

CG-23	胆嚢癌を疑う症例に対しては腹腔鏡下胆嚢摘出術ではなく開腹胆嚢摘出術を行うべきか？
推奨	胆嚢癌を疑う症例に対して腹腔鏡下胆嚢摘出術は勧められず、原則的に開腹胆嚢摘出術を行うべきである。
推奨度	C1

<p>ステートメント(文中にて参照した論文に対し、GLGL ver.4 を参考にエビデンスレベルを設定してください。I, II, III, IV, V, VI)</p>	<p>1. 腹腔鏡下胆嚢摘出術で切除可能な範囲</p> <p>腹腔鏡下胆嚢摘出術(LC)は胆嚢結石症に対して第一選択となる術式であるが、胆嚢癌疑診例に対してもその適応を拡大する傾向がある<sup>1)</sup>。しかし、通常の LC では肝床部の切除は ss の層を露出しながら切除することとなり、病変が ss(Hinf1a)に達していれば病変を遺残させることになる。RASs 癌が肝床部にあれば、これも遺残させる可能性がある。たとえ肝実質を露出する全層の胆嚢摘出術でも ss 癌が深部に及んでいれば露出する可能性がある。LC によって切除可能な範囲はかなり限定されており、少なくとも肝床部にある病変には行うべきでない。</p> <p>胆嚢癌に対する腹腔鏡下の根治切除としてリンパ節郭清や胆嚢床を合併切除する術式の報告<sup>2)</sup>(レベル V)もみられるが、安定した手技が確立されているわけではなく、郭清の精度も不明であり、現段階では推奨されない。</p> <p>2. 腹腔鏡下胆嚢摘出術によって切除され得ると考えられる胆嚢癌</p> <p>形態学的特徴から胆嚢癌疑診例を壁肥厚性病変と隆起性病変に分けると、前者は癌の場合 ss 以深の進行癌であるため、LC による切除の対象とはならない。一方、隆起性病変の中で Ip 型の癌で茎の細い(2mm 以下)ものは 33 例中 31 例(94%)が腺腫内癌であったと報告され<sup>3)</sup>、部位が肝床側であっても LC を考慮してもよい(レベル IV)。しかし、Ip 型でも茎の太いものや特に最大径が 20mm 以上の病変は微小な ss 浸潤の可能性があり<sup>4)</sup>(レベル V)、LC の対象からは除外すべきである。Yeh ら<sup>5)</sup>の 123 例の polypoid lesion の検討では腫瘍性病変 28 例中 2 例(2.1%)のみが 10mm 未満であり、悪性病変 7 例全例が 15mm 以上であった。これらのデータの多変量解析から、10mm 以上の polyp が腫瘍性で、15mm 以上の polyp が悪性の可能性が高いとしている(レベル IV)。従って、最大径 10mm 未満の polypoid lesion について LC の適応を考慮してもよいが、10mm 以上の大きさの病変では胆嚢癌疑診例として、特に肝床側に存在する症例に対しては慎重に取り扱う必要がある。</p> <p>3. 術中胆嚢損傷にともなう胆汁漏出や port-site recurrence の問題</p> <p>LC を胆嚢癌に適応する場合、胆嚢損傷にともなう胆汁漏出とその結果としての port site recurrence (PSR)や腹膜再発は重大な問題である。Wakai ら<sup>6)</sup>は 28 例の胆嚢癌に対する LC 例の検討で 25%に胆嚢損傷が起こり、そのうち 43%に PSR または局所再発をきたし、胆嚢損傷例は生存率が有意に</p>
--	--

	<p>低かったと報告している(レベルIV)。また, Ouchiらの調査<sup>7)</sup>でも20%に胆嚢穿孔があり, 穿孔がなかった症例と比較して有意に(<math>p&lt;0.01</math>)予後が不良であったと報告している。この報告では胆嚢穿孔例と非穿孔例の再発率はそれぞれ27%, 14%であり, 再発率は穿孔例で有意に高かった(<math>p=0.015</math>)(レベルIV)。胆汁漏出の結果, 腹膜播種を来して早期死亡した上皮内癌<sup>8)</sup>およびm癌<sup>9)</sup>症例の報告もある(レベルV)。</p> <p>LC後のPSRの発生率は11~16%<sup>6, 10-12)</sup>, 発症までの期間は6~10ヶ月<sup>10-12)</sup>と報告されている。PSR発症例の予後は不良であり, 全例腹膜播種を伴い, 生存期間の中央値が19ヶ月であったとの報告がある<sup>12)</sup>(レベルIV)。PSRの発症率を開腹胆嚢摘出術(OC)施行例の創再発の発生頻度と比較した検討がなされている。それらによると発症率はLC:OCで15%:6.5%<sup>13)</sup>, 11%:4%<sup>14)</sup>であり, 高い頻度でLCに発症すると報告されている(レベルIV)。PSRの発症には術中の胆汁漏出以外に腫瘍の生物学的性質や病期, 手術手技さらには気腹圧や炭酸ガスの生体や腫瘍細胞に対する影響などが関与していると考えられている<sup>10)</sup>。</p> <p>LCの普及と技術の安定化, あるいは新しい手術機器の開発により, 胆嚢結石症に対するLCは安全に施行可能である。しかし, 胆嚢癌をその対象に考えた場合, 切除の対象となり得る早期病変(深達度mpまで)の術前診断能は超音波検査, CT, EUSを駆使しても約37%にすぎないと報告されている<sup>15)</sup>(レベルIV)。さらに術中胆汁漏出の可能性やPSRの発生頻度を考慮すると, 現時点でLCは胆嚢癌疑診例に対しても推奨される手術ではない。</p>
<p><b>参考文献</b> バンクーバースタイルでの統一をお願いします。 例) Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, et al. Standardized reporting of clinical practice guidelines : a proposal from the Conference on Guideline Standardization. Ann Intern Med 2003; 139(6):493-8</p>	<p>1) 日本内視鏡外科学会. 内視鏡外科手術に関するアンケート調査 第7回集計結果報告. 日本内視鏡外科学会雑誌. 2004; 9:475-569.</p> <p>2) 白部多可史, 日比泰造, 今井達郎, 他. リンパ節郭清を伴った腹腔鏡下胆嚢癌根治手術. 日本内視鏡外科学会雑誌. 2003; 8:525-530.</p> <p>3) 若井俊文, 渡辺英伸, 味岡洋一, 他. 早期胆嚢癌の肉眼的及び組織学的特徴. 消化器画像. 2000; 2:11-18.</p> <p>4) 渡辺五朗, 松田正道, 橋本雅司. 胆嚢癌診療の現状と問題点. 消化器画像. 2006; 8:155-161.</p> <p>5) Yeh CN, Jan YY, Chao TC, et al. Laparoscopic cholecystectomy for polypoid lesions of the gallbladder: a clinicopathologic study. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech .2001; 11:176-181.</p> <p>6) Wakai T, Shirai Y, Yokoyama N, et al. Early gallbladder carcinoma does not warrant radical resection. Br J Surg. 2001; 88:675-678.</p> <p>7) Ouchi K, Mikuni J, Kakugawa Y. Organizing Committee, The 30th Annual Congress of the Japanese Society of Biliary Surgery. Laparoscopic cholecystectomy for gallbladder carcinoma: results of a Japanese survey of 498 patients. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2002; 9:256-260.</p> <p>8) Wibbenmeyer LA, Wade TP, Chen RC, et al. Laparoscopic cholecystectomy can disseminate in situ carcinoma of the gallbladder. J</p>

	<p>Am Coll Surg. 1995; 181:504-510.</p> <p>9) Sano T, Ajiki T, Hirata K, et al. A recurrent case of an early gallbladder carcinoma after laparoscopic cholecystectomy. Hepato-Gastroenterol. 2004 ; 51:672-674.</p> <p>10) Paolucci V, Schaeff B, Schneider M, et al. Tumor seeding following laparoscopy: international survey. World J Surg .1999; 23:989-995.</p> <p>11) Lundberg O, Kristoffersson A. Port site metastases from gallbladder cancer after laparoscopic cholecystectomy. Results of a Swedish survey and review of published reports. Eur J Surg .1999; 165:215-222.</p> <p>12) Z'graggen K, Birrer S, Maurer CA, et al. Incidence of port site recurrence after laparoscopic cholecystectomy for preoperatively unsuspected gallbladder carcinoma. Surgery. 1998; 124:831-838.</p> <p>13) Lundberg O, Kristoffersson A. Open versus laparoscopic cholecystectomy for gallbladder carcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Surg .2001; 8:525-529.</p> <p>14) Whalen GF, Bird I, Tanski W. Laparoscopic cholecystectomy does not demonstrably decrease survival of patients with serendipitously treated gallbladder cancer. J Am Coll Surgeons .2001; 192:189-195.</p> <p>15) Kokudo N, Makuuchi M, Natori T, et al. Strategies for surgical treatment of gallbladder carcinoma based on information available before resection. Arch Surg .2003; 138:741-750.</p>
--	---

<b>CQ-24</b>	胆嚢摘出後に ss 以上胆嚢癌が判明した場合に追加切除は必要か？
<b>推奨</b>	二期的に追加切除を考慮すべきである。
<b>推奨度</b>	C1

	<p>最近の画像診断の進歩に伴い、進行胆嚢癌の多くは術前に診断されるが、胆嚢結石症の診断のもと、腹腔鏡下胆嚢摘出術、開腹胆嚢摘出術が行われ、その後の病理組織学的検索で、偶然、胆嚢癌と診断される頻度は約1%と報告されている<sup>1-3)</sup>。摘出胆嚢標本の全割が行われ、病理組織学的検索にて m, mp と診断された症例では、断端が陰性ならば、原則として追加切除は必要としない<sup>4-6)</sup> (レベル IV)。しかしながら、ss に浸潤した pT2 胆嚢癌においては、脈管侵襲、神経周囲浸潤を高率に認め<sup>7-10)</sup>、さらに、リンパ節転移陽性率も 40-50%と高率に認めると報告されている<sup>9-14)</sup>。</p> <p>追加切除に関しては、当然、RCT の報告はないが、後ろ向き研究では、pT2、pT3 症例においては、追加切除がなされた群は、追加切除なしの単純胆嚢のみ群に比較して有意に予後良好であると報告されており、<sup>4,15-19)</sup> (レベル IV)、ss 以上の進行胆嚢癌では、必要に応じた肝切除、リンパ節郭清を伴う根治的二期手術が考慮されるべきと考える。これに関しての症例集積による報告も多数<sup>20-24)</sup> (レベル V)あり、同様な結論を述べている。しかし、当然ながら、胆嚢周囲進展度が高い症例では、二期的手術の際の外科切除率、さらには、切除後の5年生存率は低く、予後は不良とならざるを得ない<sup>4, 9, 14, 25)</sup> (レベル IV)。</p>
<p><b>参考文献</b></p> <p>バンクーバースタイルでの統一をお願いします。</p> <p>例) Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, et al. Standardized reporting of clinical guidelines : a proposal from the Conference on Guideline Standardization. Ann Intern Med 2003; 139(6):493-8</p>	<p>1) Varshney S, Buttrini G, Gupta R. Incidental carcinoma of the gallbladder. Eur J Surg Oncol. 2002 ;28:4-10.</p> <p>2) Yamaguchi K, Chijiwa K, Ichimiya H, et al. Gallbladder carcinoma in the era of laparoscopic cholecystectomy. Arch Surg. 1996;131:981-984.</p> <p>3) Wibbenmeyer LA, Wade TP, Chen RC, et al. Laparoscopic cholecystectomy can disseminate in situ carcinoma of the gallbladder. J Am Coll Surg. 1995 ;181:504-510.</p> <p>4) Shirai Y, Yoshida K, Tsukada K, et al. Inapparent carcinoma of the gallbladder. An appraisal of a radical second operation after simple cholecystectomy. Ann Surg. 1992; 215: 326-331.</p> <p>5) 千々岩一男、大内田次郎、上田純二、他. 胆嚢癌の Surgical decision making. 外科治療. 2003;88:926-931.</p> <p>6) Box JC, Edge SB. Laparoscopic cholecystectomy and unsuspected gallbladder carcinoma. Semin Surg Oncol. 1999 ;16: 327-331.</p> <p>7) Wakai T, Shirai Y, Yokoyama N, et al. Depth of subserosal invasion predicts long-term survival after resection in patients with T2 gallbladder carcinoma. Ann Surg Oncol. 2003; 10: 447-454.</p> <p>8) Suzuki S, Yokoi Y, Kurachi K, et al. Appraisal of surgical treatment for</p>

pT2 gallbladder carcinomas. *World J Surg.* 2004; 28: 160-165.

9) 第34回日本胆道外科研究会アンケート調査報告. 胆嚢癌外科治療の現況. 2005.

10) Shimizu Y, Ohtsuka M, Ito H, et al. Should the extrahepatic bile duct be resected for locally advanced gallbladder cancer? *Surgery.* 2004; 136: 1012-1017.

11) Tsukada K, Hatakeyama K, Kurosaki I, et al. Outcome of radical surgery for carcinoma of the gallbladder according to the TNM stage. *Surgery.* 1996 ;120: 816-821.

12) Shimada H, Endo I, Fujii Y, et al. Appraisal of surgical resection of gallbladder cancer with special reference to lymph node dissection. *Langenbecks Arch Surg.* 2000; 385: 509-514.

13) Chijiwa K, Nakano K, Ueda J, et al. Surgical treatment of patients with T2 gallbladder carcinoma invading the subserosal layer. *J Am Coll Surg.* 2001; 192:600-607.

14) Schauer RJ, Meyer G, Baretton G, et al. Prognostic factors and long-term results after surgery for gallbladder carcinoma: a retrospective study of 127 patients. *Langenbecks Arch Surg.* 2001; 386 :110-117.

15) Ouchi K, Mikuni J, Kakugawa Y. Organizing Committee, The 30th Annual Congress of the Japanese Society of Biliary Surgery. Laparoscopic cholecystectomy for gallbladder carcinoma: results of a Japanese survey of 498 patients. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2002; 9: 256-260.

16) de Aretxabala X, Roa I, Burgos L, Losada H, et al. Gallbladder cancer: an analysis of a series of 139 patients with invasion restricted to the subserosal layer. *J Gastrointest Surg.* 2006 ; 10: 186-192.

17) 内田克之、吉田奎介、塚田一博、他. 術中に診断された胆嚢癌に対する外科治療について. *日消外会誌.* 1992;25:2489-2493.

18) 小熊 信、阿南陽二、皆川国雄. 術後胆嚢癌と判明した症例に対する再手術の意義と問題点. *胆道.* 1991;5:448-454.

19) Matsusaka S, Yamasaki H, Kitayama Y, et al. Occult gallbladder carcinoma diagnosed by a laparoscopic cholecystectomy. *Surg Today.* 2003; 33:740-742.

20) Weiland ST, Mahvi DM, Niederhuber JE, et al. Should suspected early gallbladder cancer be treated laparoscopically? *J Gastrointest Surg.* 2002;6:50-56.

21) 加藤貴史、草野満夫、村上雅彦、他. 胆嚢癌に対する腹腔鏡下胆嚢摘出術. *臨外.* 2003;58:189-194.

22) Mori T, Souda S, Hashimoto J, et al. Unsuspected gallbladder cancer diagnosed by laparoscopic cholecystectomy: a clinicopathological study. *Surg Today.* 1997; 27:710-713.

23) de Aretxabala X, Roa I, Burgos L. Gallbladder cancer, management of

	<p>early tumors. Hepato-Gastroenterol. 1999 ; 46:1547-1551.</p> <p>24) Ohtsuka M, Miyazaki M, Itoh H, et al. Routes of hepatic metastasis of gallbladder carcinoma. Am J Clin Pathol. 1998 ;109:62-68.</p> <p>25) Bartlett DL, Fong Y, Fortner JG, et al. Long-term results after resection for gallbladder cancer. Implications for staging and management. Ann Surg. 1996 ; 224:639-646</p>
--	---

CQ-25	胆嚢癌切除後の予後にどのような因子が関わってくるか？
推奨	胆嚢癌の重要な予後不良因子はリンパ節転移、肝十二指腸間膜浸潤、神経周囲浸潤、根治度(R1, R2)である。
推奨度	C1

<p><b>ステートメント</b></p> <p>Ref. 1, World J Surg 1995, エビデンスレベル IV</p> <p>Ref. 2, Ann Surg 1996, エビデンスレベル IV</p> <p>Ref. 3, Surgery 1996, エビデンスレベル IV</p> <p>Ref. 4, Br J Surg 2002, エビデンスレベル IV</p> <p>Ref. 5, 胆道 2002, エビデンスレベル IV</p> <p>Ref. 6, Arch Surg 2003, エビデンスレベル IV</p> <p>Ref. 7, Cancer 1997, エビデンスレベル IV</p> <p>Ref. 8, Br J Surg 2000, エビデンスレベル IV</p>	<p>進行胆嚢癌(Stage III, IV)切除後の 5 年生存率は Stage III(40-65%), IV(8-25%)であり、Stage I(79-91%), Stage II(64-85%)に比較して明らかに予後不良である<sup>1-3)</sup> (レベル IV)。</p> <p>胆嚢癌切除後の予後規定因子については多くの報告があり、TNM-Stage, リンパ節転移、壁深達度、肝外胆管浸潤、肝床浸潤、肝十二指腸間膜浸潤、神経周囲浸潤、組織型、根治度などが有意な予後因子として報告されている<sup>4-6)</sup> (レベル IV)。</p> <p>TNM-Stage は癌の進展度を示すものであり、より進展した癌の予後が不良であることは当然と言える。TN 因子の中で、進行胆嚢癌切除後の最も重要な予後不良因子となるのはリンパ節転移であり、多変量解析でも独立した予後因子として報告されている<sup>2, 4, 5)</sup> (レベル IV)。欧米の報告では T3, T4 胆嚢癌の長期生存例のほとんどが N0 症例である<sup>2)</sup>のに対して、本邦では N1(肝十二指腸間膜リンパ節転移)症例の予後はリンパ節郭清により改善され、N1 症例の 5 年生存率(53%)は N0(66%)と有意差を認めないことが報告されている<sup>7)</sup> (レベル IV)。N2 (臍頭周囲リンパ節転移)症例の予後については 5 年生存率が 16%に留まり、N1 に比較して予後不良とする報告と<sup>7)</sup>、N1 と N2 には差が無く、N3(大動脈周囲リンパ節)が予後不良とする報告がある<sup>8)</sup> (レベル IV)。いずれにしても、リンパ節転移は胆嚢癌の切除後予後不良因子と言える。</p> <p>リンパ節転移とともに重要な予後規定因子は肝十二指腸間膜浸潤と考えられる。本邦では肝十二指腸間膜浸潤は binf として重要な予後因子であることが報告されてきたが<sup>5)</sup> (レベル IV)、欧米の報告では肝十二指腸間膜浸潤に関する記載はまれである。胆嚢癌の垂直・水平方向への浸潤は壁深達度や肝外胆管浸潤、肝床浸潤として T 因子に含まれるが、肝十二指腸間膜浸潤は、単に肝外胆管浸潤を示すものではなく、肝十二指腸間膜の漿膜下組織への浸潤性の進展を示す所見である。胆嚢癌の組織所見として神経周囲浸潤が予後不良因子として報告されてきたが<sup>7)</sup>、この神経周囲浸潤は肝外胆管浸潤と密接な関連を示し、独立した予後不良因子であることが明らかにされた<sup>4)</sup> (レベル IV)。胆嚢癌は、肝外胆管へ浸潤するとともに、あるいは肝外胆管浸潤を伴わない場合でも、肝十二指腸間膜内の肝動脈や門脈周囲に発達した自律神経を足場として神経周囲浸潤の形で肝十二指腸間膜内の漿膜下組織へ浸潤する(壁外進展)<sup>4)</sup>。このため、進行胆嚢</p>
---	--

	<p>癌の外科切除において、胆管切除断端陰性のみならず肝十二指腸間膜内の神経周囲浸潤を含めた真の切除断端陰性を達成することは必ずしも容易ではない。</p> <p>Stage I から Stage IV を対象とした単変量解析では胆嚢癌の組織学的分化度も有意な予後因子として報告されている<sup>4, 6)</sup> (レベル IV)。しかし、Stage I を除いた検討では、分化度は必ずしも有意な因子ではない<sup>2, 5)</sup>。T1 はそのほとんどが乳頭癌あるいは高分化腺癌でリンパ節転移を伴わず、予後良好であるのに対して、T3-4 では、高分化腺癌といえども高頻度にリンパ節転移を伴い<sup>7)</sup>、予後不良となるためと考えられる。</p> <p>根治度が外科切除後の予後規定因子となることは他の悪性疾患と同様である<sup>2, 5)</sup> (レベル IV)。胆嚢癌はリンパ節転移するとともに肝床浸潤、肝十二指腸間膜浸潤、十二指腸、横行結腸浸潤など周辺臓器に多様な進展様式を示すことから、症例ごとにその進展様式に応じた切除術式を選択し、R0を目指すことが極めて重要と考えられる<sup>9)</sup> (レベル IV)。明らかに予後不良と考えられるリンパ節転移(N2)や肝十二指腸間膜浸潤を伴う進行胆嚢癌に対しても、肝切除+膵頭十二指腸切除(拡大リンパ節郭清)による積極的外科切除でR0を目指すことで、長期生存が得られる可能性も報告されている<sup>10)</sup>。R1, R2 に終わった症例では長期生存は期待できない<sup>10)</sup> (レベル IV)。一方、進行胆嚢癌に対する積極的外科切除後の再発形式を見ると、R1 およびR2 に終わった症例では局所再発や肝転移が多いのに対して、R0 症例では大動脈周囲リンパ節転移、肺転移、腹膜播種、肝転移等により半数以上が再発している<sup>10)</sup>。したがって、進行胆嚢癌症例の多くが外科切除時にすでに潜在的な遠隔転移を起こしており、積極的外科切除により局所のコントロールが出来たとしても、術後に遠隔転移が顕在化する可能性が高いと考えられる。Stage IV 症例では手術時に腹膜播種等により切除不能と診断される場合が少なくない<sup>2)</sup>。このことは、Stage IV の切除症例は高度に選択された症例であると同時に、潜在的な遠隔転移の危険性を多分にはらんでいることを示唆している。したがって、進行胆嚢癌では潜在的な遠隔転移が真の予後規定因子と考えられ、その把握と術後再発予防が今後の課題と言うことも出来る。</p>
<p>Ref. 9, Br J Surg 1996, エビデンスレベル IV</p> <p>Ref. 10, Cancer 1997, エビデンスレベル IV</p> <p><b>参考文献</b> バンクーバースタイルでの統一をお願いします。 例) Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, et al. Standardized</p>	<p>1) Onoyama H, Yamamoto M, Tseng A, et al. Extended cholecystectomy for carcinoma of the gallbladder. World J Surg. 1995;19:758-763.</p> <p>2) Bartlett DL, Fong Y, Fortner JG, et al. Long-term results after resection for gallbladder cancer. Implications for staging and management. Ann Surg. 1996;224:639-646.</p> <p>3) Tsukada K, Hatakeyama K, Kurosaki I, et al. Outcome of radical surgery for carcinoma of the gallbladder according to the TNM stage. Surgery. 1996;120:816-821.</p>



<p>reporting of clinical practice guidelines : a proposal from the Conference on Guideline Standardization. Ann Intern Med 2003; 139(6):493-8</p>	<p>4) Yamaguchi R, Nagino M, Oda K, et al. Perineural invasion has a negative impact on survival of patients with gallbladder carcinoma. Br J Surg. 2002;89:1130-1136.</p> <p>5) 太田 仁、別府 倫兄、二川 俊二. 胆嚢癌の切除後予後に及ぼす臨床病理学的因子に関する検討. 胆道.2002;16:100-107.</p> <p>6) Kokudo N, Makuuchi M, Natori T, et al. Strategies for surgical treatment of gallbladder carcinoma based on information available before resection. Arch Surg. 2003;138:741-750.</p> <p>7) Tsukada K, Kurosaki I, Uchida K, et al. Lymph node spread from carcinoma of the gallbladder. Cancer. 1997;80:661-667.</p> <p>8) Kondo S, Nimura Y, Hayakawa N, et al. Regional and para-aortic lymphadenectomy in radical surgery for advanced gallbladder carcinoma. Br J Surg. 2000;87:418-422.</p> <p>9) Miyazaki M, Itoh H, Ambiru S, et al. Radical surgery for advanced gallbladder carcinoma. Br J Surg. 1996;83:478-481.</p> <p>10) Shirai Y, Ohtani T, Tsukada K, et al. Combined pancreaticoduodenectomy and hepatectomy for patients with locally advanced gallbladder carcinoma: long term results. Cancer. 1997;80:1904-1909.</p>
---	--

<b>CQ-26</b>	どのような十二指腸乳頭部癌に対しての縮小手術は推奨されるか？
<b>推奨</b>	十二指腸乳頭部癌に対する縮小手術は腺腫内癌に対して適応となる。
<b>推奨度</b>	C1

<p><b>ステートメント</b>（文中にて参照した論文に対し、GLGL ver.4 を参考にエビデンスレベルを設定してください。I, II, III, IV, V, VI）</p>	<p>乳頭部癌に対する標準術式は依然として（幽門輪温存）膵頭十二指腸切除術であり、手術手技、周術期管理の向上に伴って、良好な手術成績が得られるようになってきている。しかし乳頭部癌の病理組織学的検討から、Oddi筋を越えない乳頭部癌ではリンパ節転移率はきわめて低いことが明らかとなった<sup>1-4)</sup>（レベル IV）。このため近年、乳頭部癌に対する根治手術として様々な縮小手術の報告がなされている。しかし縮小手術と標準手術で RCT を行った報告は認められない。症例集積研究としては Knox ら<sup>5)</sup>（レベル IV）は乳頭部切除を行い生存率はむしろ膵頭十二指腸切除術より良好であったと報告しており、Goldberg ら<sup>6)</sup>、Sharp ら<sup>7)</sup>（レベル IV）は安全かつ膵頭十二指腸切除術と遜色のない成績の術式と述べている。しかし、膵頭十二指腸切除術に比し再発率が高いとの報告もみられ、Gene D.Brown ら<sup>8)</sup>（レベル IV）は 26 例に局所切除を施行し、癌と診断された 8 例中 6 例に再発したと報告している。本邦でも高崎ら<sup>9)</sup>、竜ら<sup>10)</sup>（レベル IV）は乳頭部癌に対する、乳頭部を含めた十二指腸部分切除を行い、再発なく良好な成績を修めたと報告しているが、木下ら<sup>11,12)</sup>（レベル IV）は乳頭部切除を 6 例に施行し、遺残を 4 例に認め、3 例が原病死だったと報告している。報告例を詳細に検討すると、根治をめざした切除と背景因子により姑息切除が混同されており判断が困難になっている。</p> <p>縮小手術の適応に関しては、Klein ら<sup>13)</sup>（レベル IV）は腺腫または T1N0 の腫瘍を局所切除の適応としており、Daniel ら<sup>14)</sup>（レベル IV）は現段階では Adenoma with high-grade dysplasia, 2cm 以下の villous または tubulovillous adenoma, tubular adenoma を適応としている。Beger ら<sup>15)</sup>（レベル IV）は術前 papilla adenoma と診断され、切除した症例の 26% は癌であったと報告しており、適応としては pTis, pT1, N0, M0, G1 or G2 の症例で、局所のリンパ節の郭清が必要と述べている。</p> <p>進展度診断の modality には EUS、IDUS が有用と報告されているが、EUS は膵浸潤、十二指腸浸潤に関しての診断能は高いが、Oddi 筋の描出は困難であり、また IDUS では Oddi 筋の描出は可能であるが、癌の Oddi 筋浸潤の有無に関する正診率は現段階では十分とは言えない<sup>16-18)</sup>（レベル IV）。このため、Oddi 筋浸潤の有無を含めた正確な術前診断は困難であると言わざるを得ない。現時点では術前に癌と診断された乳頭部腫瘍に対する縮小手術のコンセンサスは得られていない。今後、乳頭部癌に対する縮小手術を広めるには、診断精度の向上と、それに基づいた RCT が必要であるが、現段階では浸潤の可能性の低い腺腫あるいは腺腫内癌が適応であ</p>
---	---

	る。
<p><b>参考文献</b></p> <p>バンクーバースタイルでの統一をお願いします。</p> <p>例) Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, et al. Standardized reporting of clinical practice guidelines : a proposal from the Conference on Guideline Standardization. Ann Intern Med 2003; 139(6):493-8</p>	<p>1) 羽生富士夫、新井田達雄、今泉俊秀. 十二指腸乳頭部癌の外科治療と問題点 胆と膵. 1995; 16 :1041-1045.</p> <p>2) 新井田達雄. 十二指腸乳頭部癌の臨床病理学的研究—予後規定因子と再発様式について—. 日消外会誌. 1989; 22: 2009-2017.</p> <p>3) 中尾昭公、原田明生、野浪敏明、他. 十二指腸乳頭部癌の外科治療成績と問題点. 日外会誌. 1992; 93: 805-810.</p> <p>4) 伊藤 豊、高野靖悟、河野 悟、他. 十二指腸乳頭部癌の臨床病理学的検討. 日大医誌. 1996; 55:311-315.</p> <p>5) Knox RA, Kibgston RD .Carcinoma of the ampulla of Vater. Br J Surg. 1986 ; 72 : 72-73.</p> <p>6) Goldberg M , Zamir O , Hadary A , et al. Wide local excision as an alternative treatment for periampullary carcinoma. Am J Gastroenterol. 1987 ; 82 : 1168-1171.</p> <p>7) Sharp KW, Barandes JL . Local resection of tumor of the ampulla of Vater. Am Surgeon .1990 ; 56 : 214-217.</p> <p>8) Gene D , Brown, M. D. Theodore N.et al. The Management of Tumors of the Ampulla of Vater by Local Resection. Ann of surg. 1996 ; 224 : 621-627.</p> <p>9) 高崎 健、太田岳洋、十二指腸乳頭部癌に対する十二指腸下行脚部分切除. 手術. 2003 ; 57:63-67.</p> <p>10) 竜 崇正、趙 明浩、小西 大、他. 十二指腸乳頭部腫瘍に対する膵温存十二指腸分節切除. 胆と膵. 2003; 24: 39-41.</p> <p>11) 木下壽文、青柳成明、福田秀一. 早期十二指腸乳頭部癌(乳頭部癌)の治療方針. 日本外科連合学会誌. 26:1130-1134.</p> <p>12) 木下壽文、原 雅雄、児玉孝仁、他. 経十二指腸的乳頭切除. 胆と膵. 2003; 24: 27-31.</p> <p>13) P. Klein, B. Reingruber, S. Kastl, et al. Is local excision of pT1-ampullary carcinomas justified? . Eur J Surg Oncol. 1996 ; 22 : 366-371.</p> <p>14) Paramythiotis D, Kleeff J, Wirtz M, et al . Still any transduodenal local excision in tumors of the papilla of Vater? J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2004 ; 11: 239- 244.</p> <p>15) Beger HG, Treitschke F, Gansauge F, et al. Tumor of the Ampulla of Vater. Arch Surg. 1999 ; 34:526-532.</p> <p>16) 高橋邦幸、真口宏介、湯沼朗生、他. EUS/IDUS による乳頭部癌の進展度診断. 胆と膵. 2004; 25 :475-479.</p> <p>17) 大久保裕直、須山正文、窪川良廣、他. 十二指腸乳頭部癌の診断—画像診断の対比と評価—. 胆と膵. 2003; 24: 3-8.</p>

	18) 伊藤 啓、藤田直孝、野田 裕、他.超音波内視鏡による乳頭部癌の進達度診断. 胆と膵.2003; 24: 9-13.
--	---

<b>CQ-27</b>	乳頭部癌切除後の予後にどのような因子が関わってくるか？
<b>推奨</b>	リンパ節転移の有無、膵浸潤の有無、神経浸潤の有無が予後と関連する。
<b>推奨度</b>	なし

<p><b>ステートメント</b>（文中にて参照した論文に対し、GLGL ver.4 を参考にエビデンスレベルを設定してください。I, II, III, IV, V, VI）</p>	<p>乳頭部癌は胆道癌のなかでも比較的予後良好であるが、消化管に比べるとその予後は不良である。遠隔転移のない症例では治癒切除をめざすことが最も重要であり、乳頭部癌の多くが根治切除可能である。</p> <p>胆道癌ではリンパ節転移と神経浸潤は重要な進展様式である<sup>1)</sup>が、とくに、乳頭部癌ではリンパ節転移の有無が予後に大きく影響するとの報告が多い<sup>2-6)</sup>（レベル IV）。転移程度と予後とは相関がみられていない。また、脈管浸潤が高度な症例は予後不良とされる<sup>7)</sup>（レベル IV）。胆管癌に比べるとその頻度は低いが神経浸潤も重要な予後因子とする報告もある<sup>8)</sup>（レベル IV）。</p> <p>膵浸潤も重要な進展様式であり、膵浸潤陽性例では陰性例に比べ予後不良である<sup>8)</sup>（レベル IV）。また、肉眼的形態も重要な予後因子とする報告もある<sup>3)</sup>（レベル IV）が、これらの因子はリンパ節転移と強く関連している。</p> <p>以上、乳頭部癌においても進展様式を詳細に調べることにより、再発の危険性の高い症例を絞り込むことが可能であり、再発危険率の高い症例では術後の経過観察を厳重にする必要がある。</p>
<p><b>参考文献</b></p>	<p>1) Kayahara M, Nagakawa T, Ueno K, et al. Surgical strategy for carcinoma of the pancreas head area based on clinicopathologic analysis of nodal involvement and plexus invasion. <i>Surgery</i>. 1995;117:616-623.</p> <p>2) Shirai Y, Ohtani T, Tsukada K, et al. Patterns of lymphatic spread of carcinoma of the ampulla of Vater. <i>Br J Surg</i>. 1997; 84:1012-1016.</p> <p>3) Kayahara M, Nagakawa T, Ohta T, et al. Surgical strategy for carcinoma of the papilla of Vater based on the lymphatic flow and mode of recurrence. <i>Surgery</i>. 1997; 121:611-617.</p> <p>4) Nagakawa T, Kayahara M, Ideda S, et al. Biliary Tract Cancer Treatment: results from the Biliary Tract Cancer Statistics Registry in Japan. <i>J Hep Bil Pancr Surg</i>. 2002; 9:569-575.</p> <p>5) Mizuno T, Ishizaki Y, Ogura K, et al. Clinical significance of immunohistochemically detectable lymph node metastasis in adenocarcinoma of the ampulla of Vater. <i>Br J Surg</i>. 2006;93:221-225.</p> <p>6) Beger HG, Treitschke F, Gansauge F, et al. Tumor of the ampulla of Vater: experience with local or radical resection in 171 consecutively treated patients. <i>Arch Surg</i>. 1999;134:526-532.</p> <p>7) 木下壽文, 原雅雄, 児玉孝仁他. Vater 乳頭部癌の進展様式と予後.</p>

	<p>消化器外科. 2002; 25:1797-1804.</p> <p>8) Chan C, Herrera MF, de la Garza, L. Quintanilla-Martinez L, Varqasa-Vorackova F, Richaud-Patin Y, Llorente L, Uscañqa L, Robles-Diaz G, Leon E, Campuzano M Clinical behavior and prognostic factors of periampullary adenocarcinoma. Ann Surg.1995;222:632-637.</p>
--	--

## 化学療法

### はじめに

胆道癌における化学療法は、切除不能の進行癌や切除後の再発例に適応されているが、多数例による無作為化比較試験(RCT)はほとんど行われておらず、胆道癌における標準的な化学療法は確立しているとはいえない。胆道癌に対する化学療法の治療成績が数多く報告されているが、多くは臨床第Ⅱ相試験相当の小規模な前向き試験か後ろ向き研究であり、高いエビデンスといえるものは少ない。

胆道癌には胆道癌取扱い規約において、胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌が含まれるが、臨床試験や論文によっては肝内胆管癌も含めた治療成績が報告されている。それぞれの治療方針や予後が異なることから、本来疾患ごとに臨床試験を行い、治療成績を評価することが望ましい。しかし、それぞれの疾患ごとに臨床試験を行うことは胆道癌については効率が悪く実現性も低いことから、化学療法の臨床試験は胆道癌全体を対象に実施されている。それぞれの癌種で化学療法の感受性も予後も異なり、化学療法の治療成績を判断する際には、背景因子を十分把握しながら検討する必要がある。

今回のガイドラインでは、切除不能胆道癌に対する化学療法と術後補助化学療法についてこれまでの臨床試験や後ろ向き研究などの結果に基づいて言及した。2006年7月の時点で胆道癌に保険適応が承認されている抗癌剤は、以下の通りである。本ガイドラインで言及された多くの薬剤はわが国では保険適応がないものが多く、今後の臨床試験によるエビデンスの集積が必要である。なお、胆道癌に対する化学療法では、ほとんど治癒が望めないこと、画像診断では癌の確実な診断が困難な症例があること、胆道癌特有の合併症や副作用も少なくないことから、臨床試験はもちろん、実際の臨床において化学療法を行う場合にも切除不能の診断は慎重に行われる必要があり、また原則として細胞診または組織診など病理診断による確認を行った上、治療を行うことが望ましい。今回の胆道癌に対する化学療法は最も頻度の多い腺癌を対象に記載しており、その他特殊な病理組織型に対する治療選択については文献などを参考に考慮されるべきと考えられる。

---

代謝拮抗剤	テガフル・ウラシル配合剤 (UFT)、シタラビン*、塩酸ゲムシタピン
抗生物質	塩酸ドキシソルビシン
*他剤との併用	

---

<b>CQ-28</b>	切除不能胆道癌に化学療法は有効か？
<b>推奨</b>	全身状態の良好な患者には化学療法を行うことが勧められる。
<b>推奨度</b>	C1

<p><b>ステートメント</b>(文中にて参照した論文に対し、GLGL ver.4 を参考にエビデンスレベルを設定してください。I, II, III, IV, V, VI)</p>	<p>胆道癌における化学療法が生存期間の延長に有用かどうかは、無治療(支持療法)との比較による検証が必要である。これまで、小規模な RCT が 2 本報告されている<sup>1,2)</sup> (レベル II)。</p> <p>切除不能膵癌と胆道癌患者において化学療法と支持療法の RCT が行われた<sup>1)</sup>。化学療法として、5-FU+leucovorin あるいは 5-FU+leucovorin+etoposide が用いられている。支持療法群(生存期間中央値 MST2.5 ヶ月)に比べ化学療法群(MST6.0 ヶ月)で有意に生存期間の延長が認められた(レベル II)。胆道癌症例に限ると 37 例と症例数が少なく、両者に有意差は認められていない(化学療法群 MST6.5 ヶ月、支持療法群 2.5 ヶ月、P=0.1)。この論文では QOL の改善についても検討しており、化学療法群での QOL 改善率 36%(膵癌 38%、胆道癌 33%)、支持療法群での改善率 10%(膵癌 13%、胆道癌 5%)と化学療法群で有意に QOL の改善が認められている(p&lt;0.01)。</p> <p>わが国において、切除不能の膵癌、胆嚢癌、胆管癌患者に対し 5-FU+doxorubicin+mitomycin C (FAM)化学療法とバイパス術などの姑息手術とのランダム化比較試験が行われた。いずれの群でも化学療法群での有意な予後の改善は認められなかったが、胆嚢癌症例では化学療法群で良好であった<sup>2)</sup> (レベル II)。</p> <p>胆嚢癌患者での後ろ向き解析において、化学療法と支持療法の比較が行われている。この報告では、全身状態が不良な例(PS 2)に比べ良好な例(PS 0 または 1)で、化学療法の予後改善への寄与がみられるとされている<sup>3)</sup> (レベル IV)。</p> <p>切除不能胆道癌に化学療法は有効かどうかについては、支持療法に比べ化学療法で優れているというレベルの高いエビデンスはない。しかし、QOL の改善と生存期間の延長について一定のエビデンスがみられることから、化学療法の有効性に対する推奨度は C1 とする。</p> <p>胆道癌に対する化学療法では、現在のところ、奏効例は認めるものの根治例はなく、切除不能の局所進行や遠隔転移を有する例、あるいは切除後の再発例に限られる。全身状態の低下例(PS2,3)や減黄不良例などでは化学療法の利益は少なく、適応は慎重に考慮すべきである。このような化学療法の有効性が期待されない患者では、疼痛コントロール、閉塞性黄疸に対する胆管内ステントの留置など QOL の維持を目指した症状緩和治療を行うべきと考えられる。</p>
<p><b>参考文献</b> バンクーバースタイルでの統一をお願いします。 例) Shiffman RN,</p>	<p>1) Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. Ann Oncol. 1996; 7:593-600.</p> <p>2) Takada T, Nimura Y, Katoh H, et al. Prospective randomized trial of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C for non-resectable pancreatic and</p>



<p>Shekelle P, Overhage JM, et al. Standardized reporting of clinical practice guidelines : a proposal from the Conference on Guideline Standardization. Ann Intern Med 2003; 139(6):493-8</p>	<p>biliary carcinoma: multicenter randomized trial. Hepato-Gastroenterol .1998;45:2020-2026.</p> <p>3) Ishii H, Furuse J, Yonemoto N,et al. Chemotherapy in the treatment of advanced gallbladder cancer. Oncology. 2004;66:138-142.</p>
--	--

CQ-29	有効な化学療法は何か？
推奨	切除不能進行胆道癌に対する化学療法では、現状では塩酸ゲムシタビンが推奨されるが、十分な科学的根拠に基づいたものではない。
推奨度	C1

<p>ステートメント(文中にて参照した論文に対し、GLGL ver.4 を参考にエビデンスレベルを設定してください。I, II, III, IV, V, VI)</p>	<p>単剤(表 1)による治療として、5-FU を始めとするフッカピリミジン系薬剤が単独あるいは biochemical modulation として interferon、leucovorin、hydroxyurea などが併用されて用いられている<sup>1, 5, 8, 9, 11, 16, 18, 28, 30, 34, 41, 45)</sup>。これらの modulator の併用では 30% 以上の奏効率が報告されているが、生存期間の中央値は 7 ヶ月から 12 ヶ月と差がある(レベル III)。さらにわが国ではこれらの modulator はいずれも胆道癌の化学療法剤として保険適応の承認がされていない。わが国で胆道癌に保険適応が承認されている UFT は、leucovorin との併用で奏効例はなく<sup>16,30)</sup>、UFT 単独でも奏効率 5% と低いことから<sup>45)</sup>、胆道癌に対して UFT 単独では用いるべきではない(レベル III)。</p> <p>1999 年以降 gemcitabine(GEM)を用いた臨床試験が多く行われている。投与法は異なるものの比較的良好な成績が報告されている<sup>17, 19, 21, 29, 33, 37, 52)</sup>。わが国でも GEM 単独による臨床第 II 相試験が治験として行われた<sup>52)</sup>。1000 mg/m<sup>2</sup>/30 分、3 週連続投与後 1 週休薬、4 週間 1 コースの標準用法用量投与により、奏効率 17.5% (95% C.I.: 7.3-32.8%)、MST7.6 ヶ月と海外での報告とほぼ同等であった。毒性としては白血球減少など骨髄抑制、悪心・食欲不振などが主に認められたが、高い忍容性が認められている。この結果、2006 年 6 月、胆道癌に保険適応が承認された(レベル III)。</p> <p>その他、mitomycin C、cisplatin、タキサン系薬剤、CPT-11 による報告がみられるが<sup>3,6,10,15,23,25)</sup>、奏効率 0-10%と満足いく結果は得られていない(レベル III)。</p> <p>胆道癌では単剤による化学療法の治療効果に限界がみられるため、これまで多くの多剤併用治療が試みられてきた(表 2)。単剤に比べ一般に奏効率は高く、生存期間も長い傾向がみられる。5-FU、アントラサイクリン系薬剤、プラチナ系薬剤が組み合わされたレジメンが多いが、いずれも標準治療として確立したものはない。最近では GEM を中心としたレジメンが試みられ、GEM+cisplatin では奏効率 21-48%、生存期間中央値 4.6-11.0 ヶ月<sup>38, 43, 53, 54)</sup>と良好な成績が報告されている(レベル III)。現在、英国を中心としたグループで GEM 単独と GEM+CDDP 併用の大規模比較試験が行われ、注目されている。最近、分子生物学的特徴を標的にした治療薬、いわゆる分子標的薬(molecular targeting therapy)が開発されてきている。胆道癌においても EGF 受容体の発現が増強しているとの報告から、EGF 受容体阻害剤である erlotinib を用いた第 II 相試験が行われている<sup>55)</sup>。単独では満足できる治療成績ではないが、今後併用療法が期待されている(レベル III)。</p> <p>胆道癌では部位により治療成績が大きく異なる。臨床試験では患者背景、特に胆嚢癌、胆管癌、乳頭部癌の割合が生存期間などの治療成績に大きく影響する<sup>45, 46, 48)</sup>。GEM+capecitabine による第 II 相試験において、胆嚢癌患者の生存期間中央</p>
--	--

	<p>値が 6.6 ヶ月に対し、胆管癌では 19 ヶ月と有意差を認め、生物学的違いがあると推測されている<sup>48)</sup>。海外の臨床試験では胆道癌に胆嚢癌、肝内胆管癌、肝外胆管癌が含まれる。一方、わが国では肝内胆管癌が取り扱い規約上原発性肝癌に含まれているため、胆道癌の臨床試験では肝内胆管癌は除かれていることが多い。また論文によって乳頭部癌が含まれていたり、除かれたりしている。本来、胆道癌化学療法の臨床試験や治療成績の評価は、疾患ごとに行うのが理想であるが、それぞれの患者数は少なく、疾患ごとの解析は困難である。したがって、化学療法の治療成績の適切な評価は、RCT が必要である。</p> <p>胆道癌では化学療法の RCT はこれまであまり行われていない。検索しえた範囲で報告されている RCT について表 3 にまとめた。わが国では Takada らにより、FAM と 5-FU 単剤、あるいは FAM とバイパス術などの姑息手術とが比較されている<sup>14)</sup>。これらのランダム化比較試験ではいずれも有意差は認められておらず、標準的治療法は確立していない(レベル II)。</p> <p>以上、胆道癌に対する化学療法の臨床試験の結果をまとめた。胆道癌の化学療法は、わが国で行われたものを含めた多くの第 II 相試験の結果から、わが国で保険適応承認のある GEM 単独療法が推奨される(レベル III)。今後 GEM 単独療法を中心とした比較試験を行い、エビデンスに基づくより有効な治療法を確立する必要がある。</p>
<p><b>参考文献</b> バンクーバースタイルでの統一をお願いします。 例) Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, et al. Standardized reporting of clinical practice guidelines : a proposal from the Conference on Guideline Standardization. Ann Intern Med 2003; 139(6):493-8</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Falkson G, MacIntyre JM, Moertel CG. Eastern Cooperative Oncology Group experience with chemotherapy for inoperable gallbladder and bile duct cancer. Cancer. 1984; 54:965-969.</li> <li>2) Harvey JH, Smith FP, Schein PS. 5-Fluorouracil, mitomycin, and doxorubicin (FAM) in carcinoma of the biliary tract. J Clin Oncol.1984; 2:1245-1248.</li> <li>3) Taal BG, Audisio RA, Bleiberg H, et al. Phase II trial of mitomycin C (MMC) in advanced gallbladder and biliary tree carcinoma. An EORTC Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group Study. Ann Oncol. 1993; 4:607-609.</li> <li>4) Kajanti M, Pyrhonen S. Epirubicin-sequential methotrexate-5-fluorouracil-leucovorin treatment in advanced cancer of the extrahepatic biliary system. A phase II study. Am J Clin Oncol.1994; 17:223-226.</li> <li>5) Takada T, Kato H, Matsushiro T, et al. Comparison of 5-fluorouracil, doxorubicin and mitomycin C with 5-fluorouracil alone in the treatment of pancreatic-biliary carcinomas. Oncol. 1994; 51:396-400.</li> <li>6) Okada S, Ishii H, Nose H, et al. A phase II study of cisplatin in patients with biliary tract carcinoma. Oncology .1994; 51:515-517.</li> <li>7) Ellis PA, Norman A, Hill A, et al. Epirubicin, cisplatin and infusional 5-fluorouracil (5-FU) (ECF) in hepatobiliary tumours. Eur J Cancer. 1995; 31:1594-1598.</li> <li>8) Gebbia V, Majello E, Testa A, et al. Treatment of advanced adenocarcinomas of the exocrine pancreas and the gallbladder with 5-fluorouracil, high dose levofolinic acid and oral hydroxyurea on a weekly schedule. Results of a</li> </ol>

- multicenter study of the Southern Italy Oncology Group (G.O.I.M.).  
Cancer. 1996; 78:1300-1307.
- 9) Patt YZ, Jones DV Jr, Hoque A, et al. Phase II trial of intravenous fluorouracil and subcutaneous interferon alfa-2b for biliary tract cancer.  
J Clin Oncol . 1996; 14:2311-2315.
- 10) Jones DV Jr, Lozano R, Hoque A, et al. Phase II study of paclitaxel therapy for unresectable biliary tree carcinomas. J Clin Oncol .1996; 14:2306-2310.
- 11) Chen JS, Jan YY, Lin YC, et al. Weekly 24 h infusion of high-dose 5-fluorouracil and leucovorin in patients with biliary tract carcinomas.  
Anti-cancer Drug .1998; 9:393-397.
- 12) Ducreux M, Rougier P, Fandi A, et al. Effective treatment of advanced biliary tract carcinoma using 5-fluorouracil continuous infusion with cisplatin.  
Ann Oncol .1998; 9:653-656.
- 13) Sanz-Altamira PM, Ferrante K, Jenkins RL, et al. A phase II trial of 5-fluorouracil, leucovorin, and carboplatin in patients with unresectable biliary tree carcinoma. Cancer .1998; 82:2321-2325.
- 14) Takada T, Nimura Y, Katoh H, et al. Prospective randomized trial of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C for non-resectable pancreatic and biliary carcinoma: multicenter randomized trial.  
Hepato-Gastroenterol. 1998; 45:2020-2026.
- 15) Pazdur R, Royce ME, Rodriguez GI, et al. Phase II trial of docetaxel for cholangiocarcinoma. Am J Clin Oncol .1999; 22:78-81.
- 16) Mani S, Sciortino D, Samuels B, et al. Phase II trial of uracil/tegafur (UFT) plus leucovorin in patients with advanced biliary carcinoma.  
Invest New Drug. 1999; 17:97-101
- 17) Raderer M, Hejna MH, Valencak JB, et al. Two consecutive phase II studies of 5-fluorouracil/leucovorin/mitomycin C and of gemcitabine in patients with advanced biliary cancer. Oncology .1999; 56:177-180.
- 18) Choi CW, Choi IK, Seo JH, et al. Effects of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of pancreatic-biliary tract adenocarcinomas.  
Am J Clin Oncol .2000; 23:425-458.
- 19) Penz M, Kornek GV, Raderer M, et al. Phase II trial of two-weekly gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer.  
Ann Oncol .2001; 12:183-186.
- 20) Chen JS, Lin YC, Jan YY, et al. Mitomycin C with weekly 24-h infusion of high-dose 5-fluorouracil and leucovorin in patients with biliary tract and periampullar carcinomas. Anti-cancer Drug.2001; 12:339-343.
- 21) Gallardo JO, Rubio B, Fodor M, et al. A phase II study of gemcitabine in gallbladder carcinoma. Ann Oncol. 2001; 12:1403-1406.
- 22) Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, et al. Phase II trial of cisplatin, interferon alpha-2b, doxorubicin, and 5-fluorouracil for biliary tract cancer.