

201221021A

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

膵がん切除例に対する補助療法の向上を目指した
多施設共同研究

平成 24 年度 総括研究報告書

研究代表者 上野 秀樹

平成 25 (2013) 年 5 月

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

膵がん切除例に対する補助療法の向上を目指した
多施設共同研究

平成 24 年度 総括研究報告書

研究代表者 上野 秀樹

平成 25 (2013) 年 5 月

目 次

I.総括研究報告書 膵がん切除例に対する補助療法の向上を目指した 多施設共同研究	1
II.研究成果の刊行に関する一覧表	8
III.研究成果の刊行物・別刷	16

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総括研究報告書

膵がん切除例に対する補助療法の向上を目指した多施設共同研究

研究代表者 上野 秀樹 国立がん研究センター中央病院医長

研究要旨

切除可能膵がんに対する有効な補助療法の確立を目的として多施設共同の臨床試験を計画した。本年度は「膵がん切除患者を対象としたゲムシタビンとS-1の併用療法（GS療法）をゲムシタビン単独療法と比較する術後補助化学療法のランダム化第III相試験」を多施設共同で計画・実施した。2010年11月に開始した症例登録は順調に進み、2012年度に目標症例の300例に到達した。現在、これらの症例の臨床経過を観察中である。

研究分担者

松山 裕	東京大学大学院医学系研究科准教授
菱沼 正一	栃木県立がんセンター副院長
大河内信弘	筑波大学医学医療系教授
山本 順司	防衛医科大学校教授
山本 宏	千葉県がんセンター部長
宮崎 勝	千葉大学大学院医学研究院教授
高橋進一郎	国立がん研究センター東病院医長
斎浦 明夫	がん研有明病院部長
羽鳥 隆	東京女子医科大学准教授
土田 明彦	東京医科大学医学部教授
杉山 政則	杏林大学医学部教授
森永聡一郎	神奈川県立がんセンター部長
中郡 聡夫	東海大学医学部教授
清水 泰博	愛知県がんセンター部長
山上 裕機	和歌山県立医科大学教授
中森 正二	大阪医療センター統括診療部長
藤元 治朗	兵庫医科大学医学部教授
具 英成	神戸大学大学院医学系研究科教授
井口 東郎	四国がんセンター臨床研究センター長
馬場 秀夫	熊本大学医学部教授
奈良 聡	国立がん研究センター中央病院医員

A. 研究目的

代表的な難治がんのひとつである膵がんは、死亡数が年々増加しており、有効な治療法を確立することはがん対策における重要な課題である。診断法の進歩により、切除可能な段階で発見される症例は増加しつつあるが、治療成績は未だに不良である。進行膵癌に対しては、ゲムシタビン（GEM）が標準治療として確立した。しかし、補助療法についてはエビデンスが乏しく、標準的な治療法は確立していなかった。近年大規模なランダム化比較試験（RCT）が膵癌切除例に対しても行われるようになり、海外から術後補助療法に関する3つの臨床試験（ESPAC-1およびCONKO-001, ESPAC-3）が報告され、GEM単剤による化学療法が、標準補助療法として位置づけられるに至った。しかし、膵癌切除例の予後は未だに不良であり、さらなる治療の開発が切望されている。本研究グループ（JSAP）は、膵癌切除例に対する補助療法の開発研究と多施設共同試験の環境整備を1992年から継続的に行っており、現在までに2つのRCTを実施・報告してきた。特に術後GEMの

意義を検証したJSAP-02は、CONKO-001にて示された補助GEMの有用性をアジア人にも再現したRCTとして高い評価を受け、わが国における標準治療の確立に貢献した。現在は、より優れた補助療法を開発するために、わが国で開発されたティーエスワン(S-1)とGEMとの併用療法(GS療法)に取り組んでいる。まず、補助GS療法の安全性と推奨用量を調べ、ことを目的とした第1/2相試験(JSAP-03)を行った。JSAP-03の登録は順調に進み、第3相試験におけるGS療法の推奨用量が決定された。これを踏まえ、補助GS療法の補助GEMに対する優越性を検証するためのRCT(JSAP-04)を計画した。GS療法は次世代の標準治療になる可能性を秘めた治療であるが、補助療法に関してはほとんど情報が無い。JSAP-04は独創性の高い意義のある研究である。

B. 研究方法

研究方法

本研究(JSAP-04)は膵癌切除例を対象とした補助化学療法に関する多施設共同RCTである。主要な目的は、新規治療である補助GS療法の優越性を現在の標準治療である補助GEM療法を対照として検証することである。試験の概要は以下の通りである。

- 1) 表題：膵がん切除患者を対象としたゲムシタビンとS-1の併用療法(GS療法)をゲムシタビン単独療法と比較する術後補助化学療法のランダム化第III相試験
- 2) 評価項目
Primary endpoint：全生存期間
Secondary endpoints：無再発生存期間、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合
- 3) 対象
切除手術後10週以内の浸潤性膵管がん患者で、肉眼的治癒切除が得られており、明らかな再発を認めず、主要臓

器の機能が十分に保持されている。

4) 試験デザイン

術後補助化学療法の種類によるランダム化比較試験

調整因子：根治度、リンパ節転移の有無、施設

試験治療：GS療法

ゲムシタビン：800mg/m² day1、S-1：65mg/m² day1-7

2週1コース、6ヶ月間

対照治療：ゲムシタビン単独療法

ゲムシタビン：1,000mg/m² day1、8、15

4週1コース、6ヶ月間

5) 予定登録数と研究期間

予定登録数：300人

症例登録参加施設：43施設

登録期間：3年

追跡期間：登録終了後2年

6) 研究組織：

本研究は、「厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業」の支援を受けて、膵がんの補助療法の開発を行っている多施設共同グループ：Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer (JSAP)により行われる。

試験実施施設：

東北大学、栃木県立がんセンター、筑波大学、埼玉県立がんセンター、千葉大学、千葉県がんセンター、国立がん研究センター東病院、国立がん研究センター中央病院、癌研有明病院、東京女子医科大学、杏林大学、帝京大学、防衛医科大学校、東海大学、横浜市立大学、神奈川県立がんセンター、静岡県立静岡がんセンター、名古屋大学、愛知県がんセンター中央、三重大学、和歌山県立医科大学、大阪大学、国立病院機構大阪医療センター、関西労災病院、京都大学、京都府立医科大学、兵庫医科大学、神戸大学、広島大学、国立病

院機構四国がんセンター、徳島大学、香川大学、九州大学、産業医科大学、北九州市立医療センター、国立病院機構九州がんセンター、熊本大学、宮崎大学、佐賀県立病院好生館、東京医科大学、日本医科大学、川崎医科大学、呉医療センター・中国がんセンター

C. 研究結果

2010年度中に研究実施計画書を策定し、国立がん研究センターの倫理審査委員会で承認を受けた後、各施設倫理審査委員会への承認申請をおこなった。2010年11月に開始した症例登録は順調に進み、2012年6月に目標症例の300例に到達した。登録は2012年6月27日に終了し（最終登録数は312例）、現在これらの臨床経過を慎重に観察中である。

D. 考察

切除可能膵がんに対する術後補助療法については、ゲムシタビン単剤による化学療法が実質的な標準治療として扱われるようになった。しかし、補助療法による全生存期間の延長効果はわずかであり、より効果の高い治療法が望まれている。2006年8月に膵がんに対する保険適応が認可されたS-1は数少ない化学療法剤のひとつとして期待を持たれており、非切除膵がん症例での臨床試験が進められている。そこで、ゲムシタビン単剤の化学療法よりも高い効果を期待して、ゲムシタビンとS-1の併用化学療法（GS療法）についてゲムシタビン単剤による補助化学療法と比較する第Ⅲ相臨床試験を計画し、開始した。膵臓外科の領域では、化学療法の臨床試験に精通した施設は限られているため、こうした取り組みを全国規模の多施設共同研究として行なうことは、がん医療の均てん化にも資するものと考えている。

E. 結論

膵がんの補助療法に関して、GS療法の有用性をゲムシタビン単剤療法に対して検証するための第Ⅲ相試験を実施した。2012年度に目標症例数に到達したため、2015年度に最終解析を行う予定である。今後の成果が期待される。

F. 健康危険情報

本研究で行った臨床試験における有害事象の発生はこれまでのところ許容範囲内であった。

G. 研究発表

1. 論文発表 外国語論文

- 1) Ueno H, et al. Randomized Phase III Study of Gemcitabine Plus S-1, S-1 Alone, or Gemcitabine Alone in Patients With Locally Advanced and Metastatic Pancreatic Cancer in Japan and Taiwan: GEST Study. Epub 2013/04/03. J Clin Oncol, 2013.
- 2) Taniyama TK, Ueno H, et al. Treatment outcome for systemic chemotherapy for recurrent pancreatic cancer after postoperative adjuvant chemotherapy. Pancreatol. 12:428-33., 2012.
- 3) Morizane C, Ueno H, et al. Phase I/II study of gemcitabine as a fixed dose rate infusion and S-1 combination therapy (FGS) in gemcitabine-refractory pancreatic cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol 69:957-64, 2012.
- 4) Mayahara H, Ueno H, et al. Salvage chemoradiotherapy after primary chemotherapy for locally advanced pancreatic cancer: a single-institution retrospective analysis. BMC cancer. 12:609., 2012.
- 5) Kondo S, Ueno H, et al. Circulating endothelial cells and other angiogenesis factors in pancreatic carcinoma patients receiving gemcitabine chemotherapy. BMC cancer. 12:268., 2012.
- 6) Kido H, Ueno H, et al. Gemcitabine-induced pleuropericardial effusion in a patient with pancreatic cancer. Jpn J Clin Oncol. 42:845-50., 2012.
- 7) Hasegawa K, Matsuyama Y, et al. Co

- comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: A cohort study based on a Japanese nationwide survey. *Journal of Hepatology* 2013 in press. *Journal of Hepatology*, 2013.
- 8) Shindoh J, Matsuyama Y, et al. Low hepatitis C viral load predicts better long-term outcomes in patients undergoing resection of hepatocellular carcinoma irrespective of serologic eradication of hepatitis C virus. *Journal of Clinical Oncology* 2013 in press.
 - 9) Seyama Y, Matsuyama Y, et al. Intermittent clamping is superior to ischemic preconditioning and its effect is more marked with shorter clamping cycles in the rat liver. *Journal of Gastroenterology* 48:115-124, 2013.
 - 10) Takayasu K, Matsuyama Y, et al. Superselective transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: Validation of treatment algorithm proposed by Japanese guidelines. *Journal of Hepatology* 56: 886-892, 2012.
 - 11) Tsujimoto H, Yamamoto J, et al. Tolerability of adjuvant chemotherapy with S-1 after curative resection in patients with stage II/III gastric cancer. *Oncol Lett.* 4:1135-1139, 2012.
 - 12) Einama T, Yamamoto J, et al. Membranous and cytoplasmic expression of epidermal growth factor receptor in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. *Exp Ther Med.* 3:931-936, 2012.
 - 13) Yoshioka R, Yamamoto J, et al. The implications of positive peritoneal lavage cytology in potentially resectable pancreatic cancer. *World J Surg.* 36: 2187-91, 2012.
 - 14) Kimura A, Yamamoto J, et al. Importance of Maintaining Left Gastric Arterial Flow at Appleby Operation Preserving Whole Stomach for Central Pancreatic Cancer. *Hepatogastroenterology.* 59:2650-2652, 2012.
 - 15) Sakai N, Miyazaki M, et al. CXCR4/CXCL12 expression profile is associated with tumor microenvironment and clinical outcome of liver metastases of colorectal cancer. *Clin Exp Metastasis* 29:101-110, 2012
 - 16) Saito M, Miyazaki M, et al. Use of f-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography with dual-phase imaging to identify intraductal papillary mucinous neoplasm. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 11:181-186., 2013.
 - 17) Kagawa S, Miyazaki M, et al. Akt/mTOR signaling pathway is crucial for gemcitabine resistance induced by Annexin II in pancreatic cancer cells. *Journal of Surgical Research* :758-767, 2012.
 - 18) Kato A, Miyazaki M, et al. Surgical Resection after Downsizing Chemotherapy for Initially Unresectable Locally Advanced Biliary Tract Cancer: A Retrospective Single-center Study. *Ann Surg Oncol.* 20:318-324., 2013.
 - 19) Aizawa M, Takahashi S, et al. Gemini expression in pancreatic neuroendocrine tumors: possible new marker of malignancy. *Pancreas* 41: 512-7, 2012.
 - 20) Shirakawa H, Takahashi S, et al. Compliance with and effects of preoperative immunonutrition in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 19: 249-58, 2012.
 - 21) Nakajima K, Takahashi S, et al. Predictive factors for anastomotic leakage after simultaneous resection of synchronous colorectal liver metastasis. *J Gastrointest Surg.* 16: 821-7, 2012.
 - 22) Taniyama TK, Takahashi S, et al. Treatment outcome for systemic chemotherapy for recurrent pancreatic cancer after postoperative adjuvant chemotherapy. *Pancreatology.* 12: 428-33, 2012.
 - 23) Yoshikawa K, Takahashi S, et al. Impact of tumor-associated macrophages on invasive ductal carcinoma of the pancreas head. *Cancer Sci.* 103: 2012-20, 2012.
 - 24) Furukawa T, Hatori T, et al. Targeting of MAPK-associated molecules identifies SON as a prime target to attenuate the proliferation and tumorigenicity of pancreatic cancer cells. *Mol Cancer.*, 2012.
 - 25) Egawa S, Hatori T, et al. Japan Pancreatic Cancer Registry; 30th year anniversary: Japan Pancreas Society. *Pancreas* 41:985-992, 2012.
 - 26) Kimura W, Hatori T, et al. Multicenter study of serous cystic neoplasm of the Japan pancreas society. *Pancreas*

- 41:380-387, 2012.
- 27) Kasuya K, Tsuchida A, et al. Combination therapy of gemcitabine or oral S-1 with the anti-VEGF monoclonal antibody bevacizumab for pancreatic neuroendocrine carcinoma. *Exp Ther Med* 3:599-602, 2012.
 - 28) Kasuya K, Tsuchida A, et al. Prediction of a side effect and efficacy of a djuvant chemotherapy with gemcitabine for post operative patient of pancreatic cancer by a genetic polymorphism analysis. *Hepatogastroenterology*. 59:1609-13, 2012.
 - 29) Kasuya K, Tsuchida A, et al. Single nucleotide polymorphism of multidrug-resistance 1 and anti-multidrug-resistance 1 single chain antibody treatment for the pancreatic cancer cell line. *Hepatogastroenterology* 59:272-5, 2012.
 - 30) Numata M, Morinaga S, et al. The clinical significance of SWI/SNF complex in pancreatic cancer. *Int J Oncol*. 42:403-10., 2013.
 - 31) Watanabe T, Morinaga S, et al. The cellular level of histone H3 lysine 4 dimethylation correlates with response to adjuvant gemcitabine in Japanese pancreatic cancer patients treated with surgery. *Eur J Surg Oncol*. 38:1051-7, 2012.
 - 32) Kobayashi S, Morinaga S, et al. A retrospective study of S-1 monotherapy as second-line treatment for patients with advanced biliary tract cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 42:800-6, 2012.
 - 33) Tamagawa H, Morinaga S, et al. Comparison of the chemosensitivity of the primary lesion and a pancreatic metastasis of colon cancer: a case report. *Anticancer Res*. 32:1457-61., 2012.
 - 34) Tamagawa H, Morinaga S, et al. The global histone modification pattern correlates with overall survival in metachronous liver metastasis of colorectal cancer. *Oncol Rep*. 27:637-42.6., 2012.
 - 35) Morinaga S, et al. Immunohistochemical analysis of human equilibrative nucleoside transporter-1 (hENT1) predicts survival in resected pancreatic cancer patients treated with adjuvant gemcitabine monotherapy. *Ann Surg Onc* ol. 19 Suppl 3:S558-64., 2012.
 - 36) Tani M, Yamaue H, et al. Use of omentum or falciform ligament does not decrease complications after pancreaticoduodenectomy: nationwide survey of the Japanese Society of Pancreatic Surgery. *Surgery*. 151:183-191., 2012.
 - 37) Shimizu A, Yamaue H, et al. Coexpression of MUC16 and mesothelin is related to the invasion process in pancreatic ductal adenocarcinoma. [Epub ahead of print]. *Cancer Sci*. ;, 2012.
 - 38) Osawa R, Yamaue H, et al. Identification of HLA-A24-restricted novel T Cell epitope peptides derived from P-cadherin and kinesin family member 20A. *J Biomed Biotechnol* ;, 2012.
 - 39) Hirono S, Yamaue H, et al. Identification of the lymphatic drainage pathways from the pancreatic head guided by indocyanine green fluorescence imaging during pancreaticoduodenectomy. *Dig Surg* 29:132-139, 2012.
 - 40) Hirono S, Yamaue H, et al. The carcinoembryonic antigen level in pancreatic juice and mural nodule size are predictors of malignancy for branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Ann Surg*. 255:517-522, 2012.
 - 41) Kubota M, Nakamori S, et al. Xenon-enhanced computed tomography for noninvasive quantitative measurement of tissue blood flow in pancreatic tumor. *Dig Dis Sci* 57 : 801 - 805 , 2012.
 - 42) Hirao Y, Nakamori S, et al. Identification of core proteins carrying the sialyl lewis x epitope in pancreatic cancers. [Epub ahead of print] , *J Mol biomark Diagn*, 2012.
 - 43) Honda K, Nakamori S, et al. Altered plasma apolipoprotein modifications in patients with pancreatic cancer: protein characterization and multi-institutional validation. [Epub ahead of print]. *PLoS One*. ;, 2012.
 - 44) Watanabe K, Nakamori S, et al. Dermokine expression in intraductal papillary-mucinous neoplasm and invasive pancreatic carcinoma. *Anticancer Res* 32 : 4405 - 4412 , 2012.
 - 45) Tsujie M, Nakamori S, et al. Risk factors of pancreatic fistula after pancrea

- ticoduodenectomy-patients with low drain amylase level on postoperative day 1 are safe from developing pancreatic fistula. *Hepato-Gastroenterology* 59:2657-2660, 2012.
- 46) Shirakawa S, Ku Y, et al. Pancreatic Volumetric Assessment as a Predictor of New-Onset Diabetes Following Distal Pancreatectomy. *Journal of Gastrointestinal Surgery Springer*. 16:2212-2219, 2012.
 - 47) Matsumoto I, Ku Y, et al. 18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Does Not Aide in Diagnosis of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. [in press]. *Clin Gastroenterol Hepatol*. ; 2013.
 - 48) Terashima K, Ku Y, et al. A phase I/II study of gemcitabine-concurrent proton radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer without distant metastasis. *Radiother Oncol*. 103:25-31, 2012.
 - 49) Asagi A, Iguchi H, et al. Utility of Contrast-Enhanced FDG-PET/CT in the Clinical Management of Pancreatic Cancer: Impact on Diagnosis, Staging, Evaluation of Treatment Response, and Detection of Recurrence. *Pancreas* 42:11-19, 2013.
 - 50) Takiguchi S, Iguchi H, et al. The bisphosphonate incadronate inhibits intra peritoneal dissemination in an in vivo pancreatic cancer model. *Oncol Rep* 28:111-116, 2012.
 - 51) Baba H, et al. Upregulation of ERCC1 and DPD expressions after oxaliplatin based first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 107: 1950-5, 2012.
 - 52) Hirashima K, Baba H, et al. Aberrant activation of the mTOR pathway and anti-tumour effect of everolimus on oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 106: 876-882, 2012.
 - 53) Kurashige J, Baba H, et al. Overexpression of microRNA-223 regulates the ubiquitin ligase FBXW7 in esophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 106: 182-188, 2012.
 - 54) Hayashi H, Baba H, et al. Thrombospondin-1 is a novel negative regulator of liver regeneration after partial hepatectomy via TGF- β 1 activation in mice. *Hepatology* 55: 1562-73, 2012.
 - 55) Mima K, Baba H, et al. CD44s regulates the TGF- β -mediated mesenchymal phenotype and is associated with poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 72: 3414-23, 2012.
 - 56) Otao R, Baba H, et al. External biliary drainage and liver regeneration after major hepatectomy. *Br J Surg* 99: 1569-74, 2012.
 - 57) Hashimoto D, Baba H, et al. Prediction of operative morbidity after pancreatic resection. (in press). *Hepatogastroenterol* ; 2012.
 - 58) Iwagami S, Baba H, et al. Pyrosequencing assay to measure LINE-1 methylation level in esophageal squamous cell carcinoma. (in press). *Ann Surg Oncol* ; 2012.
 - 59) Nitta H, Baba H, et al. Enhancement of human cancer cell migration and invasion by anaphylatoxin C5a via aberrantly expressed C5a-receptor (CD88). *Clin Cancer Res (Publish Online)* Doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-1204. , 2012.
 - 60) Ueno H, Baba H, et al. Randomized Phase III study of gemcitabine plus S-1 (GS) or only S-1 versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study. *J Clin Oncol* (in press). 2012.
 - 61) Kamata T, Nara S. A Case of Peritoneal Dissemination of High-grade Small Round Cell Sarcoma. *Jpn J Clin Oncol* 42:1232., 2012
- 日本語論文
- 1) 杉森 一哉, 上野 秀樹, 他. 通常型膵癌の治療戦略 GIST試験(膵癌の第III相試験)の追跡調査結果報告. *膵臓*. 27:322, 2012.
 - 2) 白川博文, 菱沼正一, 他. 外科の基本 第3章 手術の流れをイメージしよう 8.膵. レジデントノート 14 :3321-3331, 2013
 - 3) 北田浩二, 高橋進一郎, 他. 限局性肝内胆管狭窄像を呈したIgG4関連硬化性胆管炎の1切除例. *日本消化器外科学会雑誌* 45:163-8, 2012.
 - 4) 日置勝義, 高橋進一郎, 他. 膵癌肝転移に対する過去の切除症例と化学療

- 法後切除例の検討. 膵臓 27:26-30, 2012.
- 5) 藤田武郎, 高橋進一郎, 他. IgG4関連硬化症胆管炎 IgG4関連硬化症胆管炎と胆管癌の併存. 胆と膵 33:525-8, 2012.
 - 6) 細川勇一, 高橋進一郎, 他. 高齢男性にみられた十二指腸浸潤を伴う膵solid-pseudopapillary neoplasmの1例. 日本消化器外科学会雑誌 45: 630-6, 2012.
 - 7) 小西 大, 高橋進一郎, 他. 特集: 肝内胆管癌と細胆管細胞癌 III治療 3.肝内胆管癌の集学的治療. 外科 74: 1179-82, 2012.
 - 8) 羽鳥 隆, 他. 膵腫瘍に対する十二指腸・胆道・脾温存膵全摘術. 手術 66:593-596, 2012.
 - 9) 君島 映, 羽鳥 隆, 他. 根治性と術後QOLに配慮した膵頭部癌外科治療の工夫. 膵臓 27:674-679, 2012.
 - 10) 中森正二, 宮本敦史, 他. 膵未分化癌に対する治療選択. 胆と膵, 33: 665 - 668, 2012.
 - 11) 井口東郎, 他. 膵疾患診断におけるFDG-PET/CTの役割. 肝胆膵画像 14:122-130, 2012.
 - 12) 大田耕司, 井口東郎. 【膵疾患診療におけるFDG-PETの有用性】 IPMN(intraductal papillary mucinous neoplasm)良悪性鑑別診断における造影FDG-PET/CTの有用性. 胆と膵 33:433-440, 2012.
 - 13) 奈良 聡, 小菅 智男, 他. 膵癌に対する膵頭十二指腸切除後早期再発予測因子の検討: 術後補助化学療法の世界と適切な膵癌切除症例の選択. 癌の臨床 59:53-59, 2013.
 - 14) 奈良 聡, 小菅 智男, 他. 【消化器癌拡大手術の最新手技】 膵癌に対する血管合併切除を伴う膵頭十二指腸切除. 手術 66:1847-52, 2012.
 - 15) 塚原 哲夫, 奈良 聡, 他. 肉腫様成分からなる左門脈腫瘍栓(Vp3)を伴った肝内胆管癌の1例. 日本消化器外科学会雑誌 45:732-9, 2012.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル	発表雑誌名	巻	頁	年
<u>Ueno H</u> , et al.	Randomized Phase III Study of Gemcitabine Plus S-1, S-1 Alone, or Gemcitabine Alone in Patients With Locally Advanced and Metastatic Pancreatic Cancer in Japan and Taiwan: GEST Study. Epub 2013/04/03.	J Clin Oncol			2013
Taniyama TK, <u>Ueno H</u> , et al.	Treatment outcome for systemic chemotherapy for recurrent pancreatic cancer after postoperative adjuvant chemotherapy.	Pancreatology.	12	428-433	2012
Morizane C, <u>Ueno H</u> , et al.	Phase I/II study of gemcitabine as a fixed dose rate infusion and S-1 combination therapy (FGS) in gemcitabine-refractory pancreatic cancer patients.	Cancer chemotherapy and pharmacology.	69	957-964	2012
Mayahara H, <u>Ueno H</u> , et al.	Salvage chemoradiotherapy after primary chemotherapy for locally advanced pancreatic cancer: a single-institution retrospective analysis.	BMC cancer.	12	609	2012
Kondo S, <u>Ueno H</u> , et al.	Circulating endothelial cells and other angiogenesis factors in pancreatic carcinoma patients receiving gemcitabine chemotherapy.	BMC cancer.	12	268	2012
Kido H, <u>Ueno H</u> , et al.	Gemcitabine-induced pleuropericardial effusion in a patient with pancreatic cancer.	Jpn J Clin Oncol.	42	845-850	2012
Hasegawa K, <u>Matsuyama Y</u> , et al.	Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: A cohort study based on a Japanese nationwide survey. (in press)	Journal of Hepatology			2013
Shindoh J, <u>Matsuyama Y</u> , et al.	Low hepatitis C viral load predicts better long-term outcomes in patients undergoing resection of hepatocellular carcinoma irrespective of serologic eradication of hepatitis C virus. (in press)	Journal of Clinical Oncology			2013
Seyama Y, <u>Matsuyama Y</u> , et al.	Intermittent clamping is superior to ischemic preconditioning and its effect is more marked with shorter clamping cycles in the rat liver.	Journal of Gastroenterology	48	115-124	2013
Takayasu K, <u>Matsuyama Y</u> , et al.	Superselective transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: Validation of treatment algorithm proposed by Japanese guidelines.	Journal of Hepatology	56	886-892	2012

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル	発表雑誌名	巻	頁	年
Tsujimoto H, <u>Yamamoto J</u> ,et al.	Tolerability of adjuvant chemotherapy with S-1 after curative resection in patients with stage II/III gastric cancer.	Oncol Lett.	4	1135-1139	2012
Einama T, <u>Yamamoto J</u> ,et al.	Membranous and cytoplasmic expression of epidermal growth factor receptor in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma.	Exp Ther Med.	3	931-936	2012
Yoshioka R, <u>Yamamoto J</u> ,et al.	The implications of positive peritoneal lavage cytology in potentially resectable pancreatic cancer.	World J Surg.	36	2187-2191	2012
Kimura A, <u>Yamamoto J</u> ,et al.	Importance of Maintaining Left Gastric Arterial Flow at Appleby Operation Preserving Whole Stomach for Central Pancreatic Cancer.	Hepatogastroenterology.	59	2650-2652	2012
Sakai N, <u>Miyazaki M</u> ,et al.	CXCR4/CXCL12 expression profile is associated with tumor microenvironment and clinical outcome of liver metastases of colorectal cancer.	Clin Exp Metastasis	29	101-110	2012
Saito M, <u>Miyazaki M</u> ,et al.	Use of f-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography with dual-phase imaging to identify intraductal papillary mucinous neoplasm.	Clin Gastroenterol Hepatol.	11	181-186	2013
Kagawa S, <u>Miyazaki M</u> ,et al.	Akt/mTOR signaling pathway is crucial for gemcitabine resistance induced by Annexin II in pancreatic cancer cells.	Journal of Surgical Research		758-767	2012
Kato A, <u>Miyazaki M</u> ,et al.	Surgical Resection after Downsizing Chemotherapy for Initially Unresectable Locally Advanced Biliary Tract Cancer:A Retrospective Single-center Study.	Ann Surg Oncol.	20	318-324	2013
Aizawa M, <u>Takahashi S</u> ,et al.	Geminin expression in pancreatic neuroendocrine tumors: possible new marker of malignancy.	Pancreas	41	512-517	2012
Shirakawa H, <u>Takahashi S</u> ,et al.	Compliance with and effects of preoperative immunonutrition in patients undergoing pancreaticoduodenectomy.	J Hepatobiliary Pancreat Sci	19	249-258	2012
Nakajima K, <u>Takahashi S</u> ,et al.	Predictive factors for anastomotic leakage after simultaneous resection of synchronous colorectal liver metastasis.	J Gastrointest Surg,	16	821-827	2012

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル	発表雑誌名	巻	頁	年
Taniyama TK, <u>Takahashi S</u> , et al.	Treatment outcome for systemic chemotherapy for recurrent pancreatic cancer after postoperative adjuvant chemotherapy.	Pancreatology,	12	428-433	2012
Yoshikawa K, <u>Takahashi S</u> , et al.	Impact of tumor-associated macrophages on invasive ductal carcinoma of the pancreas head.	Cancer Sci,	103	2012-2020	2012
Furukawa T, <u>Hatori T</u> , et al.	Targeting of MAPK-associated molecules identifies SON as a prime target to attenuate the proliferation and tumorigenicity of pancreatic cancer cells.	Mol Cancer.			2012
Egawa <u>Hatori T</u> , et al.	Japan Pancreatic Cancer Registry; 30th year anniversary: Japan Pancreas Society.	Pancreas	41	985-992	2012
Kimura W, <u>Hatori T</u> , et al.	Multicenter study of serous cystic neoplasm of the Japan pancreas society.	Pancreas	41	380-387	2012
Kasuya K, <u>Tsuchida A</u> , et al.	Combination therapy of gemcitabine or oral S-1 with the anti-VEGF monoclonal antibody bevacizumab for pancreatic neuroendocrine carcinoma.	Exp Ther Med	3	599-602	2012
Kasuya K, <u>Tsuchida A</u> , et al.	Prediction of a side effect and efficacy of adjuvant chemotherapy with gemcitabine for post operative patient of pancreatic cancer by a genetic polymorphism analysis.	Hepatogastroenterolog y.	59	1609-1613	2012
Kasuya K, <u>Tsuchida A</u> , et al.	Single nucleotide polymorphism of multidrug-resistance 1 and anti-multidrug- resistance 1 single chain antibody treatment for the pancreatic cancer cell line.	Hepatogastroenterolog y	59	272-275	2012
Numata M, <u>Morinaga S</u> , et al.	The clinical significance of SWI/SNF complex in pancreatic cancer.	Int J Oncol.	42	403-410	2013
Watanabe T, <u>Morinaga S</u> , et al.	The cellular level of histone H3 lysine 4 dimethylation correlates with response to adjuvant gemcitabine in Japanese pancreatic cancer patients treated with surgery.	Eur J Surg Oncol.	38	1051-1057	2012

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル	発表雑誌名	巻	頁	年
Kobayashi S, <u>Morinaga S</u> , et al.	A retrospective study of S-1 monotherapy as second-line treatment for patients with advanced biliary tract cancer.	Jpn J Clin Oncol.	42	800-806	2012
Tamagawa H, <u>Morinaga S</u> , et al.	Comparison of the chemosensitivity of the primary lesion and a pancreatic metastasis of colon cancer: a case report.	Anticancer Res.	32	1457-1461	2012
Tamagawa H, <u>Morinaga S</u> , et al.	The global histone modification pattern correlates with overall survival in metachronous liver metastasis of colorectal cancer.	Oncol Rep.	27	637-642	2012
<u>Morinaga S</u> , et al.	Immunohistochemical analysis of human equilibrative nucleoside transporter-1 (hENT1) predicts survival in resected pancreatic cancer patients treated with adjuvant gemcitabine monotherapy	.Ann Surg Oncol.	19	Suppl 3 S558-564	2012
Tani M, <u>Yamaue H</u> ,et al.	Use of omentum or falciform ligament does not decrease complications after pancreaticoduodenectomy: nationwide survey of the Japanese Society of Pancreatic Surgery.	Surgery.	151	183-191	2012
Shimizu A, <u>Yamaue H</u> ,et al.	Coexpression of MUC16 and mesothelin is related to the invasion process in pancreatic ductal adenocarcinoma. [Epub ahead of print]	Cancer Sci.			2012
Osawa R, <u>Yamaue H</u> ,et al.	Identification of HLA-A24-restricted novel T Cell epitope peptides derived from P-cadherin and kinesin family member 20A.	J Biomed Biotechnol			2012
Hirono S, <u>Yamaue H</u> ,et al.	Identification of the lymphatic drainage pathways from the pancreatic head guided by indocyanine green fluorescence imaging during pancreaticoduodenectomy.	Dig Surg	29	132-139	2012
Hirono S, <u>Yamaue H</u> ,et al.	The carcinoembryonic antigen level in pancreatic juice and mural nodule size are predictors of malignancy for branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas.	Ann Surg.	255	517-522	2012
Hirao Nakamori S, et al.	Identification of core proteins carrying the sialyl lewis a epitope in pancreatic cancers.[Epub ahead of print]	J Mol biomark Diagn			2012

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル	発表雑誌名	巻	頁	年
Honda K, <u>Nakamori S</u> , et al.	Altered plasma apolipoprotein modifications in patients with pancreatic cancer: protein characterization and multi-institutional validation. [Epub ahead of print]	PLoS One.			2012
Kubota M <u>Nakamori S</u> , et al.	Xenon-inhalation computed tomography for noninvasive quantitative measurement of tissue blood flow in pancreatic tumor.	Dig Dis Sci	57	801	2012
Watanabe K, <u>Nakamori S</u> , et al.	Dermokine expression in intraductal papillary-mucinous neoplasm and invasive pancreatic carcinoma.	Anticancer Res	32	4405	2012
Shirakawa S, <u>Ku Y</u> ,et al.	Pancreatic Volumetric Assessment as a Predictor of New-Onset Diabetes Following Distal Pancreatectomy.	Journal of Gastrointestinal Surgery Springer.	16	2212-2219	2012
Terashima K, <u>Ku Y</u> ,et al.	A phase I /II study of gemcitabine-concurrent proton radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer without distant metastasis.	Radiother Oncol.	103	25-31	2012
Matsumoto I, <u>Ku Y</u> ,et al.	18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Does Not Aide in Diagnosis of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. [in press]	Clin Gastroenterol Hepatol.			2013
Asagi A, <u>Iguchi H</u> ,et al.	Utility of Contrast-Enhanced FDG-PET/CT in the Clinical Management of Pancreatic Cancer: Impact on Diagnosis, Staging, Evaluation of Treatment Response, and Detection of Recurrence.	Pancreas	42	11-19	2013
Takiguchi S, <u>Iguchi H</u> ,et al.	The bisphosphonate incadronate inhibits intraperitoneal dissemination in an in vivo pancreatic cancer model.	Oncol Rep	28	111-116	2012
<u>Baba H</u> ,et al.	Upregulation of ERCC1 and DPD expressions after oxaliplatin based first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer.	Br J Cancer	107	1950-1955	2012
Hirashima K, <u>Baba H</u> ,et al.	Aberrant activation of the mTOR pathway and anti-tumour effect of everolimus on oesophageal squamous cell carcinoma.	Br J Cancer	106	876-882	2012
Kurashige J, <u>Baba H</u> ,et al.	Overexpression of microRNA-223 regulates the ubiquitin ligase FBXW7 in esophageal squamous cell carcinoma.	Br J Cancer	106	182-188	2012

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル	発表雑誌名	巻	頁	年
Hayashi H, <u>Baba H</u> ,et al.	Thrombospondin-1 is a novel negative regulator of liver regeneration after partial hepatectomy via TGF- β 1 activation in mice.	Hepatology	55	1562-1573	2012
Mima K, <u>Baba H</u> ,et al,	CD44s regulates the TGF- β -mediated mesenchymal phenotype and is associated with poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma.	Cancer Res	72	3414-3423	2012
Otao R, <u>Baba H</u> ,et al.	External biliary drainage and liver regeneration after major hepatectomy.	Br J Surg	99	1569-1574	2012
Hashimoto D, <u>Baba H</u> ,et al.	End-to-side pancreatico-jejunostomy without stiches on the pancreatic stump	Surg Today (Published Online Doi 10.1007/s00595-012-0371-x)			2012
Iwagami S, <u>Baba H</u> ,et al.	Line-1 hypomethylation is associated with a poor prognosis among patients with curatively resected esophageal squamous cell carcinoma.	Ann Surg (Published Online Doi: 10.1097/SLA.0b013e31826d8602)			2012
Nitta H, <u>Baba H</u> ,et al.	Enhancement of human cancer cell migration and invasion by anaphylatoxin C5a via aberrantly expressed C5a-receptor (CD88).	Clin Cancer Res (Publish Online Doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-1204)			2012
Ueno H, <u>Baba H</u> ,et al.	Randomized Phase III study of gemcitabine plus S-1 (GS) or only S-1 versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study.	J Clin Oncol (in press)			2012
Kamata T, <u>Nara S</u> .	A Case of Peritoneal Dissemination of High-grade Small Round Cell Sarcoma.	Jpn J Clin Oncol	42	1232	2012

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル	発表雑誌名	巻	頁	年
杉森一哉, <u>上野秀樹</u> , 他.	通常型膵癌の治療戦略 GEST試験(膵癌の第III相試験)の追跡調査結果報告.	膵臓	27	322	2012
白川博文, <u>菱沼正一</u> , 他.	外科の基本 第3章 手術の流れをイメージしよう 8.膵.	レジデントノート	14	3321-3331	2013
北田浩二, <u>高橋進一郎</u> , 他.	限局性肝内胆管狭窄像を呈したIgG4関連硬化性胆管炎の1切除例.	日本消化器外科学会雑誌	45	163-168	2012
日置勝義, <u>高橋進一郎</u> , 他.	膵癌肝転移に対する過去の切除症例と化学療法後切除例の検討.	膵臓	27	26-30	2012
藤田武郎, <u>高橋進一郎</u> , 他.	IgG4関連硬化症胆管炎 IgG4関連硬化症胆管炎と胆管癌の併存.	胆と膵	33	525-528	2012
細川勇一, <u>高橋進一郎</u> , 他.	高齢男性にみられた十二指腸浸潤を伴う膵solid-pseudopapillary neoplasmの1例.	日本消化器外科学会雑誌	45	630-636	2012
小西大, <u>高橋進一郎</u> , 他.	特集:肝内胆管癌と細胆管細胞癌 III 治療 3.肝内胆管癌の集学的治療.	外科	74	1179-1182	2012
<u>羽島 隆</u> , <u>君島 映</u> , 他.	膵腫瘍に対する十二指腸・胆道・脾温存膵全摘術.	手術	66	593-596	2012
<u>君島 映</u> , <u>羽島 隆</u> , 他.	根治性と術後QOLに配慮した膵頭部癌外科治療の工夫	膵臓	27	674-679	2012
<u>中森正二</u> , <u>宮本敦史</u> , 他.	膵未分化癌に対する治療選択	胆と膵	33	665-668	2012
大田耕司, <u>井口東郎</u> .	【膵疾患診療におけるFDG-PETの有用性】IPMN(intraductal papillary mucinous neoplasm)良悪性鑑別診断における造影FDG-PET/CTの有用性.	胆と膵	33	433-440	2012
<u>井口東郎</u> , 他.	膵疾患診断におけるFDG-PET/CTの役割.	肝胆膵画像	14	122-130	2012
奈良 聡, 他.	膵癌に対する膵頭十二指腸切除後早期再発予測因子の検討:術後補助化学療法の限界と適切な膵癌切除症例の選択	癌の臨床	59	53-59	2013

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル	発表雑誌名	巻	頁	年
奈良 聡, 他.	【消化器癌拡大手術の最新手技】膵癌に対する血管合併切除を伴う膵頭十二指腸切除.	手術	66	1847-1852	2012
塚原哲夫, 奈良 聡, 他.	肉腫様成分からなる左門脈腫瘍栓 (Vp3)を伴った肝内胆管癌の1例.	日本消化器外科学会雑誌	45	732-739	2012

研究成果の刊行物・別刷

Randomized Phase III Study of Gemcitabine Plus S-1, S-1 Alone, or Gemcitabine Alone in Patients With Locally Advanced and Metastatic Pancreatic Cancer in Japan and Taiwan: GEST Study

Hideki Ueno, Tatsuya Ioka, Masafumi Ikeda, Shinichi Ohkawa, Hiroaki Yanagimoto, Narikazu Boku, Akira Fukutomi, Kazuya Sugimori, Hideo Baba, Kenji Yamao, Tomotaka Shimamura, Masayuki Sho, Masayuki Kitano, Ann-Lii Cheng, Kazuhiro Mizumoto, Jen-Shi Chen, Junji Furuse, Akihiro Funakoshi, Takashi Hatori, Taketo Yamaguchi, Shinichi Egawa, Atsushi Sato, Yasuo Ohashi, Takuji Okusaka, and Masao Tanaka

See accompanying editorial doi: 10.1200/JCO.2013.48.7660

ABSTRACT

Purpose

The present phase III study was designed to investigate the noninferiority of S-1 alone and superiority of gemcitabine plus S-1 compared with gemcitabine alone with respect to overall survival.

Patients and Methods

The participants were chemotherapy-naïve patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. Patients were randomly assigned to receive only gemcitabine (1,000 mg/m² on days 1, 8, and 15 of a 28-day cycle), only S-1 (80, 100, or 120 mg/d according to body-surface area on days 1 through 28 of a 42-day cycle), or gemcitabine plus S-1 (gemcitabine 1,000 mg/m² on days 1 and 8 plus S-1 60, 80, or 100 mg/d according to body-surface area on days 1 through 14 of a 21-day cycle).

Results

In the total of 834 enrolled patients, median overall survival was 8.8 months in the gemcitabine group, 9.7 months in the S-1 group, and 10.1 months in the gemcitabine plus S-1 group. The noninferiority of S-1 to gemcitabine was demonstrated (hazard ratio, 0.96; 97.5% CI, 0.78 to 1.18; $P < .001$ for noninferiority), whereas the superiority of gemcitabine plus S-1 was not (hazard ratio, 0.88; 97.5% CI, 0.71 to 1.08; $P = .15$). All treatments were generally well tolerated, although hematologic and GI toxicities were more severe in the gemcitabine plus S-1 group than in the gemcitabine group.

Conclusion

Monotherapy with S-1 demonstrated noninferiority to gemcitabine in overall survival with good tolerability and presents a convenient oral alternative for locally advanced and metastatic pancreatic cancer.

J Clin Oncol 31. © 2013 by American Society of Clinical Oncology

INTRODUCTION

Pancreatic cancer (PC) is currently the eighth leading cause of cancer-related mortality worldwide, with an estimated 266,000 deaths in 2008.¹ Gemcitabine became the standard treatment for advanced PC, improving overall survival (OS) compared with fluorouracil.² Although various gemcitabine-based combination regimens have been evaluated, only erlotinib added to gemcitabine showed a survival benefit over gemcitabine, and that was marginal.³

Fluorouracil/leucovorin plus irinotecan plus oxaliplatin (FOLFIRINOX), a gemcitabine-free combination regimen, has recently demonstrated a clear survival benefit compared with gemcitabine for patients with metastatic PC who have a performance status of 0 to 1.⁴ However, because FOLFIRINOX is associated with significant toxicity, this regimen must be limited to patients with good performance status and requires close monitoring.⁵

In Japan, clinical trials of S-1 (TS-1; Taiho Pharmaceutical, Tokyo, Japan) have been conducted since the early 2000s for patients with PC. S-1

Author affiliations appear at the end of this article.

Published online ahead of print at www.jco.org on April 1, 2013.

Written on behalf of the Gemcitabine and S-1 Trial Group.

Supported by Taiho Pharmaceutical and TTY Biopharm.

Presented in part at the 47th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL, June 3-7, 2011.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest and author contributions are found at the end of this article.

Clinical trial information: NCT00498225.

Corresponding author: Takuji Okusaka, MD, Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Division, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan; e-mail: tokusaka@ncc.go.jp.

© 2013 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/13/3100-1/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2012.43.3680