

하인두암과 경부식도암에서 장기 보존 목적의 방사선치료

서울아산병원 울산의대 방사선종양학과
이상욱

Organ Preservation in Hypopharyngeal and Cervical Esophageal cancer : Role of Radiotherapy

Sang-wook Lee
Department of Radiation Oncology,
Asan Medical Center, University of Ulsan college of Medicine

I. 서 론

두경부에는 생명유지에 중요한 장기들이 밀집해 있기 때문에 종양에 대한 치료완료 후 환자가 치료 전과 같은 삶의 질을 유지 할 수 있는가 하는 점을 치료 계획 시 고려해야 한다. 만약 광범위한 절제가 수술 테크닉의 발전에 의해 가능해 진다 해도 환자의 삶의 질을 고려하면 모든 환자에서 수술적 치료를 적용할 수는 없다. 하지만 방사선치료는 장기를 보존 하면서 치료할 수 있는 장점이 있어 국소치료로서 중요한 역할을 해오고 있다. 특히 하인두암이나 경부 식도암에서 수술적 절제를 시행하는 경우 필수적으로 재건 수술을 시행하여 음식물의 통로를 확보해주어야 하는데 이런 면에서 보면 수술적 방법 보다는 방사선 치료는 음식섭취를 함에 있어서 생리적이라는 장점을 가지고 있다. 국소적으로 진행되어 있지만 절제 가능한 하인두암과 경부식도암에서 1) 장기보존에 대한 주요 문헌고찰과 방사선치료와 항암요법의 병용에 대해 알아보고 2) 방사선치료의 반응을 조기에 예측할 수 있는 방법을 알아보고, 마지막으로 3) 최근 진보하고 방사선치료의 기술적 측면에 대해 알아보고자 한다.

II. 본 론

1. 방사선치료와 항암화학요법 병용에서 주요 연구결과

T3, T4 병기의 비교적 국소적으로 진행된 하인두암 환자에서 유도항암요법 후 방사선치료를 시행한 경우 5년 생존율이 15%에서 50%로 보고되고 있다. 수술 후 방사선치료를 시행한 성적과 비교하면 생존율은 비슷하지만 치료성적 자체만 평가한다면 만족스러운 결과라 할 수는 없다.

장기보존목적의 항암방사선치료에 대한 최초 3상 임상연구로는 미국 Veteran Affairs Hospital 병원에서 국소 진행된 (stage IIIIV) 후두암 332명의 환자를 (T1:2.9%, T3:65%, T4:26%) 대상으로 시행한 연구인데 그 결과를 살펴보면 다음과 같다.¹⁾ 유도항암요법을 시행 받은 환자(제1군)는 166명이었고 이들 중에서 완전반응을 보인 경우는 31%였고, 부분반응을 보인 경우는 54%로 이 환자들은 근치적 목적의 방사선 치료를 (+/- salvage surgery) 시행 받았고 유도항암요법에 반응을 보이지 않은 48명은 total laryngectomy를 시행 받았다. 대조군(제2군)은 일차적으로 수술을 시행 받고 술후 방사선치료를 (5073.8 Gy) 시행 받았다. 제1군에서 2년 시점에서 후두보존율은 68%이었고 양군의 2년 생존율은 68%로 같았다 (median follow-up: 33 months). 하지만 재발율은 양군간에 차이가 있었는데 locoregional 재발이 수술

교신저자 : 이상욱, 138-736, 서울 송파구 풍납2동 388-1
울산대학교 의과대학 서울아산병원 방사선종양학과
전화 : 02-3010-4435 FAX :
E-mail : lsw@amc.seoul.kr

Table 1. Patterns of Tumor Recurrence According to Treatment Group (VA study)

Site of Recurrence	Surgery (n=166)	Chemotherapy(n=166)
	No. of patients(%)	
Primary persistence	7(4)	15(9)
Primary recurrence	4(2)	20(12)
Nodal recurrence	9(5)	14(8)
Distant metastases	29(17)	18(11)
All	42(25)	52(31)

*Includes recurrences with either positive or negative nodes

Table 2. Patients Characteristics of hypopharyngeal carcinoma in the Asan medical center (n=67)

Variable	No. of Patients	(%)
Gender		
Male	66	(98)
Female	1	(2)
Age (years)		
Range (median)	40-79 (61)	
Site		
Pyriform sinus	55	(82)
Posterior pharyngeal wall	11	(16)
Posterior cricoid	1	(2)
Chemotherapy regimen		
FP	38	(57)
DP	13	(19)
Others	16	(24)
Radiation dose (Gy)		
Range (Median)	64.8-78.0 (72.0)	

군은 7%였고, 항암요법 후 방사선치료군은 20%였다 (Table 1). VA study 결과는 비교적 치료성적이 좋은 후두암이 대부분이어서 상대적으로 치료성적이 저조한 하인두암에 직접 적용하기에는 무리가 있다 하겠다.

다음으로 EORTC에서 194명의 하인두암과 후두암을 대상으로 (7% stage II, 57% stage III, 37% stage IV, N2c excluded) 무작위 3상 연구 결과를 살펴보면 다음과 같다.²⁾ 항암요법 후 방사선치료를 시행 받은 군이 100명이고 수술 후 방사선치료를 (4472 Gy, median 60 Gy) 시행 받은 군은 94명이었다. 항암요법 후 완전반응은 54% 부분반응은 32%, 반응이 없거나 병이 진행된 경우는 13%였다. 후두보존율은 2년에 42%, 5년에 35%였다. 3년 생존율은 항암요법과 방사선치료를 시행 받은 군이 57% 였고 수술 후 방사선치료를 시행 받은 군은 43% 였다. Local regional control rate은 항암요법군이 83%였고 수술군은 88%였다. 대표적 2개의 연구결과에서 알 수 있듯이 장기보존치료의 타당성은 있다고 할 수 있고 이후 표준적 치료방법으로 정해졌다.

서울아산병원에서는 1990년 10월부터 국소 진행된 절제 가능한 하인두암에서 유도화학요법 시행 후

반응이 부분반응 이상인 환자들에 대해서 장기보존 목적의 방사선치료를 시행해 왔다. 2003년 8월까지 이 프로토콜에 따라 방사선치료를 시행 받은 환자는 총 67명이었고 이 환자들에 대한 분석을 시행하였다. 대상환자의 특성은 Table 2와 같다. 총 67명 중에서 60명은 유도항암요법 후 방사선치료를 시행하였고, 6예는 유도항암요법 후 경부림프절 절제술 후 방사선치료를 시행하였고 1예는 유도항암요법 후방사선치료 시행 후 구제수술을 시행하였다. 3년 국소제어율은 42%였고(Fig. 1), 3년 무병생존율은 38%였다

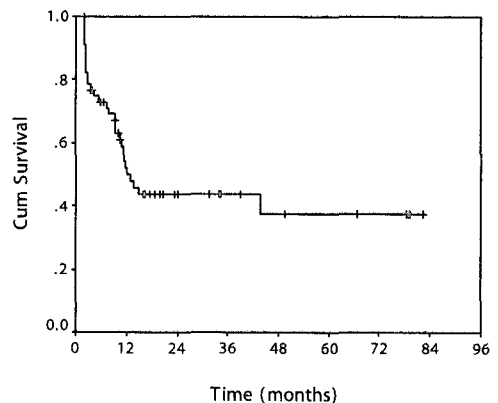


Fig 1. Local control rate of hypopharyngeal carcinoma patients who received induction chemotherapy with definitive radiotherapy

(Fig. 2). 치료성적은 다른 기관의 성적과 비슷하였다. 그러나 추적기간이 짧은 환자들이 포함되어 있어 장기간 추적결과를 관찰해야 할 것이다.

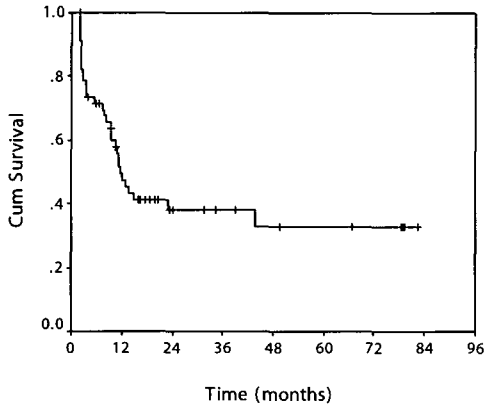


Fig 2. Disease free survival rate of hypopharyngeal carcinoma patients who received induction chemotherapy with definitive radiotherapy

수술을 시행하지 않고 방사선치료를 시행할 경우 최적의 치료방법을 알아보기 위하여 RTOG에서 시행한 연구결과를 살펴보면 다음과 같다. 수술 가능하거나 병기가 4기라 하더라도 종양의 크기가 비교적 작은 후두암환자를 세 군으로 분류하여 시행한 RTOG 91-11 무작위 3상 연구 결과이다.³⁾ 제1군은 항암요법을 (cisplatin 100 mg/m² once and 5-FU 1000 mg/m² per day for 5 days every 3 weeks) 3회 시행 받고 반응이 환자는 방사선치료를 (70 Gy of radiation in 35 fractions for 49 days) 시행 받았고, 제2군은 방사선치료와 (70 Gy/35 fractions for 49 days) 항암요법을 (cisplatin 100 mg/m² on days 1, 22 and 43) 동시에 투여 받았다. 제3군은 방사선치료만 (70 Gy/35 fractions for 49 days) 시행 받았다. 대상환자에는 30명을 제외한 총 517명이 (173 in arm 1, 172 in arm 2, and 172 in arm 3) 포함되었다. 결과를 살펴보면 laryngectomy-free survival 이 방사선치료 단독군에 비해서 방사선과 항암요법을

동시에 시행 받은 군에서 통계적으로 의미 있게 높게 나왔다. 후두절제술을 시행 받은 환자의 환자의 비율은 제1군: 25%, 제2군: 12%, 제3군: 28%였다. Loco-regional control은 제2군이 78%로 제일 좋았고 다음으로 제1군이 61%였고, 방사선치료 단독군이 가장 낮은 56%였다(P<0.01). 치료의 독성으로 10명이 사망하였는데 제1군과 제2군에서 각각 5명이 발생하였다. 치료에 의한 심각한 급성합병증은 (grade 4 and 5 toxicity)은 각군에 따라 31%, 21%, 5%였다. 하지만 만성합병증은 (grade 4 and 5 toxicity) 9%, 8%, 10%로 각군간에 차이가 없었다. 2년 overall survival rate은 각군간 차이가 없었고 약 75%였다.

RTOG 91-11 연구결과에 따르면 유도 항암요법의 시행에 대한 재고를 할 수 밖에 없을 것으로 생각된다. 참고로 2000년 Lancet에 Pignon 등이 위 3개의 3상 연구를 포함한 602명의 (median follow-up of 5.7 years) 환자를 분석한 meta-analysis 결과를 표로 정리하면 다음과 같다(Table 4). 유도항암요법이 두경부종양에서 생존율향상에 기여하는 바는 없다고 판단되며 유도항암요법에 의한 원격전이율의 감소가 생존율 향상으로 연결되지는 않는다고 판단된다. 결론적으로 방사선과 항암화학요법을 동시에 시행하는 (CCRT) 것이 표준적 방법이라 생각된다

2. 방사선치료반응 예측인자

종양의 치료에 있어서 진단방법, 치료방법 등은 꾸준히 발전을 거듭하고 있다. 특히 방사선치료방법은 3차원 입체조형치료, 세기조절방사선치료, 정위방사선치료 등으로 급속한 발전을 하고 있고 방사선치료 성적 역시 상당히 향상 될 것으로 기대 된다. 그러나 아직까지 방사선치료는 반응을 치료 전에 예측 할 수 없다는 문제점을 가지고 있고 예측방법은 답보 상태에 있다. 방사선생물학적 연구가 진행되어 몇몇 방사선치료 반응을 예측할 수 있는 인자들이 밝혀졌지만^{4)~13)} 연구자에 따라 재현성이 낮고 방법이 복잡하고

Table 3. Meta-analysis of induction chemotherapy results.

	ICHT regimen	control group	
overall survival	39%	45%	P=0,1
disease-free survival	34%	40%	P=0,1
Recurrences	35%	20%	
metastases or second primaries	38%	54%	
death not due to cancer	27%	28%	

어려워 실제 임상에서 적용은 불가능한 경우가 대부분이다.¹⁴⁾¹⁵⁾ 따라서 방사선치료에 대한 효과 예측시험(predictive assay)으로 적절한 표준적 방법은 아직까지 없다고 할 수 있다. 다만 항암제 반응이 있는 경우 방사선치료에 반응 보일 가능성이 높은 것으로 알려져 있다.

FDG-PET은 종양 내 대사활동을 측정하는 기능적 영상진단 방법으로 매우 전망이 밝다고 할 수 있는데 방사선치료에 대한 반응을 손상 받은 암세포의 대사활동 변화를 통해 조기에 예측할 수 있는지 알아본 연구 결과에 따르면 다음과 같다.¹⁶⁾ 방사선치료 중 FDG-PET의 변화가 전혀 없는 경우는 방사선에 저항을 보이는 것으로 생각되었다. 방사선치료 종료 시점에서 FDG-PET상 완전반응을 보이지 않는 경우 종양이 잔존할 가능성이 매우 높다고 생각되었다. 따라서 방사선치료 중에 시행하는 FDG-PET이 방사선치료 반응을 미리 예측하는데 도움이 될 것으로 생각하고 있다.

이온화 방사선의 항암효과는 주로 DNA 손상을 유발에 의해 나타나는데, 만약 손상된 DNA를 완전복구하면 세포는 생존할 수 있으나 완전복구하지 못하면 세포자멸사, 세포분열사, 세포주기의 영원한 정지 등이 일어나게 된다. 이제까지 알려진 바에 의하면 DNA 손상이 일어나면 특정한 신호(signal)가 발생하여 전사인자 발현에 영향을 주게 된다. DNA 손상 시 신호전달체계에 의해 전사인자의 양이 변하거나 인산화(phosphorylation), 탈인산화(dephosphorylation)되어 유전자 발현의 변화로 이어져 DNA 복구에 영향을 주게 되는데 복구 가능하지 않은 심각한 손상이 발생하여 DNA 완전복구에 실패하면 세포는 사멸하게 된다.¹⁷⁾ 방사선치료의 항암 기전은 DNA 이중나선 구조의 파괴에 의한 세포사멸이 주된 작용으로 암세포의 손상된 DNA 복구 기전을 이해하여 회복 정도를 예측할 수 있다면 방사선치료 선택유무와 선량 등을 효과적으로 결정할 수 있을 것이다. DNA가 방사선에 의해 손상을 받으면 절단된 DNA 구조를 복구하기 위하여 절단된 양측 DNA에 일차적으로 Ku 단백질이 부착되고 DNA-PKcs와 Ku 단백질이 결합하여 DNA를 복구하게 된다. DNA-dependent protein kinase(DNA-PKcs)/Ku 복합체는 DNA의 이중나선 구조가 파괴된 경우(double-strand-breaks, dsb) 이를 인

지하고 복구하는데 증추적 역할을 하는 효소이다.^{18)~21)} DNA-PK에서 Ku는 절단된 DNA 말단부에 DNA염기서열에 관계없이 직접 부착되는 부분이다. Ku의 발현과 방사선치료와의 반응과의 관계를 알아보기 위하여 환자의 조직에서 면역조직화학염색을 통하여 알아본 결과에 따르면 Ku70 발현이 많을수록 방사선치료 성적이 나쁜 것으로 알려져 있다.²²⁾²³⁾

3. 방사선치료 기술적 측면

방사선치료 시 고려할 점은 크게 두 가지이다. 첫째, 방사선량 처방의 문제이고, 둘째, 방사선조사의 기술적 방법의 문제이다. 이제까지 대부분은 통상 분할조사법(conventional fractionation)을 시행해왔고 아직도 대부분의 병원에서 이 방법을 시행해오고 있다. 통상분할 조사법은 1일회 조사하고, 1회 조사량은 1.8 또는 2.0Gy를 33회에서 35회 조사하여 총 66-70Gy를 치료한다. 그러나 방사선치료의 효과를 향상시키기 위해 변형분할조사법이 시행되기도 하는데 다분할 조사법으로 하루에 2번에서 3번 정도 방사선치료를 하는 것이다. 이런 가속 과분할조사(accelerated fractionation)가 통상분할 조사법에 비해 우월함은 RTOG 9003연구에서 증명되었다.²⁴⁾ 그러나 가속 과분할조사의 문제점은 방사선치료에 의한 급성독성이 문제이고국내에서는 의료보험에서 보험인정이 되지 않고 있다.

Intensity-modulated radiotherapy(IMRT)는 현재까지 임상에 적용되고 있는 방사선치료방법 중에서 가장 진화된 방법이다. 가장 진화된 방사선치료방법이란 종양에 계획된 선량을 조사하면서 주변정상조직에는 최소한의 방사선만 조사하고자 하는 방사선치료의 일차적 목표를 가장 잘 수행할 수 있다는 의미일 것이다. 두경부 영역은 장기의 움직임이 거의 없고 자세고정이 다른 장기 방사선치료 시 보다 용이하다는 것이 IMRT를 적용하기에 적당한 장기라 할 수 있다. 하인두암은 경부림프절로의 전이가 잘되는 종양으로 기존의 방사선치료 방법으로 치료 할 경우 이하선은 최소 45 Gy 조사되어 영구적인 기능손상이 발생하게 되고 이런 영구적인 구강건조증은 환자의 삶의 질을 현저히 감소시킬 수 있다. 하지만 IMRT는 이하선에 조사되는 방사선을 회복 가능한 선량 이내로 줄일 수 있어 구강건조증을 현저히 감소시킬 수 있다.^{25)~28)}

또한 IMRT를 시행하게 되면 치료하고자 하는 표적체적 내에서 의도적으로 방사선량을 조절 할 수 있다.³⁰⁾³¹⁾ IMRT는 종양에 대한 선량을 기존의 치료법보다 더 정확하게 조사 할 수 있어 같은 선량을 처방한다 해도 종양조직에 조사되는 선량은 더 많은 선량이 조사되어 치료율 향상이 기대 된다. 또한 주변 정상조직의 방사선량을 현저히 감소시킬 수 있어 방사선에 의한 합병증의 감소가 기대되어 종양의 치료면이나 합병증 양측에서 효과를 기대 할 수 있다.

하인두암이나 경부식도암환자의 방사선치료 시 목과 상 흉부를 동시에 치료하게 되는데 이때 방사선치료방법 상 어려운 점이 많아 이제까지 효과적이고 만족스러운 치료를 하지 못했다. 그 이유는 첫째 척수의 한계선량이 45Gy이기 때문에 종양을 충분히 치료하기 위하여 70Gy를 조사해야 하는 경우 어려운 점이 많다. 또한 목과 흉부의 depth의 차이가 많아 만족스러운 선량 분포를 얻기도 힘들다. 이런 문제점들을 해결 할 수 있는 방법이 IMRT라 생각된다.

III. 결 론

하인두암과 경부식도암에서 장기보존치료시 방사선치료의 역할은 종양의 국소제어에 있고 치료성적면에서 비교적 만족스러운 결과를 나타낸다. 하지만 치료성적향상을 위해서는 항암화학요법을 동시에 시행하는 것이 성적 향상에 도움이 되고 방사선치료는 통상분할 방법보다 가속다분할 방법이 우수하고 IMRT를 시행하는 것 좋다고 생각된다.

References

1. Wolf GT, Hong WK, Fisher S, et al. *Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer.* *N Engl J Med* 1991;324:1685-90.
2. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, et al. *Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial.* *J Natl Cancer Inst* 1996;88:890-9.
3. Maor MH, Berkey B, Forastiere A, et al. *Larynx*

preservation and tumor control in stage II and IV laryngeal cancer: a three-arm randomized intergroup trial: RTOG 91-11. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(Suppl2):2-3.

4. Begg AC, Hofland I, Moonen L, et al. *The predictive value of cell kinetic measurements in a European trial of accelerated fractionation in advanced head and neck tumors: an interim report.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:1449-53.
5. Corvo R, Giaretti W, Sanguineti G, et al. *Potential doubling time in head and neck tumors treated by primary radiotherapy: preliminary evidence for a prognostic significance in local control.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:1165-72.
6. Corvo R, Giaretti W, Sanguineti G, et al. *In vivo cell kinetics in head and neck squamous cell carcinomas predicts local control and helps guide radiotherapy regimen.* *J Clin Oncol* 1995;13:1843-50.
7. Levine EL, Renehan A, Gossiel R, et al. *Apoptosis, intrinsic radiosensitivity, and prediction of radiotherapy response in cervical carcinoma.* *Radiother Oncol* 1995;37:1-9
8. Siles E, Villalobos M, Jones L, et al. *Apoptosis after gamma irradiation. Is it an important cell death modality?* *Br J Cancer* 1998;78:1594-9.
9. Sheridan MT, West CML. *Ability to undergo apoptosis does not correlate with the intrinsic radiosensitivity (SF2) of human cervix tumor cell lines1.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:503-9.
10. Hockel M, Schlenger K, Aral B, Mitze M, Schaffer U, Vaupel P. *Association between tumor hypoxia and malignant progression in advanced cancer of the uterine cervix.* *Cancer Res* 1996;56:4509-15.
11. Nordsmark M, Hoyer M, Keller J, Nielsen OS, Jensen OM, Overgaard J. *The relationship between tumor oxygenation and cell proliferation in human soft tissue sarcomas.* *Int J Radiat Oncol, Biol Phys*1996;35:701-8.
12. Skladowski K, Tarnawski R, Maciejewski B, Wygoda A, Slosarek K. *Clinical radiobiology of glottic T1 squamous cell carcinoma.* *Int J Radiat*

- Oncol Biol Phys* 1999;43:101–6.
13. Begg AC. The predictive potential of Tpot for radiotherapy outcome in head and neck cancer: a meta analysis. *European Journal of Cancer* 1995;31(S6):103
 14. Begg AC, Haustermans K, Hart AA, et al. The value of pretreatment cell kinetic parameters as predictors for radiotherapy outcome in head and neck cancer: a multicenter analysis. *Radiother Oncol* 1999;50:13–23.
 15. Eschwege F, Bourhis J, Girinski T, et al. Predictive assays of radiation response in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a review of the Institute Gustave Roussy experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:849–53.
 16. Lee S, Kim JS, Im KC, et al. Change of FDG Uptake According to Radiation Dose on Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *J Korean Soc Ther Radiol* 2004;Inpress
 17. Lane DP. Cancer. p53, guardian of the genome. *Nature (Lond.)* 1992;358:15–6.
 18. Hammarsten O, DeFazio LG, Chu G. Activation of DNA-dependent protein kinase by single-stranded DNA ends. *J Biol Chem* 2000;275:1541–50.
 19. Lieber MR, Grawunder U, Wu X, Yaneva M. Tying loose ends: roles of Ku and DNA-dependent protein kinase in the repair of double-strand breaks. *Curr Opin Genet Dev* 1997;7:99–104.
 20. Plumb MA, Smith GC, Cunniffe SM, Jackson SP, O'Neill P. DNA-PK activation by ionizing radiation-induced DNA single-strand breaks. *Int J Radiat Biol* 1999;45:553–61.
 21. Weaver DT. Regulation and repair of double-strand DNA breaks. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 1996;6:345–75.
 22. Wilson CR, Davidson SE, Margison GP, Jackson SP, Hendry JH, West CM. Expression of Ku70 correlates with survival in carcinoma of the cervix. *Br J Cancer* 2000;83:1702–6.
 23. Komuro, Y, Watanabe T, Hosoi Y, et al. The expression pattern of Ku correlates with tumor radio-sensitivity and disease free survival in patients with rectal carcinoma. *Cancer* 2002;95(6):1199–205.
 24. 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 900.3 *Int J Radiat Biol* 2000;48:7–16.
 25. Lee N, Xia P, Quivey JM, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:12–22.
 26. Chao KSC, Majhail N, Huang C, Simpson JR, Perez CA, Haughey B, et al. Intensity-modulated radiation therapy reduces late salivary toxicity without compromising tumor control in patients with oropharyngeal carcinoma: a comparison with conventional techniques. *Radiother Oncol* 2001;61(3):275–80.
 27. Amosson CM, The BS, Van TJ, Uy N, Huang E, Mai WY, et al. Dosimetric predictors of xerostomia for head-and-neck cancer patients treated with the smart (simultaneous modulated accelerated radiation therapy) boost technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:136–44.
 28. Clifford Chao KSC, Deasy JO, Markman J, Haynie J, Perez CA, Purdy JA, et al. A prospective study of salivary function sparing in patients with head-and-neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: initial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:907–16.
 29. Eisbruch A, Kim HM, Terrell JE, Marsh LH, Dawson DA, Ship JA. Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:695–704.
 30. Butler EB, Teh BS, Grant III WH, Uhl BM, Kuppersmith RB, Chiu JK, et al. Smart (simultaneous modulated accelerated radiation

therapy) boost: a new accelerated fractionation schedule for the treatment of head and neck cancer with intensity modulated radiotherapy. Int J of Radiat Oncol Biol Phys 1999;45(1):21-32.

31. Wu Q, Manning M, Schmidt-Ullrich R, Mohan

R. *The potential for sparing of parotids and escalation of biologically effective dose with intensity-modulated radiation treatments of head and neck cancers: a treatment design study. Int J of Radiat Oncol Biol Phys 2000;46(1):195-205.*