.66	0.91	50.5	0.04*	0.08
1-2	10	50			30		
Hyperfractionated RT							
Yes	15	58.2	0.82	0.94	50.0	0.93	0.90
No	39	55.9			45.9		
BED (Gy₁₀)							
<69	15	61.1	0.6	0.51	52.5	0.48	0.47
≥69	39	54.4			44.2		
Intra-arterial Chemotherapy							
Yes	42	58.0	0.43	0.6	48.2	0.5	0.57
No	12	49.9			40		

OS: Overall Survival, DFS: Disease-Free Survival

遠隔転移の頻度は少なく、死因として局所制御の失敗が最も多い⁶⁾⁻⁸⁾。

このような病態特殊性を背景に、我が国における上顎癌の治療は1970年のSatoらの報告以来、手術・放射線治療・化学療法を組み合わせたいわゆる三者併用療法が標準的治療となっている⁶⁾。しかしその治療内容は施設間の解釈の違いにより各施設・年代ごとに異なり、本疾患の頻度の少なさもあって統一見解はまだ得られていない^{3), 4), 6), 8)}。従ってそれぞれの施設の治療法について検討し、何が予後因子として重要であるかを明確にしていく意義は大きい⁸⁾。

我々の施設では1995年以降は、まず上顎洞を開洞し腫瘍

を肉眼的可及的に切除すると同時に動注化学療法を開始し、後に行う手術の前後にそれぞれ30 Gyずつ照射する方法(総線量60 Gy)でほぼ統一されている。これ以前は症例によって三者併用療法の内容は様々であったが、統計学的解析の簡素化のため一括して検討を行った⁹⁾。

全症例の5年累積生存率、非再発5年生存率はそれぞれ56.0%、46.7%で、他施設の報告と比べ遜色ない結果であった^{7), 9), 10)-13)}。過去の報告にはT4を予後不良因子として挙げているものが多いが^{7), 12), 14)-16)}、今回我々の検討でも有意差はみられなかったものの5年累積生存率、非再発5年生存率ともにT4が悪い傾向がみられた。一般に腫瘍の進展度が

Table 4 Overall treatment time and total maxillectomy according to the difference of radiotherapy

RT	Overall Treatment Time (Days)	Split of Radiotherapy (Days)	Total Maxillectomy (No. of Patients)
twice-daily (n=15)	mean=36.5±9.0	mean=8.5±6.6	1
once-daily (n=39)	mean=60.5±18.1	mean=16.7±15.3	10

RT: Radiotherapy

予後に大きく影響すると考えられている本疾患は早期発見、診断が望まれるが、上顎癌は早期の症状に乏しく、病変が進行した段階で医療機関を受診する例がほとんどである^{6), 7), 17)}。T4の治療については森田⁴⁾やNibu⁶⁾らが頭蓋底手術を行い良好な成績を得ている一方、進行例に対する頭蓋底手術の限界を示唆する報告もみられる¹²⁾。T4の治療成績向上は上顎癌全体の治療成績に関わる今後の課題であり、今後の報告が待たれるところである^{15), 18)}。

頸部リンパ節転移に対する治療は照射、手術いずれの報告もよい治療成績が報告されている^{3), 6), 12), 19)}。今回の検討では初診時の頸部リンパ節転移陽性群は転移陰性群に比べ、単変量解析で有意に非再発5年生存率が低く、多変量解析でも同様の傾向が見られた。再発形式は遠隔転移が2例(肺1例、骨1例)、局所再発3例、頸部リンパ節転移3例(治療後再発)であった。我々は頸部リンパ節転移陽性例に対して放射線治療、頸部廓清術もしくはその両者を施行したが、リンパ節転移に対する治療法と再発形式との間に相関は見られなかった。頸部リンパ節転移に対して放射線治療と手術のどちらが有効であるかは不明だが、全5年生存率に有意差が見られなかったことから、転移リンパ節に対する積極的な治療が生命予後を改善できることを示唆するものと考えられる。

総線量についての検討はBEDを用いて評価を行ったが、有意差は認められなかった。これは、われわれの治療方針が手術で腫瘍が肉眼的に切除されている症例は60 Gy未満の照射に留め、それ以外にはさらに追加照射を行うというものであることから、症例の分布に偏りが生じたことが考えられる。照射線量の報告は施設によりかなりの幅がみられる^{10), 16)}。一般的に頭頸部領域の扁平上皮癌において、顕微鏡的残存病巣に対しては少なくとも40～50 Gyの照射が必要である^{8), 9)}。放射線単独治療の場合、十分な局所制御のために総線量65 Gy以上の投与が必要と考えられている^{10), 16), 20)}。三者併用療法の一翼として放射線治療が行われる場合、周囲健康組織の耐容線量が問題となるが、Bedwinckらは60 Gy未満では骨壊死は見られず、60～70 Gyの症例の1.8%、70 Gy以上の症例の9%に骨壊死が見られたと報告している²¹⁾。またParsonsら²²⁾、Nakissaら²³⁾は放射線による網膜への障害を防ぐために60 Gy未満の照射を推奨している。我々の施設では、白内障の発生以外では重篤な晩期障害の発生は認めておらず、白内障の発生率も総線量で差が無かった。しかし視力低下を含

めた眼機能の障害は患者のQOLを著しく低下させる大きな要因であり、手術結果や病巣の進展を考慮して、適切な総線量の設定が肝要と考えられる。

動注療法に関しては生存率を向上させるという報告と²⁴⁾、生存率の改善には寄与しないものの全摘率が低下するという報告があり^{1), 3), 8), 25), 26)}、意見の一致は得られていない。我々の検討では動注の有無により生存率に差はなかったが全摘率が低下した(動注あり：動注なし=25.2%：60.0%)。動注療法は全身化学療法に比べ副作用が小さく¹²⁾、患者のQOLの維持という点で評価すべきであろう。

性別について言及した報告は少ないが、Hayashiらは差がないと報告しており¹²⁾、我々も同様の結果であった。

多分割照射に関しては、Jenらが222例の上咽頭癌に対して1回1.2 Gyの2分割照射と、1回1.6 Gyの加速分割照射、1回1.8～2.0 Gyの通常分割照射の比較を行い、有意差はなかったものの通常分割照射に比べ、多分割照射のほうが5年累積生存率・無再発生存率ともに良好であったと報告している²⁷⁾。我々の検索し得た限りでは上顎癌に対する多分割照射に関する報告は見られない。我々は1995年より1日2回の多分割照射を導入したが、今回多分割照射の有無により治療成績に有意差は見られなかった。しかしTable 4に示したように、多分割照射を行うことで全治療期間が従来の約1/2に短縮し、上顎全摘術施行率も低下した(多分割照射：通常分割照射=7%：26%)。今回我々が行った1回1.5 Gyのaccelerated hyperfractionationでは脳壊死のリスクを高めるという報告があるが²⁷⁾、現在のところ認められていない。これは我々の施設が多分割照射を導入した時期と同時期からCTによる三次元治療計画を開始しており、脳が照射野に含まれる場合には50 Gy前後で照射野を縮小するという治療計画に基づくものと思われる。今回の検討では症例が少なく多分割照射の有用性は明確にはならなかった。しかし侵襲の大きな手術が主流であった1995年以前の症例と比較して生存率に有意差が無いという点で評価できると考えており、今後もさらに多分割照射を継続していく予定である。

結 論

1980年10月～2002年5月の間に、上顎洞原発扁平上皮癌54例に三者併用療法を施行した。さらに1995年からは、1回1.5 Gyもしくは1.2 Gyの多分割照射を導入した。

全症例の5年累積生存率は56.0%, 非再発5年累積生存率は46.7%と過去の報告と比べ遜色ない結果であった。上顎癌の予後不良因子には初診時の頸部リンパ節転移が挙げ

られた。性別, T因子, 多分割照射, 総線量, 動注療法により生存率に有意差はみられなかった。

文 献

- 1) Sato Y, Morita M, Takahashi H, et al: Combined surgery, radiotherapy, and regional chemotherapy in carcinoma of paranasal sinuses. *Cancer* 25: 571-576, 1970
- 2) 佐藤康雄, 森田 守, 高橋広臣: 上顎癌の形態・機能保存治療について. *耳鼻* 17: 86-99, 1971
- 3) Nishino H, Miyata M, Morita M, et al: Combined therapy with conservative surgery, radiotherapy, and regional chemotherapy for maxillary sinus carcinoma. *Cancer* 89: 1925-1932, 2000
- 4) 森田 守, 宮田 守, 五十嵐丈人, 他: 上顎癌の併用療法—ことにT4症例の治療法について. *日耳鼻* 92: 169-175, 1989
- 5) Fu KK, Pajak TF, Trotti A, et al: A radiation therapy oncology group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 7-16, 2000
- 6) Nibu K, Sugawara M, Asai M, et al: Results of multimodality therapy for squamous cell carcinoma of maxillary sinus. *Cancer* 94: 1476-1482, 2002
- 7) Paulino AC, Marks JE, Bricker P, et al: Results of treatment of patients with maxillary sinus carcinoma. *Cancer* 83: 457-465, 1998
- 8) 西尾正道, 桜井智康, 加賀美芳和, 他: 上顎癌の集学的治療法の変遷とその治療成績. *癌の臨床* 32: 1503-1509, 1986
- 9) Itami J, Uno T, Aruga M, et al: Squamous cell carcinoma of the maxillary sinus treated with radiation therapy and conservative surgery. *Cancer* 82: 104-107, 1998
- 10) Giri SPG, Reddy EK, Gemer LS, et al: Management of advanced squamous cell carcinomas of the maxillary sinus. *Cancer* 69: 657-661, 1992
- 11) Jansen EPM, Keus RB, Hilgers FJM, et al: Does the combination of radiotherapy and debulking surgery favor survival in paranasal sinus carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 27-35, 2000
- 12) Hayashi T, Nonaka S, Bandoh N, et al: Treatment outcome of maxillary sinus squamous cell carcinoma. *Cancer* 91: 1495-1503, 2001
- 13) 青木昌彦, 真里谷靖, 松倉弘明, 他: 上顎癌の3者併用療法—治療期間が局所制御に及ぼす影響について—. *癌の臨床* 44: 1541-1547, 1998
- 14) 藤井正人, 山下 拓, 富田俊樹, 他: 上顎癌の治療. *耳鼻* 47: 233-235, 2001
- 15) 高橋廣臣, 岡本牧人, 八尾和雄, 他: 上顎癌の治療成績—とくに放射線照射との関連について—. *耳鼻臨床* 補42: 168-173, 1991
- 16) Le QT, Fu KK, Kaplan M, et al: Treatment of maxillary sinus carcinoma: A comparison study of the 1997 and 1977 American Joint Committee on Cancer Staging Systems. *Cancer* 86: 1700-1711, 1999
- 17) Sakata K, Aoki Y, Karasawa K, et al: Analysis of the results of combined therapy for maxillary carcinoma. *Cancer* 71: 2715-2722, 1993
- 18) 高橋廣臣: 上顎癌の集学的治療. *癌と化学療法* 18: 2095-2099, 1991
- 19) Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, et al: Elective ipsilateral neck irradiation of patients with locally advanced maxillary sinus carcinoma. *Cancer* 88: 2246-2251, 2000
- 20) Rasch C, Eisbruch A, Remeijer P, et al: Irradiation of paranasal sinus tumors, a delineation and dose comparison study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52: 120-127, 2002
- 21) Bedwinek JM, Shukovsky LJ, Fletcher GH, et al: Osteonecrosis in patients treated with definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and naso- and oropharynx. *Radiology* 119: 665-667, 1976
- 22) Parsons JT, Fitzgerald CR, Hood CI, et al: The effects of irradiation on the eye and optic nerve. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9: 609-622, 1983
- 23) Nakissa N, Rubin P, Strohl R, et al: Ocular and orbital complications following radiation therapy of paranasal sinus malignancies and review of literature. *Cancer* 51: 980-986, 1983
- 24) 犬山征夫, 川浦光弘, 田路正夫, 他: 上顎癌に対する動注化学療法の意義について. *癌と化学療法* 16: 2688-2691, 1989
- 25) 小野 勇, 海老原敏, 吉積 隆, 他: 上顎洞癌の遠隔成績. *耳鼻* 35: 999-1004, 1989
- 26) 酒井俊一, 森 望, 宮口 衛: 上顎洞癌併用治療における拡大デンケル手術の役割. *日耳鼻* 94: 214-224, 1991
- 27) Jen YM, Lin YS, Su WF, et al: Dose escalation using twice-daily radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: Does heavier dosing result in a happier ending? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54: 14-22, 2002