

<p>reporting of clinical practice guidelines : a proposal from the Conference on Guideline Standardization. <i>Ann Intern Med</i> 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. <i>Br J Surg.</i> 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. <i>胆道</i> 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. <i>Arch Surg.</i> 2003;138:741-750.</p> <p>7) Tsukada K, Kurosaki I, Uchida K, et al. Lymph node spread from carcinoma of the gallbladder. <i>Cancer.</i> 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. <i>Br J Surg.</i> 2000;87:418-422.</p> <p>9) Miyazaki M, Itoh H, Ambiru S, et al. Radical surgery for advanced gallbladder carcinoma. <i>Br J Surg.</i> 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. <i>Cancer.</i> 1997;80:1904-1909.</p>
--	---

CQ-26	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？
推奨	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。
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>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¹⁻⁴⁾(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⁵⁾(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⁶⁾、Sharpら⁷⁾(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⁸⁾(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⁹⁾、竜ら¹⁰⁾(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^{11,12)}(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¹³⁾(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¹⁴⁾(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¹⁵⁾(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、十二指腸浸潤に関する診断能は高いが、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¹⁶⁻¹⁸⁾(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>参考文献</p> <p>バンクーバースタイルでの統一をお願いいたします。</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.
--	---

CQ-27	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？
推奨	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相関する。
推奨度	なし

<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>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¹⁾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²⁻⁶⁾(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⁷⁾(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⁸⁾(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⁸⁾(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³⁾(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>参考文献</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) Begert 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, Vargasa-Vorackova F, Richaud-Patin Y, Llorente L, Uscaña 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)、シタラピン*、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	

CQ-28	切除不能胆道癌に化学療法は有効か？
推奨	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。
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>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^{1,2)}（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¹⁾。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（$p<0.01$）。</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²⁾（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³⁾（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>参考文献 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. <i>Ann Oncol.</i> 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^{1, 5, 8, 9, 11, 16, 18, 28, 30, 34, 41, 45)}。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^{16,30)}、UFT 単独でも奏効率 5% と低いことから⁴⁵⁾、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^{17, 19, 21, 29, 33, 37, 52)}。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⁵²⁾。1000 mg/m²/30 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%)、MST 7.6 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^{3, 6, 10, 15, 23, 25)}、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^{38, 43, 53, 54)}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⁵⁵⁾。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^{45, 46, 48)}。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⁴⁸⁾。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¹⁴⁾。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>参考文献 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"> 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. 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. 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. 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. 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. 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. 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. 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

- 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.

	<p>Clin Cancer Res. 2001; 7:3375-3380.</p> <p>23) Papakostas P, Kouroussis C, Androulakis N, et al. First-line chemotherapy with docetaxel for unresectable or metastatic carcinoma of the biliary tract. A multicentre phase II study. Eur J Cancer. 2001; 37:1833-1838.</p> <p>24) Taieb J, Mitry E, Boige V, et al. Optimization of 5-fluorouracil (5-FU)/cisplatin combination chemotherapy with a new schedule of leucovorin, 5-FU and cisplatin (LV5FU2-P regimen) in patients with biliary tract carcinoma. Ann Oncol. 2002; 13:1192-1196.</p> <p>25) Alberts SR, Fishkin PA, Burgart LJ, et al; North Central Cancer Treatment Group. CPT-11 for bile-duct and gallbladder carcinoma: a phase II North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) study. Int J Gastrointest Cancer. 2002; 32:107-114.</p> <p>26) Kuhn R, Hribaschek A, Eichelmann K, et al. Outpatient therapy with gemcitabine and docetaxel for gallbladder, biliary, and cholangio-carcinomas. Invest New Drugs .2002; 20:351-356.</p> <p>27) Nehls O, Klump B, Arkenau HT, et al. Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin for advanced biliary system adenocarcinomas: a prospective phase II trial. Br J Cancer. 2002; 87:702-704.</p> <p>28) Malik IA, Aziz Z. Prospective evaluation of efficacy and toxicity of 5-fu and folinic acid (Mayo Clinic regimen) in patients with advanced cancer of the gallbladder. Am J Clin Oncol. 2003; 26:124-126.</p> <p>29) Lin MH, Chen JS, Chen HH, et al. A phase II trial of gemcitabine in the treatment of advanced bile duct and periampullary carcinomas. Chemotherapy .2003; 49:154-158.</p> <p>30) Chen JS, Yang TS, Lin YC et al. A phase II trial of tegafur-uracil plus leucovorin (LV) in the treatment of advanced biliary tract carcinomas. Jpn J Clin Oncol .2003; 33:353-356.</p> <p>31) Morizane C, Okada S, Okusaka T, et al. Phase II study of cisplatin, epirubicin, and continuous-infusion 5-fluorouracil for advanced biliary tract cancer. Oncology .2003; 64:475-476.</p> <p>32) Kim TW, Chang HM, Kang HJ, et al. Phase II study of capecitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy in advanced biliary cancer. Ann Oncol .2003; 14:1115-1120.</p> <p>33) Tsavaris N, Kosmas C, Gouveris P, et al. Weekly gemcitabine for the treatment of biliary tract and gallbladder cancer. Invest New Drugs. 2004; 22:193-198.</p> <p>34) Patt YZ, Hassan MM, Aguayo A, et al. Oral capecitabine for the treatment of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and gallbladder carcinoma. Cancer .2004; 101:578-586.</p> <p>35) Kornek GV, Schuell B, Laengle F, et al. Mitomycin C in combination with capecitabine or biweekly high-dose gemcitabine in patients with advanced biliary</p>
--	--

- tract cancer: a randomised phase II trial. *Ann Oncol* .2004; 15:478-483.
- 36) Knox JJ, Hedley D, Oza A, et al. Gemcitabine concurrent with continuous infusional 5-fluorouracil in advanced biliary cancers: a review of the Princess Margaret Hospital experience. *Ann Oncol* .2004;15:770-774.
- 37) Eng C, Ramanathan RK, Wong MK, et al. A Phase II trial of fixed dose rate gemcitabine in patients with advanced biliary tree carcinoma. *Am J Clin Oncol* .2004; 27:565-569.
- 38) Doval DC, Sekhon JS, Gupta SK, et al. A phase II study of gemcitabine and cisplatin in chemotherapy-naïve, unresectable gall bladder cancer. *Br J Cancer* .2004; 90:1516-1520.
- 39) Hsu C, Shen YC, Yang CH, et al. Weekly gemcitabine plus 24-h infusion of high-dose 5-fluorouracil/leucovorin for locally advanced or metastatic carcinoma of the biliary tract. *Br J Cancer* .2004; 90:1715-1719.
- 40) Andre T, Tournigand C, Rosmorduc O, et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. *Ann Oncol* .2004; 15:1339-1343.
- 41) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, et al. Phase II study of S-1 in patients with advanced biliary tract cancer. *Br J Cancer* .2004; 91:1769-1774.
- 42) Alberts SR, Al-Khatib H, Mahoney MR, et al. Gemcitabine, 5-fluorouracil, and leucovorin in advanced biliary tract and gallbladder carcinoma: a North Central Cancer Treatment Group phase II trial. *Cancer* .2005; 103:111-118.
- 43) Thongprasert S, Napapan S, Charoentum C, et al. Phase II study of gemcitabine and cisplatin as first-line chemotherapy in inoperable biliary tract carcinoma. *Ann Oncol* .2005; 16:279-281.
- 44) Ducreux M, Van Cutsem E, Van Laethem JL, et al. A randomised phase II trial of weekly high-dose 5-fluorouracil with and without folinic acid and cisplatin in patients with advanced biliary tract carcinoma: results of the 40955 EORTC trial. *Eur J Cancer* .2005; 41:398-403.
- 45) Ikeda M, Okusaka T, Ueno H, et al. A phase II trial of Uracil-tegafur (UFT) in patients with advanced biliary tract carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* .2005; 35:439-443.
- 46) Furuse J, Okusaka T, Funakoshi A, et al. Early phase II study of uracil-tegafur plus doxorubicin in patients with unresectable advanced biliary tract cancer. *Jpn J Clin Oncol* .2006;36:552-556.
- 47) Rao S, Cunningham D, Hawkins RE, et al. Phase III study of 5FU, etoposide and leucovorin (FELV) compared to epirubicin, cisplatin and 5FU (ECF) in previously untreated patients with advanced biliary cancer. *Br J Cancer* .2005; 92:1650-1654.
- 48) Knox JJ, Hedley D, Oza A, et al. Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* .2005; 23:2332-2338.

	<p>49) Park KH, Choi IK, Kim SJ, et al. The efficacy of epirubicin, cisplatin, uracil/tegafur, and leucovorin in patients with advanced biliary tract carcinoma. <i>Cancer</i>. 2005; 103:2338-2343.</p> <p>50) Cho JY, Paik YH, Chang YS, et al. Capecitabine combined with gemcitabine (CapGem) as first-line treatment in patients with advanced/metastatic biliary tract carcinoma. <i>Cancer</i>. 2005; 104:2753-2758.</p> <p>51) Park SH, Park YH, Lee JN, et al. Phase II study of epirubicin, cisplatin, and capecitabine for advanced biliary tract adenocarcinoma. <i>Cancer</i>. 2006; 106:361-365.</p> <p>52) Okusaka T, Ishii H, Funakoshi A, et al. Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. <i>Cancer Chemoth Pharm</i> .2006; 57:647-653.</p> <p>53) Kim ST, Park JO, Lee J, et al. A Phase II study of gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. <i>Cancer</i> .2006; 106:1339-1346.</p> <p>54) Park BK, Kim YJ, Park JY, et al. Phase II study of gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. <i>J Gastroen Hepatol</i>. 2006; 21:999-1003.</p> <p>55) Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, et al. Phase II study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer. <i>J Clin Oncol</i>. 2006; 24:3069-3074.</p>
--	---

表 1. 胆道癌に対する全身化学療法の治療成績（単剤）

抗癌剤	n	奏効率	MST (月)	Study design	Evidence Level	文 献	Author	報告年
Fluorouracil								
5-FU	18	0%	-	RCT	Level II	5	Takada	1994
5FU/LV/HU	30	30%	8.0	Cohort study	Level III	8	Gebbia	1996
5FU/ α -IFN	32	34%	12.0	Cohort study	Level III	9	Patt	1996
5FU/LV	18	33%	7.0	Cohort study	Level III	11	Chen	1998
5FU/LV	28	32%	6.0	Cohort study	Level III	18	Choi	2000
5FU/FA	30	7%	14.8	Cohort study	Level III	28	Malik	2003
UFT/LV	13	0%	6.5	Cohort study	Level III	16	Mani	1999
UFT/LV	16	0%	4.5	Cohort study	Level III	30	Chen	2003
Capecitabine	26	19%	CC8.1, GB9.9	Cohort study	Level III	34	Patt	2004
S-1	19	21%	8.3	Cohort study	Level III	41	Ueno	2004
UFT	19	5%	8.8	Cohort study	Level III	45	Ikeda	2005
UFT+doxorubicin	24	13%	7.6	Cohort study	Level III	46	Furuse	2006
Taxan								
Paclitaxel	15	0%	-	Cohort study	Level III	10	Jones	1996
Docetaxel	16	0%	-	Cohort study	Level III	15	Pazdur	1999
Docetaxel	24	20%	8.0	Cohort study	Level III	23	Papakostas	2001
Gemcitabine								
Gemcitabine (800mg/m ²)	30	30%	14.0	Cohort study	Level III	33	Tsavaris	2004
Gemcitabine (1000mg/m ²)	25	36%	7.0	Cohort study	Level III	21	Gallardo	2001
Gemcitabine (1000mg/m ²)	24	13%	7.2	Cohort study	Level III	29	Lin	2003
Gemcitabine (1000mg/m ²)	40	18%	7.6	Cohort study	Level III	52	Okusaka	2006
Gemcitabine (1200mg/m ²)	19	16%	6.5	Cohort study	Level III	17	Raderer	1999
Gemcitabine (1500mg/m ²)	15	0%	4.6	Cohort study	Level III	37	Eng	2004
Gemcitabine (2200mg/m ²)	32	22%	11.5	Cohort study	Level III	19	Penz	2001
Others								
Mitomycin C	30	10%	4.5	Cohort study	Level III	3	Taal	1993
Cisplatin	13	8%	5.5	Cohort study	Level III	6	Okada	1994
CPT-11	36	8%	6.1	Cohort study	Level III	25	Alberts	2002
Erlotinib	42	8%	7.5	Cohort study	Level III	55	Philip	2006

MST, median survival time; D, day; 5FU, 5-fluorouracil; IFN, interferon; LV, levofoinic acid (leucovorin); FA, folinic acid; HV, hydroxyurea; CC, cholangiocarcinoma; GB gallbladder

表 2. 胆道癌に対する全身化学療法の治療成績（多剤併用）

抗癌剤	n	奏効率	MST (月)	Study design	Evidence Level	文献	報告者	報告年
5FU-based								
5FU/ADM/MMC (FAM)	14	29%	8.5	Cohort study	Level III	2	Harvey	1984
EPI/MTX/5FU/LV	17	0%	9.0	Cohort study	Level III	4	Kajanti	1994
5FU/LV/MMC	20	25%	9.5	Cohort study	Level III	17	Raderer	1999
MMC/5FU/LV	19	26%	6.0	Cohort study	Level III	20	Chen	2001
Platinum-based								
EPI/CDDP/5FU (ECF)	20	40%	11.0	Cohort study	Level III	7	Ellis	1995
CDDP/EPI/5FU (CEF)	37	19%	5.9	Cohort study	Level III	31	Morizane	2003
5FU/CDDP	25	24%	10.0	Cohort study	Level III	12	Ducreux	1998
5FU/CDDP/LV	29	34%	9.5	Cohort study	Level III	24	Taieb	2002
Capecitabine/CDDP	42	21%	9.1	Cohort study	Level III	32	Kim TW	2003
CDDP/IFN/DXR/5FU (PIAF)	38	21%	14.0	Cohort study	Level III	22	Patt	2001
EPI/CDDP/UFT/LV	40	23%	7.9	Cohort study	Level III	49	Park KH	2005
EPI/CDDP/capecitabine	43	40%	8.0	Cohort study	Level III	51	Park SH	2006
5FU/LV/Carboplatin	14	21%	5.0	Cohort study	Level III	13	Sanz-Altamira	1998
5FU/LV/Oxaliplatin (FOLFOX)	16	19%	9.5	Cohort study	Level III	27	Nehls	2002
Gemcitabine-based								
Gemcitabine/Docetaxel	43	9%	11.0	Cohort study	Level III	26	Kuhn	2002
Gemcitabine/5FU	27	33%	5.3	Cohort study	Level III	36	Knox	2004
Gemcitabine/5FU/LV	42	12%	4.7	Cohort study	Level III	39	Hsu	2004
Gemcitabine/5FU/LV	42	12%	9.7	Cohort study	Level III	42	Alberts	2005
Gemcitabine/CDDP	30	38%	4.6	Cohort study	Level III	38	Doval	2004
Gemcitabine/CDDP	40	28%	8.4	Cohort study	Level III	43	Thongprasert	2005
Gemcitabine/CDDP	29	35%	11.0	Cohort study	Level III	53	Kim ST	2006
Gemcitabine/CDDP	27	33%	10.0	Cohort study	Level III	54	Park BK	2006
Gemcitabine/oxaliplatin	33	33%	15.4	Cohort study	Level III	40	Andre	2004
Gemcitabine/capecitabine	45	31%	14.0	Cohort study	Level III	48	Knox	2005
Gemcitabine/capecitabine	45	32%	14.0	Cohort study	Level III	50	Cho	2005

MST, median survival time; MTX, methotrexate; MMC, Mitomycin C; 5FU, 5-fluorouracil; LV, leucovorin; IFN, interferon

表 3. 切除不能胆道癌に対する全身化学療法のリランダム化比較試験

	n	奏効率	MST(mo) GB/BD	p-value	Study design	Evidence Level	文献	Author (year)
1) oral 5-FU	30	10%	4.9/6.1	NS	RCT	Level II	1	Falkson (1984)
2) oral 5-FU+Stz	26	7.7%	3.3/2.8					
3) oral 5-FU+MeCCNU	31	9.7%	2.3/1.9					
1) modified FAM	35(18*)	4%	6.2**	NS	RCT	Level II	5	Takada (1994)
2) 5-FU	36(18*)	0%	6.0**					
1) modified FAM	14	-	5.2/4.1	NS	RCT	Level II	14	Takada (1998)
2) 姑息手術	17	-	2.4/7.7					
1) MMC+gemcitabine	25	20%	6.7	-	RCT	Level II	35	Kornek (2004)
2) MMC+capecitabine	26	31%	9.3					
1) 5-FU	29	-	5.0	-	RCT	Level II	44	Ducreux (2005)
2) 5-FU+FA+cisplatin	29	-	8.0					
1) ECF	27	-	9.0	0.72	RCT	Level II	47	Rao (2005)
2) FELV	27	-	12.0					

*:膵癌を含めた全対象症例、()内は胆道癌の症例数

** :膵癌を含めた全対象症例での生存期間

MST: median survival time, GB: gall bladder, BD: bile duct, Stz: streptozotocin, MeCCNU:

Methyl-CCNU, MMC: mitomycin C, FA: folinic acid

FAM: 5-FU+adriamycin+MMC

ECF: epirubicin+cisplatin+5-FU

FELV: 5-FU+etoposide+leucovorin

CQ-30	術後補助化学療法を行うことは推奨されるか？
推奨	現状では行うべき十分な科学的根拠はない。
推奨度	C2

<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>胆嚢癌、胆管癌の根治切除が可能であった症例に限っても早期再発例が多く、その予後は極めて不良で、術後補助療法による有用な再発予防策の新たな展開に大きな期待が寄せられる。一方、他種癌で術後補助療法に関する臨床研究が多く成されている欧米では、胆道癌の発生率が低率であることから臨床研究報告数が少なく、胆道癌についての RCT などのレベルの高い臨床研究が欧米では今日まで全く存在しない。しかし、衆知の如く胆道癌の発癌率は東アジア地区(日本を含む)で高率であることから少数の臨床研究が伺える。日本からの2件のRCTの結果の概略を以下に紹介する。Takadaら¹⁾は1986年から1992年における膵・胆道癌508症例について5-FU(310mg/m²i.v.)とMMC(6mg/m²i.v.)の併用投与群と手術単独群に割り付け、投与群については術後第1週目と第3週目にそれぞれ週毎に5日間連続投与し、術後5週目からは5-FU(100mg/m²経口投与)を再発時まで服用するというレジメンのもとで、術後5年間経過観察を報告した。適格例として、膵癌は158例あった。胆道癌での適格例は胆管癌118例(MF:58例、対照:60例)、胆嚢癌112例(MF:69例、対照:43例)、 Vater 乳頭部癌48例(MF:24例、対照:24例)でそれらについて検討を行なった。コンプライアンスは、80%と良好であった。その結果、胆嚢癌についてのみ有意な結果を生じ、その5年生存率は、MF投与群で26.0%であったのに対し、対照群では14.4%であった(レベルII)。</p> <p>一方、伊賀ら²⁾は、1986年から1988年の2年間における切除例としての胆嚢癌38例、胆管癌26例を免疫化学療法群と手術単独群の2群に分け、薬剤投与の有用性を検討した。免疫化学療法については、手術当日MMC10mg、第7病日より第16病日までの10日間5-FU250mg/日を点滴静注した後、第17病日より第34病日まで休薬、第35病日より5-FU150mg/日を最低6ヶ月間経口投与し、免疫療法剤としてOK-432を併用したものである(投与群)。適格例は胆嚢癌32例(投与群:14例、非投与群:18例)、胆管癌22例(投与群:9例、非投与群:13例)であった。胆嚢癌では、2群間に差を認めなかったのに対し、胆管癌では、Kaplan-Meier法による術後30ヶ月の累積生存率を比較すると、投与群で75.0%、非投与群で31.9%と明らかな差を生じ、投与の有用性が伺われた(レベルII)。</p> <p>先にも述べたように、欧米での臨床研究はほとんどなく、それらのほとんどは単一レジメンの実施結果を報告したもので、これらの成績をTodoroki³⁾はreviewとして解説している(レベルIV)。それらを見る限り、際立って良好な補助療法の候補となりそうなレジメンは見当たらない。なお、臨床の場で</p>
--	---

	<p>は進行胆道癌を対象とした単一レジメンでの臨床研究ではあるが、奏効率の高いものが散見される^{5,6)}(レベルIV)もののそれをういた大規模RCT研究を全くみない。最近では塩酸ゲムシタビンを中心とした併用療法が注目されており、進行胆道癌を対象として奏効率の高い報告もみられている⁷⁻⁹⁾(レベルIV)。</p> <p>本邦では2006年6月より塩酸ゲムシタビンが新たに保険診療対象薬剤として認められたが、その有用性に関するレベルの高いエビデンスは全く存在しないのが実情である。今後国内で塩酸ゲムシタビンによる術後補助療法の有用性を検証する比較試験が進められ、高いエビデンスレベル報告がなされるものと思われる。現時点では延命効果の有無については確定していない。なお、放射線療法については症状緩和に有用とする報告があるものの術後補助療法としての意義については、今のところ大規模な比較試験の報告はなく明らかでない⁴⁾。Pittらは50例の胆管癌に対し、外照射と腔内照射併施の有用性を検討したところ、非照射群との比較で平均生存期間で有意差のないことを確認している¹⁰⁾(レベルIII)。</p> <p>胆道癌の外科治療においては、摘出標本の病理組織所見において非治癒切除手術であったとして報告される頻度は決して低くない。非治癒切除症例に対する術後補助療法に関する臨床研究については今日まで全く存在しないため、推奨しうる補助療法に関する明らかなエビデンスを示せず、一定のコンセンサスさえもない状況である。現状で癌遺残の明らかな術後症例に対しては、前出のCQ-28あるいはCQ-29に示されている切除不能進行胆道癌症例に対する化学療法の理念あるいは推奨に準じ、術後全身状態が回復し良好となった時点で、化学療法を行うことが勧められよう。その実施にあたっての具体的な薬物種の選定や使用方法についてはCQ-29における記載をご参照されたい。</p>
<p>参考文献</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) Takada T, Amano H, Yasuda H, et al. Is Postoperative Adjuvant Chemotherapy Useful for Gallbladder Carcinoma? A Phase III Multicenter Prospective Randomized Controlled Trial in Patients with Resected Pancreatobiliary Carcinoma. Cancer. 2002 ; 95:1685-1695.</p> <p>2) 伊賀芳朗、吉田奎介、杉本不二夫、他.胆道癌切除症例に対する5-FU、MMC、OK-432 による術後補助免疫化学療法。—新潟地区における共同研究による Prospective Randomized Trial —. Biotherapy. 1990;4:1787-1793.</p> <p>3) Todoroki T. Chemotherapy for Gallbladder Carcinoma. — A Surgeon's Perspective. Hepato-Gastroenterol. 2000; 47:948-955.</p> <p>4) Macdonald OK, Crane HC. Palliative and postoperative radiotherapy in biliary tract cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2002; 11:941-954.</p> <p>5) 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.</p> <p>6) Taieb J, Mitry E, Boige V, et al. Optimization of</p>