

6) 食 事

生活習慣のなかで食事要因と膵癌発症リスクの関連は強いと考えられているが³、疫学的調査の結果は一致せず、食事の影響は不明である⁵⁾。しかし、肉類(とくに薫製, 加工肉)・脂肪の過剰摂取はリスクを上昇させ、野菜・果物(ビタミンC・食物繊維)の摂取は低下させ、予防的に働くと考えられている。その他、コレステロールの過剰摂取は膵癌発症リスクを増加させると報告されている¹⁴⁾。

2. 膵癌発症と疾患要因

慢性膵炎, 糖尿病, 膵嚢胞性腫瘍, 遺伝性膵炎を合併する患者には膵癌の発生が多いと報告されている²⁾。また, ヘリコバクターピロリ感染でもリスクの増加が報告されている。ここでは, 膵癌患者の既往症で頻度が高い糖尿病と慢性膵炎について解説する。

1) 糖 尿 病

糖尿病の経過観察中にコントロール不良になった症例や, 高齢で初めて糖尿病を発症した症例のなかに, 膵癌の患者が含まれることはよく知られている。また, 膵癌では糖尿病が高頻度に発症することは周知の事実である。膵癌患者の既往歴では糖尿病が25.9%と高頻度であり²⁾、糖尿病歴を有する男性では膵癌の相対発症リスクが2.1倍, 女性では1.5倍であったと報告されている¹⁰⁾。また, 米国では膵癌の糖尿病合併率が60~80%と報告されている¹⁵⁾。さらに, 多くの報告で糖尿病が膵癌発症リスクを約2倍増加させることが示されている。一方, 糖尿病罹患期間と発症リスクを検討した報告では, 10年以上の糖尿病歴を有するものは膵癌の相対的発症リスクが50%増加するが, 膵癌発症前1年以内の糖尿病発症も30%増加している¹⁶⁾。このことは, 糖尿病は膵癌の合併症でもあるが, 膵癌の危険因子であることを明確にしている。以上のことより, 糖尿病患者のフォローについては以下のことを念頭において診療すべきである。

表1 慢性膵炎の標準化死亡比(SMR)

死 因	観察値	期待値	SMR	95%信頼区間
全死亡	364	232.94	1.56	1.54-1.92
悪性新生物	157	77.95	2.01	1.71-2.36
肝 癌	20	10.30	1.94	1.19-3.00
胆道癌	10	3.58	2.79	1.34-5.13
膵 癌	34	4.64	7.33	5.08-10.24
胃 癌	11	14.48	0.76	0.38-1.36
大腸癌	13	8.92	1.46	0.78-2.49
肺 癌	23	16.05	1.43	0.91-2.15
肝硬変	10	2.75	3.64	1.74-6.69

平成19年度厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究報告書(大槻班)

①US, CTなどの画像検査を定期的に施行する。②膵特異的酵素(膵型アミラーゼ, リパーゼ, エラスターゼ1, など)を定期的に測定する。異常低値にも注意を要する。③家族歴がなく高齢で糖尿病発症, 治療経過中に誘因なく血糖コントロール悪化した患者は腫瘍マーカーも併せて測定する。

2)慢性膵炎

厚生労働省難治性膵疾患調査班で施行された, 慢性膵炎患者の予後および死因に関する調査において¹⁷⁾、慢性膵炎患者の死因の43.1%が悪性新生物であり, そのなかで膵癌が21.7%と最も多かった。慢性膵炎患者の標準化死亡比(SMR)は1.56, 悪性新生物によるSMRは2.01と一般集団よりも有意に高率であった。とくに膵癌によるSMRは最も高率で7.33であった(表1)。男性が8.07, 女性が4.36であり, 男性で高率であった。これより, 慢性膵炎患者の膵癌による死亡比は期待値の7倍程度と考えられ, 慢性膵炎は膵癌発症リスクが最も高い疾患といえる¹⁷⁾。ただし, 慢性膵炎の成因はアルコール性が多く, さらに喫煙の生活習慣の患者が多いこと, また膵性糖尿病の合併という疾患要因も加わり, 慢性膵炎患者の膵癌発症リスクが高率であると考えられる¹⁸⁾。



膵癌早期発見の可能性は?

膵癌は消化器癌のなかで最も予後不良であり,

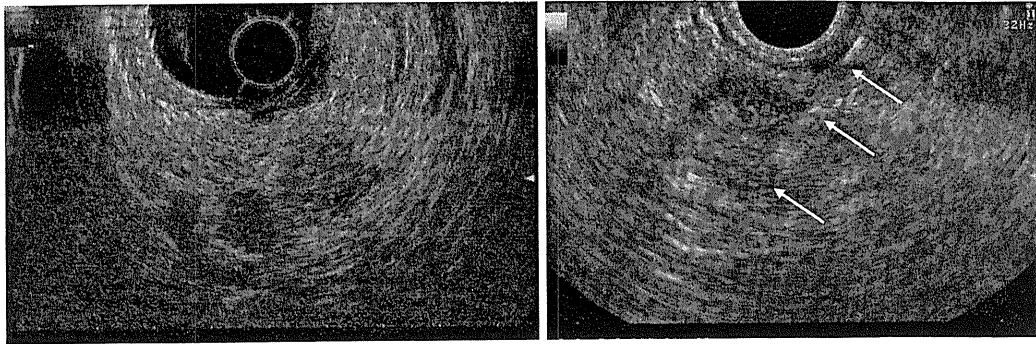


図1 TS-1膵癌症例に対するEUS-FNA

a | b

依然として早期発見は困難で約80%以上は診断された時にはすでに進行しており手術ができない状態にある。分子標的薬、免疫療法、温熱療法などの補助療法も登場してきたが、手術ができなかった症例での5年率生存率は0%に近い。一方、膵癌取扱い規約にてStage Iに相当する症例は、切除例の5年生存率が60%以上と比較的良好であり、治療成績を向上させるためには、さらに小型の段階で診断する必要がある。

小膵癌は、症状に乏しく、腫瘍マーカーの陽性率は低率である。しかし、膵癌が小さくても腫瘍が膵管閉塞(分枝膵管でもよい)を引き起こし、その尾側の正常膵の崩壊により膵酵素が血中に逸脱する。その逸脱した膵酵素を捉えるのが重要である。2008年の日本膵臓学会のワークショップで小膵癌42例の検討でエラスターゼ1高値を示した症例は75%に認められている。一方、膵癌組織での遺伝子マーカー発現亢進は、DNA microarray, Tissue microarray, などによって網羅的に解析されつつある。Fascin, Tmprss, Kallikrein 6 and 10, Cofili, Muc 4などのように、いくつもの分子マーカーが見出されているが、診断マーカーとして使用可能かどうかは、今後の検証が必要である。

一方、画像診断においては、膵癌早期発見の契機は、間接所見である膵管拡張が多く、USやCTにて腫瘍が同定できない場合でも、超音波内視鏡(EUS)で腫瘍を直接的に描出可能な場合が多

い。また、膵癌の確定診断には組織が必要となるがEUSを用いた生検(EUS-FNA)は正診率は90%以上である。膵癌の大きさに関わらず膵癌を効率的に確定診断する方法として必要欠くべからざる検査手技と考えられる。

当科で施行した膵癌症例におけるEUS像(図1a)およびEUS-FNA(図1b:矢印は穿刺針)を示す。さらに、直接描出が困難な上皮内癌の診断には、逆行性膵管造影(ERP)下膵液細胞診がきわめて有用である。当施設では、膵管に狭窄が認められる症例で、EUSをはじめ画像診断で腫瘍が検出されなかった症例や、膵仮性嚢胞、貯留嚢胞が疑われる症例、成因不明の膵炎発作をきたした症例に対して内視鏡的経鼻膵管ドレナージ(ENPD)を留置し、膵液細胞診を提出する方針をとっている。本法は、膵管精査におけるERP後膵炎の予防にも有用である。膵液は3日間連続で提出し、陽性の場合、再度部位特定のためERP下で頭部、体部、尾部と分けて生食を用いた膵管洗浄細胞診を提出。陰性でもClassⅢの場合は3ヵ月後に各種画像検査および膵管洗浄細胞診の再検を施行する。

この方法で診断した上皮内癌の一例を提示する。慢性膵炎にて当科入院、ERP(図2a)の膵液細胞診にてClassⅢbの診断を得たため、ENPD(図2b)を留置し膵液細胞診を提出したところClassⅤの診断を得た。再度部位特定のためERP下で頭部、体部、尾部に分けて生食を用いた膵管

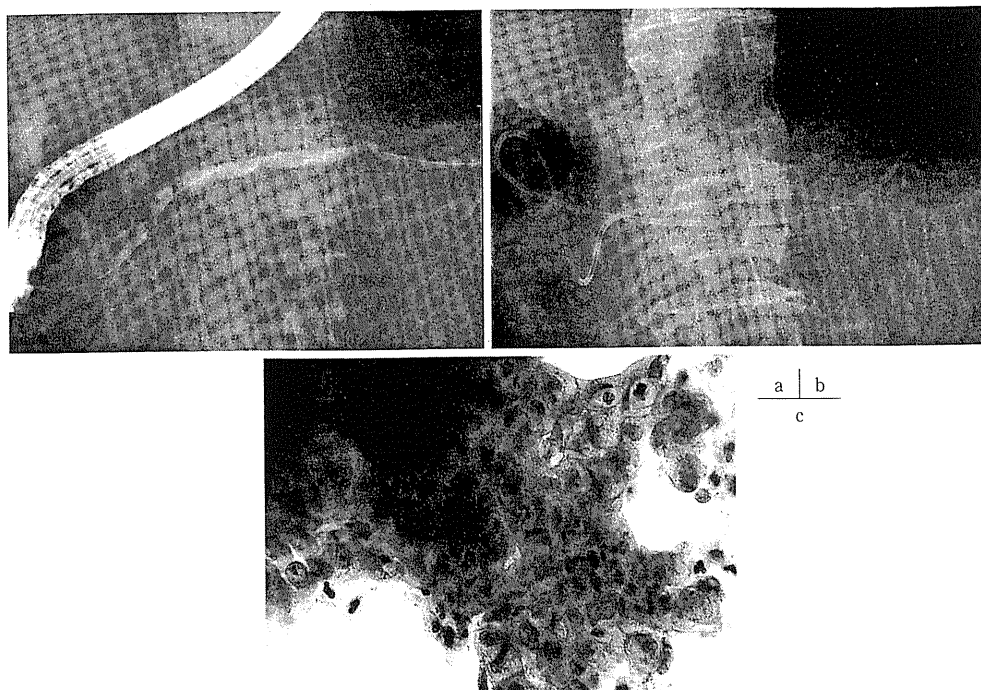


図2 内視鏡的経鼻膵管ドレナージ留置膵液細胞診

洗浄細胞診を施行し、膵頭部より Class V (図 2c) の診断を得た。手術にて膵頭部分枝膵管に上皮内癌を認めた。



おわりに

膵癌はいまだ早期診断が非常に困難であり、診断がついたときには局所浸潤や遠隔転移を起こしており、手術不能な症例がほとんどである。膵癌発症リスクとなる環境因子に気を付けることはもちろんであるが、とくに糖尿病と慢性膵炎は膵癌

発症のハイリスク群であり、膵癌を早期に診断するためには、これらの症例を注意深く経過観察する必要がある。また、各種画像診断はめざましく発展したが、そのなかで早期発見できる可能性の高いものはEUSとERPによる膵液細胞診と考えられる。しかし、慢性膵炎や糖尿病がなくても、生活環境の面における危険因子を持つ人は、自分から膵臓を調べて欲しいと医師に志願しなくては、なかなか早期のうちに膵癌を発見することはできない。

文 献

- 1) 日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン改訂委員会／編集：科学的根拠に基づく 膵癌診療ガイドライン2009年度版 東京，金原出版，2009.
- 2) 田中雅夫：膵癌登録報告2007. 膵臓 22：e26-28, 2007.
- 3) 山雄健次，水野伸匡，澤木 明ほか：膵癌のリスクファクターと早期診断法. 日消誌 105(1)：8-16, 2008.
- 4) Lin Y, Tamakoshi A, Kawamura T, et al：A prospective cohort study of cigarette smoking and pancreatic cancer in Japan. Cancer Causes Control 13(3)：249-254, 2002.
- 5) 林 櫻松，玉腰暁子：生活習慣 膵癌のリスクファクター 膵臓 19：104-109. 2004.
- 6) Lin Y, Tamakoshi A, Kawamura T, et al：An epidemiological overview of environmental and genetic risk factors pancreatic cancer. Asian Pac J Cancer Prev 2：271-280, 2001.

- 7) 渡邊弘之, 澤武紀雄: 生活習慣と肝胆膵疾患 飲酒と膵癌 肝胆膵 46(2):207-211, 2003.
- 8) Miyasaka K, Kawanami T, Shimokata H, et al: Inactive aldehyde dehydrogenase-2 increased the risk of pancreatic cancer among smokers in a Japanese male population. *Pancreas* 30(2):95-98, 2005.
- 9) 浅海 洋, 大槻 眞: 生活習慣と肝胆膵疾患 コーヒー・緑茶の膵外分泌に対する作用 肝胆膵 46(2):147-153, 2003.
- 10) Lin Y, Tamakoshi A, Kawamura T, et al: Risk of pancreatic cancer in relation to alcohol drinking, coffee consumption and medical history: findings from the Japan collaborative cohort study for evaluation of cancer risk. *Int J Cancer*. 10;99(5):742-746, 2002.
- 11) Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, et al: Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA*. 22-29;286(8):921-929, 2001.
- 12) Lin Y, Kikuchi S, Tamakoshi A, et al: Obesity, physical activity and the risk of pancreatic cancer in a large Japanese cohort. *Int J Cancer* 120:2655-2671, 2007.
- 13) Larsson SC, Permert J, Hakansson N, et al: Overall obesity, abdominal adiposity, diabetes and cigarette smoking in relation to the risk of pancreatic cancer in two Swedish population-based cohorts. *Br J Cancer* 93:1310-1315, 2005.
- 14) Lin Y, Tamakoshi A, Hayakawa T, et al: Nutritional factors and risk of pancreatic cancer: a population-based case-control study based on direct interview in Japan. *J Gastroenterol* 40:297-301, 2005.
- 15) Dimagno EP, Reber HA, Tempero MA: AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 117:1464-1484, 1999.
- 16) Silverman DT, Schiffman M, Everhart J, et al: Diabetes mellitus, other medical conditions and familial history of cancer as risk factors for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 80(11):1830-1837, 1999.
- 17) 大槻 眞, 藤野善久: 慢性膵炎登録患者の予後および死因に関する検討 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究 平成19年度研究報告書, 東京, アークメディア pp98-102, 2008.
- 18) 伊藤鉄英: 生活習慣とすい臓病—生命を守る予防と治療— すい臓に愛情を, 福岡, 海鳥社, 2007.

胆道・膵癌の治療：診療ガイドラインはどう変わるか？

膵癌治療における放射線療法の役割と課題

中村 聡明¹⁾

要約：局所進行膵癌の治療においては、局所の制御が得られない限り長期予後の向上は得られないことから、化学放射線療法にその役割が期待されている。化学放射線療法の標準治療は5-FU 併用化学放射線療法であるが、塩酸ゲムシタピン (GEM) またはテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤 (S-1) との併用も試みられている。いずれも放射線療法との併用時には消化管障害が問題となるが、リンパ節領域への予防照射を省いた限局照射法を用いることで、放射線治療期間中も Full-dose の抗癌剤投与が可能となることが明らかとなり、MST 約 15 ヶ月、2 年生存割合は約 25% と良好な治療成績が示されている。導入化学療法の意義は現在のところ不明であるが、本邦で前向き試験が計画されており、その結果が期待される。

Key words：局所進行膵癌，塩酸ゲムシタピン，S-1，導入化学療法

はじめに

膵癌治療における放射線療法の役割として、①術前・術後の補助的放射線療法、②切除不能局所進行膵癌に対する根治的放射線療法、③切除不能膵癌および転移性病変に対する緩和的（化学）放射線療法がある。

補助的放射線療法、緩和的療法については本特集号に別項（術前・術後補助療法の進歩と今後の展望、胆道・膵癌における緩和ケア）が設けられており、本項では主に切除不能局所進行膵癌に対する根治的放射線療法について述べる。

また次回改訂の膵癌診療ガイドラインにおいては、切除不能局所進行膵癌に対する導入化学療法が新たに取り上げられる予定である。放射線療法の項目にて改訂時の大きな変更点の一つであり、この背景や今後の展望について最後に触れておきたい。

1. 局所進行切除不能膵癌に対する一次治療は？

膵癌の化学療法は、塩酸ゲムシタピン（以下 GEM）が標準治療薬と位置付けられている。また本邦においては、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤（以下 S-1）も膵癌に保険適応があり、GEM と同程度の臨床成績を示している。しかし局所の制御が得られない限り長期予後の向上は得られないことから、これら化学療法と放射線療法との同時併用（化学放射線療法）にその役割が期待されている。

2009 年版の膵癌診療ガイドラインにおいては、局所進行切除不能膵癌に対して、化学療法単独治療と化学放射線療法をそれぞれ支持するランダム化比較試験^{1,2)}があるということとともにグレード B の推奨度となった。現時点（2011 年 1 月）では状況に変化はなく、ともに標準治療とみなされている。

二つの治療法を比較する際は生存期間中央値（以下 MST）で判断されることが多いが、後述するように、化学放射線療法の場合は 2 年生存割合などの中長期的な生存割合が向上する傾向がある。今後、実施される臨床試験においては、ある程度の長期間経過をみた上で、治療法の優劣を議論する必要がある。

Chemoradiotherapy in Locally Advanced Pancreatic Cancer

Satoaki Nakamura

1) 大阪府立成人病センター放射線治療科（〒537-8511 大阪市東成区中道 1-3-3）

表 1 局所進行膵癌に対する GEM 同時併用放射線治療

報告者	N	GEM 投与量 (mg/m ² /wk)	放射線線量 (Gy)	予防 照射	1-y OS (%)	2-y OS (%)	OMS (mo)
de Lange	24	300	24 Gy/3 fr	Yes	—	—	10
Epelbaum	22	400	50.4	Yes	—	—	8
Blackstock	39	40 biweekly	50.4	Yes	—	—	7.9
Li	18	600	50.4~61.2	Yes	56	15	14.5
Okusaka	42	250	50.4	Yes	28	—	9.5
Magnino	23	100~50 biweekly	45	Yes	—	—	14
Brade	31	40 biweekly	35~52.5	No	—	16.1	13.9
Murphy	74	1,000	20~42 Gy/15 fr	No	46	13	11.2
Small	14	1,000	36 Gy/15 fr	No	47	—	—
Nakamura	72	1,000	50	No	57	25	14.5

略語：OS=overall survival；OMS=overall median survival

II. 局所進行切除不能膵癌に対する化学放射線療法の標準的な併用化学療法は？ また照射範囲に予防的リンパ節領域を含めるべきか？

これまで局所進行膵癌の標準治療は 5-FU 併用化学放射線療法とされてきた。これは米国 Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) 試験の他、二つの臨床試験により化学療法単独（主に 5-FU）、あるいは放射線療法単独に比して両者併用した場合、MST、1 年生存割合がそれぞれおおむね約 10 ヶ月、40% と延長が認められていることによる³⁻⁵⁾。これらでは予防的リンパ節領域を含んだ広範な照射野が用いられてきた。

GEM 併用化学放射線療法においては、GEM による強い消化管毒性に配慮した臨床試験がなされてきた（表 1）。まず放射線治療は従来通りとし、GEM を減量した臨床試験では（週 1 回投与で 250~600 mg/m²程度、週 2 回で 40~50 mg/m²）、従来の 5-FU 併用化学放射線療法と比較して生存率の向上は明らかでなかった⁶⁻¹²⁾。一つの原因は肝臓転移であり、化学療法の強度減少が問題と考えられた。続いて GEM は Full-dose (1,000 mg/m²) とし、照射方法を工夫する研究がなされた。Michigan 大学では主腫瘍および明らかな転移リンパ節のみに限局した照射野にて 36 Gy (2.4 Gy/fr) を推奨線量とし、MST 11.2 ヶ月、1 年生存割合 46% という結果を報告している¹³⁻¹⁵⁾。大阪府立成人病センターでも同様に照射野を限局する方法（図 1）にて、放射線線量を 50 Gy/25 fr とした Full-dose GEM 併用化学放射線療法を行い、MST 14.5 ヶ月、全生存割合が 1 年で 57%、2 年で 25%、3 年で 14% であった。特徴的と考えられるのは長期予後の向上で、11 症例 (15%) が 3 年以上、4 症例 (6%) が 5 年以上生存した。

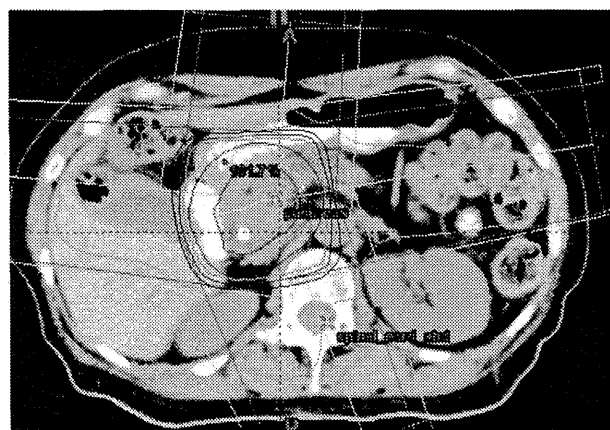


図 1 局所進行膵癌に対する放射線治療の照射野（4 門照射）

また本邦にて膵癌に保険適応のある S-1 は 5-FU 持続静注を上回る奏効率が報告され、放射線との相乗効果も高いことから、S-1 併用化学放射線療法も 5-FU 併用化学放射線療法に代わる標準治療となる可能性がある。本邦からの第 II 相臨床試験にて、MST 16.2~16.8 ヶ月、1 年生存割合 70.6~72%、2 年生存割合 26% と良好な結果が報告されている^{16,17)}。いずれの報告でも、放射線療法期間中の S-1 の投与量は Full-dose とする 80 mg/m²/day で、放射線治療では予防照射を省いた限局照射法が採用されている。

以上、GEM・S-1 どちらにおいても Full-dose の抗癌剤を投与した化学放射線療法において、従来の 5-FU 併用化学放射線療法と比較して良好な治療成績が示されている。まとまった比較試験はなされておらず、現状では標準治療としての高いエビデンスがないことが課題であるが、治療選択肢の一つとして考慮してもよいと思われる。

Ⅲ. 局所進行切除不能膵癌に対し、化学放射線療法前の導入化学療法の意義はあるか？

先に述べた通り、化学放射線療法の特徴は局所制御による長期予後の向上にある。しかし局所進行切除不能膵癌の中には、治療前には指摘できなかった微少遠隔転移が治療早期に顕在化してくる集団が一定割合で存在する。このような転移がすでに存在する症例に対し、放射線療法を加えることの生命予後に対する意義は乏しい。このため全身化学療法を数ヶ月先行し（導入化学療法）、遠隔転移を認めない症例のみに放射線療法を行うことで、結果として全体の治療成績を向上させることが考えられる。

Huguet ら¹⁸⁾は導入化学療法として GEM を中心とした併用化学療法（少なくとも 3 ヶ月）を先行し、増悪を認めなかった 128 例（71%）に対し、5-FU 併用化学放射線療法を施行した集団（72 例）と化学療法を継続した集団（56 例）について、後ろ向きに解析している。結果、MST は 5-FU 併用放射線療法群：15.0 ヶ月、化学療法群：11.7 ヶ月、1 年生存割合は 5-FU 併用放射線療法群：65.3%、化学療法群：47.5% であり、化学放射線療法群で良好な生存期間であった。また MD Anderson cancer center から同様の後ろ向きの報告があり、化学放射線療法を先行した集団（247 例）での MST は 8.5 ヶ月、全身化学療法先行後に増悪を認めず化学放射線療法を施行した集団（76 例）の MST は 11.9 ヶ月であった¹⁹⁾。

本邦ではこれらの先行研究の結果を踏まえ、JCOG（日本臨床腫瘍研究グループ）にて「局所進行膵癌に対する S-1 併用放射線療法における導入化学療法の意義に関するランダム化第Ⅱ相試験」が計画されている。本試験にて前向きに「化学放射線療法」と「全身化学療法先行化学放射線療法」の比較が行われることで、導入化学療法の意義についての見解が得られることが期待される。

おわりに

切除不能局所進行膵癌に対する化学放射線療法の治療成績を中心に概説した。GEM が膵癌に対する標準治療薬となった現在、従来の 5-FU 併用化学放射線療法の局所進行膵癌に対する標準的治療としての位置は低くなったものの、GEM 併用もしくは S-1 併用化学放射線療法の有効性も確立していないのも現状と考えられる。また導入化学療法の意義もまだ不明と言わざ

るをえない。これらの有効性を明らかにし、標準的治療としてのエビデンスを確立するためにも、多施設共同の比較試験を行い、膵癌に対する化学放射線療法の有効性の科学的根拠を作り上げていく必要がある。

参考文献

- 1) 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.
- 2) Loehrer PJ, Powell ME, Cardenas HR, et al. : A randomized phase III study of gemcitabine in combination with radiation therapy versus gemcitabine alone in patients with localized, unresectable pancreatic cancer : E4201. *J Clin Oncol* **26** : Abstr 4506, 2008.
- 3) Moertel CG, Childs DS Jr, Reitemeier RJ, et al. : Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* **25** : 865-867, 1969.
- 4) 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.
- 5) Gastrointestinal Tumor Study Group : Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas : Comparison of combined modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* **80** : 751-755, 1988.
- 6) de Lange SM, van Groeningen CJ, Meijer OW, et al. : Gemcitabine-radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Eur J Cancer* **38** : 1212-1217, 2002.
- 7) Epelbaum R, Rosenblatt E, Nasrallah S, et al. : Phase II study of gemcitabine combined with radiation therapy in patients with localized, unresectable pancreatic cancer. *J Surg Oncol* **81** : 138-143, 2002.
- 8) Blackstock AW, Tepper JE, Niedwiecki D, et al. : Cancer and leukemia group B (CALGB) 89805 : phase II chemoradiation trial using gemcitabine in patients with locoregional adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Gastrointest Cancer* **34** : 107-116, 2003.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) Magnino A, Gatti M, Massucco P, et al. : Phase II trial of primary radiation therapy and concurrent chemotherapy for patients with locally advanced pancreatic cancer. *Oncology* **68** : 493-499, 2005.
 - 12) Brade A, Brierley J, Oza A, et al. : Concurrent gemcitabine and radiotherapy with and without neoadjuvant gemcitabine for locally advanced unresectable or resected pancreatic cancer : a phase I - II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **67** : 1027-1036, 2007.
 - 13) McGinn CJ, Zalupski MM, Shureiqi I, et al. : Phase I trial of radiation dose escalation with concurrent weekly full-dose gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* **19** : 4202-4208, 2001.
 - 14) Murphy JD, Adusumilli S, Griffith KA, et al. : Full-dose gemcitabine and concurrent radiotherapy for unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **68** : 801-808, 2007.
 - 15) 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.
 - 16) Ioka T, Ikeda M, Ito Y, et al. : A multicenter phase II trial of S-1 with concurrent radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* **28** : 15s, Abstr 4058, 2010.
 - 17) 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* 2010. (in press)
 - 18) Huguet F, Andre 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.
 - 19) Krishnan S, Rana V, Janjan NA, et al. : Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. *Cancer* **110** : 47-55, 2007.

* * *

