

<特集「局所進行癌に対する集学的治療」>

## 局所進行胆嚢癌に対する 外科治療を中心とした集学的治療戦略

山本 有祐\*, 生駒 久視, 森村 玲, 大辻 英吾

京都府立医科大学大学院医学研究科消化器外科学

### Multidisciplinary Treatment Strategy for Locally Advanced Gallbladder Cancer

Yusuke Yamamoto, Hisashi Ikoma, Ryo Morimura and Eigo Otsuji

*Department of Digestive Surgery,*

*Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

#### 抄 録

進行胆嚢癌に対する外科治療を中心とした集学的治療戦略について最近の報告と共に紹介する。局所進行胆嚢癌は高侵襲である拡大手術を必要とし、外科治療のみでは予後改善効果に限界がある。したがって、集学的治療を視野に入れた治療計画の検討が重要であり、厳密な適応評価と高度な周術期管理のもとに外科治療を行うことが望ましい。胆道癌に対する化学療法は、一次治療に加えて、術後補助療法や二次治療においてもエビデンスが確立されつつある。さらに、切除不能胆嚢癌の化学療法著効例では、近年 Conversion surgery で長期生存が得られた報告が散見され、化学療法中も外科切除の可能性を考慮しつつ画像検査を中心に病勢評価を行っていくことが重要である。

キーワード：胆嚢癌，集学的治療，拡大手術，Conversion surgery.

#### Abstract

This study aims to introduce a multidisciplinary treatment strategy for advanced gallbladder cancer by considering several recent reports. It is difficult to achieve cure only by extended surgical resection for locally advanced gallbladder cancer. Moreover, extended surgical resections are extremely invasive with high rate of morbidity. Considering the current effectiveness of chemotherapy for treating biliary cancers, a prompt adjuvant chemotherapy after surgery would be required. Thus, it is important to consider surgical resection as a part of the multidisciplinary treatment in the long treatment schedule for advanced gallbladder cancer. Furthermore, to prolong survival and avoid severe morbidity and mortality, it is important to indicate extended surgical resection with appropriate application and complete perioperative management. In the last decade, not only the first-line chemotherapy for biliary cancer but also the second-line chemotherapy and adjuvant chemotherapy have been remarkably improved. Under recent developments in

令和3年4月30日受付 令和3年4月30日受理

\*連絡先 山本有祐 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

yamay-1@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.130.06.383

chemotherapy, successful conversion surgeries after excellent response to chemotherapy for the first unresectable gallbladder cancer were introduced with long term survival. Therefore, it is important to constantly consider the chance of curative resection during chemotherapy for the first unresectable gallbladder cancer.

**Key Words:** Gallbladder cancer, Multidisciplinary Treatment, Extended surgical resection, Conversion surgery.

胆嚢癌は近年の術前診断能の向上により切除症例が増加しているが、自覚症状に乏しく、発見時にはリンパ節転移や隣接臓器に浸潤を来し、治癒切除を達成するために拡大手術を要する症例も少なくない<sup>1-3)</sup>。このような進行胆嚢癌に対しては根治手術が唯一の治癒を期待できる治療法である。手術手技や周術期管理の向上により、胆嚢癌に対する拡大手術の安全性は向上しているものの、合併症率や在院死亡率は今なお他の術式と比して高い<sup>1-3)</sup>。拡大手術の長期成績は一部で比較的良好な成績が報告されているものの、切除不能症例と同等との報告も多く<sup>1)</sup>、拡大手術の適応には慎重な判断が望まれる<sup>1-3)</sup>。

近年、切除不能胆道癌に対する一次治療として、gemcitabine + cisplatin 併用療法 (GC 療法)<sup>4)</sup> や gemcitabine + S1 併用療法 (GS 療法)<sup>5)</sup> などの gemcitabine を軸とした併用療法の有効性が確立されてきた。一方で、既治療例の胆道癌に対する分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬などの開発も進んでいる<sup>6,7)</sup>。進行胆嚢癌に対しては、外科治療のみでは生存期間延長に限界があり、昨今の化学療法の進歩を考慮し、集学的治療を想定した治療戦略が望まれる。

本稿では、進行度に応じた胆嚢癌の外科的治療戦略、ならびに進行胆嚢癌に対する外科治療を中心とした集学的治療の現状について概説する。

## 胆嚢癌の手術適応及び術式選択

術前検査で下記を満たす場合に胆嚢癌の手術適応としている：1) 遠隔転移（肝転移、傍大動脈リンパ節転移も含む）を認めない、2) 治癒切除を達成し、残肝機能が保たれる見込みである（予定残肝 ICG 消失率 > 0.05）、3) Bulky なリンパ節転移を認めない、4) 固有肝動脈、

左肝動脈浸潤を認めない。

また開腹後、迅速診断で腹腔内洗浄液細胞診、傍大動脈リンパ節で癌陽性の場合には非切除としている。

T2（深達度 SS）胆嚢癌では 20～40% 程度でリンパ節転移を来すため、胆道癌診療ガイドライン第 3 版においても必要に応じた肝切除とリンパ節郭清が推奨されている<sup>8)</sup>。胆嚢摘出後に判明した深達度 SS 以深胆嚢癌も上記追加切除が推奨されている<sup>8)</sup>。

癌が肝外胆管へ進展している場合には肝外胆管切除を併施し、右肝動脈や右側のグリソンへ浸潤している場合には肝右葉切除を行う。肝門部領域へ進展している場合には、肝門部領域胆管癌手術に準じて肝右葉切除・肝外胆管切除に加えて尾状葉全切除を行う。胆嚢癌に対する肝葉切除は高侵襲であるため、患者の全身状態が良好で、治療意欲が高いことが必須である。また手術治療の説明だけでなく、化学療法などの代替治療についても説明し、患者が手術のメリット・デメリットを十分に理解し手術に臨むことが重要である。

## 血管浸潤を有する胆嚢癌、肝膵同時切除を要する胆嚢癌の拡大手術の適応

### 1. 肝動脈浸潤

右肝動脈浸潤症例に対しては、肝右葉切除の適応としている。固有肝動脈、左肝動脈浸潤を有し動脈合併切除再建を要する胆嚢癌は、肝動脈合併切除再建後の長期生存例の報告はほとんどなく<sup>3,9,10)</sup> 切除適応外としている。

### 2. 門脈合併切除再建及び肝葉切除を伴う肝膵同時切除 (major HPD)

門脈合併切除再建や major HPD を要する進行胆嚢癌症例の中で、一部の症例において積極

的な拡大手術で生存期間を改善し得る症例が存在する<sup>13)13-17)</sup>(表1)。Mizunoらは、HPD切除例の中でも経胆嚢管的膵内胆管進展例では長期成績が良好である一方で、膵頭部周囲リンパ節転移や膵頭十二指腸直接浸潤を認める症例では長期成績が不良であると報告している<sup>1)</sup>。著者らは胆嚢癌の独立した予後因子の一つであるCA19-9値が低値の症例では拡大手術の治療成績が比較的良好であると報告している<sup>11)</sup>。今なお拡大手術による合併症率が高く、在院死亡が一定頻度ある一方で、gemcitabineを軸とした化学療法が確立しConversion surgeryの報告も散見される現在では、集学的治療を視野に入れた治療計画の検討が重要であり、予後不良因子であるCA19-9値やリンパ節転移が陰性である症例を慎重に選択して適応し、高度な周術期管理のもとに外科治療を実施することが重要で

ある<sup>11)12)</sup>。

### 胆嚢癌における術前・術後補助化学療法

胆道癌に対する術後補助化学療法では、国内で肝外胆管癌(肝門部領域胆管癌+遠位胆管癌)に対し、術後gemcitabine療法と手術単独を比較したBCAT試験<sup>18)</sup>が行われたが、無再発生存期間を延長する結果とはならなかった。また乳頭部癌を除く胆道癌(胆嚢癌を含む)を対象にgemcitabine+oxaliplatin(GEMOX)療法と手術単独を比較したPRODIGE12-ACCORD18試験<sup>19)</sup>ではGEMOXの優越性は示されなかった(表2)。一方で、乳頭部癌を除く胆道癌(胆嚢癌も含む)に対しcapecitabine療法と手術単独を比較したBILCAP試験<sup>20)</sup>では、有意差はなかったものの(全生存期間51.1か月vs.36.4か月, HR:0.81, p=0.097)、不適格症例及び補助化学

表1 胆嚢癌に対する門脈合併切除再建, major HPDの報告例(2010年以降)

著者	発表年	門脈合併切除再建症例数	major HPD 症例数	5年生存率
Nishio <sup>2)</sup>	2011	52	-	11%
Lim <sup>13)</sup>	2012	-	10	10%
Sakamoto <sup>14)</sup>	2013	-	5	0%
那須 <sup>15)</sup>	2012	26	-	18%
Higuchi <sup>16)</sup>	2014	36	-	10%
Yamamoto <sup>3)</sup>	2017	-	9	40%
Yamamoto <sup>3)</sup>	2017	9	-	33%
Aoki <sup>17)</sup>	2018	-	7	33%
Mizuno <sup>1)</sup>	2019	-	38	6%

major HPD; 肝葉切除を伴う肝膵頭十二指腸切除

表2 対象に胆嚢癌症例が含まれた補助化学療法のランダム化比較試験

試験名	報告者	対象疾患	治療内容	全生存期間中央値	ハザード比	P値
PRODIGE12-ACCORD18	Edeline (2017) <sup>19)</sup>	肝内胆管癌 肝外胆管癌 胆嚢癌	手術単独(n=99) vs. GEMOX(n=94)	50.8 vs. 75.8 か月	1.08 (0.70-1.66)	0.74
BILCAP (intension to treat 解析)	Primrose (2017) <sup>20)</sup>	肝内胆管癌 肝外胆管癌 胆嚢癌	手術単独(n=224) vs. Cap(n=223)	36.4 vs. 51.1 か月	0.81 (0.63-1.04)	0.097
BILCAP (per protocol 解析)	Primrose (2017) <sup>20)</sup>	肝内胆管癌 肝外胆管癌 胆嚢癌	手術単独(n=220) vs. Cap(n=210)	36.0 vs. 53.0 か月	0.75 (0.58-0.97)	0.028

GEMOX: gemcitabine + oxaliplatin, Cap: capecitabine

療法1サイクル未満を除外した症例での検討(per protocol 解析)では capecitabine 群は有意に全生存期間が良好(全生存期間 53.0 か月 vs. 36.0 か月, HR: 0.75,  $p=0.028$ ), であったことから, 今後術後補助化学療法の標準治療となる可能性がある。また現在, 国内で術後 S-1 療法と手術単独との第 III 相試験(JCOG1202 試験)が行われており, 解析結果が待たれる<sup>21)</sup>。胆道癌の術前化学療法は, 現在のところエビデンスレベルの高い報告はない。

### 切除不能胆嚢癌における化学療法

切除不能胆道癌に対する化学療法は gemcitabine を軸とした併用療法が主である(表3)<sup>4)</sup>。英国で行われた gemcitabine 単剤と GC 療法の第 III 相試験(ABC-02 試験)<sup>4)</sup>で, GC 療法において生存期間の有意な延長が報告され(無増悪生存期間 8 か月 vs. 5 か月, HR: 0.63,  $p<0.001$ ), 現在では GC 療法が切除不能胆道癌における一次治療の標準治療となっている。

一方で, 2018 年に GC 療法に対する GS 療法の非劣性を検証する第 III 相試験(JCOG1113: FUGA-BT)<sup>5)</sup>が行われ, GC 療法に対する GS 療法の非劣性が証明され(無増悪生存期間 GS: 6.8 か月 vs. GC: 5.8 か月, HR: 0.86), GS 療法は進行胆道癌における一次治療の選択肢の一つとなっている。

また, GC 療法に S1 を加えた GCS 療法と GC 療法を比較した第 III 相試験(KHBO1401-MITSUBA)<sup>24)</sup>が関西肝胆道オンコロジーグルー

プで行われ, GCS 療法が GC 療法に対して全生存期間が有意に良好であった(無増悪生存期間 7.4 か月 vs. 5.5 か月, HR: 0.75,  $p=0.001$ )。今後, GCS 療法も一次治療の選択肢の一つとなり得ると考えられる。

治療歴のある進行胆道癌に対する二次治療としては, S-1 療法<sup>25)</sup>や mFOLFOX 療法(ABC-06 試験)<sup>26)</sup>で有効性が示されており, 今後二次治療における標準治療となり得ると考えられる。

胆道癌診療ガイドライン第3版において, 胆道癌に対する放射線治療・化学放射線療法の有用性は, 現時点では根拠が不十分であり, 明確な推奨はできないとされている<sup>8)</sup>。

### 前治療歴を有する進行胆嚢癌における分子標的治療薬

2020 年に isocitrate dehydrogenase (IDH)1 遺伝子変異を有する前治療歴のある進行胆道癌患者に対し, IDH1 阻害薬(ivosidenib)群はプラセボ群と比較して有意に無増悪生存期間の延長を認めた(無増悪生存期間 2.7 か月 vs. 1.4 か月, HR: 0.37,  $p<0.001$ )ことが発表された<sup>6)</sup>。また, 細胞増殖に関与する線維芽細胞増殖因子(fibroblast growth factor receptor: FGR)の受容体(FGFR)の遺伝子異常を有する癌に対する分子標的治療薬である FGFR 阻害薬の一つの pemigatinib の第 II 相試験の結果が 2020 年に報告され, 奏効率が 34.3%と今後の進行胆道癌治療において期待できる結果であった<sup>7)</sup>。また, 2020 年に BRAF V600E 遺伝子変異陽性の胆道癌患者を対象に,

表3 切除不能胆道癌に対する一次化学療法の主なランダム化比較試験

試験名	報告者	治療内容	奏効率	全生存期間中央値	ハザード比	P 値
ABC-02	Valle <sup>4)</sup> (2010)	GEM(n=206) vs. GC(n=204)	15.5% vs. 26.1%	8.1 vs. 11.7 か月	0.64 (0.52-0.80)	0.31
BT-22	Okusaka <sup>22)</sup> (2010)	GEM(n=42) vs. GC(n=41)	11.9% vs. 19.5%	7.7 vs. 11.2 か月	0.69 (0.42-1.13)	-
JCOG0805	Morizane <sup>23)</sup> (2013)	S1(n=50) vs. GS(n=51)	17.4% vs. 36.4%	9.0 vs. 12.5 か月	0.859 (0.543-1.360)	0.52
JCOG1113 FUGA-BT	Morizane <sup>5)</sup> (2018)	GC(n=175) vs. GS(n=179)	32.4% vs. 29.8%	13.4 vs. 15.1 か月	0.945 (0.777-1.149)	0.046 (非劣性)
KHBO1401 MITSUBA	Sakai <sup>24)</sup> (2018)	GC(n=123) vs. GCS(n=123)	15.0% vs. 41.5%	12.6 vs. 13.5 か月	0.791 (0.628-0.996)	0.046

GEM: gemcitabine, GC: gemcitabine + cisplatin, GS: gemcitabine + S1, GCS: gemcitabine + cisplatin + S1

debrafenib (BRAF 阻害薬) と trametinib (MEK 阻害薬) 併用療法の第 II 相試験の結果が報告され、全奏効率が 51% と有効性が示された<sup>27)</sup>。今後のさらなる開発が期待される。

### 切除不能胆嚢癌に対する conversion surgery

近年の胆道癌に対する化学療法の進歩に伴い、切除不能胆嚢癌に対して化学療法著効後 Conversion therapy を施行した報告が散見されている<sup>28-34)</sup>。松井ら<sup>19)</sup>は 2000 年から 2018 年までに切除不能進行胆嚢癌に対し、GC 療法あるいは GCS 療法が奏効し、切除が可能となった 9 症例の症例報告をまとめている。治療期間は 3~9 か月で、全例 R0 切除を達成し、術後補助化学療法は 6 例で施行されており、転帰が記載されている 8 例のうち、6 例は無再発生存、2 例は再発生存であったと報告している。切除不能胆嚢癌に対する conversion surgery に関しては報告が少ないため、そのエビデンスは確立されていないが、近年長期生存が得られた症例報告が散見されており<sup>19)</sup>、化学療法中も外科切除

の可能性を考慮しながら画像検査を行っていくことが重要である。

### おわりに

進行胆嚢癌に対する外科治療を中心とした集学的治療戦略を最近の報告と共に紹介した。局所進行胆嚢癌は高侵襲である拡大手術を必要とし、外科治療のみでは予後改善効果に限界がある。したがって、集学的治療を視野に入れた治療計画の検討が重要であり、厳密な適応評価と高度な周術期管理のもとに外科治療を行うことが望ましい。胆道癌に対する化学療法は、一次治療に加えて、術後補助療法や二次治療においてもエビデンスが確立されつつある。さらに、切除不能胆嚢癌の化学療法著効例では、近年 Conversion surgery で長期生存が得られた報告が散見され、化学療法中も外科切除の可能性を考慮しつつ画像検査を中心に病勢評価を行っていくことが重要である。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

## 文 献

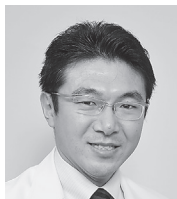
- Mizuno T, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Yamaguchi J, Onoe S, Watanabe N, Ando M, Nagino M. Major hepatectomy with or without pancreatoduodenectomy for advanced gallbladder cancer. *Br J Surg*, 106: 626-635, 2019.
- Nishio H, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Nagino M. Gallbladder cancer involving the extrahepatic bile duct is worthy of resection. *Ann Surg*, 253: 953-960, 2011.
- Yamamoto Y, Sugiura T, Ashida R, Okamura Y, Ito T, Uesaka K. Indications for major hepatectomy and combined procedures for advanced gallbladder cancer. *Br J Surg*, 104: 257-266, 2017.
- Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthony A, Maraveyas A, Madhusudan S, Iveson T, Hughes S, Pereira SP, Roughton M, Bridgewater J. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*, 362: 1273-1281, 2010.
- Morizane C, Okusaka T, Mizusawa J, Katayama H, Ueno M, Ikeda M, Ozaka M, Okano N, Sugimori K, Fukutomi A, Hara H, Mizuno N, Yanagimoto H, Wada K, Tobimatsu K, Yane K, Nakamori S, Yamaguchi H, Asagi A, Yukisawa S, Kojima Y, Kawabe K, Kawamoto Y, Sugimoto R, Iwai T, Nakamura K, Miyakawa H, Yamashita T, Hosokawa A, Ioka T, Kato N, Shioji K, Shimizu K, Nakagohri T, Kamata K, Ishii H, Furuse J. Combination gemcitabine plus S-1 versus gemcitabine plus cisplatin for advanced/recurrent biliary tract cancer: the FUGA-BT (JCOG1113) randomized phase III clinical trial. *Ann Oncol*, 30: 1950-1958, 2019.
- Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, Cleary JM, Catenacci DV, Borad MJ, Bridgewater J, Harris WP, Murphy AG, Oh DY, Whisenant J, Lowery MA, Goyal L, Shroff RT, El-Khoueiry AB, Fan B, Wu B, Chamberlain CX, Jiang L, Gliser C, Pandya SS, Valle JW, Zhu AX. Ivosidenib in



- IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology*, 21: 796-807, 2020.
- 7) Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, Melisi D, Al-Rajabi R, Paulson AS, Borad MJ, Gallinson D, Murphy AG, Oh DY, Dotan E, Catenacci DV, Van Cutsem E, Ji T, Lihou CF, Zhen H, Félix L, Vogel A. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 21: 671-684, 2020.
  - 8) 日本肝胆膵外科学会胆道癌診療ガイドライン作成委員会編. エビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドライン改訂第3版. 医学図書出版, 2019.
  - 9) Chijiwa K, Noshiro H, Nakano K, Okido M, Sugitani A, Yamaguchi K, Tanaka M. Role of surgery for gallbladder carcinoma with special reference to lymph node metastasis and stage using western and Japanese classification systems. *World J Surg*, 24: 1271-1276, 2000.
  - 10) Nishio H, Nagino M, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Nimura Y. Aggressive surgery for stage IV gallbladder carcinoma; what are the contraindications? *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 14: 351-357, 2007.
  - 11) Yamamoto Y, Sugiura T, Okamura Y, Ito T, Ashida R, Ohgi K, Uesaka K. Surgical Indication for Advanced Gallbladder Cancer Considering the Optimal Preoperative Carbohydrate Antigen 19-9 Cutoff Value. *Dig Surg*, 1-11, 2020.
  - 12) 山本有祐, 杉浦禎一, 岡村行泰, 伊藤貴明, 蘆田良, 大木克久, 大塚新平, 上坂克彦. 【胆嚢癌外科診療は進歩したか—現状と問題点—】血管合併切除の位置付け, 胆と膵, 41: 863-866, 2020.
  - 13) Lim, C. S., Jang, J. Y., Lee, S. E., Kang, M. J., Kim, S. W. Reappraisal of hepatopancreatoduodenectomy as a treatment modality for bile duct and gallbladder cancer. *J Gastrointest Surg*, 16: 1012-1018, 2012.
  - 14) Sakamoto, Y., Nara, S., Kishi, Y., Esaki, M., Shimada, K., Kokudo, N., Kosuge, T. Is extended hemihepatectomy plus pancreaticoduodenectomy justified for advanced bile duct cancer and gallbladder cancer? *Surgery*, 153: 794-800, 2013.
  - 15) 那須裕也, 平野 聡, 田中栄一, 土川貴裕, 加藤健太郎, 松本 譲, 七戸俊明【特集 胆嚢癌フロンタライン】胆嚢癌血管浸潤例の外科切除意義はあるか? 肝胆膵, 64: 575-594, 2012.
  - 16) Higuchi, R., Ota, T., Araida, T., Kajiyama, H., Yazawa, T., Furukawa, T., Yoshikawa, T., Takasaki, K., Yamamoto, M. Surgical approaches to advanced gallbladder cancer: a 40-year single-institution study of prognostic factors and resectability. *Ann Surg Oncol*, 21: 4308-4316, 2014.
  - 17) Aoki, T., Sakamoto, Y., Kohno, Y., Akamatsu, N., Kaneko, J., Sugawara, Y., Hasegawa, K., Makuuchi, M., Kokudo, N. Hepatopancreatoduodenectomy for Biliary Cancer: Strategies for Near-zero Operative Mortality and Acceptable Long-term Outcome. *Ann Surg*, 267: 332-337, 2018.
  - 18) Ebata T, Hirano S, Konishi M, Uesaka K, Tsuchiya Y, Ohtsuka M, Kaneoka Y, Yamamoto M, Ambo Y, Shimizu Y, Ozawa F, Fukutomi A, Ando M, Nimura Y, Nagino M. Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer. *Br J Surg*, 105: 192-202, 2018.
  - 19) Edeline, J., Benabdelghani, M., Bertaut, A., Watelet, J., Hammel, P., Joly, J. P., Boudjema, K., Fartoux, L., Bouhier-Leporrier, K., Jouve, J. L., Faroux, R., Guerin-Meyer, V., Kurtz, J. E., Assénat, E., Seitz, J. F., Baumgaertner, I., Tougeron, D., de la Fouchardiére, C., Lombard-Bohas, C., Boucher, E., Stanbury, T., Louvet, C., Malka, D., Phelip, J. M. Gemcitabine and Oxaliplatin Chemotherapy or Surveillance in Resected Biliary Tract Cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): A Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol*, 37: 658-667, 2019.
  - 20) Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, Malik HZ, Prasad R, Mirza D, Anthony A, Corrie P, Falk S, Finch-Jones M, Wasan H, Ross P, Wall L, Wadsley J, Evans JTR, Stocken D, Praseedom R, Ma YT, Davidson B, Neoptolemos JP, Iveson T, Raftery J, Zhu S, Cunningham D, Garden OJ, Stubbs C, Valle JW, Bridgewater J. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *The Lancet Oncology*, 20: 663-673, 2019.
  - 21) Nakachi K, Konishi M, Ikeda M, Mizusawa J, Eba J, Okusaka T, Ishii H, Fukuda H, Furuse J. A randomized Phase III trial of adjuvant S-1 therapy vs. observation alone in resected biliary tract cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG1202, ASCOT). *Jpn J Clin Oncol*, 48: 392-395, 2018.
  - 22) Okusaka, T., Nakachi, K., Fukutomi, A., Mizuno, N., Ohkawa, S., Funakoshi, A., Nagino, M., Kondo, S., Nagaoka, S., Funai, J., Koshiji, M., Nambu, Y.,

- Furuse, J., Miyazaki, M., Nimura, Y. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer*, 103: 469-474, 2010.
- 23) Morizane C, Okusaka T, Mizusawa J, Takashima A, Ueno M, Ikeda M, Hamamoto Y, Ishii H, Boku N, Furuse J. Randomized phase II study of gemcitabine plus S-1 versus S-1 in advanced biliary tract cancer: a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0805). *Cancer Sci*, 104: 1211-1216, 2013.
- 24) Sakai D, Kanai M, Kobayashi S, Eguchi H, Baba H, Seo S: Randomized phase III study of gemcitabine, cisplatin plus S-1 (GCS) versus gemcitabine, cisplatin (GC) for advanced biliary tract cancer (KHBO1401-MITSUBA). 2018 ESMO annual meeting. #6150
- 25) Sasaki T, Isayama H, Yashima Y, Yagioka H, Kogure H, Arizumi T, Togawa O, Matsubara S, Ito Y, Nakai Y, Sasahira N, Hirano K, Tsujino T, Tada M, Kawabe T, Omata M. S-1 monotherapy in patients with advanced biliary tract cancer. *Oncology*, 77: 71-74, 2009.
- 26) Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, Falk S, Gillmore R, Wadsley J, Patel K, Anthony A, Maraveyas A, Iveson T, Waters JS, Hobbs C, Barber S, Ryder WD, Ramage J, Davies LM, Bridgewater JA, Valle JW. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet Oncology*, 2021.
- 27) Subbiah V, Lassen U, Élez E, Italiano A, Curigliano G, Javle M, de Braud F, Prager GW, Greil R, Stein A, Fasolo A, Schellens JHM, Wen PY, Viele K, Boran AD, Gasal E, Burgess P, Ilangumaran P, Wainberg ZA. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF (V600E)-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. *The Lancet Oncology*, 21: 1234-1243, 2020.
- 28) 松井 聡, 伊藤貴明, 杉浦禎一, 岡村行泰, 山本有祐, 蘆田 良, 大木克久, 松林宏行, 石渡裕俊, 佐々木恵子, 上坂克彦. Gemcitabine + Cisplatin 併用化学療法後に Conversion Surgery を施行し, R0 切除を達成した切除不能進行胆嚢癌の 1 例. *胆道*, 34: 764-771, 2020.
- 29) 橋本 悠, 上野公彦, 秋田真之, 津川大介, 粟津正英, 椋棒英世, 小松昇平, 寺井祥雄, 田中基文, 木戸正浩, 外山博近, 味木徹夫, 福本 巧. Conversion Surgery を施行し得た高度進行胆嚢癌の 1 例. *癌と化学療法*, 46: 775-777, 2019.
- 30) 味木徹夫, 松本 拓, 篠崎健太, 村上 冴, 木下秘我, 後藤直大, 浅利貞毅, 外山博近, 木戸正浩, 福本 巧, 具 英成. 化学療法が奏効し切除可能となった多発肝転移を伴う胆嚢癌の 1 例. *癌と化法*, 42: 1500-1502, 2015.
- 31) 栄 政之, 塚本忠司, 村田哲洋, 清水貞利, 金沢景繁. 化学放射線療法が奏効し, 根治切除が可能となった進行胆嚢癌の 1 例. *胆道*, 30: 266-273, 2016.
- 32) 上野太輔, 中島 洋, 中島義博, 吉田浩司, 日野啓輔, 伊禮 功, 中村雅史. 集学的治療で長期予後が得られた大動脈周囲リンパ節転移・肝転移を伴う進行胆嚢癌の 1 例. *胆道*, 30: 241-250, 2016.
- 33) 井上博之, 當麻敦史, 渡邊信之, 伊藤博士, 落合登志哉, 大辻英吾. 直腸転移をともなう進行胆嚢癌に対して化学療法が奏効し拡大胆嚢摘出術を施行し得た 1 例. *日消病会誌*, 115: 905-913, 2018.
- 34) Kanai M, Hatano E, Kobayashi S, Fujiwara Y, Marubashi S, Miyamoto A, Shiomi H, Kubo S, Ikuta S, Yanagimoto H, Terajima H, Ikoma H, Sakai D, Kodama Y, Seo S, Morita S, Ajiki T, Nagano H, Ioka T. A multi-institution phase II study of gemcitabine/cisplatin/S-1 (GCS) combination chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer (KHBO 1002). *Cancer Chemother Pharmacol*, 75: 293-300, 2015.

## 著者プロフィール



山本 有祐 Yusuke Yamamoto

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科消化器外科学・学内講師

略歴：2002年3月 京都府立医科大学卒業

2002年4月 京都府立医科大学外科学教室入局

2004年4月 松下記念病院外科

2006年4月 国立がんセンター中央病院 肝胆膵外科 レジデント、  
がん専門修練医

2011年4月 京都府立医科大学 消化器外科 後期専攻医、医員

2014年4月 静岡県立静岡がんセンター 肝胆膵外科 副医長、医長

2020年4月 京都府立医科大学 消化器外科 助教

2021年4月～現職

専門分野：肝胆膵外科

最近興味のあること：なぜ庭の雑草は徹底郭清してもすぐ再発するのか。外科医は根こそぎ雑草を取ると生えてこないと信じてしまいがちですが、最近は外科的な雑草抜きに限界を感じておりまして、薬を併用した集学的な対処が重要と感じています。

- 主な業績：1. [Yamamoto Y, Shimada K, et al. Clinicopathological characteristics of intrahepatic cholangiocellular carcinoma presenting intrahepatic bile duct growth. \*J Surg Oncol\*, 99: 161-165, 2009.](#)
2. [Yamamoto Y, Sakamoto Y, et al. Reconstruction of the portal and hepatic veins using venous grafts customized from the bilateral gonadal veins. \*Langenbecks Arch Surg\*, 394: 1115-1121, 2009.](#)
3. [Yamamoto Y, Ojima H, et al. Long-term recurrence-free survival in a patient with primary hepatic carcinosarcoma: case report with a literature review. \*Jpn J Clin Oncol\*, 40: 166-173, 2010.](#)
4. [Yamamoto Y, Shimada K, et al. Preoperative identification of intraoperative blood loss of more than 1,500 mL during elective hepatectomy. \*J Hepatobiliary Pancreat Sci\*, 18: 829-838, 2011.](#)
5. [Yamamoto Y, Sakamoto Y, et al. A preoperative predictive scoring system for postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. \*World J Surg\*, 35: 2747-2755, 2011.](#)
6. [Yamamoto Y, Sakamoto Y, et al. Is celiac axis resection justified for T4 pancreatic body cancer? \*Surgery\*, 151: 61-69, 2012.](#)
7. [Yamamoto Y, Shimada K, et al. Assessment of the interface between retroperitoneal fat infiltration of pancreatic ductal carcinoma and the major artery by multidetector-row computed tomography. \*World J Surg\*, 36: 2192-2201, 2012.](#)
8. [Yamamoto Y, Konishi H, et al. Significance of GSTP1 for predicting the prognosis and chemotherapeutic efficacy in esophageal squamous cell carcinoma. \*Oncol Rep\*, 30: 1687-1694, 2013.](#)
9. [Yamamoto Y, Ikoma H, et al. Changing trends in long-term outcomes after hepatic resection for hepatocellular carcinoma: A 30-year, single-center experience. \*Anticancer Res\*, 33: 5097-5105, 2013.](#)
10. [Yamamoto Y, Ikoma H, et al. Predictive scoring system assessing the need for intraoperative blood transfusions during hepatectomy for hepatocellular carcinoma. \*Anticancer Res\*, 34: 313-318, 2014.](#)
11. [Yamamoto Y, Ikoma H, et al. Optimal duration of the early and late recurrence of pancreatic cancer after pancreatectomy based on the difference in the prognosis. \*Pancreatol\*, 14: 524-529, 2014.](#)
12. [Yamamoto Y, Ikoma H, et al. The clinical impact of the lymph node ratio as a prognostic factor after resection of pancreatic cancer. \*Anticancer Res\*, 34: 2389-2394, 2014.](#)
13. [Yamamoto Y, Ikoma H, et al. Clinical analysis of anatomical resection for the treatment of hepatocellular carcinoma based on the stratification of liver function. \*World J Surg\*, 38: 1154-1163, 2014.](#)
14. [Yamamoto Y, Ikoma H, et al. Optimal duration of the early and late recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. \*World J Gastroenterol\*, 21: 1207-1215, 2015.](#)
15. [Yamamoto Y, Ikoma H, et al. Post-hepatectomy survival in advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. \*World J Gastroenterol\*, 21: 246-53, 2015.](#)
16. [Yamamoto Y, Türkoğlu MA, et al. Vascularity of Intrahepatic Cholangiocarcinoma on Computed Tomography is Predictive of Lymph Node Metastasis. \*Ann Surg Oncol\*, 23: 485-493, 2016.](#)
17. [Yamamoto Y, Okamura Y, et al. Vascularity and Tumor Size are Significant Predictors for Recurrence after Resection of a Pancreatic Neuroendocrine Tumor. \*Ann Surg Oncol\*, 24: 2363-2370, 2017.](#)
18. [Yamamoto Y, Sugiura T, et al. J The Pitfalls of Left Trisectionectomy or Central Bisectionectomy for Biliary Cancer: Anatomical Classification Based on the Ventral Branches of Segment VI Portal Vein Relative to the Right Hepatic Vein. \*J Gastrointest Surg\*, 21: 1453-1462, 2017.](#)
19. [Yamamoto Y, Sugiura T, et al. Indications for major hepatectomy and combined procedures for advanced gallbladder cancer. \*Br J Surg\*, 104: 257-266, 2017.](#)
20. [Yamamoto Y, Sugiura T, et al. Surgical Indication for Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma According to the Optimal Preoperative Carbohydrate Antigen 19-9 Cutoff Value. \*World J Surg\*, 42: 3331-3340, 2018.](#)
21. [Yamamoto Y, Ashida R, et al. Combined Antrectomy Reduces the Incidence of Delayed Gastric Emptying after Pancreatoduodenectomy. \*Dig Surg\*, 35: 121-130, 2018.](#)
22. [Yamamoto Y, Sugiura T, et al. The Evaluation of the Eighth Edition of the AJCC/UICC Staging System for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: a Proposal of a Modified New Staging System. \*J Gastrointest Surg\*, 24: 786-795, 2020.](#)
23. [Yamamoto Y, Sugiura T, et al. Surgical Indication for Advanced Gallbladder Cancer Considering the Optimal Preoperative Carbohydrate Antigen 19-9 Cutoff Value. \*Dig Surg\*, 37: 390-400, 2020.](#)