

総説

膵臓癌治療の現状および今後の展望

林洋毅

国立病院機構仙台医療センター 外科

抄録

膵臓癌は発見時に進行例が多く、依然として5年生存率が10%未満と極めて予後不良である。罹患率・死亡率とも増加傾向にあり、早期発見のためには膵腫瘍や主膵管拡張を契機とした専門医療機関への迅速な紹介が重要となる。診断には造影CT、EOB-MRI、PETに加え、EUS-FNAなどの組織学的診断が不可欠であり、これらをもとに解剖学的・生物学的・全身状態を踏まえた切除可能性分類に基づいて治療戦略が立案される。

治療法としては手術、化学療法、放射線治療が中心である。化学療法はgemcitabine単剤から、FOLFIRINOXやnab-paclitaxel併用療法の登場により生存期間の改善が得られ、BRCA変異などの遺伝子異常を標的とした治療も導入されつつある。切除可能例では術後補助化学療法としてS-1が標準治療となり、近年は術前化学療法により不顕性転移を制御し、予後改善を図る戦略が広がっている。切除不能例に対しても、化学療法で病勢が安定した場合にコンバージョン手術が検討され、良好な成績が報告されている。また腹腔鏡下で腹膜播種や腹腔洗浄細胞診を評価し、CY1症例に手術を控える判断も一般化してきた。

今後は新規薬剤や遺伝子・分子標的治療の進歩により、さらなる治療成績向上が期待される。

キーワード：膵臓癌、化学療法、手術

(2025年12月3日受稿、2025年12月3日受理、連絡先：林洋毅・仙台医療センター)

はじめに

膵臓癌は膵臓に発生する悪性腫瘍で、一般には膵管上皮から発生する浸潤性膵管癌（PDAC; pancreatic invasive ductal adenocarcinoma）のことを指す事が一般的である。これ以外にも膵臓原発の腫瘍は多く、特に悪性腫瘍としては膵腺房細胞癌（ACC; Acinar cell carcinoma）や膵神経内分泌腫瘍（NEC; Neuroendocrine carcinoma）、膵管内乳頭粘液性腺癌（IPMC; Intraductal papillary mucinous carcinoma）などがあるが、大半は浸潤性膵管癌であり、本稿でも特に断りのない限り膵臓癌＝浸潤性膵管癌として扱う。

膵臓癌の特徴

膵臓癌の罹患率は男女ともに年々増加傾向にある

（図1）。ここに提示したグラフは2015年までのものだが、2020年のデータでは人口10万人あたりの罹患者数は男女ともに30例を超えて増加している¹。また最近のがん罹患者数の上位は、総数では大腸癌、肺癌、胃癌、乳癌、前立腺癌の順（男女別では、男性は前立腺癌、大腸癌、肺癌、胃癌、肝臓癌、女性は乳癌、大腸癌、肺癌、胃癌、子宮癌の順）であり¹、上位5位には程遠いが、人口10万人あたりの死亡数でみると膵臓癌は総数で4位（男性では4位、女性では3位）と上位に位置しており²、やはり増加傾向にある（図2）。

言うまでもなく、膵臓癌は各種癌腫のなかで最も予後不良の癌として知られており、膵臓癌の5年相対生存率は男女ともに10%以下で、他の癌腫と比べその低さが際立っている³（図3）。

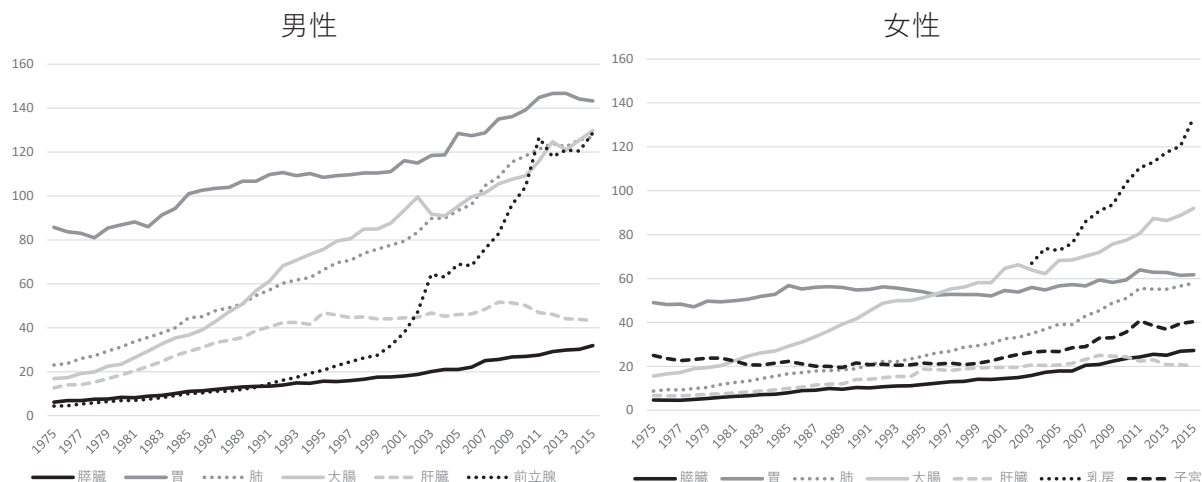


図1 日本人の5大がんの罹患率（1975年～2015年）。
国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（全国がん登録）より

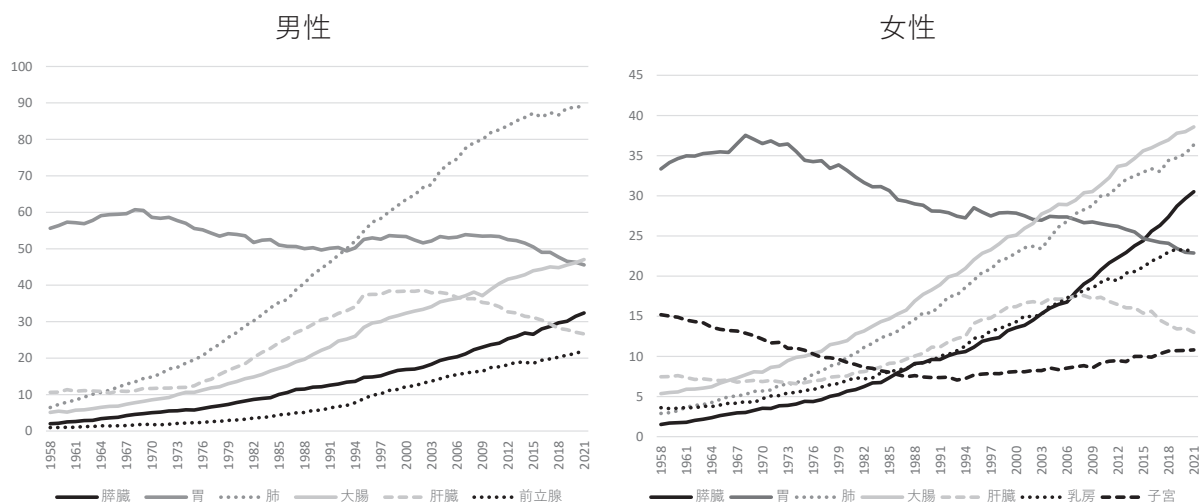


図2 膵臓癌ならびに5大がんの人口10万人辺りの死亡数。
国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（厚生労働省人口動態統計）より

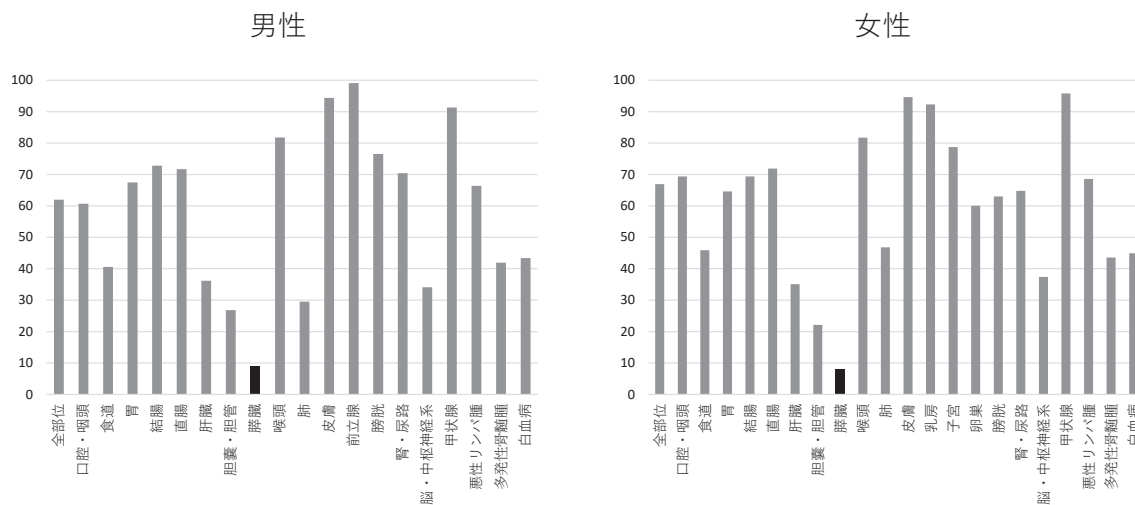


図3 各種臓器癌における5年相対生存率。全国がん罹患モニタリング集計2009-2011年生存率報告（国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター、2020）独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費「地域がん登録精度向上と活用に関する研究」平成22年度報告書より

膵臓癌発見の契機となる症状としては、腹痛、背部痛、食思不振、体重減少などが言われているが、初期には殆ど症状は現れず、多くは進行癌として発見される事が多い。また、特に症状はないものの、糖尿病の新規発症や良好であった糖尿病のコントロールが突如悪化して発見されたり、黄疸の前駆症状としての尿の濃染を契機に発見されたりすることもある。

膵臓癌のリスク因子

膵臓癌のリスク因子としては膵臓癌の家族歴、特に BRCA や PALB2 などの遺伝子異常が膵癌の発生に関連していることが知られている。これ以外にも糖尿病、肥満といった生活習慣病、慢性膵炎、膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMNs; Intraductal papillary mucinous neoplasms)、膵嚢胞、主膵管拡張などの膵疾患や画像所見、喫煙や大量飲酒などの嗜好が言われている。また胆嚢結石症・胆嚢摘出術や、O 型以外の血液型、ピロリ菌や B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス感染症についてもリスク因子として報告され、膵癌診療ガイドラインに記載されている⁴。

膵臓癌の診断

膵臓は腹部の後腹膜に位置し、胃の後方に存在しており、通常の腹部超音波検査では腫瘍が十分に観察できないことが多く、早期発見は困難なことが多いとされる。日常臨床では他疾患での診療中に、あるいは経過観察中に撮影した CT 検査や MRI 検査で偶発的に膵腫瘍あるいは主膵管拡張などを認めて偶然に見つかる例も多く経験する。膵臓癌が早期に見つかることは少なく、早期膵臓癌の定義はないが、1cm 以下の膵臓癌では 5 年生存率が 80%を超えるという報告がされており⁵、膵臓癌を早期に発見しようという試みが近年各所で行われている。特に尾道市医師会が 2007 年より展開している中核病院と連携施設の協働による「膵癌早期診断プロジェクト」は尾道方式として知られており⁶、現在では全国 50 ヶ所以上の地域で同様の取り組みが開始されているようである。

膵臓に腫瘍を認めた場合、腫瘍形成性膵炎や嚢胞

性腫瘍、神経内分泌腫瘍などとの鑑別が重要であり、正確ながんの診断のためには内視鏡的逆行性胆道膵管造影 (ERCP) 下での膵液細胞診や擦過細胞診、超音波内視鏡下針生検 (EUS-FNA) が行われることが一般的であるが、これらが行える施設は限られており、画像上膵臓に病変を認めた場合には速やかに専門施設に紹介することが望ましい。

細胞診や組織診断で膵臓癌と診断された場合、治療方針を決定するためにまず病期診断を行う必要がある。一般的にはダイナミック造影 CT による局所進行度診断、EOB-MRI による肝転移の診断、FDG-PET による遠隔リンパ節転移や腹腔外転移の診断などを初診時に行う事が多い。これらを元に、膵臓癌の切除可能性分類^{7,8}が定められる。具体的には標準的な手術で組織学的癌遺残のない R0 切除が可能と思われる切除可能 (Resectable: R)、門脈 (PV) / 上腸間膜静脈 (SMV) や上腸間膜動脈 (SMA) や腹腔動脈 (CA)、総肝動脈 (CHA) への接触を認め組織学的な癌遺残のある R1 切除に終わる可能性が高い切除可能境界 (Borderline resectable: BR)、肉眼的に癌遺残のある R2 切除に終わる可能性の高い切除不能 (Unresectable: UR) が決定され、これに従って治療計画が立てられる。近年では腫瘍の解剖学的 (anatomical) な進展範囲のみではなく、腫瘍マーカー値やリンパ節転移の有無など腫瘍の生物学的性質 (biological) や、患者自身の performance status、つまり全身状態 (conditional) といった側面から切除可能境界膵癌について定義する新しい試みもある⁹。

膵臓癌の治療

膵臓癌に対する治療としては手術療法以外に、化学療法、重粒子線や陽子線治療を含む放射線治療などが一般的である。免疫療法などの開発も行われているがこれまでのところ有望な治療法とはなっていない。

化学療法の歴史

切除不能膵臓癌に対する抗癌剤として 1997 年に gemcitabine の有用性が示され¹⁰、2001 年に国内承認され現在でも広く使われる key drug の 1 つで

年	対象	レジメン	比較 (対照群)	中央値OS	ハザード比 (HR)	試験名	引用
1997	局所進行/遠隔転移	Gemcitabine 単剤	5-FU	5.65ヶ月 vs 4.41ヶ月	-		10)
2007	局所進行/遠隔転移	Gemcitabine + Erlotinib	Gemcitabine	6.24ヶ月 vs 5.91ヶ月	0.82	PA.3 試験	12)
2011	遠隔転移	FOLFIRINOX	Gemcitabine	11.1ヶ月 vs 6.8ヶ月	0.57	PRODIGE 4 ACCORD 11 試験	13)
2013	遠隔転移	Nab-paclitaxel + Gemcitabine	Gemcitabine	8.5ヶ月 vs 6.7ヶ月	0.72	MPACT 試験	14)
2023	遠隔転移/再発	NALIRIFOX (nal-IRI + 5-FU/LV + OX)	Gemcitabine + Nab-paclitaxel	11.1ヶ月 vs 9.2ヶ月	OS: 0.83 PFS: 0.69	NAPOLI-3 試験	15)
2013	局所進行/遠隔転移	S-1 単剤 / S-1 + Gemcitabine	Gemcitabine	S-1: 9.7ヶ月 Gem: 8.8ヶ月 S-1+Gem: 10.1ヶ月	S-1 vs Gem: 0.96 S-1+Gem vs Gem: 0.88 (比劣勢確認)	GEST 試験 (JCO 2013)	11)

表 1 進行膵臓癌に対する主な化学療法の歴史

ある。2006年に経口抗がん剤であるS-1（テガフルル・ギメラシル・オテラシルカリウム）が国内承認され、gemcitabineに対する非劣性が示された¹¹。こちらがkey drugの1つとして現在も広く使用されている。2007年には上皮増殖因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害剤であるErlotinibのgemcitabineへの上乗せ効果が示され¹²、2011年に国内承認されたが生存期間中央値(MST)の延長は僅か0.5ヶ月であり、高薬価も相まって実際にはあまり使用されなかったように思われる。長らくgemcitabine単剤治療を“大きく”上回る治療法が出てこなかったが、2011年に報告されたFOLFIRINOX療法¹³(5-FU, leucovorin, irinotecan, oxaliplatin)はgemcitabine単剤に対してMST6.8ヶ月から11.1ヶ月、HR(hazard ratio) 0.57と圧倒的な予後改善効果を示し2013年に国内承認された。また2013年にはnab-Paclitaxelのgemcitabineに対する上乗せ効果が示され¹⁴(MST 6.7ヶ月→8.5ヶ月、HR 0.72)、2014年に承認された。上記の2つの多剤使用レジメンは現在の切除不能膵臓癌治療の主流となっている。さらに2016年にはgemcitabine治療歴のある患者の二次治療としてナリリポソーム型イリノテカン(nal-IRI)と5-FU/leucovorinの併用療法の効果が示され¹⁵2020年に国内承認されている。現在ではFOLFIRINOX療法のイリノテカンをこれに置き換えたNALIRIFOX療法の有用性が示されており¹⁶、国内での本レジメンの承認も近いものと思われる(表1)。

近年では遺伝子変異をターゲットとした個別化医

療が行われるようになってきている。特にBRCA1/2遺伝子変異のある症例についてはoxaliplatinを含むレジメンが著効することもあり、乳癌や卵巣癌の既往、家族歴が有る場合には同遺伝子の変異について念頭におく必要がある。また頻度は極めて低いがMSI-High症例、NTRK融合遺伝子など保険承認された治療薬が存在する遺伝子変異もある。遺伝子変異によっては治験レベルで開発中の薬剤が存在することもあり、今後はますます遺伝子変異を標的とした個別化治療は増えていくことが予想される。膵臓癌は予後不良な癌腫であり、使用できるレジメンや抗がん剤の種類も多くないことから、エビデンスのある標準治療を行いながら、がんゲノム検査を行うタイミングを逃さないことも大切と考える(表2)。

膵臓癌の手術

膵臓癌の手術術式は、腫瘍の主座により大きく2つ、すなわち膵頭十二指腸切除と膵体尾部切除に分けられる。さらに腫瘍が膵頭部から膵尾部まで広範に及ぶ場合には膵全摘術が行われることもあるが、術後インシュリン注射が必須となり、血糖コントロールに難渋するケースも多いことから割合としては高くない。

膵頭部癌、膵体部癌は重要な血管へ浸潤することがあり、門脈系の合併切除は膵癌外科治療を数多く行う施設(いわゆるハイボリュームセンター)では一般的に行われている。腹腔動脈系への浸潤例に対しては切除が行われることがあるが、問題となるのは肝臓への動脈血流の維持である。総肝動脈への浸

遺伝子変異	頻度	薬剤	一般名	適応	承認状況
BRCA1/2 (胚細胞/体細胞)	4-6%	PARP阻害薬	Olaparib	維持療法（転移性膵癌）	国内承認
MSI-H / dMMR	0.8-2%	免疫チェックポイント阻害薬	Pembrolizumab	進行/切除不能膵癌	国内承認
NTRK融合遺伝子	<<1%	TRK阻害薬	Larotrectinib Entrectinib	進行固形癌（組織横断）	国内承認
RET融合	極めて稀	RET阻害薬	Selpercatinib	進行固形癌	国内未承認 (FDA承認)
HER2(ERBB2) 増幅/過剰発現	1-2%	HER2標的治療	Trastuzumab ± Pertuzumab T-DXd	HER2陽性膵癌	国内未承認
KRAS G12C	約1%	KRAS阻害薬	Sotorasib Adagrasib	KRAS G12C陽性固形癌	国内未承認 (FDA承認)

表 2 膵臓癌に対して使用可能な、あるいは報告のある遺伝子変異・増幅を標的とした代表的な治療薬

潤例（BR 膵癌に相当）に対しては合併切除・再建が行われることがあるが、再建にはマイクロサージャリーを必要とすることもありハイボリュームセンター内でも限られた施設のみで行われている印象である。また、膵体部癌の腹腔動脈への浸潤症例に対しては、膵頭部の動脈アーケードが温存できれば、SMA → 下膵十二指腸動脈 → 胃十二指腸動脈を介した肝動脈血流を維持した腹腔動脈幹合併切除を伴う膵体尾部切除（Distal pancreatectomy with Celiac axis resection: DP-CAR）¹⁷を行うことで切除可能なことがある。また、肝動脈分岐形態には個人差があり、肝動脈枝が1本でも残せる場合には浸潤肝動脈を合併切除非再建することもある。中には、術前に肝動脈塞栓を行うことで、肝動脈合併切除・非再建も安全に施行可能であるという報告もある¹⁸。一方で SMA の合併切除が行われることはきわめて少なく、一般的に SMA 浸潤例は非切除となる。

膵臓癌の治療戦略

膵臓癌は切除以外で根治を得ることは難しく、可能であれば切除を行うことが一般的であった。しかしながら、切除のみでも高率に再発を認め、これほどまでに予後不良なのは、初診時には既に不顕性の転移病変が存在することが原因であり、全身病として治療を行う必要があると考えられている。

術後に gemcitabine による半年間の化学療法（補助化学療法）を行うことで予後改善が得られるかという試験が行われ、予後改善効果が報告されており^{19,20}長らくは gemcitabine による術後補助化学療法が一般的であった。2013 年に日本人を対象とした gemcitabine と S1 による術後補助化学療法の比較試験の結果が報告され²¹、S1 の優位性が示されたことから、現在では本邦では術後 S1 による補助化学療法が標準治療となっている。海外では 2018 年に modified FOLFIRINOX レジメンによる術後補

年	レジメン	比較 (対照群)	DFS (月)	HR [95%CI]	OS (月)	HR [95%CI]	試験名
2007	Gemcitabine	手術のみ	13.4 vs 6.7	0.55 [0.44-0.69]	22.8 vs 20.2	0.76 [0.61-0.95]	CONKO-001
2017	Gemcitabine + Capecitabine	Gemcitabine	13.9 vs 13.1	0.86 [0.73-1.02]	28.0 vs 25.5	0.82 [0.68-0.98]	ESPAC-4
2018	modified FOLFIRINOX	Gemcitabine	21.6 vs 12.8	0.58 [0.46-0.73]	54.4 vs 35.0	0.64 [0.48-0.86]	PRODIGE-24
2019 2023	Gemcitabine + nab-Paclitaxel	Gemcitabine	19.4 vs 18.8 16.6 vs 13.7	0.88 [0.729-1.063] 0.82 [0.694-0.965]	40.5 vs 36.2 41.8 vs 37.7	0.82 [0.680-0.996] 0.80 [0.678-0.947]	APACT 上段：2019年独立評価委員会判定 下段：2023年 追跡評価解析結果

表 3 膵臓癌に対する術後補助化学療法の有用性

助化学療法（FOLFIRINOX）の優位性が示され²²ているが、国内では FOLFIRINOX レジメンは切除不能膵癌に対しての適応となっており国内での術後補助化学療法としての使用は限定的と思われる（表 3）。

術後の化学療法の効果は示されたものの、術後の体力低下や合併症発生による長期入院などで必ずしも全例に施行することが出来る訳ではなく、体力のある術前より化学療法を行うという発想はきわめて自然である。切除可能膵癌に対して術前化学療法（Neoadjuvant chemotherapy: NAC）を行うことで予後を改善するというランダム化比較試験の結果が報告されている²³。この試験結果をみると、NAC 群と手術先行群の局所の R0 切除率（91.1% vs 85.9%）に有意差を認めず、再発患者における局所再発率（27.3% vs 23.1%）では差を認めないものの、肝転移再発率（30.0% vs 47.9%）は優位に低下しており初診時に既にあった不顕性の肝転移病巣が NAC により消失した可能性が示唆される。海外における他剤を用いた術前化学療法のランダム化比較試験では術前治療の優位性が示されていないものも多いが、国内では切除可能膵癌に対する術前 GS 療法が一般的に行われているものと考える。R 膵癌に対してのこのような結果を見れば、さらに進行度の高い BR 膵癌に対して術前化学療法は必須であり、さらに症例によっては放射線治療などを組み合わせた後に切除を行う集学的治療が行われることが一般的である。

UR 膵癌については切除が出来ない以上化学療法や放射線治療などが一般に行われるが、有望な抗癌剤治療の登場に伴い、初診時切除不能と思われた膵癌症例に対して、一定期間の化学療法で病勢コントロールが出来た際に切除（コンバージョン手術）を行う試みが増えてきており、比較的良好な予後が報告されている²⁴。一方でコンバージョン手術をしても一定数の早期再発死亡例が見られることから、どのような症例がコンバージョン手術の適応については今後多数の症例の集積・解析を行い明らかにしていく必要がある。

近年では、手術前に腹腔鏡で腹腔内を観察し²⁵、画像検査では分からなかった微小な肝転移や腹膜播種のないことを確認し、さらに腹腔内に生理食塩水

を注入して回収して腹腔洗浄液細胞診を行うことが増えてきている。腹腔洗浄液細胞診陽性（CY1）の場合には、予後が期待できず切除を回避することが弱く推奨されている^{4, 26}。これまでは CY1 については海外の規約では遠隔転移（M1）とされていたものの、国内の規約では規定されておらず、CY1 症例を切除するか否かについては議論の余地があったが、2023 年に発刊された最新の膵臓癌取扱い規約第 8 版⁷では CY1 は遠隔転移（M1）と定義された。画像上あるいは肉眼的に遠隔転移がなく、局所が切除可能であったとしても、少なくとも化学療法で CY 陰性化が得られるまで手術を回避するという施設が増えているものと推測される。

まとめ

膵臓癌の疫学、診断、治療法などについて述べた。膵臓癌の予後は確実に改善してきているものの、依然として満足できる水準には至っていない。今後、新たな化学療法レジメンに加え、蛋白質や遺伝子を標的とした治療法および知見の創出により、治療成績のさらなる向上を期待してやまない。

引用

1. 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（全国がん登録）
2. 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（厚生労働省人口動態統計）
3. 全国がん罹患モニタリング集計 2009-2011 年生存率報告（国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター，2020） 独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費「地域がん登録精度向上と活用に関する研究」平成 22 年度報告書
4. 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会．膵癌診療ガイドライン．金原出版社；2022
5. Egawa S, Toma H, Ohigashi H, et al. Japan Pancreatic Cancer Registry; 30th year anniversary: Japan Pancreas Society. *Pancreas*. 2012;41(7):985-992
6. Hanada K, Okazaki A, Hirano N, et al.

- Diagnostic strategies for early pancreatic cancer. *J Gastroenterol*. 2015;50(2):147-154
7. 日本膵臓学会. 膵癌取り扱い規約 第8版. 金原出版; 2023
 8. National Comprehensive Cancer Network. Pancreatic Adenocarcinoma (NCCN Guidelines Version 2.2025) 2025. February 3, 2025. Accessed May 31, 2025. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf
 9. Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology*. 2018;18(1):2-11
 10. Burris HA, 3rd, MMJ, AJ, GMR, RML, MMR, CMC, PRK, SAM, TP, NR, DFA, SCD, & VHDD. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *Journal of clinical oncology*. 1997;15(6):2403-2413
 11. Ueno H, Ioka T, Ikeda M, 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. In: *Journal of Clinical Oncology*. Vol 31. American Society of Clinical Oncology; 2013; 1640-1648
 12. Senderowicz AM, JJR, SR, ZP, JR, & PR. *Erlotinib/Gemcitabine for First-Line Treatment of Locally Advanced or Metastatic Adenocarcinoma of the Pancreas*.; 2007
 13. Conroy T, Ychou M, Bouché O, et al. FOLFIRINOX versus *Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer*. Vol 364.; 2011
 14. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(18):1691-1703
 15. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): A global, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2016;387(10018):545-557
 16. Wainberg ZA, Melisi D, Macarulla T, et al. NALIRIFOX versus nab-paclitaxel and gemcitabine in treatment-naive patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (NAPOLI 3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2023;402(10409):1272-1281
 17. Hirano S, Kondo S, Hara T, et al. Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic body cancer: Long-term results. *Ann Surg*. 2007;246(1):46-51
 18. Yoshidome H, Shimizu H, Ohtsuka M, et al. Pancreaticoduodenectomy combined with hepatic artery resection following preoperative hepatic arterial embolization. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014;21(12):850-855
 19. Uesaka K, KH, ST, MT, KY, BE, & TM. Postoperative adjuvant treatment for pancreatic cancer. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 2011;3(112):187-190
 20. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, et al. Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine and Long-term Outcomes Among Patients With Resected Pancreatic Cancer: The CONKO-001 Randomized Trial. *JAMA*. 2013;310(14):1473-1481
 21. Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, et al. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). *The Lancet*.

- 2016;388(10041):248-257
22. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(25):2395-2406
23. Unno M, Motoi F, Matsuyama Y, et al. Neoadjuvant Chemotherapy with Gemcitabine and S-1 versus Upfront Surgery for Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Randomized Phase II/III Prep-02/JSAP05 Trial. *Ann Surg*. Published online 2025
24. Satoi S, Yamaue H, Kato K, et al. Role of adjuvant surgery for patients with initially unresectable pancreatic cancer with a long-term favorable response to non-surgical anti-cancer treatments: Results of a project study for pancreatic surgery by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013;20(6):590-600
25. Takadate T, Morikawa T, Ishida M, et al. Staging laparoscopy is mandatory for the treatment of pancreatic cancer to avoid missing radiologically negative metastases. *Surg Today*. 2021;51(5):686-694
26. Ariake K, Mizuma M, Unno M, et al. Optimal treatment strategy for patients with pancreatic cancer having positive peritoneal cytology: A nationwide multicenter retrospective cohort study supervised by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. Published online January 1, 2024