

201414006B

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

切除不能局所進行膵がんに対する
標準的化学放射線療法の確立に関する研究

平成 23 年度～平成 25 年度

総合研究報告書

研究代表者 古瀬 純司

平成 26 (2014) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

切除不能局所進行膵がんに対する
標準的化学放射線療法的确立に関する研究

平成 23 年度～平成 25 年度

総合研究報告書

研究代表者 古瀬 純司

平成 26 (2014) 年 3 月

目次

I. 総合研究報告書	
切除不能局所進行膵がんに対する標準的化学放射線療法の確立に関する研究.....	1
古瀬 純司	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	43
III. 研究成果の刊行物・別刷り	

I. 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総合研究報告書

切除不能局所進行膵がんに対する標準的化学放射線療法の確立に関する研究

研究代表者 古瀬純司 杏林大学医学部内科学腫瘍科 教授

研究要旨：本研究の目的は、切除不能局所進行膵癌に対する標準治療の確立である。第一段階として、最も効果的な化学放射線療法を選択するため、化学療法後S-1化学放射線療法を行う治療と初めからS-1化学放射線療法を行う治療とのランダム化第Ⅱ相試験(JCOG1106 試験)を実施した。2013年9月12日、予定登録数100例が終了し、最終的に102例が登録された。2013年11月8日調査では、全症例の生存期間中央値は18.4ヵ月、無増悪生存期間中央値は10.0ヵ月である。早期死亡2例（治療関連による間質性肺炎1例、原病死1例）、重篤な有害事象3例が報告されている。2014年9月、最終結果を待って、次の臨床試験を計画する。

研究分担者

石井浩	がん研究会有明病院 消化器内科 副部長	片山和宏	大阪府立成人病センター 肝胆膵内科 主任部長
奥坂拓志	国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科 科長	中森正二	国立病院機構大阪医療センター 肝胆膵外科 統括診療部長
福富晃	静岡県立静岡がんセンター 消化器内科 医長	柳本 泰明	関西医科大学附属枚方病院 肝胆膵外科 講師
宮川宏之	札幌厚生病院 消化器科 主任部長	井口東郎	国立病院機構四国がんセンター 臨床研究センター センター長
行澤 齊悟	栃木県立がんセンター 腫瘍内科 医長	古川正幸	国立病院機構九州がんセンター 消化器肝胆膵内科 統括診療部長
佐田 尚弘	自治医科大学 消化器・一般外科 教授	伊藤鉄英	九州大学大学院医学研究院 病態制御内科 准教授
山口 研成	埼玉県立がんセンター 消化器内科 科長兼部長	伊藤 芳紀	国立がん研究センター中央病院 放射線治療科 医長
山口武人	千葉県がんセンター 消化器内科 副病院長	中村聡明	京都府立医科大学 放射線診断治療学 特任講師
池田公史	国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科 科長	横須賀收	千葉大学大学院医学研究院 消化器・腎臓内科学 教授
大川伸一	神奈川県立がんセンター 消化器内科 副病院長	佐野 圭二	帝京大学医学部 外科学講座 教授
田中 克明	横浜市立大学市民総合医療センター 消化器センター 教授	清水 京子	東京女子医科大学 消化器内科 准教授
木田光広	北里大学東病院 消化器内科 准教授	峯 徹哉	東海大学医学部 消化器内科 教授
水野伸匡	愛知県がんセンター中央病院 消化器内科 医長	東 健	神戸大学大学院医学研究科 消化器内科学 教授
細川 歩	富山大学附属病院 第3内科 講師	井岡 達也	大阪府立成人病センター 消化器検診科 副部長
菱沼 正一	栃木県立がんセンター 外科 病院長	長瀬 通隆	名古屋第一赤十字病院 化学療法内科 副部長

A. 研究目的

切除不能膵癌は、遠隔転移例と局所進展により切除不能な局所進行例に分けられる。遠隔転移例に対する治療はゲムシタピン（GEM）による化学療法が標準治療として確立しているが、局所進行例に対する治療は化学療法あるいは化学放射線療法が行われているが、標準治療は未だ確立していない。膵癌に有効な薬剤として GEM と S-1 が広く用いられている。S-1 はその成分であるギメラシルが放射線増感作用を有することが知られ、放射線との併用がいくつかのがん腫で試みられている。

一方、局所進行膵癌では、治療開始後早期に遠隔転移などの増悪を認め、結果的に化学放射線療法を実施すべきでないと思われる症例が一定頻度で見られる。したがって、GEM 化学療法を先行させた後、増悪がない患者に絞って化学放射線療法を行う治療法が有望と考えられる。

本研究では切除不能局所進行膵癌に対する標準治療の確立を目的に、まず初めから S-1 化学放射線療法を行う治療と導入 GEM 化学療法後に S-1 化学放射線療法を行う治療とのランダム化第Ⅱ相試験を実施し、最も効果的な化学放射線療法を選択する。続いて、選択した化学放射線療法を現在の標準治療である GEM 化学療法とランダム化比較する第Ⅲ相試験を実施する。

B. 研究方法

本研究は JCOG（日本臨床腫瘍研究グループ）肝胆膵グループで実施し、次の 2 段階で臨床試験を進める。

- 1) S-1 併用化学放射線療法と導入 GEM 化学療法後 S-1 併用化学放射線療

法とのランダム化第Ⅱ相試験（JCOG1106 試験）により、より有望な化学放射線療法を選択する。

- 2) GEM 化学療法の標準的治療と 1) のランダム化第Ⅱ相試験で選択した治療法との第Ⅲ相試験を行う。

JCOG1106 試験の概要は次の通りである。

【ランダム化第Ⅱ相試験】

1) 目的と試験デザイン

S-1 放射線療法と導入 GEM+S-1 放射線療法の有効性と安全性を評価し、より有望な治療法を選択する。主要評価項目は全生存期間である。JCOG データセンターによる中央登録方式により実施する。

2) 対象症例

膵腫瘍からの組織生検あるいは細胞診により腺癌が確認され、画像診断により遠隔転移がなく、腹腔動脈幹もしくは上腸間膜動脈への浸潤のために切除不能と診断される局所進行膵癌、原発巣と転移リンパ節が呼吸性移動を含めて 10cm×10cm 以内の照射野に含まれる症例を対象とする。20 歳以上 80 歳以下、PS 0 または 1、主要臓器機能が保たれている症例で、試験参加について患者本人から文書で同意を得る。

3) 治療法

A 群：S-1 放射線療法

放射線療法は 1 回 1.8Gy、28 回照射、計 50.4Gy を照射する。S-1 は 80mg/m² を照射日のみ朝夕に分けて内服する。

B 群：導入 GEM+S-1 放射線療法

GEM は 1 回 1000mg/m²/day、30 分点滴静注、週 1 回、3 週投与 1 週休薬を 1 サイクルとして、3 サイクル実施する。その後 28 日以

内に、A 群と同様の化学放射線療法を開始する。

A, B 群共通 : S-1 併用化学放射線療法終了後、維持療法として標準治療である GEM 化学療法を増悪もしくは忍容できない毒性出現まで行う。

4) 統計学的考察

臨床的仮説を「導入 GEM+S-1 放射線療法群が生存曲線のハザード比の点推定値で上回る場合(導入 GEM+S-1 放射線療法群の S-1 放射線療法群に対するハザード比が 1 未満である場合)、あるいは、点推定値で劣っていてもその程度がわずかである場合 (ハザード比が 1.1858 以下である場合 [1 年生存割合の差が 5%以内であることに相当])、導入 GEM+S-1 放射線療法を有望な治療法である」とした場合、80%以上の確率で正しい選択が行えるには、Simon の選択デザイン変法に基づいて、必要適格例数は 1 群 49 例となる。若干の不適格例を見込んで両群計 100 例と設定した。

予定症例数 100 例、登録期間 2 年、追跡期間 1 年。

5) 放射線治療の品質保証活動

本研究では、放射線治療医による放射線治療の品質保証活動(QA/QC)を施行し、治療の質の担保に努める。また、本研究を通じて、膵癌に対する放射線治療の標準化、均てん化を進める。

6) 病理診断の中央判定

膵癌では治療前に病理診断を行うことが推奨されており、切除不能膵癌ではEUS-FNA、経皮的組織生検あるいは細胞診での病理診断が多く行われる。本試験では膵腫瘍からの組織生検もしくは細胞診による膵癌の診断を必須としているが、検体量が少なく、

施設による診断の違いが生じる可能性がある。そのため、本研究では各施設での病理診断に基づいて登録した後、病理学的適格性に関する中央判定を行うこととする。

中央判定は以下の手順で実施する。登録施設は適格規準判定に用いられた病理標本もしくは細胞診標本を登録後研究事務局へ提出し、研究事務局を通じて病理中央診断事務局に集積し、3名の病理判定委員による病理学的適格性の再判定を行う。病理中央診断の結果が固定されたのち、判定結果を各症例の登録施設へ通知する。その際、施設診断と中央診断が異なった症例については、判定の根拠を文書で添付する。

本研究では各施設での病理診断に基づいた適格例を全適格例として解析するが、全適格例のうち病理中央診断による不適格例を除いた集団を病理中央診断適格例とし、参考として病理中央診断適格例を対象とした解析も行う。

(倫理面への配慮)

本研究では、切除不能膵癌という極めて予後不良な疾患を対象とし、化学療法と化学放射線療法という異なる治療手段を用いた臨床試験を実施することから、まずランダム化第II相試験を慎重に行い、有効性と安全性を評価した上で、より有望な治療を選択し、最終的に第III相試験を実施することとした。

参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコル治療の中止変更規準を厳しく設け、試験参加による不利益を最小化する。また、「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い以下を遵守する。

1) 研究実施計画書に対する倫理審査委員会の承認が得られた施設のみから患者登録を行う。

2) すべての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。

3) データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報(プライバシー)保護を厳守する。

4) 研究の第三者的監視: JCOG (Japan Clinical Oncology Group) は国立がん研究センターがん研究開発費指定研究6班(20指-1~6)を中心に、同計画研究班および厚生労働科学研究費がん臨床研究事業研究班、合計33研究班の任意の集合体であり、JCOGに所属する研究班は共同で、Peer reviewと外部委員審査を併用した第三者的監視機構としての各種委員会を組織し、科学性と倫理性の確保に努めている。本研究も、JCOGのプロトコル審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会、放射線治療委員会などによる第三者的監視を受けることを通じて、科学性と倫理性の確保に努める。

C. 研究結果

1) 臨床試験の進捗状況

各施設の倫理委員会での承認が得られた施設から、2012年1月より登録が開始された。2013年9月12日、102例の登録により、予定より3ヵ月以上早く登録を終了した。102例の内訳は、A群53例、B群49例であり、全102例の年齢中央値66歳(範囲:28-80歳)、男性46例、女性56例、PS0 67例、135例、減黄処置なし73例、あり29例、割付調整因子であるCA19-9は1000IU/ml未満

77例、以上25例であった。

施設別登録数は次の通りである。

大阪府立成人病センター15例、国立がん研究センター東病院10例、神奈川県立がんセンター10例、横浜市立大学附属市民総合医療センター9例、杏林大学医学部8例、東京女子医科大学5例、がん研究会有明病院5例、国立がん研究センター中央病院5例、関西医科大学附属枚方病院5例、静岡県静岡がんセンター4例、大阪医療センター4例、神戸大学医学部3例、札幌厚生病院2例、自治医科大学2例、埼玉県立がんセンター2例、千葉県がんセンター2例、東海大学医学部2例、富山大学附属病院2例、愛知県がんセンター中央病院2例、栃木県立がんセンター1例、千葉大学医学部1例、帝京大学医学部1例、北里大学東病院1例、九州大学病院1例。参加26施設中24施設が1例以上登録した。

2) 安全性評価

重篤な有害事象報告として、プロトコル治療中および最終プロトコル治療日から30日以内の死亡が2例(治療関連と考えられる間質性肺炎1例、原病死1例)、重篤な有害事象報告が3例(たこつぼ心筋症および間質性肺炎1例、AST/ALT上昇1例、肺臓炎1例)報告されている。転帰としては、重篤な有害事象3例の内、たこつぼ心筋症および間質性肺炎発症例は死亡、AST/ALT上昇例は回復、肺臓炎例は未回復となっている。これまでのところ、試験の中断を要する重篤な有害事象は報告されていない。

3) 有効性評価

2013年11月8日付の調査では、解析対象102例において死亡のイベント発生25例、無増悪生存のイベント(局所増悪・遠隔転

移・死亡) 発生 49 例であり、全生存期間中央値 18.4 ヶ月、1 年生存割合 69.4%、無増悪生存期間中央値 10.0 ヶ月、1 年無増悪生存割合 42.0%と、良好な経過が得られている。

4) 放射線治療の品質保証活動

2012 年 10 月から 2014 年 2 月まで 4 回の小班会議を開催し、放射線治療を行った 52 例に対して放射線治療規定の遵守について評価した。52 例中 2 例の逸脱を認めたが、50 例でプロトコール規定に従って治療が行われていたことを確認した。逸脱の 2 例は、1 例が 2 門照射(プロトコールは 3 門以上)、1 例が腎臓の線量制限オーバー V18:38% (プロトコールは V18<35%) であったが、臨床上問題ない程度の逸脱であった。

5) 病理診断の中央判定

全登録 102 例中 1 例が治療前に腹膜播種が確認され、事後不適格例となったことから、101 例が病理診断の中央判定の対象となった。現在まで、78 例の標本が提出され、2013 年 10 月 13 日第 1 回病理中央診断判定会議が行われた。35 例が検討され、これまでのところ、各施設の診断と不一致例は認めていない。中央診断としては、生検標本 30 例中腺癌 24 例、癌 3 例(腺癌疑い)、異型細胞 3 例(腺癌疑い)、細胞診 11 例(内 6 例は生検も施行) 中 class V 10 例、class IV 1 例と、全例で適格であった。

D. 考察

切除不能膵癌のうち、一般に遠隔転移例および局所進行例の全生存期間(OS) 中央値はそれぞれ 6 ヶ月、10-12 ヶ月程度とされ、満足できるものではない。遠隔転移例に対する治療は GEM による化学療法が標準治療として確立し、さらに最近では 5-FU/

ロイコボリン/イリノテカン/オキサリプラチン併用療法(FOLFIRINOX 療法) や GEM+ ナブパクリタキセル併用療法など、有効な治療法も開発されてきている。

一方、局所進行例に対しては、従来 5-FU を用いた化学放射線療法が標準治療として位置づけられていたが、消化器毒性などが強く、治療も煩雑であったことから、どこでもできる治療としては受け入れられていなかった。切除不能膵癌に GEM が導入されて以降、局所進行例においても 5-FU 併用化学放射線療法とほぼ同等の治療成績が得られており、簡便性と安全性から広く用いられてきていた。しかし、従来の化学放射線療法と GEM 化学療法のどちらがより有効かは明らかになっておらず、膵癌診療ガイドラインでも化学放射線療法あるいは化学療法が同レベルで推奨され、最良の標準治療は確立していない状況であった。

これまで局所進行膵癌に対する GEM 化学療法と化学放射線療法との比較試験は国外で 2 本実施されたている。従来の化学放射線療法に近い 5-FU+シスプラチン併用化学放射線療法では GEM 化学療法の方が優れた治療成績が得られ、比較的新しい GEM 併用化学放射線療法では GEM 化学療法より優れた結果が得られたという、相反する結果が報告されており、その優劣について一定のコンセンサスは得られていない。我々は、GEM 化学療法の治療成績を確認するため、第 II 相試験(JCOG0506) を行ったところ、OS 中央値 15 ヶ月と良好な成績が得られ、現状では GEM 化学療法が標準的な治療法と共通の認識としている。しかし、化学放射線療法により長期生存の改善も期待され

ており、新しい化学放射線療法の開発を進める必要があると考えている。

膵癌に対する有効な薬剤としてS-1が開発された。わが国と台湾の共同試験として、切除不能膵癌に対するGEM、S-1、GEM+S-1併用(GS)の3群による大規模な比較試験(GEST試験)が実施された。その結果、OS中央値はGEM8.8ヵ月、S-19.7ヵ月、GS10.1ヵ月であり、GEMに対するS-1の非劣性が証明されたことから、S-1はGEMと同等の有用性が得られ、標準治療の一つとして位置づけられている。さらに我々が局所進行膵癌に対して実施したS-1併用化学放射線療法第Ⅱ相試験では、高い忍容性およびOS中央値16.2ヵ月と良好な治療成績が得られている。

一方、局所進行膵癌では、治療開始後早期に遠隔転移などの増悪を認め、結果的に化学放射線療法を実施すべきでないと思われる症例が一定頻度で見られる。したがって、GEM化学療法を先行させた後、増悪がない患者に絞って化学放射線療法を行う治療法がリスク/ベネフィットバランスから有望と考えられる。本試験により化学療法を先行させることの有用性が確認されれば、毒性の強い化学放射線療法を適切な患者のみに実施することが可能となり、患者のみならず医療業務や医療経済上も効率的かつ有効な治療戦略に基づいた標準治療が確立できるものと考えられる。

本研究では、放射線専門医による放射線治療の品質保証活動(QA/QC)を実施し、本研究を通じて、膵癌に対する放射線治療の標準化、均てん化が進むことも期待している。これまでのところ、プロトコル治療の逸脱は52例中2例に認め、1例が2門照

射(プロトコルは3門以上)、1例が腎臓の線量制限オーバーV18:38%(プロトコルはV18<35%)であった。これらは臨床上問題ない程度の逸脱と考えられるが、1例目は症例登録期間中に逸脱が判明しており、速やかに各施設の放射線治療担当医にフィードバックを行った。膵癌の放射線療法は確立した方法がなく、今回の臨床試験を通じて放射線治療の標準化、均てん化が進むものと考えられる。

本研究班は、今回実施している化学放射線治療の結果を元に、標準的治療として位置づけているGEM化学療法と今回の新たな化学放射線療法第Ⅲ相試験を実施し、局所進行膵癌に対する標準治療の確立を目指している。しかし、遠隔転移を有する膵癌に対する化学療法として、FOLFIRINOX療法とGEM+ナブパクリ併用療法がGEMを超える治療成績を示したことから、局所進行例にも有用性が期待されている。これまでこれらの新規治療法を用いた局所進行膵癌に対する治療成績は十分に検討されていない。わが国ではいずれの治療も遠隔転移例に対して少数例の臨床試験しか行われておらず、局所進行例においてどちらがより有効か確認する意義があるものと考えられる。今後、局所進行膵癌患者を対象としたFOLFIRINOX療法とGEM+ナブパクリ併用療法のランダム化第Ⅱ相試験を実施し、その結果を元に化学療法と化学放射線療法第Ⅲ相試験を計画していく予定である。

現在、局所進行膵癌の治療は国際的にも一定のコンセンサスが得られていない。本研究を進めることにより、局所進行膵癌に対する国際的な標準治療の確立に貢献す

ることができるものとする。

E. 結論

局所進行膵癌に対する標準治療確立に向けて、第一ステップとして最良の化学放射線療法を選択するため、S-1 併用化学放射線療法と導入GEM化学療法後S-1併用化学放射線療法とのランダム化第Ⅱ相試験（JCOG1106 試験）を実施した。2013年9月、予定の登録は終了し、現在追跡調査中である。2014年中に最終結果を確認した後、今後の臨床試験を検討する。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

論文発表

書籍

1. 古瀬純司. 治療法. 放射線治療. インフォームドコンセントのための図説シリーズ. 膵がん 改訂3版. 船越頭博編. 大阪, 医薬ジャーナル, 2013. p.86-91
2. 古瀬純司. 膵臓. 腫瘍性病変. トピックス 膵癌化学療法の進歩. 小俣政男, 千葉勉監. 下瀬川徹, 渡辺守, 木下芳一, 金子周一, 榎田博史編. 東京, 医学書院, 2013. p.650-654
3. 古瀬純司. 8. 肝・胆・膵膵疾患. 膵癌. 今後の治療指針 2013年版 Volume 55. 山口徹, 北原光夫, 福井次矢総編. 東京, 医学書院, 2013. p.526-527
4. 高須充子, 古瀬純司. VI. 肝細胞癌/胆道癌/膵癌. 膵癌. A. 保険医療で可能な regimen. 1st line. GEM. エビデンスに基づいた癌化学療法ハンドブック 2012. 有吉寛総監修. 東京, メディカルレビュー社 2012, p.284-285
5. 高須充子, 古瀬純司. VI. 肝細胞癌/胆道癌/膵癌. 膵癌. A. 保険医療で可能な regimen. 1st line. S-1. エビデンスに基づいた癌化学療法ハンドブック 2012. 有吉寛総監修. 東京, メディカルレビュー社 2012, p.286-287
6. 高須充子, 古瀬純司. VI. 肝細胞癌/胆道癌/膵癌. 膵癌. A. 保険医療で可能な regimen. 1st line. GEM+Erloitinib 療法. エビデンスに基づいた癌化学療法ハンドブック 2012. 有吉寛総監修. 東京, メディカルレビュー社, 2012. p.288-289
7. 井口東郎. 10.治療法 8)骨転移対策. インフォームドコンセントのための図説シリーズ 膵がん 改訂第3版(船越頭博 編)医薬ジャーナル社, 大阪: 128-135, 2013.
8. 五十嵐久人, 伊藤鉄英.5 膵がん.1 膵がん化学療法—レジメン選択の基本..別冊 臨床腫瘍プラクティスⅡ .消化器がん 化学療法レジメン. 編集:佐藤太郎・棟方正樹.株式会社ヴァンメディカル.106-109, 2012
9. 五十嵐久人, 伊藤鉄英.5 膵がん.2 膵がん化学療法に用いられるレジメン. ゲムシタビン(GEM:ジェムザール) 単独療法.別冊 臨床腫瘍プラクティスⅡ 消化器がん 化学療法レジメン. 編集:佐藤太郎・棟方正樹.株式会社ヴァンメディカル. 110-111, 2012
10. 五十嵐久人, 伊藤鉄英.5 膵がん.2 膵がん化学療法に用いられるレジメン. ティーエスワン(S-1) 単独療法.別冊 臨床腫瘍プラクティスⅡ 消化器がん 化学療法レジメン. 編集:佐藤太郎・棟方正樹.株式会社ヴァンメディカル 112-113, 2012
11. 五十嵐久人, 伊藤鉄英.5 膵がん.2 膵がん化学療法に用いられるレジメン. ゲムシタビン(GEM:ジェムザール) + ティーエスワン(S-1) 【GI療法】 .別冊 臨床腫瘍プラクティスⅡ 消化器がん . 編集:佐藤太郎・棟方正樹 . 株式会社ヴァンメディカル.化学療法レジメン.114-115, 2012
12. 五十嵐久人, 伊藤鉄英.5 膵がん.2 膵がん化学療法に用いられるレジメン. ゲムシタビン(GEM:ジェムザール) + エルロチニブ (タルセバ) 【GE療法】 .別冊 臨床腫瘍プラクティスⅡ 消化器がん 化学療法レジメン. 編集:佐藤太郎・棟方正樹.株式会社ヴァンメ

- イカル 116-117, 2012
13. 五十嵐久人、大野隆真、伊藤鉄英..消化管膵神経内分泌腫瘍.消化器がん化学療法ハンドブック. (編・著) 古瀬純司. (株) 中外医学社 192-204 2011
- 雑誌
14. Furuse J, Ishii H, Okusaka T. The Hepatobiliary and Pancreatic Oncology (HBPO) Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG): History and Future Direction. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43(1):2-7.
 15. Ueno H, Ioka T, Ikeda M, Ohkawa S, Yanagimoto H, Boku N, Fukutomi A, Sugimori K, Baba H, Yamao K, Shimamura T, Sho M, Kitano M, Cheng AL, Mizumoto K, Chen JS, Furuse J, Funakoshi A, Hatori T, Yamaguchi T, Egawa S, Sato A, Ohhashi Y, Okusaka T. 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. *J Clin Oncol* 2013;31(13):1640-8.
 16. Mitsunaga S, Ikeda M, Shimizu S, Ohno I, Furuse J, Inagaki M, Higashi S, Kato H, Terao K, Ochiai A. Serum levels of IL-6 and IL-1 β can predict the efficacy of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J cancer* 2013;108(10):2063-9.
 17. Ikeda M, Ioka T, Ito Y, Yonemoto N, Nagase M, Yamao K, Miyakawa H, Ishii H, Furuse J, Sato K, Sato T, Okusaka T. A multicenter phase II trial of S-1 with concurrent radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(1):163-9.
 18. Endo K, Sasaki T, Sata N, Hishikawa S, Sugimoto H, Lefor A, Yasuda Y. Elevation of intra-abdominal pressure by pneumoperitoneum decreases pancreatic perfusion in an in vivo porcine model. *Surg Laparosc Percutan Tech* 2014 in press
 19. Sudo K, Ishihara T, Hirata N, Ozawa F, Ohshima T, Azemoto R, Shimura K, Nihei T, Nishino T, Nakagawa A, Nakamura K, Hara T, Tada M, Mikata R, Tawada K, Yokosuka O, Nakaji S, Yamaguchi T. Randomized controlled study of gemcitabine plus S-1 combination chemotherapy versus gemcitabine for unresectable pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;73(2):389-96.
 20. Lin Y, Ueda J, Yagy K, Ishii H, Ueno M, Egawa N, Nakao H, Mori M, Matsuo K, Kikuchi S. Association between variations in the fat mass and obesity-associated gene and pancreatic cancer risk: a case-control study in Japan. *BMC Cancer* 2013;13:337.
 21. Matsuyama M, Ishii H, Kuraoka K, Yukisawa S, Kasuga A, Ozaka M, Suzuki S, Takano K, Sugiyama Y, Itoi T. Ultrasound-guided vs endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for pancreatic cancer diagnosis. *World J Gastroenterol* 2013;19(15):2368-73.
 22. Kondo S, Ueno H, Hosoi H, Hashimoto J, Morizane C, Koizumi F, Tamura K, Okusaka T. Clinical impact of pentraxin family expression on prognosis of pancreatic carcinoma. *Br J Cancer* 2013;109(3): 739-46.
 23. Otsuka T, Morizane C, Nara S, Ueno H, Kondo S, Shimada K, Kosuge T, Ikeda M, Hiraoka N, Okusaka T. Gemcitabine in patients with intraductal papillary mucinous neoplasm with an associated invasive carcinoma of the pancreas. *Pancreas* 2013;42(5):889-92.
 24. Matsumoto S, Sata N, Koizumi M, Lefor A, Yasuda Y. Imaging and pathological characteristics of small acinar cell carcinomas of the pancreas: A report of 3 cases. *Pancreatol* 2013;13:320-3.
 25. Miki A, Sakuma Y, Sasanuma H, Kaneda Y, Sata N, Yasuda Y. Risk factor of postoperative cholangitis and biliary stricture of pancreatoduodenectomy. *Pancreas* 2013;42:1368
 26. Hara T, Ikebe D, Odaka A, Sudo K, Nakamura K, Yamamoto H, Itami M, Hirata T, Kashimura J, Yamaguchi T. Preoperative histological subtype classification of intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN) by pancreatic juice cytology with MUC stain. *Ann Surg* 2013;257:1103-11.
 27. Yamaue H, Satoi S, Kanbe T, Miyazawa M, Tani M, Kawai M, Hirono S, Okada K, Yanagimoto H, Kwon AH, Mukouyama T, Tsunoda H, Chijiwa K, Ohuchida J, Kato J, Ueda K, Yamaguchi T, Egawa S,

- Hayashi K, Shirasaka T. Phase II clinical study of alternate-day oral therapy with S-1 as first-line chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;73(1):97-102.
28. Tawada K, Ishihara T, Yamaguchi T, Tsuyuguchi T, Hara T, Tada M, Mikata R, Sakai Y, Sugiyama H, Saito M, Kurosawa J, Nishikawa T, Yoshitomi H, Ohtsuka M, Miyazaki M, Yokosuka O. Comparison of branch duct and main pancreatic duct mural nodules in intraductal papillary mucinous neoplasm. *Pancreas* 2013;42:1193-5.
 29. Mikata R, Ishihara T, Tada M, Tawada K, Saito M, Kurosawa J, Sugiyama H, Sakai phaseimagin, Miyazaki M, Yokosuka O. Clinical usefulness of repeated ancreatic juice cytology via endoscopic naso-pancreatic drainage tube in atients with pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 2013;48(7):866-73.
 30. Yamauchi H, Kida M, Okuwaki K, Miyazawa S, Iwai T, Takezawa M, Kikuchi H, Watanabe M, Imaizumi H, Koizumi W.: Short-type single balloon enteroscope for endoscopic retrograde cholangiopancreatography with altered gastrointestinal anatomy. *World J Gastroenterol* 2013;19(11):1728-35.
 31. Okuwaki K, Kida M, Mikami T, Yamauchi H, Imaizumi H, Miyazawa S, Iwai T, Takezawa M, Saegusa M, Watanabe M, Koizumi W. Clinicopathologic characteristics of pancreatic neuroendocrine tumors and relation of somatostatin receptor type 2A to outcomes. *Cancer* 2013;119(23):4094-102.
 32. Kida M, Araki M, Tokunaga S, Yamauchi H, Okuwaki K, Miyazawa S, Iwai T, Takezawa M, Kikuchi H, Watanabe M, Imaizumi H, Koizumi W.: Role of forward-viewing echoendoscope in fine-needile aspiration. *Gastrointestinal Intervention* 2013;2(1):12-16.
 33. Okuwaki K, Kida M, Masutani H, Yamauchi H, Katagiri H, Mikami T, Miyazawa S, Iwai T, Takezawa M, Imaizumi H, Koizumi W. A resected perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the pancreas diagnosed using endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Intern Med.* 2013;52(18):2061-6.
 34. Ueda A, Hosokawa A, Ogawa K, Yoshita H, Ando T, Kajiura S, Fujinami H, Kawai K, Nishikawa J, Tajiri K, Minemura M, Sugiyama T. Treatment outcome of advanced pancreatic cancer patients who are ineligibile for a clinical trial. *Onco Targets Ther* 2013;6: 491-6.
 35. Ioka T, Katayama K, Tanaka S, Takakura R, Ashida R, Kobayashi N, Taniai H. Safety and effectiveness of gemcitabine in 855 patients with pancreatic cancer under Japanese clinical practice based on post-marketing surveillance in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43:139-45.
 36. Ikezawa K, Uehara H, Sakai A, Fukutake N, Imanaka K, Ohkawa K, Tanakura R, Ioka T, Tanaka S, Ishikawa O, Katayama K. Risk of peritoneal carcinomatosis by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for pancreatic cancer. *J. Gastroenterol* 2013;48:966-72.
 37. Mizuno N, Yatabe Y, Hara K, Hijioka S, Imaoka H, Shimizu Y, Ko SB, Yamao K. Cytoplasmic expression of LGR5 in pancreatic adenocarcinoma. *Front Physiol* 2013;4:269.
 38. Hara K, Yamao K, Hijioka S, Mizuno N, Imaoka H, Tajika M, Kondo S, Tanaka T, Haba S, Takeshi O, Nagashio Y, Obayashi T, Shinagawa A, Bhatia V, Shimizu Y, Goto H, Niwa Y. Prospective clinical study of endoscopic ultrasound-guided choledochoduodenostomy with direct metallic stent placement using a forward-viewing echoendoscope. *Endoscopy* 2013;45(5):392-6.
 39. Haba S, Yamao K, Bhatia V, Mizuno N, Hara K, Hijioka S, Imaoka H, Niwa Y, Tajika M, Kondo S, Tanaka T, Shimizu Y, Yatabe Y, Hosoda W, Kawakami H, Sakamoto N. Diagnostic ability and factors affecting accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for pancreatic solid lesions: Japanese large single center experience. *J Gastroenterol* 2013;48:973-81.
 40. Ogura T, Yamao K, Hara K, Mizuno N, Hijioka S, Imaoka H, Sawaki A, Niwa Y, Tajika M, Kondo S, Tanaka T, Shimizu Y, Bhatia V, Higuchi K, Hosoda W, Yatabe Y. Prognostic value of K-ras mutation status and subtypes in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration

- specimens from patients with unresectable pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 2013;48:640-6.
41. Nakao M, Hosono S, Ito H, Oze I, Watanabe M, Mizuno N, Yatabe Y, Yamao K, Niimi A, Tajima K, Tanaka H, Matsuo K. Cigarette smoking and pancreatic cancer risk: a revisit with an assessment of the nicotine dependence phenotype. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:4409-13.
 42. Yamao J, Toyokawa H, Kim S, Yamaki S, Satoi S, Yanagimoto H, Yamamoto T, Hirooka S, Matsui Y, Kwon AH. Activation of alpha-smooth muscle actin-positive myofibroblast-like cells after chemotherapy with gemcitabine in a rat orthotopic pancreatic cancer model. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013;20(2):206-13.
 43. Ideno N, Ohtsuka T, Kono H, Fujiwara K, Oda Y, Aishima S, Ito T, Ishigami K, Tokunaga S, Ohuchida K, Takahata S, Nakamura M, Mizumoto K, Tanaka M. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas with distinct pancreatic ductal adenocarcinomas are frequently of gastric subtype. *Ann Surg* 2013;258(1):141-51.
 44. Tamura K, Ohtsuka T, Ideno N, Aso T, Kono H, Nagayoshi Y, Shindo K, Ushijima Y, Ueda J, Takahata S, Ito T, Oda Y, Mizumoto K, Tanaka M. Unresectable pancreatic ductal adenocarcinoma in the remnant pancreas diagnosed during every-6-month surveillance after resection of branch duct.intraductal papillary mucinous neoplasm: a case report. *JOP* 2013;14(4):450-3.
 45. Tawada K, Ishihara T, Yamaguchi T, Tsuyuguchi T, Hara T, Tada M, Mikata R, Sakai Y, Sugiyama H, Saito M, Kurosawa J, Nishikawa T, Yoshitomi H, Ohtsuka M, Miyazaki M, Yokosuka O. Comparison of branch duct and main pancreatic duct mural nodules in intraductal papillary mucinous neoplasm. *Pancreas* 2013;42:1193-5.
 46. Mikata R, Ishihara T, Tada M, Tawada K, Saito M, Kurosawa J, Sugiyama H, Sakai Y, Tsuyuguchi T, Miyazaki M, Yokosuka O. Clinical usefulness of repeated pancreatic juice cytology via endoscopic naso-pancreatic drainage tube in patients with pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 2013;48(7):866-73.
 47. Saito M, Ishihara T, Tada M, Tsuyuguchi T, Mikata R, Sakai Y, Tawada K, Sugiyama H, Kurosawa J, Otsuka M, Uchida Y, Uchiyama K, Miyazaki M, Yokosuka O. Use of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography with dual-phase imaging to identify intraductal papillary mucinous neoplasm. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(2):181-6.
 48. Monzen M, Shimizu K, Hatori T, Furukawa T, Shiratori K. Usefulness of cell block cytology for preoperative grading and typing of intraductal papillary mucinous neoplasms. *Pancreatology* 2013;13:360-378.
 49. Yamaguchi H, Kuboki Y, Hatori T, Yamamoto M, Shimizu K, Shiratori K, Shibata N, Shimizu M, Furukawa T. The discrete nature and distinguishing molecular features of pancreatic intraductal tubulopapillary neoplasms and intraductal papillary mucinous neoplasms of the gastric type, pyloric gland variant. *J Pathol* 2013;231: 335-41.
 50. Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, Chung JB, Culver EL, Czako L, Frulloni L, Go VL, Gress TM, Kim MH, Kawa S, Lee KT, Lerch MM, Liao WC, Löhr M, Okazaki K, Ryu JK, Schleinitz N, Shimizu K, Shimosegawa T, Soetikno R, Webster G, Yadav D, Zen Y, Chari ST. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut* 2013;62;1771-6.
 51. Ogawa M, Kawaguchi Y, Kawashima Y, Mizukami H, Maruno A, Ito H, Mine T. A comparison of ionic, monomer, high osmolar contrast media with non-ionic, dimer, iso-osmolar contrast media in ERCP. *Tokai J Exp Clin Med* 2013;38(3):109-13.
 52. Masuda A, Arisaka Y, Hara S, Matsumoto I, Takenaka M, Sakai A, Shiomi H, Matsuki N, Sugimoto M, Fujita T, Hayakumo T, Ku Y, Ogino S, Azuma T, Kutsumi H. MUC2 expression and prevalence of high-grade dysplasia and invasive carcinoma in mixed-type intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Pancreatology* 2013;13(6):583-8.
 53. Kobayashi T, Nishiumi S, Ikeda A, Yoshie T, Sakai A, Matsubara A, Izumi Y,

- Tsumura H, Tsuda M, Nishisaki H, Hayashi N, Kawano S, Fujiwara Y, Minami H, Takenawa T, Azuma T, Yoshida M. A novel serum metabolomics-based diagnostic approach to pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22(4):571-9.
54. Morizane C, Okusaka T, Ueno H, Kondo S, Ikeda M, Furuse J, Shinichi O, Nakachi K, Mitsunaga S, Kojima Y, Suzuki E, Ueno M, Yamaguchi T. 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* 2012;69(4):957-64.
 55. Ozaka M, Matsumura Y, Ishii H, Omuro Y, Itoi T, Mouri H, Hanada K, Kimura Y, Maetani I, Okabe Y, Tani M, Ikeda T, Hijioka S, Watanabe R, Ohoka S, Hirose Y, Suyama M, Egawa N, Sofuni A, Ikari T, Nakajima T. Randomized phase II study of gemcitabine and S-1 combination versus gemcitabine alone in the treatment of unresectable advanced pancreatic cancer (Japan Clinical Cancer Research Organization PC-01 study). *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;69(5):1197-204.
 56. Kondo S, Ueno H, Hashimoto J, Morizane C, Koizumi F, Okusaka T, Tamura K. Circulating endothelial cells and other angiogenesis factors in pancreatic carcinoma patients receiving gemcitabine chemotherapy. *BMC Cancer* 2012;12(1):268.
 57. Egawa S, Toma H, Ohigashi H, Okusaka T, Nakao A, Hatori T, Maguchi H, Yanagisawa A, Tanaka M. Japan Pancreatic Cancer Registry; 30th Year Anniversary: Japan Pancreas Society. *Pancreas* 2012;41(7):985-92.
 58. Kido H, Morizane C, Tamura T, Hagihara A, Kondo S, Ueno H, Okusaka T. Gemcitabine-induced pleuropericardial effusion in a patients with pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42(9):845-50.
 59. Katsui-Taniyana T, Morizane C, Nakachi K, Nara S, Ueno H, Kondo S, Kosuge T, Shimada K, Esaki M, Ikeda M, Mitsunaga S, Kinoshita T, Konishi M, Takahashi S, Okusaka T. Treatment outcome for systemic chemotherapy for recurrent pancreatic cancer after postoperative adjuvant chemotherapy. *Pancreatol* 2012;12(5):428-33.
 60. Honda K, Okusaka T, Felix K, Nakamori S, Sata N, Nagai H, Ioka T, Tsuchida A, Shimahara T, Shimahara M, Yasunami Y, Kuwabara H, Sakuma T, Otsuka Y, Ota N, Shitashige M, Kosuge T, Buchler MW, Yamada T. Altered plasma apolipoprotein modifications in patients with pancreatic cancer: protein characterization and multi-institutional validation. *PLoS One* 2012;7(10): e46908.
 61. Mayahara H, Ito Y, Morizane C, Okusaka T, kondo S, Murakami N, Sumi M, Itami J. Salvage chemoradiotherapy after primary chemotherapy for locally advanced pancreatic cancer: a single-institution retrospective analysis. *BMC Cancer* 2012;12:609.
 62. Yamaguchi T, Shirai Y, Nakamura N, Sudo K, Nakamura K, Hironaka S, Hara T, Denda T. Usefulness of brush cytology combined with pancreatic juice cytology in the diagnosis of pancreatic cancer: significance of pancreatic juice cytology after brushing. *Pancreas* 2012; 41(8):1225-9.
 63. Imoto A, Mitsunaga S, Inagaki M, Aoyagi K, Sasaki H, Ikeda M, Nakachi K, Higuchi K, Ochiai A. Neural invasion induces cachexia via astrocytic activation of neural route in pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2012;131:2795-807.
 64. Soichiro M, Nakamura Y, Watanabe T, Mikayama H, Tamagawa H, Yamamoto N, Shiozawa M, Akaike M, Ohkawa S, Kameda Y, Miyagi Y : Immunohistochemical analysis of human equilibrative nucleoside transporter-1(hENT1) predicts survival in resected pancreatic cancer patients treated with adjuvant gemciabine monotherapy. *Ann Surg Oncol* 2012;19:s558-s564.
 65. Watanabe T, Morinaga S, Akaike M, Numata M, Tamagawa H, Yamamoto N, Shiozawa M, Ohkawa S, Kameda Y, Nakamura Y, Miyagi Y: 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* 2012;38(11):1051-7.
 66. Rong L, Kida M, Yamauchi H, Okuwaki K,

- Miyazawa S, Iwai T, Kikuchi H, Watanabe M, Imaizumi H, Koizumi W.; Factors affecting the diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) for upper gastrointestinal submucosal or extraluminal solid mass lesions. *Digestive Endoscopy* 2012;24(5):358-63.
67. Yanagisawa K, Tomida S, Matsuo K, Arima C, Kusumegi M, Yokoyama Y, Ko SB, Mizuno N, Kawahara T, Kuroyanagi Y, Takeuchi T, Goto H, Yamao K, Nagino M, Tajima K, Takahashi T. Seven-signal proteomic signature for detection of operable pancreatic ductal adenocarcinoma and their discrimination from autoimmune pancreatitis. *Int J Proteomics* 2012;2012:510397.
 68. Yamao K, Hara K, Mizuno N, Hijioka S, Imaoka H, Bhatia V, Shimizu Y. Endoscopic ultrasound-guided choledochoduodenostomy for malignant lower biliary tract obstruction. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2012;22:259-69.
 69. Ogura T, Yamao K, Sawaki A, Mizuno N, Hara K, Hijioka S, Niwa Y, Tajika M, Kondo S, Shimizu Y, Bhatia V, Higuchi K, Hosoda W, Yatabe Y. Clinical impact of K-ras mutation analysis in EUS-guided FNA specimens from pancreatic masses. *Gastrointest Endosc* 2012;75:769-74.
 70. Nakao M, Hosono S, Ito H, Watanabe M, Mizuno N, Sato S, Yatabe Y, Yamao K, Ueda R, Tajima K, Tanaka H, Matsuo K. Selected Polymorphisms of Base Excision Repair Genes and Pancreatic Cancer Risk in Japanese. *J Epidemiol* 2012;22(6):477-83.
 71. Kubota M, Murakami T, Nagano H, Eguchi H, Marubashi S, Kobayashi S, Wada H, Tanemura M, Dono K, Nakamori S, Sakon M, Monden M, Mori M, Doki Y. Xenon-inhalation computed tomography for noninvasive quantitative measurement of tissue blood flow in pancreatic tumor. *Dig Dis Sci* 2012;57 (3):801-5.
 72. Miki Y, Fujitani K, Hirao M, Kurokawa Y, Mano M, Tsujie M, Miyamoto A, Nakamori S, Tsujinaka T. Significance of surgical treatment of liver metastases from gastric cancer. *Anticancer Res* 2012;32(2):665-70.
 73. Watanabe K, Oochiai T, Kikuchi S, Kumano T, Matsui T, Morimoto K, Yasukawa S, Nakamori S, Sasako M, Yanagisawa A, Otsuji E. Dermokine expression in intraductal papillary-mucinous neoplasm and invasive pancreatic carcinoma. *Anticancer Res* 2012;32 (10):4405-12.
 74. Tsujie M, Nakamori S, Miyamoto A, Yasui M, Ikenaga M, Hirao M, Fujitani K, Mishima H, Tsujinaka T. Risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy-patients with low drain amylase level on postoperative day 1 are safe from developing pancreatic fistula. *Hepato-Gastroenterology* 2012;59 (120):2657-60.
 75. Satoi S, Yanagimoto H, Toyokawa H, Yamamoto T, Hirooka S, Yui R, Yamaki S, Matsui Y, Kitade H, Tanigawa N, Takai S, Kwon AH. Long-term results of surgical resection after preoperative chemoradiation in patients with pancreatic cancer. *Pancreas* 2012;41(2):333-5.
 76. Satoi S, Toyokawa H, Yanagimoto H, Yamamoto T, Kamata M, Ohe C, Sakaida N, Uemura Y, Kitade H, Tanigawa N, Inoue K, Matsui Y, Kwon AH. Neo-adjuvant chemoradiation therapy using S-1 followed by surgical resection in patients with pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2012;16(4):784-92.
 77. Yamamoto T, Yanagimoto H, Satoi S, Toyokawa H, Hirooka S, Yamaki S, Yui R, Yamao J, Kim S, Kwon AH. Circulating CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with pancreatic cancer. *Pancreas* 2012;41(3):409-15.
 78. Kawada N, Uehara H, Katayama K, Takakura R, Ioka T, Tanaka S, Takenaka A, Tomita Y, Ishikawa O. Diagnostic clues and subsequent examinations that detected small pancreatic cancer. *Hepato-Gastroenterology* 2012;59(118):1665-9.
 79. Asagi A, Ohta K, Nasu J, Tanada M, Nadano S, Nishimura R, Teramoto N, Yamamoto K, Inoue T, Iguchi H. 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* 2012;42:11-9.
 80. Aso T, Ohtsuka T, Ideno N, Kono H, Nagayoshi Y, Mori Y, Ohuchida K, Ueda J,

- Takahata S, Morimatsu K, Aishima S, Igarashi H, Ito T, Ishigami K, Mizumoto K, Tanaka M. Diagnostic significance of a dilated orifice of the duodenal papilla in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2012;76(2):313-20.
81. Ohtsuka T, Kono H, Nagayoshi Y, Mori Y, Tsutsumi K, Sadakari Y, Takahata S, Morimatsu K, Aishima S, Igarashi H, Ito T, Ishigami K, Nakamura M, Mizumoto K, Tanaka M. An increase in the number of predictive factors augments the likelihood of malignancy in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Surgery* 2012;151(1):76-83.
 82. Ohtsuka T, Kono H, Tanabe R, Nagayoshi Y, Mori Y, Sadakari Y, Takahata S, Oda Y, Aishima S, Igarashi H, Ito T, Ishigami K, Nakamura M, Mizumoto K, Tanaka M. Follow-up study after resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas; special references to the multifocal lesions and development of ductal carcinoma in the remnant pancreas. *Am J Surg* 2012;204(1):44-8.
 83. Ohtsuka T, Kono H, Nagayoshi Y, Mori Y, Tsutsumi K, Sadakari Y, Takahata S, Morimatsu K, Aishima S, Igarashi H, Ito T, Ishigami K, Nakamura M, Mizumoto K, Tanaka M. An increase in the number of predictive factors augments the likelihood of malignancy in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Surgery* 2012;151(1):76-83.
 84. Aso T, Ohtsuka T, Ideno N, Kono H, Nagayoshi Y, Mori Y, Ohuchida K, Ueda J, Takahata S, Morimatsu K, Aishima S, Igarashi H, Ito T, Ishigami K, Mizumoto K, Tanaka M. Diagnostic significance of a dilated orifice of the duodenal papilla in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2012;76(2):313-20.
 85. Ogawa K, Ito Y, Hirokawa N, Shibuya K, Kokubo M, Ogo E, Shibuya H, Saito T, Onishi H, Karasawa K, Nemoto K, Nishimura Y; Japanese Radiation Oncology Study Group Working Subgroup of Gastrointestinal Cancers. Concurrent radiotherapy and gemcitabine for unresectable pancreatic adenocarcinoma: impact of adjuvant chemotherapy on survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83: 559-65.
 86. Matsuyama M, Kondo F, Ishihara T, Yamaguchi T, Ito R, Tsuyuguchi T, Tawada K, Yokosuka O. Evaluation of pancreatic intraepithelial neoplasia and mucin expression in normal pancreata. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012;19(3):242-8.
 87. Kadowaki S, Miura F, Amano H, Toyota N, Wada K, Shibuya M, Maeno S, Takada T, Sano K. Whereabouts of an internal short stent placed across the pancreaticojejunostomy following pancreatoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012;19:566-77.
 88. Amano H, Miura F, Takada T, Sano K. Portal vein resection in pancreaticoduodenectomy (with video). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012;19:109-15.
 89. Furukawa T, Tanji E, Kuboki Y, Hatori T, Yamamoto M, Shimizu K, Shibata N, Shiratori K. Targeting of MAPK-associated molecules identifies SON as a prime target to attenuate the proliferation and tumorigenicity of pancreatic cancer cell. *Mol Cancer* 2012 Dec 10;11:88.
 90. Haruta I, Shimizu K, Yanagisawa N, Shiratori K, Yagi J. Commensal flora, is it an unwelcomed companion as a triggering factor of autoimmune pancreatitis? *Front Physiol* 2012 Apr 2;3:77.
 91. Shimizu K, Hashimoto K, Imaeda H, Amdoh A, Shiratori K. Pancreatic stellate cells do not exhibit features of antigen-presenting cells. *Pancreas* 2012;41: 422-7.
 92. Ogawa M, Kawaguchi Y, Maruno A, Ito H, Nakagohri T, Hirabayashi K, Yamamuro H, Yamashita T, Mine T. Small serotonin-positive pancreatic endocrine tumors caused obstruction of the main pancreatic duct. *World J Gastroenterol* 2012;18(45):6669-73.
 93. Ohtsuka T, Kono H, Tanabe R, Nagayoshi Y, Mori Y, Sadakari Y, Takahata S, Oda Y, Aishima S, Igarashi H, Ito T, Ishigami K, Nakamura M, Mizumoto K, Tanaka M. Follow-up study after resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas; special references to the multifocal lesions and development of ductal carcinoma in the remnant

- pancreas. *Am J Surg* 2012;204(1):44-8.
94. Yamaguchi K, Tanaka M, Committee for Revision of Clinical Guidelines for Pancreatic Cancer of Japan Pancreas Society. EBM-based Clinical Guidelines for Pancreatic Cancer 2009 From the Japan Pancreas Society: A Synosis. *Jpn J Clin Oncol* 2011;41(7):836-40.
 95. Ueno H, Okusaka T, Furuse J, Yamao K, Funakoshi A, Boku N, Ohkawa S, Yokosuka O, Tanaka K, Moriyasu F, Nakamori S, Sato T. Multicenter phase II study of gemcitabine and S-1 combination therapy (GS Therapy) in patients with metastatic pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2011;41(8):953-8.
 96. Kindler HL, Ito T, Richel DJ, Bennouna J, Létourneau R, Okusaka T, Funakoshi A, Furuse J, Park YS, Ohkawa S, Springett GM, Wasan HS, Trask PC, Bycott P, Ricart AD, Kim S, Van Cutsem E. Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a double-blind randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011;12(3):256-62.
 97. Okusaka T, Furuse J, Funakoshi A, Ito T, Yamao K, Ohkawa S, Boku N, Komatsu Y, Nakamori S, Iguchi H, Ito T, Nakagawa K, Nakachi K. Phase II study of erlotinib plus gemcitabine in Japanese patients with unresectable pancreatic cancer. *Cancer Sci* 2011;102(2):425-31.
 98. Lin Y, Yagy K, Egawa N, Ueno M, Mori M, Nakao H, Ishii H, Nakamura K, Wakai K, Hosono S, Tamakoshi A, Kikuchi S. An overview of genetic polymorphisms and pancreatic cancer risk in molecular epidemiologic studies. *J Epidemiol* 2011;21(1):2-12.
 99. Yukisawa S, Ishii H, Matsuyama M, Kuraoka K, Takano K, Kamei A, Ozaka M. Outcomes and tolerability of systemic chemotherapy for pancreatic or biliary cancer patients aged 75 years or older. *Jpn J Clin Oncol* 2011;41(1):76-80.
 100. Morizane C, Okusaka T, Morita S, Tanaka K, Ueno H, Kondo S, Ikeda M, Nakachi K, Mitsunaga S. Construction and validation of a prognostic index for patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas* 2011;40(3):415-21.
 101. Kaida M, Morita-Hoshi Y, Soeda A, Wakeda T, Yamaki Y, Ueno H, Kondo S, Morizane C, Ikeda M, Okusaka T, Takaue Y, Heike Y. Phase I trial of wils tumor 1 (WT1) peptide vaccine and gemcitabine combination therapy in patients with advanced pancreatic or biliary tract cancer. *J Immunother* 2011;34(1):92-9.
 102. Takahashi S, Kinoshita T, Konishi M, Gotohda N, Kato Y, Kinoshita T, Kobayashi T, Mitsunaga S, Nakachi K, Ikeda M. Borderline resectable pancreatic cancer: rationale for multidisciplinary treatment. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011;18:567-74.
 103. Yamaguchi K, Kanemitsu S, Hatori T, Maguchi H, Shimizu Y, Tada M, Nakagohri T, Hanada K, Osanai M, Noda Y, Nakaizumi A, Furukawa T, Ban S, Nobukawa B, Kato Y, Tanaka M. Pancreatic ductal adenocarcinoma derived from IPMN and pancreatic ductal adenocarcinoma concomitant with IPMN. *Pancreas* 2011;40(4):571-80.
 104. Sudo K, Yamaguchi T, Nakamura K, Denda T, Hara T, Ishihara T, Yokosuka O. Phase II study of S-1 in patients with gemcitabine-resistant advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;67(2):249-54.
 105. Sudo K, Yamaguchi T, Ishihara T, Nakamura K, Hara T, Denda T, Tawada K, Imagumbai T, Araki H, Sakai M, Hatano K, Kawakami H, Uno T, Ito H, Yokosuka O. Phase II study of oral S-1 and concurrent radiotherapy in patients with unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.2011;80(1):119-25.
 106. Yamao K, Yanagisawa A, Takahashi K, Kimura W, Doi R, Fukushima N, Ohike N, Shimizu M, Hatori T, Nobukawa B, Hifumi M, Kobayashi Y, Tobita K, Tanno S, Sugiyama M, Miyasaka Y, Nakagohri T, Yamaguchi T, Hanada K, Abe H, Tada M, Fujita N, Tanaka M. Clinicopathological features and prognosis of mucinous cystic neoplasm with ovarian-type stroma: a multi-institutional study of the Japan pancreas society. *Pancreas* 2011;40(1):67-71.
 107. Maguchi H, Tanno S, Mizuno N, Hanada K, Kobayashi G, Hatori T, Sadakari Y, Yamaguchi T, Tobita K, Doi R, Yanagisawa A, Tanaka M. Natural history of branch duct intraductal papillary

- mucinous neoplasms of the pancreas: a multicenter study in Japan. *Pancreas* 2011;40(3):364-70.
108. Kida M, Araki M, Miyazawa S, Ikeda H, Takezawa M, Kikuchi H, Watanabe M, Imaizumi H, Koizumi W. Comparison of diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration with 22- and 25-gauge needles in the same patients. *J Interv Gastroenterol* 2011;1(3):102-7.
 109. Kida M, Miyazawa S, Iwai T, Ikeda H, Takezawa M, Kikuchi H, Watanabe M, Imaizumi H, Koizumi W. Endoscopic management of malignant biliary obstruction by means of covered metallic stents: primary stent placement vs.re-intervention. *Endoscopy* 2011;43(12):1039-44.
 110. Kikuchi H, Kida M, Iwai T, Miyazawa S, Takezawa M, Imaizumi H, Koizumi W. Biweekly gemcitabine with S-1 combination chemotherapy in locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *The Kitasato Medical Journal* 2011;41:154-9.
 111. Isayama H, Yasuda I, Ryozaawa S, Maguchi H, Igarashi Y, Matsuyama Y, Katanuma A, Hasebe O, Irisawa A, Itoi T, Mukai H, Arisaka Y, Okushima K, Uno K, Kida M, Tamada K.: Results of a japanese multicenter, randomized trial of endoscopic stenting for non-resectable pancreatic head cancer (JM-TEST): covered wallstent versus doublelayer stent. *Dig Endosc* 2011;23(4):310-5.
 112. Nakao M, Matsuo K, Hosono S, Ogata S, Ito H, Watanabe M, Mizuno N, Iida S, Sato S, Yatabe Y, Yamao K, Ueda R, Tajima K, Tanaka H. ABO blood group alleles and the risk of pancreatic cancer in a Japanese population. *Cancer Sci* 2011;102:1076-80.
 113. Nakao M, Hosono S, Ito H, Watanabe M, Mizuno N, Yatabe Y, Yamao K, Ueda R, Tajima K, Tanaka H, Matsuo K. Interaction between IGF-1 polymorphisms and overweight for the risk of pancreatic cancer in Japanese. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2011;2(4):354-66.
 114. Mizuno N, Hara K, Hijioka S, Bhatia V, Shimizu Y, Yatabe Y, Yamao K. Current concept of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for pancreatic cancer. *Pancreatol* 2011;11 Suppl 2:40-6.
 115. Maguchi H, Tanno S, Mizuno N, Hanada K, Kobayashi G, Hatori T, Sadakari Y, Yamaguchi T, Tobita K, Doi R, Yanagisawa A, Tanaka M. Natural History of Branch Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas: A Multicenter Study in Japan. *Pancreas* 2011;40:364-70.
 116. Hijioka S, Matsuo K, Mizuno N, Hara K, Mekky MA, Vikram B, Hosoda W, Yatabe Y, Shimizu Y, Kondo S, Tajika M, Niwa Y, Tamada K, Yamao K. Role of endoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in diagnosing metastasis to the pancreas: a tertiary center experience. *Pancreatol* 2011;11:390-8.
 117. Ogawa H, Tsujie M, Miyamoto A, Yasui M, Ikenaga M, Hirao M, Fujitani K, Mishima H, Tsujinaka T, Nakamori S. Isolated pancreatic metastasis from uterine cervical cancer: a case report. *Pancreas* 2011;40(5):797-8.
 118. Kamiyama S, Ichimiya T, Ikehara Y, Takase T, Fujimoto I, Suda T, Nakamori S, Nakamura M, Nakayama F, Irimura T, Nakanishi H, Watanabe M, Narimatsu H, Nishihara S. Expression and the role of 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate transporters in human colorectal carcinoma. *Glycobiology* 2011;21(2):235-46.
 119. Hirooka S, Yanagimoto H, Satoi S, Yamamoto T, Toyokawa H, Yamaki S, Yui R, Inoue K, Michiura T, Kwon AH. The role of circulating dendritic cells in patients with unresectable pancreatic cancer. *Anticancer Res* 2011;31(11):3827-34.
 120. Satoi S, Yanagimoto H, Toyokawa H. Use of the new ultrasonically curved shear in pancreaticoduodenectomy for periampullary cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011;18(4):609-14.
 121. Satoi S, Yanagimoto H, Toyokawa H, Inoue K, Wada K, Yamamoto T, Hirooka S, Yamaki S, Yui R, Mergental H, Kwon AH. Selective use of staging laparoscopy based on carbohydrate antigen 19-9 level and tumor size in patients with radiographically defined potentially or borderline resectable pancreatic cancer. *Pancreas* 2011;40(3):426-32.

122. Satoi S, Toyokawa H, Yanagimoto H, Yamamoto T, Hirooka S, Yui R, Yamaki S, Matsui Y, Mergental H, Kwon AH. Reinforcement of pancreaticojejunostomy using polyglycolic acid mesh and fibrin glue sealant. *Pancreas* 2011;40(1):16-20.
123. Yoshida K, Noguchi M, Mine T, Komatsu N, Yutani S, Ueno T, Yanagimoto H, Kawano K, Itoh K, Yamada A. Characteristics of severe adverse events after peptide vaccination for advanced cancer patients: Analysis of 500 cases. *Oncol Rep* 2011;25(1):57-62.
124. Noguchi M, Mine T, Komatsu N, Suekane S, Moriya F, Matsuoka K, Yutani S, Shichijo S, Yamada A, Toh U, Kawano K, Azuma K, Uemura H, Okuno K, Matsumoto K, Yanagimoto H, Yamanaka R, Oka M, Todo S, Sasada T, Itoh K. Assessment of immunological biomarkers in patients with advanced cancer treated by personalized peptide vaccination. *Cancer Biol Ther* 2011;10(12):1266-79.
125. Furukawa M, Lee L, Ikegami T, Maeda T, Nishiyama K, Itaba S, Funakoshi A. Giardiasis in the pancreas accompanied by pancreatic cancer. *Pancreas* 2011;40:168-9.
126. Igarashi H, Ito T, Hisano T, Fujimori N, Niina Y, Yasuda M, Kaku T, Matsuo S, Oono T, Yoshinaga M, Sakai H, Takayanagi R. Paclitaxel-based chemotherapy for advanced pancreatic cancer after gemcitabine-based therapy failure: a case series of 5 patients. *Case Rep Oncol* 2011;4:534-41.
127. Kawabe K, Ito T, Okano S. Simultaneous double cancers in the pancreas. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(7):A40.
128. Fujita H, Ohuchida K, Mizumoto K, Itaba S, Ito T, Nakata K, Yu J, Kayashima T, Hayashi A, Souzaki R, Tajiri T, Onimaru M, Manabe T, Ohtsuka T, Tanaka M. High EGFR mRNA expression is a prognostic factor for reduced survival in pancreatic cancer after gemcitabine-based adjuvant chemotherapy. *Int J Oncol* 2011;38(3):629-41.
129. Ojeaburu JV, Ito T, Crafa P, Bordi C, Jensen RT. Mechanism of acid hypersecretion post-curative gastrinoma resection. *Dig Dis Sci* 2011;56(1):139-54.
130. Matsubara J, Honda K, Ono M, Tanaka Y, Kobayashi M, Jung G, Yanagisawa K, Sakuma T, Nakamori S, Sata N, Nagai H, Ito T, Okusaka T, Kosuge T, Tsuchida A, Shimahara M, Yasunami Y, Chiba T, Hirohashi S, Yamada T. Reduced plasma level of CXC chemokine ligand 7 in patients with pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20(1):160-71.
131. Ogawa K, Karasawa K, Ito Y, Ogawa Y, Jingu K, Onishi H, Aoki S, Wada H, Kokubo M, Ogo E, Etoh H, Kazumoto T, Takayama M, Nemoto K, Nishimura Y; JROSG Working Subgroup of Gastrointestinal Cancers. Intraoperative radiotherapy for unresectable pancreatic cancer: a multi-institutional retrospective analysis of 144 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:111-8.
132. Kawai M, Kondo S, Yamaue H, Wada K, Sano K, et al. Predictive risk factors for clinically relevant pancreatic fistula analyzed in 1,239 patients with pancreaticoduodenectomy: multicenter data collection as a project study of pancreatic surgery by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011;18:601-8.
133. Furukawa T, Kuboki Y, Tanji E, Yoshida Y, Hatori T, Yamamoto M, Shibata N, Shimizu K, Kamatani N, Shiratori K. Whole-exome sequencing uncovers frequent GNAS mutations in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Sci Rep*. 2011;1:161.
134. Tajima K, Kawaguchi Y, Itoh H, Ogawa M, Toriumi K, Hirabayashi K, Takekoshi S, Mine T. A case of pancreatic solid-pseudopapillary neoplasm with marked ossification. *Clin J Gastroenterol* 2011;4:112-117.
135. Ogawa M, Kawaguchi Y, Uchida T, Itoh H, Mine T. A case of small pancreatic cancer with intra-pancreatic metastasis diagnosed by endoscopic ultrasound. *Tokai J Exp Clin Med* 2011;20:75-8.
136. 古瀬純司. 膵・胆道癌薬物療法：臨床試験を読む！—最新の動向と実地診療へのインパクト—. 膵・胆道癌化学療法の動向—臨床試験の読み方. *胆と膵* 34(8):593-598, 2013.
137. 春日章良, 岡野尚弘, 成毛大輔, 北村