

消化器

I 食道癌

1 放射線療法の意義と適応

従来は手術や内視鏡切除の適応外の症例を対象に放射線治療が行われてきたが、近年では表在癌、局所進行癌両者で放射線治療（特に化学放射線療法）が治療選択肢の一つとなることが増えている。補助療法としての放射線治療は、海外のメタアナリシスにて術前化学放射線療法が予後を改善することが示されているが¹⁾、わが国においては術後照射と併せてその有効性が広く認識されるには至っておらず、明らかな術後遺残に対して用いられることが多い。

最適な治療は癌の進行度、全身状態、合併症、年齢などにより大きく異なっており、症例ごとに適切な治療法を選択することが大切である。現時点で病期毎に選択されるべき治療法を表1に示す。◎は第一選択として広く受け入れられている治療法、○は代替治療として考慮されてもよい治療、△は他の治療が困難な場合に選択される治療、または一般的ではないが選択の余地がある治療である。IA 期で内視鏡切除不適例に対して化学放射線療法が標準治療の一つとして認識されつつあり、近い将来◎になる可能性もある。また、内視鏡切除で粘膜下層浸潤のあることがわかった場合、手術に代えて化学放射線療法を行う機会も増加している。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

CT を用いた治療計画が普及してきている。下部食道の病変では呼吸性移動を加味した治療計画が必要であるが、CT を用いた治療計画では呼吸のどの位相で撮像されたものかわからない場合が多く、可能であれば4次元CTを用いた治療計画を行うか、X線シミュレータにて呼吸性移動を確

表1 食道癌の病期別治療法の選択

病期 UICC 7 th ed		内視鏡切除	手術	化学放射線	放射線	化学療法 支持療法
IA	粘 膜	◎	△	△	△	
	粘膜下層	○	◎	◎	△	
IB-IIIc	切除可能		◎	○	△	
	切除不能			◎	△	
IV				○	○	◎

◎：第一選択として広く受け入れられている治療法、○：代替治療として考慮されてもよい治療、
△：他の治療が困難な場合に選択される治療、または一般的ではないが選択の余地がある治療

認することが望ましい。

GTV：腫瘍の上下縁の決定はCT、X線いずれが優位かについては結論が出ていないが、両者を総合して疑わしい部分はGTVとするべきである。表在癌でCTやX線透視で病変を描出できない場合には、内視鏡的に病変の近位、遠位端に金属クリッピングを行う。色素散布は必須であり多発病変に注意する必要がある。クリップはしばらくすると脱落することも多く、照射野変更に備えてクリップ装着後すぐ治療計画を行うかX線写真（治療体位で）を撮っておくようにする。

リンパ節転移は画像、触診所見を総合して判断する。転移を画像のみで正確に評価するのは困難であるが、短径5mm以上のリンパ節はGTVとみなし治療すべきとの報告もある²⁾。これ以下のサイズであっても総合的にみて転移が疑われる場合にはGTVとする場合もある（特に#106）。食道癌でのFDG-PETによる転移リンパ節検出の感度および特異度は必ずしも高くなく、PET所見のみで転移リンパ節を判定し、治療計画を行うのは適切ではない³⁾。一方、PET-CTを用いた治療計画ではCT単独での治療計画よりも原発巣の範囲を正確に把握できるとの報告もある⁴⁾。

CTV1：予防的リンパ節領域照射の適応、臨床的意義に関しては、明確なコンセンサスは得られておらず、転移リスクに応じて適宜設定されることが多い。T1aの場合にはほとんどリンパ節転移を認めず、予防的照射域は不要であるが、T1b以上ではリンパ節転移が急増するため、原発巣の部位や全身状態に応じて適宜予防域が設定されることが多い。CTを用いた治療計画でのリンパ節領域の範囲に際しては、食道癌取り扱い規約第10版のCTアトラスが参考になる⁵⁾。

① 予防域がない場合

病理学的な検討により、原発巣からの微視的な浸潤範囲は 10 ± 10 mm程度、30 mmのマージンで94%の微視的浸潤がカバーされる⁶⁾。原発巣についてはGTV全周に食道に沿って頭尾側方向に2~4 cmを加えたものとする。転移リンパ節についてはリンパ節のGTVと同一とする。

② 予防域がある場合

所属リンパ節に対する予防照射領域を設定する場合の原発巣の局在別のCTVに含まれるリンパ節領域の例を表2に示すが、特に胸部中部食道癌（Mt）の予防域に関しては、一定のコンセンサスはない。

PTV1：画像誘導放射線治療のデータからの算出では、左右13 mm、頭尾14 mm、前後5 mmのマージンが必要との報告もあるが、マージンの取り過ぎは心肺の線量増加をきたすため⁷⁾、実際にはCTV1にそれぞれ呼吸性移動、患者固定再現性の誤差などを見込んで適切なマージン（左右背腹方向0.5~1 cm程度、頭尾側方向1~2 cm程度）を加えたものをPTV1とすることが現実的である。胸部下部、腹部食道などは呼吸性移動が大きいため、可能であれば4次元CTで治療計画を実施するか、治療計画後にX線シミュレータで確認することが望ましい。下部食道の動きに関しては前後、左右0.8 cm、頭尾1.8 cmのITV設定で95%の確率で食道をカバーできるという報告がある⁸⁾。

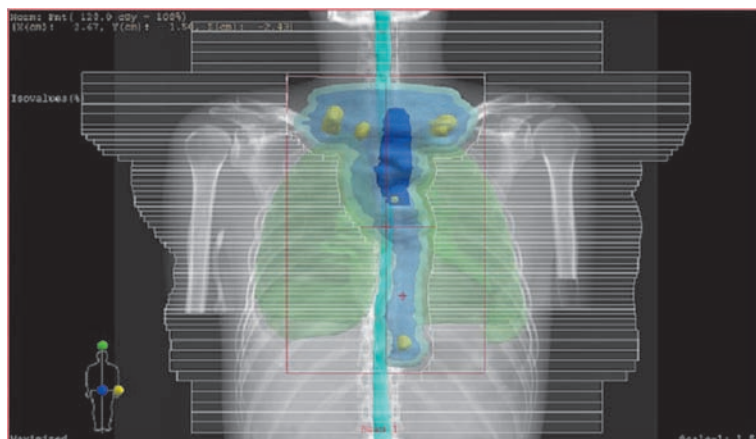
CTV2：CTV1に対する40~46 Gy照射後のCTV2は、原発巣については食道全周に頭尾側方向に2 cm程度、側方向0.5 cm程度のマージンを加えたものとする。転移リンパ節についてはリ

表2 取扱い規約における N1, N2 リンパ節と CTV に含めることを考慮すべきリンパ節の対応表

原発部位	食道癌取扱い規約 第 10 版 N1	食道癌取扱い規約 第 10 版 N2	CTV に含める リンパ節 (例)
Ce-Ut	101 (頸部食道傍), 105 (胸部上部食道傍), 106 rec (反回神経周囲)	104 (鎖骨上), 106 tbL (気管気管支左), 107 (気管分岐部), 108 (胸部中部食道傍), 109 (主気管支下)	101, 104, 105, 106, 107
Mt	106 rec (反回神経周囲), 108 (胸部中部食道傍)	101 (頸部食道傍), 105 (胸部上部食道傍), 106tbL (気管気管支左), 107 (気管分岐部), 109 (主気管支下), 110 (胸部下部食道傍), 1 (右噴門), 2 (左噴門), 3 (小彎), 7 (左胃動脈幹)	101, 104, 105, 106, 107, 108, 110, 1, 2
Lt-Ae	110 (胸部下部食道傍), 1 (右噴門), 2 (左噴門)	106 rec (反回神経周囲), 107 (気管分岐部), 108 (胸部中部食道傍), 109 (主気管支下), 111 (横隔上), 112 (後縦隔), 3 (小彎), 7 (左胃動脈幹), 20 (食道裂孔部)	105, 106, 107, 108, 110, 1, 2, 3, 7, 9 (腹腔動脈周囲)

図1 long-T 照射野

原発巣は胸部上部から一部頸部に及ぶ(濃い青が局所 GTV)。鎖骨上, 縦隔, 傍食道リンパ節転移を伴っており(黄色がリンパ節 GTV), long-T と呼ばれる照射野。やや濃い青がリンパ節領域を含んだ CTV, 水色部分が PTV。



リンパ節の GTV と同一とする。

PTV2: CTV2 にそれぞれ呼吸性移動, 患者固定再現性の誤差などを見込んで適切なマージン (左右背腹方向 0.5~1 cm 程度, 頭尾側方向 1~2 cm 程度) を加えたものを PTV2 とする。

リスク臓器: 肺, 心臓, 脊髄をリスク臓器として設定する。脊髄の最大線量は 44~46 Gy 以下, 肺の V₂₀ (20 Gy 以上照射される肺体積の両側肺体積に対する比率) はなるべく 30~35% を超えないことが求められる。化学放射線療法における心臓の耐容線量は十分解明されていないが, 放射線単独の通常分割法で全心臓に 40 Gy, あるいは 1/3 心臓に 60 Gy 照射されると, 症状のある心外膜炎が 5 年間で 5% 起こる (TD5/5) とされている (巻末の付表 1)。化学放射線療法ではこれ以上の頻度で発生すると考えられ, 心臓への照射線量と照射体積をなるべく小さくすることが重要である。

2) エネルギー・照射法

ビーム設定例を図 1 に示す。前後対向 2 門照射で PTV1 を照射後, 脊髄をはずして PTV2 を斜め対向 2 門で照射する場合が多い。また, 晩期の心合併症を減ずるため, 比較的限局した CTV に

対して、治療開始時から多門原体照射法で照射する方法も行われている。線源は6～10 MVのX線を用いる。

3) 線量分割

欧米では50.4 Gyと64.8 Gyを比較したランダム化比較試験の結果から⁹⁾、50.4 Gyが標準的放射線量とされている。一方で国内での放射線治療成績の報告は欧米より優れているものが多いこと、未だに局所制御が満足できる現状ではないことから、放射線単独では60～70 Gy/30～35回/6～7週、化学放射線療法では60 Gy/30回/6週程度を用いる場合が多い。放射線治療単独では、治療期間の延長は局所制御率の低下を招くため、休止期間を設けないことが推奨される¹⁰⁾。

4) 併用療法

化学療法：ランダム化比較試験に基づくメタアナリシスにより、根治的な食道癌の治療では、放射線単独治療よりも化学放射線療法が有効であることが確立されている¹¹⁾。一方で高齢や合併症のため高リスクな症例に対しては、放射線単独治療を用いる場合も多い。併用化学療法は、シスプラチン+5-FUが標準であるが、実際の治療内容は施設毎に異なっており、統一されたものはない。なお、少量持続投与の5-FU+シスプラチンを用いた化学放射線療法はさまざまなスケジュールを用いた報告がみられるが、治療成績および合併症に関して通常の短期投与法と比較して優れているとの報告はなく¹²⁾、少量持続化学放射線療法は、推奨される十分な根拠はない。

内視鏡切除：表在癌の治療では可能な場合には内視鏡切除が標準的に用いられる。一方、切除後に粘膜下層（SM）より深い深達度が確認された場合、リンパ節再発を予防するため、追加治療として切除と3領域郭清が行われることが多かった。しかし、内視鏡切除後に化学放射線療法を用いることで、追加手術を行った場合に匹敵する治療成績が報告されている¹³⁾。

3 標準的な治療成績

食道癌の治療成績としては、日本放射線腫瘍学研究機構（JROSG）が2008年に集計した全国9施設合計653例の集計結果が、日本を代表するものと思われる。I期には放射線単独治療も含まれているが、II期以上の症例は化学放射線療法に限って集計した。病期分類は後ろ向き研究のためUICC第6版のものである。化学放射線療法が一般的となった1999～2003年に治療され、50 Gy以上照射された症例の治療成績は施設毎に差はあるものの、5年生存率の中央値と範囲は、I期56%（48～83%）、切除可能のII-III期29%（12～52%）、切除不能のT4またはM1 lymphで19%（0～31%）となっていた¹⁴⁾。

4 合併症

急性期有害事象：放射性皮膚炎、放射性食道炎、放射線肺臓炎が代表的である。食道炎はほぼ必発であるが、深在性真菌症の可能性も常に考慮しておく。放射線肺臓炎も、時に重篤になるが、感染症や癌性リンパ管炎との鑑別に留意が必要である。

晩発性有害事象：食道穿孔、出血はT4症例を中心に数%に発生する¹⁵⁾。近年治療成績の改善に伴い、広い照射野を用いた場合には、高率に心、肺の重篤な晩期合併症が発生することがわかってきている¹⁶⁾。甲状腺が照射野に含まれている場合には、甲状腺機能低下を発症する場合もあり¹⁷⁾、経過観察の際に注意すべきである。照射前にステントを併用すると高率に重篤

な合併症が発生するとする報告があり、根治照射前のステント挿入は避けるべきである¹⁸⁾。

*付記

食道癌の放射線治療計画に際しては、日本食道学会編の食道癌診断・治療ガイドラインが2012年に改訂されており¹⁹⁾本ガイドラインでも食道癌診断・治療ガイドラインとの整合性を考慮した記載を行っている。

参考文献

- 1) Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer : a systematic review and meta-analysis. *Gut* 53 : 925-930, 2004.
- 2) Mizowaki T, Nishimura Y, Shimada Y, et al. Optimal size criteria of malignant lymph nodes in the treatment planning of radiotherapy for esophageal cancer : evaluation by computed tomography and magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36 : 1091-1098, 1996.
- 3) van Westreenen HL, Westterterp M, Bossuyt PM, et al. Systematic review of the staging performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 22 : 3805-3812, 2004.
- 4) Leong T, Everitt C, Yuen K, et al. A prospective study to evaluate the impact of FDG-PET on CT-based radiotherapy treatment planning for oesophageal cancer. *Radiother Oncol* 78 : 254-261, 2006.
- 5) 日本食道学会編：臨床・病理 食道癌取り扱い規約第10版，東京，金原出版，2008。
- 6) Gao XS, Qiao X, Wu F, et al. Pathological analysis of clinical target volume margin for radiotherapy in patients with esophageal and gastroesophageal junction carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67 : 389-396, 2007.
- 7) Han C, Schiffner DC, Schultheiss TE, et al. Residual setup errors and dose variations with less-than-daily image guided patient setup in external beam radiotherapy for esophageal cancer. *Radiother Oncol* 102(2) : 309-314, 2012.
- 8) Yaremko BP, Guerrero TM, McAleer MF, et al. Determination of respiratory motion for distal esophagus cancer using four-dimensional computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70 : 145-153, 2008.
- 9) Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer : high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 20 : 1167-1174, 2002.
- 10) Nishimura Y, Ono K, Tsutsui K, et al. Esophageal cancer treated with radiotherapy : impact of total treatment time and fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30 : 1099-1105, 1994.
- 11) Wong R, Malthaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus (Cochrane Review). In : *The Cochrane Library*, 4, 2001. Oxford : Update Software.
- 12) Nishimura Y, Mitsumori M, Hiraoka M, et al. 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 : 260-265, 2009.
- 13) Shimizu Y, Kato M, Yamamoto J, et al. EMR combined with chemoradiotherapy : a novel treatment for superficial esophageal squamous-cell carcinoma. *Gastrointest Endosc* 59 : 199-204, 2004.
- 14) Nishimura Y, Koike R, Ogawa K, et al. Clinical practice and outcome of radiotherapy for esophageal cancer between 1999 and 2003 : the Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG) Survey. *Int J Clin Oncol* 17 : 48-54, 2012.
- 15) Nemoto K, Takai Y, Ogawa Y, et al. Fatal hemorrhage in irradiated esophageal cancer patients. *Acta Oncologica* 37 : 259-262, 1998.
- 16) 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.
- 17) Kawaguchi G, Abe E, Sasamoto R, et al. Elevation of serum carcinoembryonic antigen level in a patient with hypothyroidism after radiation therapy for cervicoesophageal cancer. *Int J Clin Oncol* 15 : 104-108, 2010.
- 18) Nishimura Y, Nagata K, Katano S, et al. Severe complications in advanced esophageal cancer treated with radiotherapy after intubation of esophageal stents : a questionnaire survey of the Japanese Society for Esophageal Diseases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56 : 1327-1332, 2003.
- 19) 日本食道学会編：食道癌診断・治療ガイドライン 2012年版，第3版，東京，金原出版，2012。

1 放射線療法の意義と適応

直腸癌治療の第一選択は手術である。直腸癌における放射線治療の役割は、①切除可能例での術前あるいは術後の補助療法としての役割（縮小手術、および再発率の低減）、②切除不能および局所再発例において、術前照射により切除を可能にする役割、③同症例において切除可能とならないまでも、除痛や延命を目的とする役割（緩和的治療）等が挙げられる。術前照射により局所制御率が向上することはメタアナリシスによって確認されている^{1,2)}。術前放射線療法に化学療法を併用することの有用性については、ランダム化比較試験（RCT）の結果^{3,4)}、生存率、括約筋温存率は両群で差はなかったが、術前化学放射線療法群で、急性期有害事象の頻度が有意に高いものの、局所制御率、pCR（pathological complete response）割合は有意に高かった。一方、術後照射もメタアナリシスで局所制御率が向上することが示されているが²⁾、生存率への寄与は少なく、化学療法を併用することにより、有意に生存率が改善する⁵⁾。術前化学放射線療法と術後化学放射線療法を比較検討した RCT の結果⁶⁾では、生存率は両群で差がなかったが、術前照射群で局所再発率が有意に低く、Grade 3, 4 の急性期および晩期有害事象の頻度は有意に低かった。さらに登録時に腹会陰式直腸切断術が必要と判断された症例のうち、括約筋温存が可能になった割合は術前照射群で有意に高かったと報告されている。よって現在では、手術の補助療法としては、術前化学放射線療法が標準である。日本では、側方リンパ節郭清を積極的に行うことが多く、局所再発率が低いため、補助放射線療法を行わない傾向にあるが、一方、側方リンパ節郭清例では排尿障害、性機能低下など自律神経障害の問題もあり、自律神経の温存に関して術前照射の有用性を指摘する報告もある⁷⁾。

T3-4N0 ないし N1-2 に対して術前照射が原則として適応となり、症例により術後の補助化学放射線療法も行われる場合がある。切除不能例もしくは術後の局所再発例に対して、術前または根治的に化学放射線療法を行うことが多いが、近年では重粒子線治療の良好な治療成績が報告されている⁸⁾。手術の際に外科的剥離断端が陽性か近接する場合に術中照射等を加えることもある。また再発癌の疼痛などに対して症状緩和目的にも用いられる。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

GTV：根治術後の照射の場合存在しないが、それ以外の場合は残存腫瘍（術後照射の場合）もしくは原発巣＋腫大したリンパ節である。隣接臓器への浸潤が疑われる場合にはその部分も GTV に含める。

CTV：GTV 周囲に 0.5～1 cm 程度のマージンを取り、原発巣 GTV に対しては頭尾側に 2～3 cm 程度マージンをとる。

所属リンパ節領域として、T3 までは直腸間膜（直腸傍リンパ節含む）、内腸骨リンパ節領域（閉鎖リンパ節含む）、仙骨前リンパ節領域とし、腹側の臓器（膀胱、前立腺、子宮、膣）に浸潤する T4 ではさらに外腸骨リンパ節領域を含めることを考慮する。RTOG から所属リンパ節領域の輪郭の囲みに関する報告がある⁹⁾。仙骨に浸潤が疑われる場合には仙骨全体を

含める。

PTV：臓器移動やセットアップエラーを考慮してCTVに1 cm程度のマージンを加えた範囲とする。

リスク臓器：小腸，膀胱，会陰部，大腿骨頭。特に小腸は放射線感受性が高いため，小腸への線量は通常線量分割法で45～50 Gy程度に抑えることと，照射体積から可能な限り小腸の体積を減らす必要がある。

2) 放射線治療計画

3次元放射線治療計画が原則である。正確な病巣の進展範囲の把握のために，下部消化管内視鏡，注腸造影，CT，MRIを参考とする。原発巣や直腸間膜の描出にはMRIが有用である。術後照射の場合，腫瘍床もしくは腫瘍残存部をマークするクリップが放射線治療計画上役に立つ。図1に代表的な照射野を示す。

3) エネルギー・照射法

側方からの照射では10 MV以上のX線を使用する。照射体位は治療体積内の腸管の体積を減少させるため，腹臥位が望ましい。また固定は必須ではないが，ベリーボードを使用し，治療体積内の腸管の体積を減少させることが望ましい。治療法はウェッジフィルタを用いた両側方および後方からの3門照射もしくは前後および両側方からの4門照射にて行う。図2に3門照射の線量分布図を示す。小腸・膀胱の有害事象の発生を回避する観点からは前後対向2門照射は使用すべきではない。総線量が45 Gyを超える場合，Shrinking-field techniqueを使用するのがよい。腹会陰式直腸切断術後時，会陰部の照射のみを電子線で行う方法は，骨盤部の照射野とオーバーラップすることがあり推奨できない。また，人工肛門のある症例では前後方向のビームから人工肛門を可能な限りはずすようにする。現時点では術前化学放射線療法におけるIMRTの有用性は認められていない¹⁰⁾。局所再発例に対し，X線による外部照射以外の照射法として，重粒子線治療⁸⁾や小線源治療（高線量率組織内照射）¹¹⁾がある。

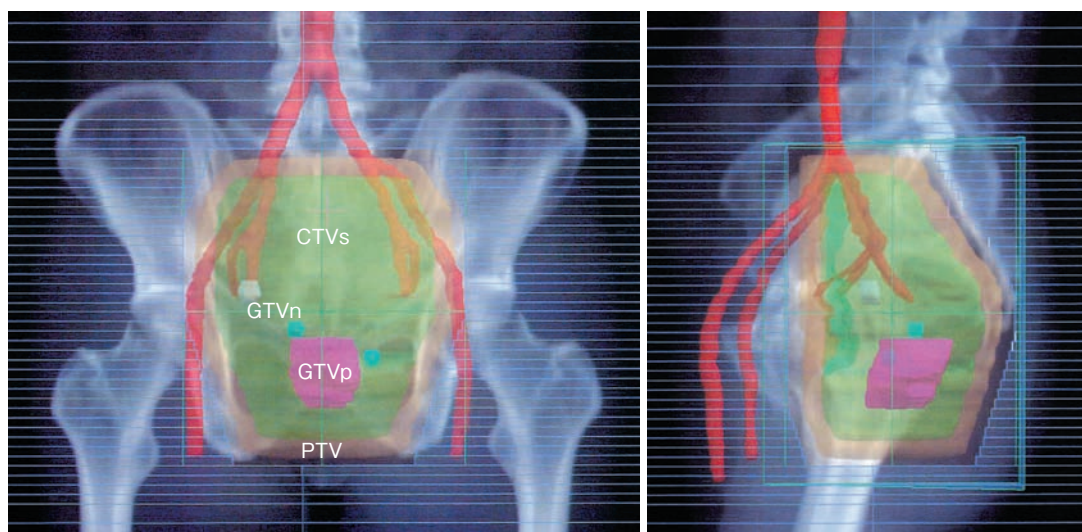


図1 直腸癌（T3N1）の照射野の例

GTVp：原発巣，GTVn：転移リンパ節，CTVs：所属リンパ節領域

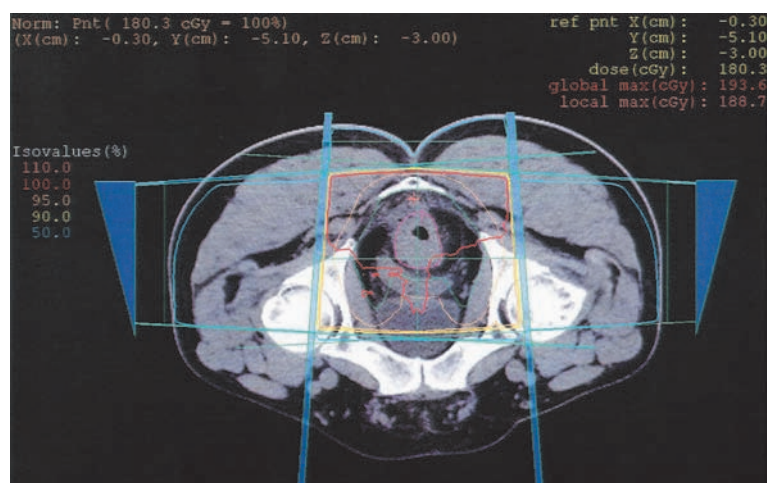


図 2 3 門照射での線量分布図

4) 線量分割

術前照射の場合 40～50 Gy/20～28 回/4～5.5 週，術後照射の場合も 50 Gy/25～28 回/5～5.5 週が標準的な線量分割である。肉眼的病変の残存や局所再発の場合には 50 Gy の時点で極力腸管を照射体積からはずし，60 Gy 程度まで追加する。

一方，ヨーロッパでは放射線単独で 25 Gy/5 回/1 週の術前短期照射も行われている¹²⁾。この線量分割では 1 回線量が大きいため多門照射での照射が必要で，また化学療法の併用は行われていない。肛門機能，腸管障害等今後の晩期障害を含めた長期的な経過観察が必要である。

5) 併用療法

術前照射，術後照射とも，化学療法との同時併用が標準的である。併用する化学療法は 5-FU が標準的である。外科的剥離断端が陽性か近い場合には同部位に術中照射が追加されることがある。使用される電子線のエネルギーは，腫瘍の厚さに依存するが，おおむね 9～15 MeV で，ピーク線量が，断端が顕微鏡的に陽性の場合が 15 Gy 程度，肉眼的に陽性の場合が 20 Gy 程度投与される。いずれの場合も神経，尿管を照射範囲からはずすことが必要である。また，局所再発例には外部照射に温熱療法の併用が有効なこともある。

3 標準的な治療成績

T3-4N0 ないし N1-2 に対する術前化学放射線療法では，pCR が 10～35%^{3,4,7,13-16)}，5 年局所再発率が 6～9%，5 年生存率が 65～75% であり^{3,4,7)}，術後化学放射線療法の 5 年局所再発率は 13% である⁷⁾。局所再発に対する重粒子線治療では，3 年局所制御率が 92%，3 年，5 年生存割合が 71%，39% である⁸⁾。45 Gy 以上の照射での症状緩和率は，疼痛 89～93%，出血 79～100%，神経性症状 52% である^{17,18)}。

4 合併症

急性期有害事象：悪心，下痢，膀胱炎，肛門痛，皮膚炎，会陰部皮膚炎（下部直腸癌で会陰部が治療体積に含まれた場合）等があるが，可逆的である。術後の合併症として，腸閉塞，吻合部

離開等がある。

晩期有害事象：頻便，瘻孔形成，腸閉塞，潰瘍形成，頻尿等がある。また，近年のベパシズマブ等血管新生を阻害する分子標的薬剤を用いた化学療法後の放射線治療や同時併用では，有害反応が増強する可能性があることに留意が必要である¹⁹⁾。

参考文献

- 1) Camma C, Giunta M, Fiorica F, et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer. A meta-analysis. JAMA 284 : 1008-1015, 2000.
- 2) Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer : a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. Lancet 358 : 1291-1304, 2001.
- 3) Bosset JF, Collette L, Calais G, et al ; EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. N Engl J Med 355 : 1114-1123, 2006.
- 4) Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers : results of FFCD 9203. J Clin Oncol 24 : 4620-4625, 2006.
- 5) Krok JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. N Engl J Med 324 : 709-715, 1991.
- 6) Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med 351 : 1731-1740, 2004.
- 7) Nagawa H, Muto T, Sunouchi K, et al. Randomized, controlled trial of lateral node dissection vs. nerve-preserving resection in patients with rectal cancer after preoperative radiotherapy. Dis Colon Rectum 44 : 1274-1280, 2001.
- 8) Okada T, Kamada T, Tsujii H, et al. Carbon ion radiotherapy : clinical experiences at National Institute of Radiological Science (NIRS). J Radiat Res 51 : 355-364, 2010.
- 9) Myerson RJ, Garofalo MC, El Naqa I, et al. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer : a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 74 : 824-830, 2009.
- 10) Garofalo M, Noughan J, Hong T, et al. RTOG0822 : A phase II study of preoperative chemoradiotherapy utilizing IMRT in combination with capecitabine and oxaliplatin for patients with locally advanced rectal cancer. ASTRO 53rd : S3-4 (#6) , 2011.
- 11) Kuehne J, Kleisli T, Biernacki P, et al. Use of high-dose-rate brachytherapy in the management of locally recurrent rectal cancer. Dis Colon Rectum 46 : 895-899, 2003.
- 12) Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years : increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. Ann Surg 246 : 693-701, 2007.
- 13) Wong SJ, Winter K, Meropol NJ, et al. Radiation Therapy Oncology Group 0247 : A randomized phase II study of neoadjuvant capecitabine and irinotecan or capecitabine and oxaliplatin with concurrent radiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 82(4) : 1367-1375, 2012.
- 14) Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer : Results of the phase III trial ACCORD 12/0405-ProDIGE 2. J Clin Oncol 28 : 1638-1644, 2010.
- 15) Aschele C, Cionini L, Lonardi S, et al. Primary tumor response to Chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer : Pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. J Clin Oncol 29 : 2773-2780, 2011.
- 16) Sato T, Ozawa H, Hatate K, et al. A phase II trial of neoadjuvant preoperative chemoradiotherapy with S-1 plus irinotecan and radiation in patients with locally advanced rectal cancer : clinical feasibility and response rate. Int J Radiat Biol Phys 79 : 677-683, 2011.
- 17) Wong CS, Cummings BJ, Brierley JD, et al. Treatment of locally recurrent rectal carcinoma-results and prognostic factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 40 : 427-435, 1998.
- 18) Lingareddy V, Ahmad NR, Mohiuddin M, et al. Palliative reirradiation for recurrent rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 38 : 785-790, 1997.
- 19) Niyazi M, Maihoefer C, Krause M, et al. Radiotherapy and “new” drugs-new side effects? Radiat Oncol 6 : 177, 2011.

1 放射線療法の意義と適応

肛門癌の60～80%は扁平上皮癌であり、比較的放射線に対し感受性が良好である。現在までに根治切除と放射線治療単独もしくは化学放射線療法とは直接比較されていないが、少なくとも化学放射線療法により根治切除と同等の局所制御率が得られ、なおかつ大部分の症例にて肛門括約筋が温存できるため、化学放射線療法のもつ意義は大きい。現在、肛門扁平上皮癌には化学放射線療法を第一選択とし、再発例には救済手術を行うことが欧米では標準治療となっている¹⁻³⁾。日本においても初期治療に化学放射線療法が施行される施設が増えている。

局所進行肛門扁平上皮癌を対象に、欧米で行われた3つのランダム化比較試験において¹⁻³⁾、5-FUとマイトマイシンC(MMC)同時併用化学放射線療法により、放射線治療単独あるいは5-FU併用化学放射線療法に比較して、局所制御率、肛門温存率、原病生存率、あるいは無病生存率が有意に向上し、一方晩期合併症の発生率は差がなかった。その後行われた5-FUとMMCの併用と5-FUとシスプラチンの併用を比較した2つのランダム化比較試験においても、5-FUとシスプラチン併用化学放射線療法の優位性は確認されなかった^{4,5)}。

以上より、遠隔転移のない肛門扁平上皮癌に対する標準治療は5-FUとMMC併用化学放射線療法である⁶⁾。ただし、2cm以下でリンパ節転移や遠隔転移のない腫瘍(T1N0M0)は放射線治療単独も可能である。腺癌に関しては、発生学的に同じ下部直腸癌に準じた治療方針がとられることもあるが、扁平上皮癌と同様な化学放射線療法を行って良好な成績を挙げている報告もある⁷⁾。肛門腺癌に関しては未だ十分なコンセンサスがない。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

GTV：表在性で肛門管の遠位部にあり、長径2cm以下で高分化な腫瘍は原発巣のみをGTVとする。それ以外では原発巣および腫大したリンパ節をGTVとする。

CTV：GTV周囲に1cm程度のマージンをつけCTVを設定する。原発巣の頭尾側方向に関しては肛門管のすべての範囲をCTVに含むようにする。また手術標本の観察結果より約3～6割の症例が骨盤リンパ節転移を、約15～20%の症例が鼠径リンパ節転移をそれぞれ有しているため⁸⁾、骨盤リンパ節（内腸骨リンパ節、外腸骨リンパ節、直腸周囲リンパ節および仙骨前リンパ節）と鼠径リンパ節をCTVに含むことが推奨される（図1）。また直腸癌と同様にRTOGの輪郭の囲みに関するアトラス⁹⁾がある。

照射体積が大きいことと、扁平上皮癌の化学放射線療法に対する感受性が高いことから、通常36Gy程度（30～40Gy）で原発巣と腫大したリンパ節（GTV）に1cm程度のマージンをつける形でCTVを縮小する。

PTV：CTVにセットアップエラーと呼吸性移動を加味して1cm程度のマージンをつけてPTVを設定する。

リスク臓器：肛門癌のリスク臓器としては、小腸（消化管）、膀胱、大腿骨頭、会陰部皮膚が挙げられる。また化学療法も併用するため、骨盤骨の骨髄も関連する。特に小腸は放射線感受性

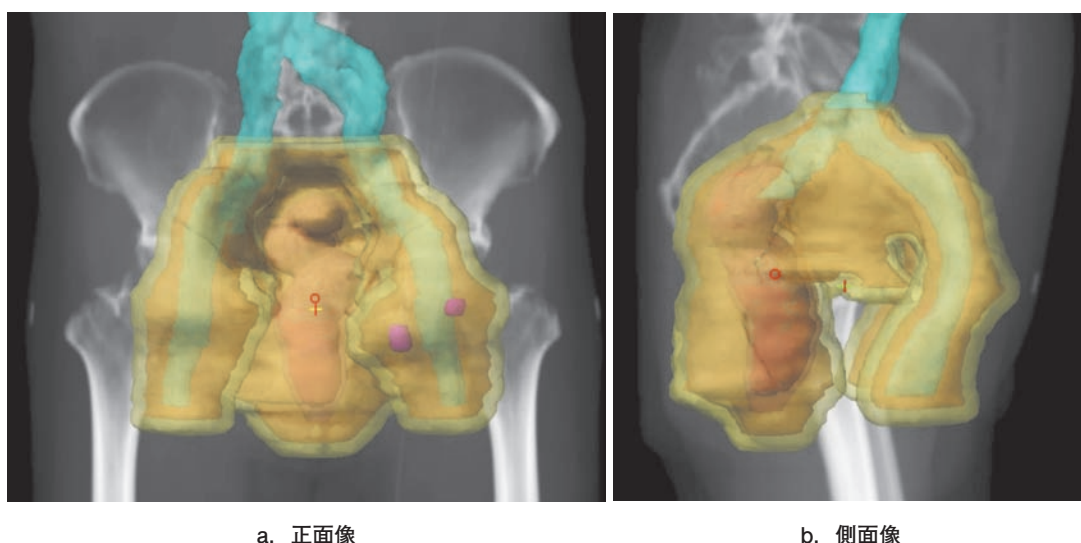


図1 肛門癌の標的体積の例

紫：GTV，橙：CTV，黄：PTV。

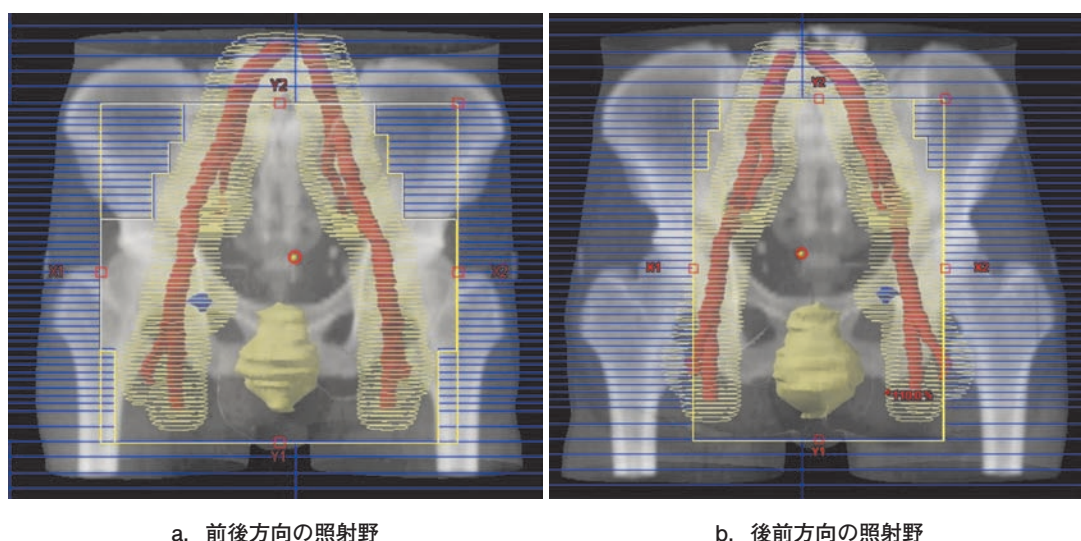


図2 肛門癌の照射野の例

股関節～大腿骨頸部の線量を低減させる目的で、後前方向からの照射野で同部を遮蔽するため、照射野幅が狭くなる。

が高いため、小腸への線量は通常線量分割法で45～50 Gy程度に抑えることと、照射体積から可能な限り小腸の体積を減らす必要がある。

2) エネルギー・照射法

側方からの照射では10 MV以上のX線を使用する。前後からの照射では6 MVのX線を使用することもある。鼠径部の照射も行うので、前後対向2門による全骨盤照射にて照射する。図2に代表的な照射野を示す。ただし鼠径部の照射は股関節～大腿骨頸部を含むため、同部を前方からの照射時のみ照射し、後方からの照射時は遮蔽して、不足分を電子線で補うか、遮蔽せずに途中から

電子線に変更するなどして、股関節～大腿骨頸部の線量を低減させる。電子線のエネルギーは適切なものを用いる。もしくは鼠径部を最初から電子線で照射し、骨盤内後方臓器を3門もしくは4門（ボックス）で照射する方法もある。治療の終盤に腫瘍残存部位のみに限局させる際には、小腸が可及的に照射されないように、多門照射や肛門部への電子線照射を行う。

肛門癌の標的体積は広く骨盤内に存在し、CTVが凹型でその内部に消化管や膀胱などが含まれるため、最近では肛門癌の治療に強度変調放射線治療（IMRT）が用いられるようになってきている。通常7～9門程度の門数で治療する。CTVの性質上、二段階法か同時ブースト法のいずれかで照射する。放射線治療にIMRTを用いて5-FUとMMCと併用し、通常照射法を用いた先行試験と比較して局所制御率を低下させずに、消化管と皮膚の有害事象の低減が認められたとの報告がある¹⁰⁾。

3) 線量分割

照射範囲が広く、また抗がん薬を同時併用することから、1回線量は1.8Gyが望ましい。全骨盤照射領域へは36～39.6Gy/20～22回/4～4.5週程度の照射を行う。その後、原発巣と腫大したリンパ節のみに縮小し、総線量54～59.4Gy程度まで追加する。化学療法が併用されるため、肛門の晩期有害事象を考慮に入れると総線量60Gy程度に留めることが推奨される。一般に肛門癌の腫瘍縮小には時間がかかるとされる¹¹⁾。一方、放射線単独治療の場合には、予防照射領域には45Gy/25回/5週程度、GTV領域には60Gyないし70Gy程度照射する。

4) 併用療法

化学療法として5-FUおよびMMCを同時併用する。また、根治的化学放射線療法後に残存が明らかな場合には切除を検討する。

3 標準的な治療成績

化学放射線療法での局所制御率は70～80%、5年生存率は65～80%程度である。肛門温存率は50～90%である。2006年に行われた肛門癌の（化学）放射線療法の全国集計の結果¹²⁾では、根治的治療された64例（47例に化学療法併用）において、5年生存率が78%、5年無再発生存率が60%、5年肛門温存生存率が70%とわが国でも諸外国と同等の成績が得られている。

4 合併症

急性期有害事象：皮膚炎、粘膜炎、食思不振と、抗がん薬を併用することによる白血球減少症等が挙げられ、Grade 3以上の有害事象の割合は約50%に認められる。抗がん薬を併用しているため、ときに致命的になる可能性もある。

晩期有害事象：便失禁、腸管狭窄、慢性下痢、骨盤痛、瘻孔形成、膀胱障害等が挙げられる。

RTOG-EORTC 晩期合併症 Grade 3以上の頻度は3～18%程度である。腸管の治療体積を減らすこと、および会陰部皮膚の過線量を避けることが必要である。

参考文献

- 1) Epidermoid anal cancer : results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research. Lancet 348 : 1049-1054, 1996.
- 2) Bartelink H, Roelofsens F, Eschwege F, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to ra-

- diotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer : results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 15 : 2040-2049, 1997.
- 3) Flam M, John M, Pajak TF, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal : results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 14 : 2527-2539, 1996.
 - 4) Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal : a randomized controlled trial. *JAMA* 299 : 1914-1921, 2008.
 - 5) James RD, et al. A randomized trial of chemoradiation using mitomycin or cisplatin, with or without maintenance cisplatin/5FU in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II). *J Clin Oncol* 27 : 18s, 2009. (suppl : abstr LBA4009)
 - 6) http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/anal.pdf
 - 7) Belkacémi Y, Berger C, Poortmans P, et al. Management of primary anal canal adenocarcinoma : a large retrospective study from the Rare Cancer Network. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 56 : 1274-83, 2003
 - 8) Boman BM, Moertel CG, O'Connell MJ, et al. Carcinoma of the anal canal : A clinical and pathologic study of 188 cases. *Cancer* 54 : 114-125, 1984
 - 9) Myerson RJ, Garofalo MC, El Naqa I, et al. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer : a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74 : 824-830, 2009.
 - 10) Kachnic LA, Winter K, Myerson R, et al. RTOG 0529 : A phase II evaluation of dose-painted IMRT in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 75 : S5, 2009.
 - 11) Cummings BJ, Keane TJ, O' Sullivan B, et al. Epidermoid anal cancer : Treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin C. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21 : 1115-1125, 1991.
 - 12) Okamoto M, Karasawa K, Ito Y, et al. Radiotherapy for anal cancer in Japan : A retrospective multiinstitutional study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66 : S311, 2006.

1 放射線療法の意義と適応

肝細胞癌の治療方法は切除、肝移植、肝動脈化学塞栓療法（transcatheter arterial chemoembolization；TACE）、経皮的エタノール注入療法（percutaneous ethanol injection therapy；PEIT）、ラジオ波熱凝固療法（radiofrequency ablation；RFA）、放射線治療、動注化学療法等からなる。放射線治療は、国際的な肝癌治療のアルゴリズムにおいて、切除不能肝癌への局所療法の一つとして、また肝移植までの橋渡し治療として位置付けられている¹⁾。外科治療、内科治療それぞれに適応と限界があり、他の標準療法により制御困難な場合、集学的治療の一つとして放射線療法の適応がある。

これまでの通常の照射法では、肝細胞癌に対して高線量照射することは困難であった。ただし、TACE 単独と TACE + 放射線治療を比較した後向き研究では、放射線治療を加えることにより生存期間の延長が報告されている²⁾。近年、定位放射線治療や粒子線治療を用いて高線量照射が可能となり、放射線治療単独であっても、肝機能を温存しつつ高い局所制御率が報告されるようになった³⁻¹¹⁾。RFA の適応は 3 cm までとされているが、わが国では原発病巣が 5 cm 以下の原発性肝癌に対して定位放射線治療の保険適応が認められている。5 cm を超える腫瘍や区域性に照射すべき例では、残肝機能の低下を最小限に抑えるため、粒子線治療を検討する。また、進行期の肝細胞癌においては、放射線治療は門脈腫瘍栓の治療として有用である^{12, 13)}。多発結節や、びまん性浸潤病変に対する全肝照射は耐容線量が低いため根治性はなく、適応はない。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

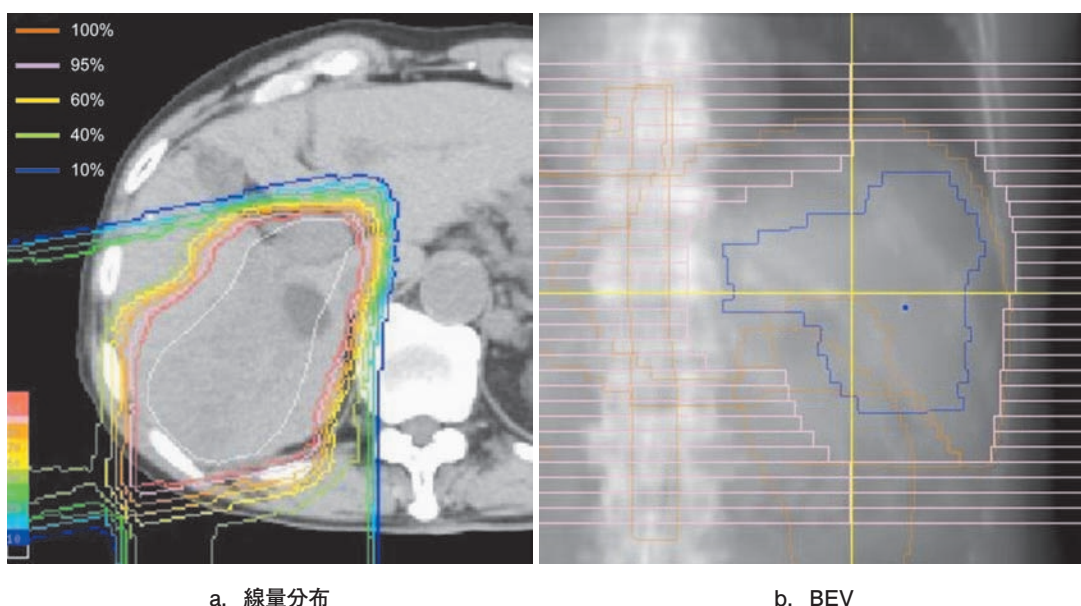
GTV：造影 CT・MRI 画像等で描出される肝実質内腫瘍および脈管内腫瘍栓。

CTV：3 cm 以下の肝細胞癌の切除切片解析では、娘結節の約 80% は GTV から 10 mm 以内に認められたと報告されている¹⁴⁾。脈管侵襲例に照射する場合は、脈管の走行に沿った腫瘍進展を考慮する。しかし低肝機能例では照射体積が大きくなると肝不全のリスクが増えるため注意が必要であり、臨床では CTV = GTV とすることもある。N0 症例では領域リンパ節への予防照射は通常行われない。

PTV：呼吸性移動等の体内マージン（internal margin）を加味した ITV に、さらに各施設の照射システムに応じて 5～10 mm 程度のセットアップマージンを加えて PTV とする。

リスク臓器：周囲正常肝、消化管、脊髄、肺、腎などがリスク臓器である。肝硬変が背景にある例が多く、可能な限り正常肝の照射体積を減らす工夫を行う。

放射線性肝障害（radiation-induced liver disease；RILD）は特に Child-Pugh class B 相当の低肝機能症例の照射後、亜急性期以降に生じることがあり、時に致死的となる。定位放射線治療において、RILD の発症を 5% 以下に抑えるための線量制約として、GTV を除いた正常肝線量の平均（mean normal liver dose）を、3 分割照射では 13 Gy 未満、6 分割照射では 18 Gy 未満とすること、肝機能不良の Child-Pugh B 症例に対する 4～6 分割照射では 6 Gy 未満とすることが推奨されている¹⁵⁾（巻末の付表 2）。また線量と肝体積との関係では、



a. 線量分布

b. BEV

図1 肝後区域に発生した肝細胞癌（6 cm）および門脈腫瘍栓（Vp3）に対する陽子線治療例

a：200 MeV の陽子線を後方・右斜め後方の2門で照射したときの線量分布。

b：後方からのビームの beam's eye view（BEV）。総線量 72.6 GyE/22 回/5 週を照射し、2 年 3 ヶ月生存中である。

3～5 分割照射において 15 Gy 以下の肝体積を 700 mL 以上に保つことを推奨している¹⁵⁾。陽子線治療においては、照射後の肝機能低下は非照射肝の体積と相関する¹⁶⁾と報告されている。

2) 放射線治療計画

3次元治療計画を行い、周囲正常肝・消化管・腎などのリスク臓器の線量分布や線量体積ヒストグラム（dose-volume histogram；DVH）を評価する。左葉外側区の腫瘍に対して照射する際は、食事の影響が大きいため、治療計画 CT 撮影や照射は空腹時が望ましい。X 線透視による呼吸性移動の確認や、体幹部用の固定具を作成し、呼吸性移動対策として呼吸抑制装置や呼吸同期システムを用いて治療計画用 CT を撮影することは安全性の向上に寄与する。4 次元 CT を撮影すると任意の位相の画像のみを抽出して画像の再構成が可能である。肝内に金属マーカを刺入して治療計画に用いると、照射時の位置確認が容易となる。

3) エネルギー・照射法

症例ごとに最適なエネルギーや照射門数、ビーム方向、線量配分の設定を行い、周囲正常肝組織や他のリスク臓器（食道、胃、十二指腸、小腸、大腸、腎臓、脊髄、肺等）の線量軽減に注意する。治療期間中は定期的に肝機能・体重・腹囲を確認し、腹水貯留とその量の増減に留意する。**図1**に門脈腫瘍栓を伴った腫瘍径の大きな肝細胞癌に対する陽子線治療例を示す。

4) 線量分割

X 線を用いた通常分割照射では、消化管の耐容線量の範囲内での治療が行われることが多く、1 回 2 Gy の連日照射で総線量は 50 Gy 程度が用いられる。体幹部定位照射では 1 回線量を増加することが可能で、さまざまな線量分割の報告がみられる（**表1**）。陽子線治療では、総線量 66 GyE/10 回/2 週（末梢の腫瘍）、72.6 GyE/22 回/5 週（肝門部の腫瘍）、74 GyE/37 回/8 週（消化管

表 1 体幹部定位放射線治療による肝細胞癌の治療成績

著 者	部位数	腫瘍 size	肝機能 (Child-Pugh class)	線量・分割	観察期間 中央値	局所制御率	生存率
Mendez Romero ³⁾	11		A or B	37.5 Gy/3 回 (<4 cm) 25 Gy/5 回 or 30 Gy/3 回 (≥4 cm)	12.9 カ月	75% (1 年)	75% (1 年) 40% (2 年)
Andolino ⁴⁾	60		A 36 例 B 24 例	44 Gy/3 回 40 Gy/5 回	27 カ月	90% (2 年)	67% (2 年)
Tse ⁵⁾	31	中央値 173 mL	A	36 Gy/6 回	17.6 カ月	65% (1 年)	48% (1 年)

表 2 粒子線治療による肝細胞癌の治療成績

著 者	症例数	腫瘍 size	肝機能 (Child-Pugh class)	線量・分割	観察期間 中央値	局所制御率	生存率
陽子線							
Chiba ⁶⁾	162	3.8 cm (1.5 ~14.5 cm)	A 82 例 (50.6%) B 62 例 (38.3%) C 10 例 (6.2%)	79.2 GyE/16 回 (55.0 ~92.4 GyE/10~24 回)	31.7 カ月	86.9% (5 年)	23.5% (5 年) 単発・肝機能良好群 53.5% (5 年)
Kawashima ⁷⁾	30	4.5 cm (2.5 ~8.2 cm)	A 20 例 (66.7%) B 10 例 (33.3%)	76.0 GyE/20 回	31.0 ヶ月	96% (1 年)	66% (2 年)
Sugahara ¹³⁾ 門脈腫瘍栓	35	6 cm (2.5 ~13 cm)	A 28 例 (80.0%) B 7 例 (20.0%)	72.6 GyE/22 回	21.0 カ月	91% (2 年)	48% (2 年)
炭素線							
Kato ⁸⁾	24	5.0 cm (2.5 ~8.2 cm)	A 16 例 (66.7%) B 8 例 (33.3%)	49.5 ~79.5 GyE/15 回	71 カ月	92% (1 年) 81% (5 年)	50% (3 年) 25% (5 年)

に近接する腫瘍)等の線量分割が報告されている⁹⁾。炭素線治療では、総線量 49.5~79.5 GyE/15 回/4 週で安全性、有効性が確認された後、徐々に短期化 (12 回, 8 回, 4 回) が図られ、最近では 45 GyE/2 回/2 日の報告がある。

5) 併用療法

TACE に加えて放射線治療を併用することによって予後が改善するとの報告がある²⁾。動注化学療法や分子標的薬であるソラフェニブを放射線治療に併用する意義は不明である。

3 標準的な治療成績

50 Gy/25 回/5 週程度の通常分割照射では奏効率は 6~7 割程度と報告されている¹⁷⁾。門脈腫瘍栓に対する放射線治療の奏効例では、有意に予後の改善が報告されている¹²⁾。放射線単独治療としての定位放射線照射や粒子線治療の報告では、80~90%の局所制御率が報告されている (表 1,

2)^{3-8, 13)}。陽子線治療と炭素線治療で、明らかな局所制御率の差は報告されていない¹¹⁾。

照射後に腫瘍縮小効果が現れるには数カ月かかるが、AFPやPIVKA II等の腫瘍マーカー値の減少が先行することも多い。

4 合併症

急性期有害事象：血液毒性、消化管出血は肝硬変症例で現れやすい。肝表に近い腫瘍では皮膚炎に留意する。胃・十二指腸等の上部消化管に腫瘍が近接した症例では照射期間中のH₂ブロッカーまたはプロトンポンプ阻害薬の投与を考慮する。RILDは特にChild-Pugh class B相当の低肝機能症例の照射後、亜急性期以降に生じることがあり、時に致死的となるので注意が必要である。

晩期有害事象：消化管潰瘍・閉塞や胆管狭窄に伴う胆汁うっ滞性胆管炎が稀に生じる。

参考文献

- 1) Thomas MB, Jaffe D, Choti MM, et al. Hepatocellular carcinoma : consensus recommendations of the National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting. J Clin Oncol 28 : 3994-4005, 2010.
- 2) Zeng ZC, Tang ZY, Fan J, et al. A comparison of chemoenbolization combination with and without radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. Cancer J 10 : 307-316, 2004.
- 3) Méndez Romero A, Wunderink W, Hussain SM, et al. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors : a single institution phase i-ii study. Acta Oncol 45 : 831-837, 2006.
- 4) Andolino DL, Johnson CS, Maluccio M, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 81 (4) : e447-453, 2011.
- 5) Tse RV, Hawkins M, Lockwood G, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. J Clin Oncol 26 : 657-664, 2008.
- 6) Chiba T, Tokuyue K, Matsuzaki Y, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma : A retrospective review of 162 patients. Clin Cancer Res 11 : 3799-3805, 2005.
- 7) Kawashima M, Furuse J, Nishio T, et al. Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 23 : 1839-1846, 2005.
- 8) Kato H, Tsujii H, Miyamoto T, et al. Results of the first prospective study of carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 59 : 1468-1476, 2004.
- 9) Mizumoto M, Okumura T, Hashimoto T, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma : a comparison of three treatment protocols. Int J Radiat Oncol Biol Phys 81 : 1039-1045, 2011.
- 10) Nakayama H, Sugahara S, Tokita M, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma : the University of Tsukuba experience. Cancer 115 : 5499-5506, 2009.
- 11) Komatsu S, Fukumoto T, Demizu Y, et al. Clinical results and risk factors of proton and carbon ion therapy for hepatocellular carcinoma. Cancer 117 : 4890-4904, 2011.
- 12) Huang YJ, Hsu HC, Wang CY, et al. The treatment responses in cases of radiation therapy to portal vein thrombosis in advanced hepatocellular carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 73 : 1155-1163, 2009.
- 13) Sugahara S, Nakayama H, Fukuda K, et al. Proton-beam therapy for hepatocellular carcinoma associated with portal vein tumor thrombosis. Strahlenther Onkol 185 : 782-788, 2009.
- 14) Okusaka T, Okada S, Ueno H, et al. Satellite lesions in patients with small hepatocellular carcinoma with reference to clinicopathologic features. Cancer 95 : 1931-1937, 2002.
- 15) Pan CC, Kavanagh, BD, Dawson LA, et al. Radiation-associated liver injury. Int J Radiat Oncol Biol Phys 76 (3 Suppl) : S94-100, 2010.
- 16) Mizumoto M, Okumura T, Hashimoto T, et al. Evaluation of liver function after proton beam therapy for hepatocellular carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 82(3) : e529-535, 2012.
- 17) Park HC, Seong J, Han KH, et al. Dose-response relationship in local radiotherapy for hepatocellular carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 54 : 150-155, 2002.

1 放射線療法の意義と適応

胆道癌は肝内胆管癌、肝門部胆管癌、胆嚢癌、上・中・下部胆管癌に分類される。手術が唯一の根治的治療とされているが、実際には手術不能例も多い。これまでのところ、胆道癌に対して大規模なランダム化比較試験は行われておらず、放射線療法の意義は十分に確立されているとはいえない。エビデンスが高いとはいえないが、観察研究のメタアナリシスにおいて肝外胆管癌の術後照射により予後が改善することが示されている¹⁾。

欧米では、胆嚢癌、肝外胆管癌の切除不能例はもちろん、切除可能例であっても切除断端陽性例やリンパ節転移を有する症例に関しては、治療法の一つとして（術後）化学放射線療法が挙げられている²⁾。また、除痛・減黄・ステント開存期間延長を目的とした対症療法としての放射線治療を施行する場合も多い。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

① 肝内胆管癌

肝細胞癌に準じるが、CTV の作成の際は、胆管系への浸潤を考慮する。肝内胆管癌の切除切片解析では GTV に CTV として 5～8 mm のマージンを加えることが推奨されている³⁾。

② 肝門部～下部胆管癌、胆嚢癌

GTV：CT，MRI，胆道鏡，ERCP，PTC 等の所見をもとに決定する。特にステント挿入前の画像所見が重要である。

CTV：GTV（術後の場合は腫瘍床）に 10～15 mm 程度、胆道に沿って進展する傾向があるので、頭尾方向には 20～25 mm 程度のマージンを加えて CTV とする。N0 症例では領域リンパ節への予防照射は通常行われない。術後断端陽性の場合、同部を CTV に含める。リンパ節転移陽性例では、通常陽性部位を CTV に含めるが、広範な転移が認められた場合は、有害事象を考慮して CTV に含めるべきか検討する。

PTV：呼吸性移動等の体内マージン（internal margin）を加味した ITV に、さらに各施設の照射システムに応じて 5～10 mm 程度のセットアップマージンを加えて PTV とする。

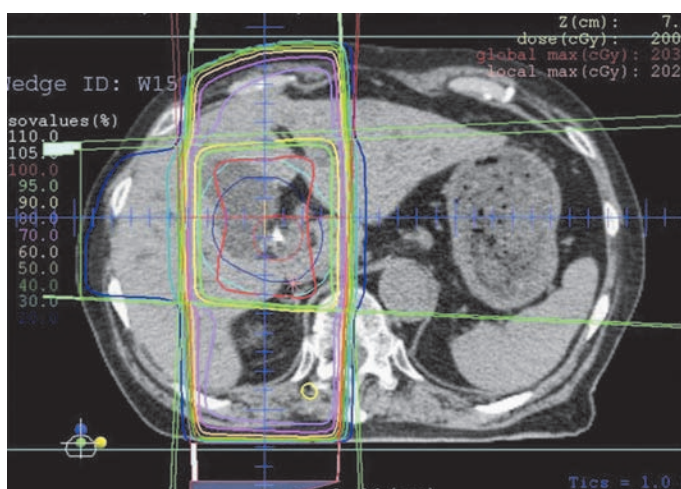
リスク臓器：周囲正常肝，消化管，脊髄，肺，腎等がリスク臓器である。

2) 放射線治療計画

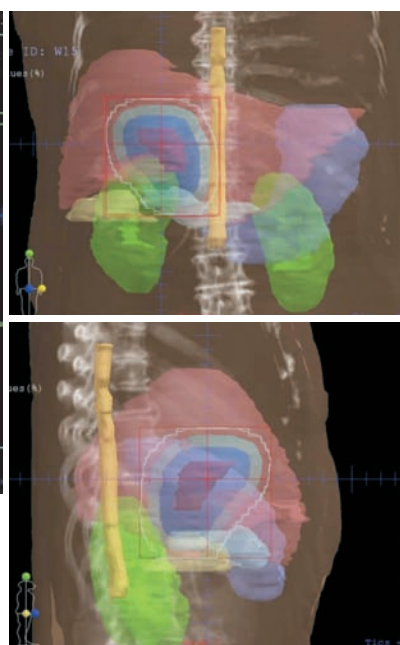
3 次元治療計画を行い、周囲正常肝・消化管・腎等のリスク臓器の線量体積ヒストグラムを評価する。

3) エネルギー・照射法

胆道は体幹深部に位置するため一般に 10 MV 以上の X 線による照射を推奨する。症例ごとに最適な照射門数，ビーム方向，線量配分の設定を行い、周囲正常肝組織や他のリスク臓器（食道，胃，十二指腸，小腸，大腸，腎臓，脊髄，肺等）の線量軽減に最大限注意する。 図 1 に胆管癌に対する 3 門照射例を示す。胆管癌の場合は、外部照射のブースト照射として腔内照射を行う場合もある。



a. 線量分布図



b. beam's eye view

上：前方ビーム，下：側方ビーム

図1 肝門部胆管癌に対して10MVのX線を用いて3門照射を行った症例
総線量 50 Gy/25 回。

4) 線量分割

通常分割照射では総線量は50 Gy程度（40～60 Gy）が用いられるが、消化管や脊髄などの周囲正常組織の耐容線量に規定される。ブースト照射として腔内照射を用いる際の線量分割にも定まったものはない。

5) 併用療法

外部照射や腔内照射に5-FUの全身投与を併用した報告で予後の改善が示唆されたが、その意義は確立されておらず、また推奨される化学療法のレジメンの設定には至っていない。

3 標準的な治療成績

肝内胆管癌および肝外胆管癌を対象とした大規模な疫学調査で、術後放射線療法の有用性が示された。生存期間中央値は、肝内胆管癌では手術単独群で6カ月、術後照射群で11カ月、肝外胆管癌では手術単独群で9カ月、術後照射群で16カ月と報告されている^{4,5)}。胆嚢癌では、疫学調査において、原発巣T2以上、術後リンパ節転移陽性例について術後放射線療法の有用性が示され、生存率の向上が示されている^{6,7)}。胆管癌に対する腔内照射は、外部照射との併用において有用性を示唆する報告がある⁸⁾。

4 合併症

急性期有害事象：胃・十二指腸等の上部消化管に腫瘍が近接した症例では照射期間中のH₂ブロッカーまたはプロトンポンプ阻害薬の投与を考慮する。

晩期有害事象：消化管の潰瘍，狭窄・閉塞や，胆管狭窄に伴う胆汁うっ滞性胆管炎が稀に生じる。

参考文献

- 1) Bonet Beltrán M, Allal AS, Gich I, et al. Is adjuvant radiotherapy needed after curative resection of extrahepatic biliary tract cancers? A systematic with a meta-analysis of observational studies. *Cancer Treat Rev* 38 (2) : 111-119, 2012.
- 2) National comprehensive cancer network NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Hepatobiliary Cancers. 2012.
- 3) Bi AH, Zeng ZC, Ji Y, et al. Impact factors for microinvasion in intrahepatic cholangiocarcinoma : A possible system for defining clinical target volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78 : 1427-1436, 2010.
- 4) Shinohara ET, Mitra N, Guo M, et al. Radiation therapy is associated with improved survival in the adjuvant and definitive treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72 : 1495-1501, 2008.
- 5) Shinohara ET, Mitra N, Guo M, et al. Radiation therapy is associated with improved survival in adjuvant and palliative treatment of extrahepatic cholangiocarcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74 : 1191-1198, 2009.
- 6) Wang SJ, Fuller CD, Kim JS, et al. Prediction model for estimating the survival benefit of adjuvant radiotherapy for gallbladder cancer. *J Clin Oncol* 26 : 2112-2117, 2008.
- 7) Mojica P, Smith D, Ellenhorn J. Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival for gallbladder carcinoma with regional metastatic disease. *J Surg Oncol* 96 : 8-13, 2007.
- 8) Shinohara ET, Guo M, Mitra N, et al. Brachytherapy in the treatment of cholangiocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78 : 772-728, 2010.

1 放射線療法の意義と適応

膵癌は難治がんの代表で、切除可能例は高々 20%前後で、その 5 年生存率は 20%程度である。およそ半数は遠隔転移例で長期予後は望み難い。残り 30~40%の切除不能局所進行例が化学放射線療法の適応となる。手術の補助療法としての照射や、癌疼痛に対する緩和的照射も行われる。

1) 切除不能局所進行例

表 1 に局所進行膵癌に対する主なランダム化比較試験をまとめる¹⁻⁸⁾。切除不能局所進行例に対して放射線治療に化学療法を加える意義は複数の報告で証明されたが^{1, 2)}、化学療法に放射線治療を加える意義は一定した見解がない^{3, 4)}。これらの研究によって 5-FU 併用化学放射線療法が標準治療の一つとなったが⁹⁾、エビデンスに古いものが多い。3 次元治療計画や新規抗がん薬が使われる現在では、ゲムシタビン (GEM) 単独療法や GEM 併用化学放射線療法、S-1 単独治療や S-1 併用化学放射線療法も行われており、5-FU 併用化学放射線療法や、多剤併用化学療法との優劣は定まっていない¹⁰⁾。

2) 切除可能例 (補助療法)

術後補助療法では 5-FU の有用性がメタアナリシスで示されている¹¹⁾。GEM も手術単独とのランダム化比較試験で無再発生存期間あるいは生存率を延長することが示され¹²⁻¹⁴⁾、術後化学療法は切除可能膵癌に対する標準治療となっている。**表 2** に代表的な術後化学放射線療法の結果をまとめた¹⁵⁻¹⁸⁾。2 報のメタアナリシスでは 5-FU 併用術後化学放射線療法の有用性は証明されていない^{11, 19)}。術前化学放射線療法はランダム化比較試験はない。

以上より、術前あるいは術後化学放射線療法を推奨する根拠はない。ただし、理論的に術後残存病変 (切除断端陽性等) があれば術後放射線療法は有用と考えられ、NCCN の膵癌治療ガイドライン 2012 年版でも治療の選択肢に 45~54 Gy の 5-FU 併用術後化学放射線療法が提示されている⁹⁾。

3) 緩和的放射線治療

遠隔転移例でも、癌疼痛等の腫瘍随伴症状に対して放射線療法の適応がある。除痛の手段としては腹腔神経叢ブロックなどもあるが、(化学)放射線療法には抗腫瘍効果があるため、癌疼痛の原因療法となり、除痛効果は GEM 単独の 23.8% に比べて²⁰⁾、化学放射線療法では 39~84%であった^{7, 8, 21)}。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

GTV: 画像的に確認できる原発巣と腫大リンパ節とする。リンパ節は短径 1 cm 以上や PET 陽性のものを陽性とみなす。

CTV: 膵癌はリンパ管浸潤や神経周囲浸潤の頻度が高く、傍大動脈節 (腹腔動脈管~上腸間膜動脈根部のレベル) や腹腔神経叢、肝門部リンパ節も CTV に含む。限局照射野で化学放射線療法を行っても、照射野外リンパ節再発はみられなかったという報告があり^{21, 22)}、GEM や S-1 など新規の化学療法を同時併用する場合には、有害事象を考慮して予防的リンパ節領域を省略することが多い。予防的リンパ節領域を省略する場合、CTV は GTV に 5~10 mm

表 1 局所進行膵癌に対する主なランダム化比較試験

	化学放射線療法	放射線療法	P value
Moerter ¹⁾ (1969) 生存期間中央値	N = 32 3,500-4,000 rads + 5-FU 10.4 カ月	N = 32 3,500-4,000 rads (週 6 回) 6.3 カ月	<0.05
GITSG ²⁾ (1981)	N = 169 40~60 Gy* + 5-FU ⇒ 5-FU 40.3~42.2 週	N = 25 60 Gy* 22.9 週	<0.01
	化学放射線療法	化学療法	
ECOG ³⁾ (1985)	n = 47 40 Gy* + 5-FU ⇒ 5-FU 8.3 カ月	N = 44 5-FU ⇒ 5-FU 8.2 カ月	n.s.
GITSG ⁴⁾ (1988)	N = 22 54 Gy + 5-FU ⇒ SMF 42 週	N = 21 SMF ⇒ SMF 32 週	0.02
FFCD/SFRO ⁵⁾ (2008)	N = 59 5-FU + CDDP + 60 Gy ⇒ GEM 8.6 カ月	N = 60 GEM ⇒ GEM 13 カ月	0.03
ECOG-4201 ⁶⁾ (2011)	N = 34 GEM + 50.4 Gy ⇒ GEM 11.1 カ月	N = 37 GEM ⇒ GEM 9.2 カ月	0.04
	放射線 + GEM	放射線 + 5-FU	
Li ⁷⁾ (2003)	N = 18 GEM + RT (50.4~61.2 Gy) ⇒ GEM 14.5 カ月	N = 16 5-FU + RT (50.4~61.2 Gy) ⇒ GEM 6.7 カ月	0.027
	化学放射線療法	Best supportive care	
Shinchi ⁸⁾ (2002)	N = 16 50.4 (25.2~60) Gy + 5-FU 13.2 カ月	N = 15 (-) 6.4 カ月	0.0009

*20 Gy/10 回×2~3 コース (2 週程度の休止を入れる), CDDP : cisplatin, 5-FU : 5-fluorouracil, GEM : gemcitabine, MMC : mitomycin C, SMF : streptozotocin + mitomycin C + 5-FU, n.s. : 有意差なし, ⇒ : 維持化学療法

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

EORTC : European Organization for Research and Treatment of Cancer

ESPAC : European Study Group for Pancreatic Cancer

GITSG : Gastrointestinal Tumor Study Group

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

FFCD/SFRO : Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) and the Société Francophone de Radiothérapie Oncologique (SFRO)

CONKO : Charité Onkologie

程度のマージンをつける (図 1)。痛疼痛を伴う場合は腹腔神経叢浸潤を考慮して CTV を設定する。術後放射線療法に GTV はなく、術前の CT 所見を参考に CTV を決定する。RTOG が術後照射時の輪郭描記の一例を提示している²³⁾。

表2 術後補助化学放射線療法についてのランダム化比較試験

		化学放射線療法あり	な し	P value
GITSG ¹⁵⁾ (1985) 生存期間中央値 (2年生存率)	R0	N = 21 RT 40 Gy* + 5-FU 20 カ月 (42%)	N = 22 11 カ月 (15%)	0.03
EORTC ¹⁶⁾ (1999)	R0 + R1 膵頭癌	N = 60 RT 40 Gy + 5-FU 17.1 カ月 (34%)	N = 54 12.6 カ月 (26%)	0.099
ESPAC ¹⁷⁾ (2004)	R0 + R1	N = 145 : 73 名の RT 40 Gy + 5-FU と 72 名の RT 40 Gy + 5-FU ⇒ CT 15.9 カ月 (29%)	N = 144 : 75 名の CT と 69 名補助療法なし 17.9 カ月 (41%)	0.053
		化学放射線療法 + GEM	化学放射線療法 + 5-FU	
RTOG 9704 ¹⁸⁾ (2008) (3年生存率)	R0 + R1 膵頭癌	N = 187 CRT 50.4 Gy ⇒ GEM 20.6 カ月 (31%)	N = 201 CRT 50.4 Gy ⇒ 5-FU 16.9 カ月 (22%)	0.09

*20 Gy/10 回×2～3 コース (2 週程度の休止を入れる), CT : 化学療法 5-FU + leukovorin, CRT : 5-FU 併用化学放射線療法, ⇒ : 維持化学療法

PTV : CTV にセットアップマージンと内部移動 (呼吸性移動や腸管運動などに伴う) を合わせてマージンを設定するが, 膵 (特に尾部) は呼吸性移動が大きく, 食事の影響に留意する。症例ごとのマージン設定が必要である。

リスク臓器 : 脊髄, 胃・十二指腸 (病変の位置によって他小腸・大腸), 肝臓, 腎臓などがリスク臓器である。脊髄最大線量は 45 Gy 以下に抑える。腎臓の耐容線量は 20 Gy 程度なので片側の腎臓体積の 50% を 20 Gy 未満, 対側腎臓も 20 Gy 以上照射される体積は 30% 未満に抑える¹⁰⁾。肝臓の平均線量 30 Gy 未満, 胃, 十二指腸は最大線量 55 Gy 以下で 30% 体積に 45～55 Gy まで等さまざまな基準がある⁹⁾。

2) 放射線治療計画

CT 画像を用いた 3 次元治療計画を原則とする。X 線シミュレータ, 4 次元 CT などが臓器移動の把握に有用である。治療期間中も CT 画像で複数回の位置確認が望ましい。

3) エネルギー・照射法

10 MV 以上の高エネルギーの X 線による多門照射を推奨する (図 1)。

4) 線量分割

わが国では通常分割照射で総線量は 50 Gy 程度, 1 回線量は 1.8～2.0 Gy が頻用される。欧米では 50.4～54 Gy/28～30 回/5.5～6 週の報告が多い。

5) 術中照射

切除不能局所進行例あるいは切除例に対する開腹下での照射として, 術中照射が行われる。局所制御率や除痛効果は向上するとの報告はあるが²⁴⁾, 予後延長効果は, ランダム化比較試験でも証明できなかった²⁵⁾。術中照射単独よりも外部照射併用が好ましく, 腫瘍の深さに合わせて 10～20 MeV の電子線を, 切除例では 20～25 Gy, 非切除例では 25～30 Gy 照射する報告が多い。

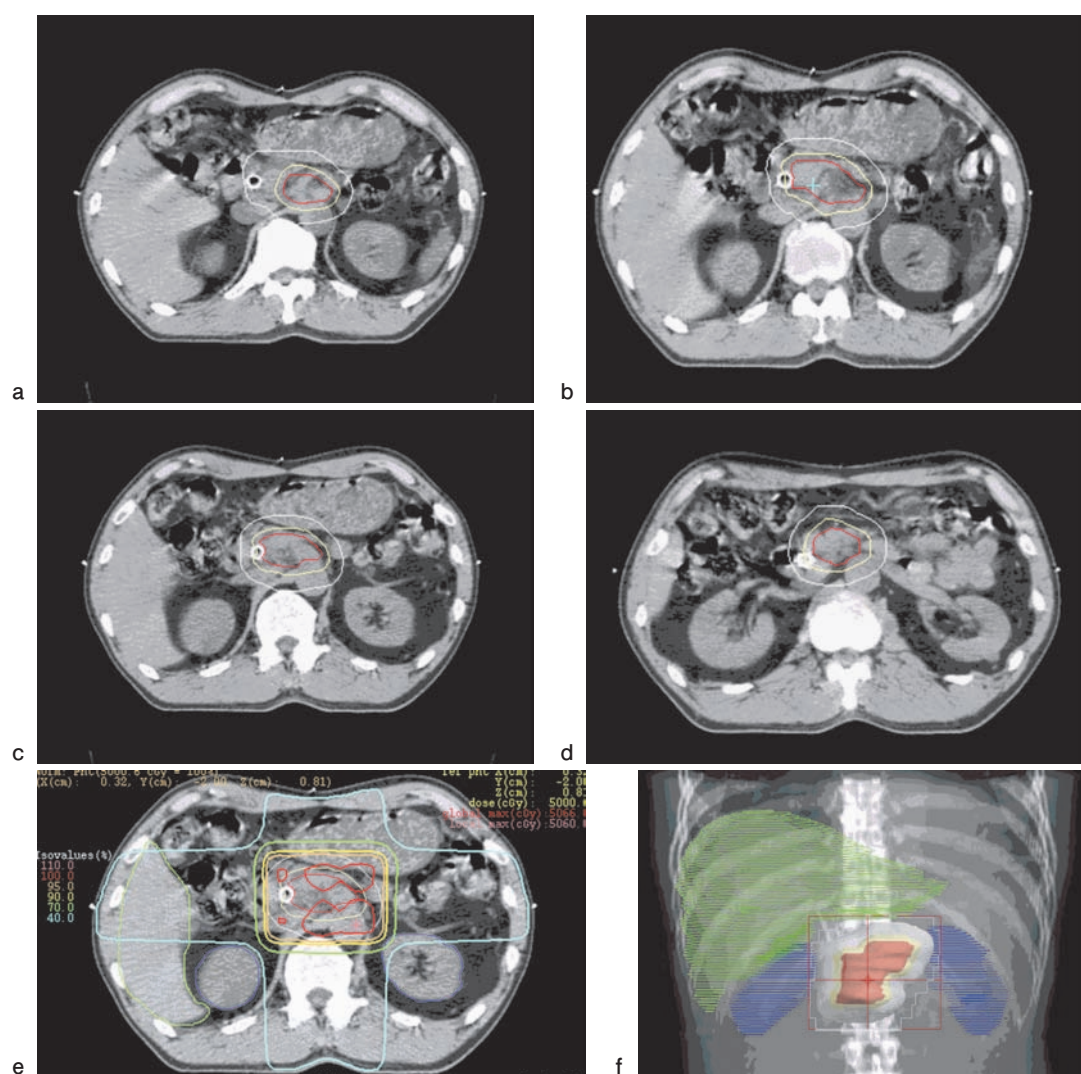


図1 腹腔動脈，上腸間膜動脈浸潤例 cT4N1M0

GEM 同時併用で，予防的リンパ節領域を省いた4門照射 50 Gy/25 回照射例

a～d) 赤：GTV，薄黄：CTV，白：PTV の輪郭図

e) 線量分布図（橙：95%等線量曲線）

f) 照射野 DRR

6) 併用療法

フッ化ピリジミン系抗がん薬同時併用放射線療法が標準治療の一つであり，放射線増感作用を有する薬剤を中心として GEM や S-1 などの併用が行われている。併用により局所効果増強とともに遠隔転移の抑制効果が期待できるが，放射線治療との併用時期では，照射後の補助化学療法の重要性を示唆する報告もある²⁶⁾。

3 標準的な治療成績

切除不能局所進行例の best supportive care では生存期間中央値は6カ月程度^{1,8)}。化学放射線

療法については、8～15 カ月との報告がある (表 1, 2)。5-FU 併用化学放射線療法で生存期間中央値 10 カ月程度³³⁾、GEM 併用化学放射線療法で 11～16 カ月^{6, 7, 22, 27)}、S-1 併用化学放射線療法で 13～17 カ月^{28, 29)}、さらに化学療法を先行させて遠隔転移例を省いた症例群での化学放射線療法では 16～17 カ月の生存期間中央値が報告されている³⁰⁾。

術後化学放射線療法については、生存期間中央値は 16～25 カ月、2 年生存率は 29～42%である (表 2)¹⁵⁻¹⁸⁾。

4 合併症

急性期有害事象：食欲低下、吐気、嘔吐等の上部消化管症状、皮膚炎、血液毒性等がある。化学放射線療法では上部消化管症状が高頻度で、しばしば Grade 3 以上の消化器症状や骨髄抑制をきたし、時に致死的となることもあるので注意を要する^{1, 6)}。GEM 併用化学放射線療法では嘔気・嘔吐～疲労・倦怠感 (Grade 3 以上 57%)、血液毒性 (白血球減少 52%)、肝機能障害 (ALT 上昇 10%) が高頻度との報告がある³¹⁾。消化管潰瘍・出血・狭窄は数%～20%と報告されている^{1, 6, 7, 22, 27, 31)}。

晩期有害事象：胃・十二指腸の潰瘍・出血・穿孔・狭窄、胆管炎、肝機能障害などが生じることがある。

参考文献

- 1) Moertel CG, Childs DS Jr, Reitemeier RJ, et al. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 2 : 865-867, 1969.
- 2) Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma : a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil : The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 48 : 1705-1710, 1981.
- 3) Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, et al. Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas : a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil-an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 3 : 373-378, 1985.
- 4) Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas : comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. Gastrointestinal Tumor Study Group. *J Natl Cancer Inst* 80 : 751-755, 1988.
- 5) Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol* 19 : 1592-1599, 2008.
- 6) Loehrer PJ Sr, Feng Y, Cardenes H, et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer : an Eastern cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 29(31) : 4105-4112, 2011.
- 7) Li CP, Chao Y, Chi KH, et al. Concurrent chemoradiotherapy treatment of locally advanced pancreatic cancer : gemcitabine versus 5-fluorouracil, a randomized controlled study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57 : 98-104, 2003.
- 8) Shintchi H, Takao S, Noma H, et al. Length and quality of survival after externalbeam radiotherapy with concurrent continuous 5-fluorouracil infusion for locally unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53 : 146-150, 2002.
- 9) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v.1. 2012 : Pancreatic adenocarcinoma.
- 10) Brunner TB, Scott-Brown M. The role of radiotherapy in multimodal treatment of pancreatic carcinoma. *Radiat Oncol* 5 : 64, 2010.
- 11) Stocken DD, Büchler MW, Dervenis C, Bassi C, Jeekel H, Klinkenbijl JH, Bakkevold KE, Takada T, Amano H, et al. Pancreatic Cancer Meta-analysis Group. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 92 : 1372-1381, 2005.

- 12) Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer : a randomized controlled trial. *JAMA* 297 : 267-277, 2007.
- 13) Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, et al. A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer : Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Br J Cancer* 101 : 908-915, 2009.
- 14) Neuhaus P, Riess H, Post S, et al. Deutsche Krebsgesellschaft (CAO/AIO) . CONKO-001 : Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC) . *J Clin Oncol* 26 : abstr LBA4504, 2008.
- 15) Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 120 : 899-903, 1985.
- 16) Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahmoud T, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region : phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 230 : 776-784, 1999.
- 17) Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 350 : 1200-1210, 2004.
- 18) Regine WF, Winter KA, Abrams RA, et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma : a randomized controlled trial. *JAMA* 299 : 1019-1026, 2008.
- 19) Khanna A, Walker GR, Livingstone AS, et al. Is adjuvant 5-FU-based chemoradiotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma beneficial? A meta-analysis of an unanswered question. *J Gastrointest Surg* 10 : 689-697, 2006.
- 20) Burris HA, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer : a randomized trial. *J Clin Oncol* 15 : 2403-2413, 1997.
- 21) Kawakami H, Uno T, Isobe K, et al. Toxicities and effects of involved-field irradiation with concurrent cisplatin for unresectable carcinoma of the pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62 : 1357-1362, 2005.
- 22) Yamazaki H, Nishiyama K, Koizumi M, et al. Concurrent chemoradiotherapy for advanced pancreatic cancer : 1,000 mg/m² gemcitabine can be administered using limited-field radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 183 : 301-306, 2007.
- 23) <http://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases/PancreasAtlas.aspx>
- 24) Ghaneh P, Slavin J, Sutton R, et al. Adjuvant therapy in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 7 : 482-489, 2001.
- 25) Kinoshita T, Uesaka K, Shimizu Y, et al. Effects of adjuvant intra-operative radiation therapy after curative resection in pancreatic cancer patients : Results of a randomized study by 11 institutions in Japan. *J Clin Oncol* 27 : 15s, 2009.
- 26) Ogawa K, Ito Y, Hirokawa N, et al. Concurrent Radiotherapy and Gemcitabine for Unresectable Pancreatic Adenocarcinoma : Impact of Adjuvant Chemotherapy on Survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Epub ahead of print]
- 27) Small W Jr, Berlin J, Freedman GM, et al. Full-dose gemcitabine with concurrent radiation therapy in patients with nonmetastatic pancreatic cancer : a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 26 : 942-947, 2008.
- 28) Sudo K, Yamaguchi T, Ishihara T, et al. Phase II study of oral S-1 and concurrent radiotherapy in patients with unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 80 : 119-125, 2011.
- 29) Kim HM, Bang S, Park JY, et al. Phase II trial of S-1 and concurrent radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 63 : 535-541, 2009
- 30) Huguet F, André T, Hammel P et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol* 25 : 326-331, 2007.
- 31) Okusaka T, Ito Y, Ueno H, et al. Phase II study of radiotherapy combined with gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 91 : 673-677, 2004.