

Systemic Gemcitabine Combined with Hepatic Arterial Infusion
Chemotherapy with Cisplatin, 5-fluorouracil, and Isovornin for the
Treatment of Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Pilot
Study

切除不能進行肝内胆管癌に対する塩酸ゲムシタビン併用肝動注化学療法: 予備
的研究

氏名 丸本 美穂

所属 山口大学大学院医学系研究科
応用分子生命科学系 専攻

平成 26 年 11 月

目次

1.	要旨	P. 3
2.	研究の背景	P. 3 - 4
3.	目的	P. 4
4.	方法	P. 4 - 5
	(1) 対象	
	(2) 方法	
	(3) 解析	
5.	結果	P. 5 - 7
6.	考察	P. 7 - 8
7.	結語	P. 8
8.	参考文献	P. 8 - 10

1. 要旨

【背景・目的】 肝内胆管細胞癌 Intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC)は、予後不良であり、通常進行癌として発見されることが多い。肝動注化学療法 Hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC)は進行肝細胞癌 Hepatocellular carcinoma (HCC)に対して有用であるが、ICC に対して肝動注化学療法を行った報告も散見される。

今回、進行 ICC に対して塩酸ゲムシタビン全身投与を併用した HAIC(low dose FP + Isovorin)の有用性を検討したので報告する。

【対象・方法】 進行 ICC と診断され、塩酸ゲムシタビン併用肝動注化学療法(low dose FP + isovorin)を施行した進行 ICC7 例を対象とした。

【結果】 1 クール後の奏効率は 57.1%(部分奏功(PR)4 例、不変(SD)2 例、進行(PD)1 例)であった。累積生存率は1年、2年がそれぞれ 85.7%、28.6%で、生存期間中央値(MST)は 22.3 ヶ月であった。副作用としては CTCAE Grade3、4 の白血球減少・好中球減少・血小板減少・貧血・食欲低下がそれぞれ 28.6%・28.6%・42.9%・14.3%・14.3%認められたが、死亡に関連した重篤な有害事象は経験しなかった。

【結語】 予備的研究ではあるが、切除不能進行 ICC に対して塩酸ゲムシタビン併用肝動注化学療法(low dose FP+isovorin)は、有用な治療法となりうると考えた。

略語

5-FU, 5-fluorouracil フルオロウラシル; CDDP, cisplatin シスプラチン; CR, complete response 完全奏効; CT, computed tomography; GEM, gemcitabine; HAIC, hepatic arterial infusion chemotherapy 肝動注化学療法; HCC, hepatocellular carcinoma 肝細胞癌; ICC, intrahepatic cholangiocarcinoma 肝内胆管細胞癌; MST, median survival time 生存期間中央値; PR, partial response 部分奏効; PD, progressive disease 進行; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 固形癌の治療効果判定; SD, stable disease 安定; TNM, tumor-node-metastasis TNM 悪性腫瘍の分類

2. 研究の背景

肝内胆管細胞癌(以下 ICC)は、肝内胆管上皮から発生した肝原発腺癌である。我が国の現況では原発性肝癌の 4.1%を占め、肝細胞癌(以下 HCC)に次ぐ頻度であると報告されている [1]。肝切除が唯一の有効な治療法であるが、自覚症状に乏しく、発見時すでに進行例が多いため肝切除の適応がなく、予後不良であると報告されている [2-4]。

1990 年代後半に、ゲムシタビン(以下 GEM)の胆道癌に対する比較的良好な治療成績が報

告された [3,5]。GEM を中心とした多剤併用化学療法での生存期間中央値(以下 MST)は、進行胆道癌患者で約 12 ヶ月と報告され[6-8]、現在切除不能進行胆道癌の日常診療で広く使われている。肝動注化学療法(以下 HAIC)は進行 HCC に対してのオプション治療のひとつであるが[9]、進行 ICC に対して HAIC を行った報告も散見される[10-14]。

3. 目的

本研究において、進行 ICC に対して GEM を併用した HAIC(low dose FP + Isovorin)の有用性を検討した。

4. 方法

(1) 対象

診断・選択基準

組織学的に ICC と確認され、切除不能で計測可能な症例を対象とした。ICC の stage は UICC 第 7 版 TNM 分類に従って評価した[15]。年齢は 20 歳以上 80 歳以下、PS は 0~2、主要臓器(骨髄、腎、心)の機能が十分保持され、かつ、白血球数が 3000/mm³ 以上、血小板数が 5×10⁴mm³ 以上、血色素量が 9.5g/dl 以上、血清クレアチニンが 1.12mg/dl 以下、BUN が 25mg/dl 以下、プロトロンビン活性が 50%以上の基準を満たすことを選択基準とした。本研究は、山口大学医学部附属病院医薬品等・臨床研究等審査委員会によって承認されており(H16-132)、すべての患者において施行前にインフォームドコンセントの上、文書にて同意を得ている。

(2) 方法

リザーバーカテーテルの留置の手技

リザーバーカテーテル留置は、局所麻酔下で大腿動脈よりアプローチし、皮下埋め込みリザーバー用の 5Fr のヘパリンコーティングカテーテル(東レメディカル PU カテーテル、東京、日本)を、総肝動脈、固有肝動脈ないしは胃十二指腸動脈に留置した。適宜、抗癌剤による胃・十二指腸障害の予防のため胃十二指腸や右胃動脈等をコイル塞栓した。ポート内血液凝固を防ぐために 2 週間毎に 5ml(5,000units)のヘパリンを投与した。

抗癌剤レジメン

同リザーバーポートより HAIC を反復動注した。投与スケジュールは肝動注用ポートより Cisplatin(CDDP) 10mg を 1 時間、Isovorin 6.25mg を 10 分、最後に 5-fluorouracil(5-FU) 250mg を 5 時間投与するのを 1 コースとして、5 日間連続投与、2 日休薬した。これを 2 週間行い、1 週間休薬後さらに 2 週間行った。GEM は 1000mg/m² を 30 分以上かけて静注し、動注 5 日間連続投与の初日に 1 回行った。HAIC は計 20

回、GEM は計 4 回の投与を 1 クールとした。

肝動注はすべてメカニカルインフュージョンポンプを用いた。制吐目的としてセロトニンアンタゴニストを静注した。

追加治療

1 クールまたは 2 クール終了後、5 例に 1、2 週間毎に GEM 併用 HAIC(low dose FP + isovorin) を行った(case1-5)。また、PD と判断した 2 例にはリピオドール+微小デンプン球を用いた肝動脈化学療法を施行した(case3, 5) [16]。

治療効果判定および副作用 response and toxicity evaluation

Dynamic CT は、治療前と治療後に施行し、その後は 2-3 ヶ月ごとに行った。治療効果は、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors(RECIST) [17]に準じ、1 コース終了 1 か月後と 6 ヶ月後で評価した。

すべての標的病変が消失した場合を Complete Response(CR)、標的病変の長径和が、最初に基準とした腫瘍長径和(ベースライン)に比較し、30%以上縮小した場合を Partial Response(PR)、標的病変の長径和が、治療開始から記録された最小の長径和に比較し、20%以上増加した場合。または、1 つ以上の新病変が出現した場合を Progressive Disease(PD)、PR に該当する腫瘍縮小や PD に該当する腫瘍増大が認められなかった場合を Stable Disease(SD)とした。

治療期間および治療後の合併症については Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 に準じて評価した[18]。

(3) 統計解析

集計解析方法

無増悪生存期間および生存期間は、Kaplan-Meier 法を用いて算出した[19]。無増悪生存期間は、治療開始日を起点とし、死亡時、病変が進行した時点または経過観察最終時点までと定義した。生存期間は、治療開始日を起点とし死亡時または経過観察最終時点までと定義した。2012 年 12 月 31 日までを経過観察のエンドポイントとした。初回治療開始時点からの観察期間は 4.9~34.3 ヶ月(平均 21.0±10.1 ヶ月)であった。

5. 結果

患者背景

2005 年 4 月から 2010 年 3 月までに、山口大学医学部附属病院で ICC と診断された症例は 29 例であった。そのうち 3 例は切除可能であり、残り 26 例は進行しているため、切除困難であった。26 例のうち 14 例が本研究の選択基準を満たし、7 例が GEM 併用動注化学療法(low dose FP+isovorin)による治療に同意された。

Table 1 にすべての患者の臨床的背景を示す。性別は男性 3 例、女性 4 例で、年齢は 56

歳から 76 歳であった。2 例の背景肝に慢性肝障害があった(case2 : C 型慢性肝炎、case7 : C 型肝硬変)。1 例(case7)は前治療として放射線療法を施行し、RECIST 基準で PR を確認の後、1 ヶ月後より化学療法を開始した。その他前治療を行った症例はない。2 例(case3,4)が局所進行であり(28.6%)、5 例は腹膜(case1)、肺(case2)、リンパ節(case5-7)に遠隔転移を認めていた(71.4%)。すべての症例で門脈腫瘍栓を認めており、case3、5 が Vp1、case2 が Vp2、case1、4、7 が Vp3 であった。1 例(case7)は胆管ステントによる減黄を必要とした(14.2%)。TNM 分類では 2 例が stage IVA、5 例が stage IVB であった。

化学療法レジメンのコンプライアンス率

1 コースの化学療法は、HAIC を 20 回、GEM を 4 回である。5 例(case1-4,7)は 1 コース、2 例(case5、6)は 2 コース施行した。全体で、7 人の ICC の患者に合計 9 コースの化学療法を行った。レジメンのコンプライアンス率は 66.7%であった(9 コース中 6 コース)(Table 2)。3 例(case1、3、7)は副作用により治療を中断せざるを得なかった。内訳は 2 例が白血球減少、1 例が嘔気・嘔吐であった。

化学療法の奏効率

奏効率は、治療開始 1 ヶ月で 4 例が PR(57.1%)、2 例が SD(28.6%)、1 例が PD(14.3%)であった。治療開始後 6 ヶ月で 4 例が PR(66.7%)、2 例が PD(33.3%)であった。1 か月後の効果判定が SD であった 1 例(case2)は、2 回目の効果判定前に死亡した。また、1 例(case7)は modified RECIST の基準に当てはめると 6 か月後の効果判定で CR となる[20]。

生存期間、無増悪生存期間

1 年、2 年の累積生存率はそれぞれ 85.7%、28.6%、無増悪生存率はそれぞれ 42.9%、14.3%となった(Figure1)。生存期間中央値は 22.3 ヶ月(4.9-34.4 ヶ月)、無増悪期間中央値は 11.5 ヶ月(1.3-34.3 ヶ月)であった。うち 1 例は観察期間終了時点で生存しており、6 例は原疾患の進行で死亡した(Table 2)。

合併症

合併症のまとめを Table 3 に示す。CTCAE grade3、4 程度の白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、食欲低下はそれぞれ 28.6%、28.6%、42.9%、14.3%、14.3%の頻度で認めている。白血球減少の 3 例は G-CSF を、血小板減少の 2 例に血小板輸血を行った。死亡に関連した重篤な有害事象は生じなかった。

症例提示

症例 1 では Vp3、また、右葉全域及び左葉に多発する腫瘍、腹膜転移を認めた(Figure2A)。1 コース終了後、週 1 回外来での維持療法に変更し、dynamic CT による評価で治療開始後 6 ヶ月(Figure2B)、12 ヶ月(Figure2C)とも腫瘍数、腹水の減少を認めた。16.5 ヶ月まで PR

を維持し、その後 22.3 ヶ月目に死亡の転帰となった。

6. 考察

ICC は肝切除が唯一の有効な治療法であるが、自覚症状に乏しく、予後不良であり、通常進行例で発見されることが多い[2-4]。化学療法を行わず、緩和ケアのみの ICC 患者の MST は 3.3 ヶ月との報告もある[4]。切除不能 ICC に対する GEM 単剤化学療法や他の薬剤との併用化学療法による有用性が報告されているが[3-8]、未だ確立した治療法は存在しない。最近、ICC を含む胆道癌に対する治療法として、GEM+CDDP 併用化学療法の生存期間が GEM 単剤化学療法と比較して有意に良好であることが報告されたが、MST は約 12 ヶ月であった[7,8]。

科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドラインおよび日本肝臓学会提唱のコンセンサスに基づく肝細胞癌アルゴリズムにおいて、中期から進行肝癌に対して HAIC が推奨されている[21]。HAIC は、高濃度の抗がん物質を直接血流豊富な肝細胞癌に注入することが可能とされ、理論的に全身化学療法より効果的であるとされている。加えて、HAIC は、肝臓経由し初回通過効果を示すことから、全身化学療法より全身の薬物濃度が低く、その結果として、毒性や合併症が軽減する。ICC は、HCC に似た原発性肝癌であるため、HAIC は進行 ICC に対しても効果的であると考えられる。しかし、進行 ICC に対する HAIC についての報告は少なく、Table 4 にまとめた通りである[10-14]。これらの結果では MST の 12 ヶ月以上の増加や治療の奏効率を認め、ICC に対する HAIC は、おおむね良好な成績が示されている[10,12,14]。

我々の研究結果でも、奏効率 57.1%、MST22.3 ヶ月(4.9-34.3 ヶ月)であった。本研究で ICC に対し使用した HAIC の化学療法レジメンは、進行 HCC のものと全く同じものである[9]。Low-dose CDDP と 5-FU の併用(low-dose FP)は、HAIC のレジメンとして知られている[9]。CDDP は 5-FU の作用を増強し、5-FU の biochemical modulator となる[22,23]。ロイコボリンの活性物質である Isovornin も、5-FU に対する biochemical modulator として一般的である[24,25]。CDDP と Isovornin を併用することにより、相乗効果を期待して Isovornin を含んだ low-dose FP を新しい HAIC のレジメンとして考案した[26]。同じレジメンの HAIC を投与した HCC 患者の奏効率は 37%であった[9]。Uka らの報告では、進行 HCC に対する GEM+low-dose FP 併用療法による奏効率は 57%であり[27]、今回の成績(57.1%)と奏効率は同等である。GEM 全身投与の効果かもしれないが、我々の ICC の奏効率は、同様の HAIC のみの HCC に対する奏効率より優れていた。ICC を含む、進行胆道癌に対する全身化学療法において GEM+CDDP 併用化学療法は GEM 単剤療法より効果的であるとの報告もある[7,8]。それゆえ、我々の化学療法レジメンは、相乗効果によるものと考えている。

副作用としては、CTCAE grade3、4 の白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、食欲低下がそれぞれ 28.6%、28.6%、42.9%、14.3%、14.3%であった。全身 GEM と low-dose FP を進行肝細胞癌で使用した場合、より深刻な骨髄毒性を認めている

[27]。本研究では、3名(case1、3、7)が副作用により治療を中断せざるを得なかったため、化学療法レジメンのコンプライアンス率は66.7%であった。肝硬変の症例(case7)では、grade3の血小板減少を認めたため、1コース目の治療を中断せざるを得なかった。ほとんどのHCC患者は背景肝が肝硬変であり、このような深刻な骨髄毒性は根本的な問題である。追加治療により2名(case1、3)は1年以上生存し(Figure2)、1例(case7)は追加治療なくCR(mRECIST基準にて)となっている。これらの結果から、投与量、投与スケジュールの再考が必要であると思われる。

我々の研究では症例件数が少ないなどいくつかの問題点がある。本研究の対象基準を満たす切除不能ICC患者は5年間で14名であった。これは単一施設での調査によるものと考えられ、より多くの症例件数を得るために多施設共同臨床試験が必要であると思われた。さらに、mRECIST基準でCRとなった1名(case7)は前治療として放射線療法を施行している。前治療を受けていない6名で初回治療後の奏効率を検討すると50%であり、1年後2年後の生存率はそれぞれ83.3%、16.6%であった。このことから、前治療として放射線療法を行った全身GEM併用のHAIC(CDDP、5-FU、isovorin)の治療効果の可能性が見いだせるのではないかと考える。これまで、肝内胆管癌に対する放射線療法のエビデンスはないため、case7は示唆に富む症例であると考ええる。

7. 結語

切除不能進行肝内胆管癌に対する全身投与GEMを併用した、CDDP、5-FU、isovorinの動注化学療法は、これまで報告されているGEM単剤化学療法に比較して、奏効率、生存率を改善させた。より大規模試験で、randomized studyによる検討が必要と考えるが、本化学療法レジメンは切除不能進行肝内胆管癌患者に有用であると言える。

8. 参考文献

1. Ikai I, Arii S, Okazaki M, et al.: Report of the 17th Nationwide Follow-up Survey of Primary Liver Cancer in Japan. *Hepatol Res* 2007; 37:676–691.
2. Charbei H, AI-Kawas FH: Cholangiocarcinoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, and diagnosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13:182–187.
3. Marino D, Leone F, Cavalloni G, Cagnazzo C, Aglietta M: Biliary tract carcinomas: From chemotherapy to targeted therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 85:136–148.
4. Park SY, Kim JH, Yoon HJ, Lee IS, Yoon HK, Kim KP: Transarterial chemoembolization versus supportive therapy in the palliative treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin Radiol* 2011; 66:322–328.
5. Park JS, Oh SY, Kim SH, et al.: Single-agent gemcitabine in the treatment of advanced biliary tract cancers: a phase II study. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35:68–73.

6. Cereda S, Passoni P, Reni M, et al.: The cisplatin, epirubicin, 5-fluorouracil, gemcitabine (PEFG) regimen in advanced biliary tract adenocarcinoma. *Cancer* 2010; 116:2208–2214.
7. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al.: Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010; 362:1273–1281.
8. Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, et al.: Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer* 2010; 103:469–474.
9. Yamasaki T, Sakaida I: Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma and future treatments for the poor responders. *Hepatol Res* 2012; 42:340–348.
10. Tanaka N, Yamakado K, Nakatsuka A, Fujii A, Matsumura K, Takeda K: Arterial chemoinfusion therapy through an implanted port system for patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma--initial experience. *Eur J Radiol* 2002; 41:42–48.
11. Kim JH, Yoon HK, Sung KB, et al.: Transcatheter arterial chemoembolization or chemoinfusion for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: clinical efficacy and factors influencing outcomes. *Cancer* 2008; 113:1614–1622.
12. Vogl TJ, Schwarz W, Eichler K, et al.: Hepatic intraarterial chemotherapy with gemcitabine in patients with unresectable cholangiocarcinomas and liver metastases of pancreatic cancer: a clinical study on maximum tolerable dose and treatment efficacy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 132:745–755.
13. Inaba Y, Arai Y, Yamaura H, et al.: Phase I/II study of hepatic arterial infusion chemotherapy with gemcitabine in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma (JIVROSG-0301). *Am J Clin Oncol* 2011; 34:58–62.
14. Kemeny NE, Schwartz L, Gönen M, et al.: Treating primary liver cancer with hepatic arterial infusion of floxuridine and dexamethasone: does the addition of systemic bevacizumab improve results? *Oncology* 2011; 80:153–159.
15. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C: *TNM Classification of Malignant Tumors (Uicc International Union Against Cancer) 7th ed.* New York: Wiley-Blackwell, 2009.
16. Yamasaki T, Saeki I, Harima Y, et al.: Effect of transcatheter arterial infusion chemotherapy using iodized oil and degradable starch microspheres for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2012; 47:715–722.
17. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al.: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States,

- National Cancer Institute of Canada. *J National Cancer Institute* 2000 ;92:205–216.
18. National Cancer Institute (2009) Common terminology criteria for adverse events v.4.0. National Cancer Institute, Bethesda.
 19. Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc* 1958; 53:457–481.
 20. Lencioni R, Llovet JM: Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 52–60.
 21. Arii S, Sata M, Sakamoto M, et al.: Management of hepatocellular carcinoma: Report of Consensus Meeting in the 45th Annual Meeting of the Japan Society of Hepatology (2009). *Hepatol Res* 2010; 40:667–685.
 22. Scanlon KJ, Newman EM, Lu Y, Priest DG: Biochemical basis for cisplatin and 5-fluorouracil synergism in human ovarian carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:8923–8925.
 23. LoRusso P, Pazdur R, Redman BG, Kinzie J, Vaitkevicius V: Low-dose continuous infusion 5-fluorouracil and cisplatin: phase II evaluation in advanced colorectal carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1989; 12:486–490.
 24. O'Connell MJ: A phase III trial of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. A Mayo Clinic/North Central Cancer Treatment Group study. *Cancer* 1989; 63:1026–1030.
 25. Buraker TR, O'Connell MJ, Wieand HS, et al.: Randomized comparison of two schedules of fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12:14–20.
 26. Yamasaki T, Kurokawa F, Takami T, et al.: Arterial infusion chemotherapy using cisplatin, 5-fluorouracil, and isovorin for patients with advanced hepatocellular carcinoma, pilot study: Is a high dose of the biochemical modulator effective? *Hepatol Res* 2003; 27:36–44.
 27. Uka K, Aikata H, Takaki S, et al.: Systemic gemcitabine combined with intra-arterial low-dose cisplatin and 5-fluorouracil for advanced hepatocellular carcinoma: seven cases. *World J Gastroenterol* 2008; 14:2602–2608.

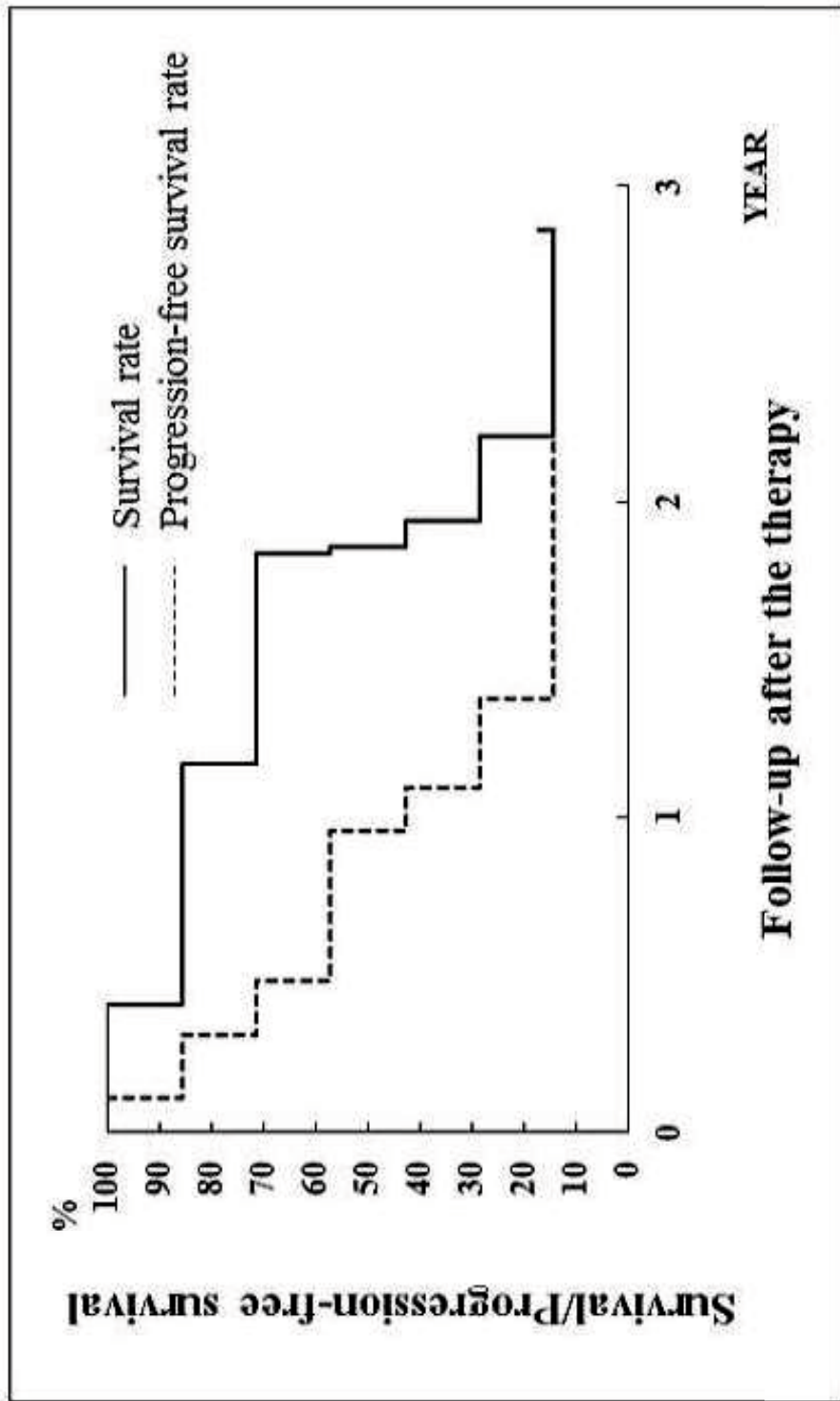


FIGURE 1

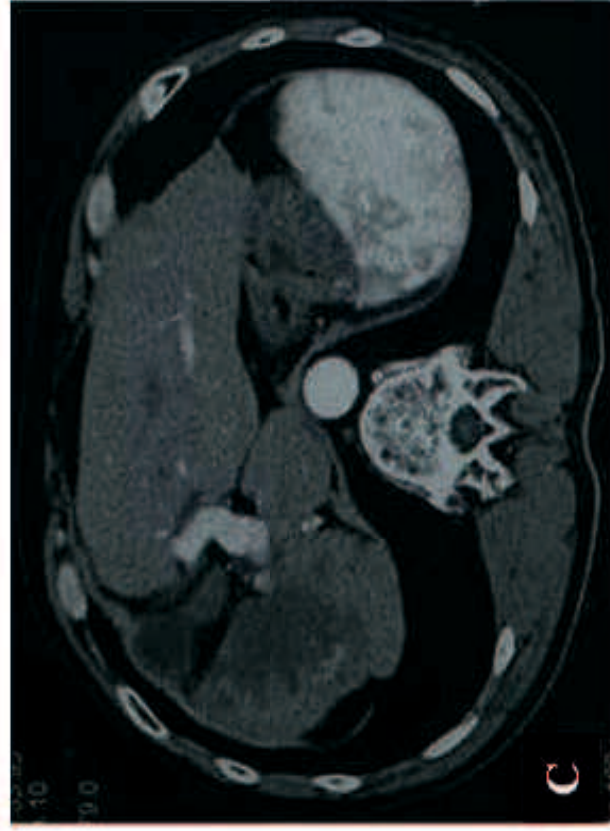
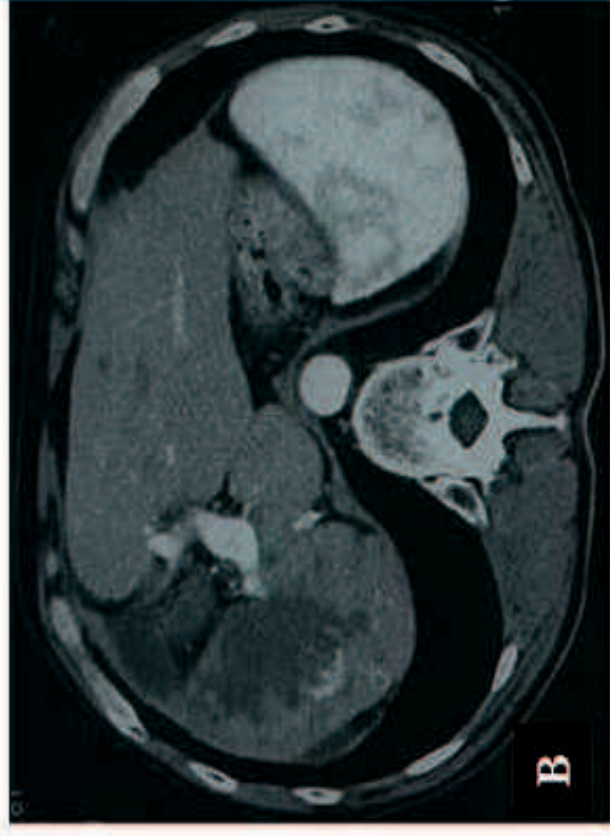
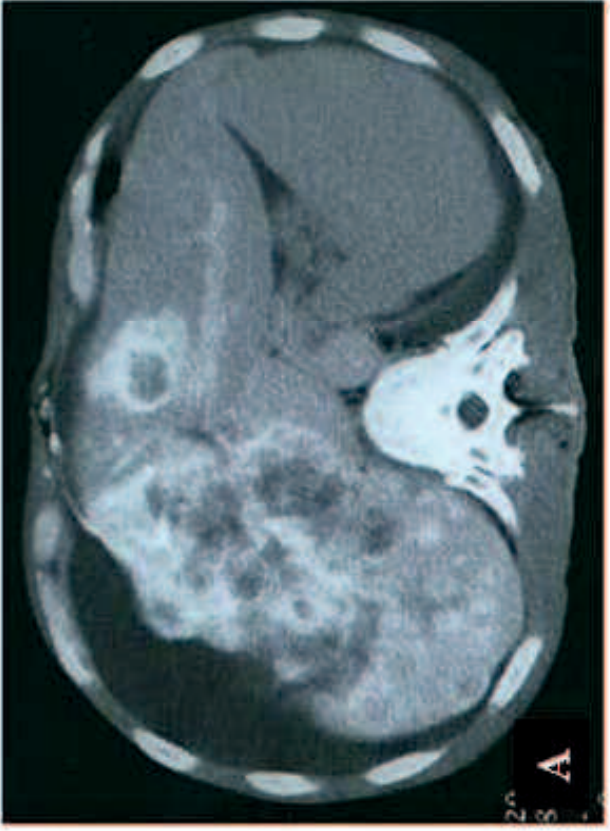


FIGURE 2

TABLE 1. Patients' characteristics

Case no.	Gender	Age (years)	Previous treatment	TNM staging	Metastatic lesions	PVTT rating
1	male	63	—	IVB	Peritonium	Vp3
2	male	65	—	IVB	Lung	Vp2
3	female	71	—	IVA	—	Vp1
4	female	76	—	IVA	—	Vp3
5	female	72	—	IVB	Lymph node	Vp1
6	male	56	—	IVB	Lymph node	Vp1
7	female	73	Radiotherapy	IVB	Lymph node	Vp3

TNM stage: tumor, lymph node, metastasis stage; PVTT: portal vein tumor thrombosis;

Vp1: tumor thrombus in a third or more of the peripheral branch of the portal vein;

Vp2: tumor thrombus in a second branch of the portal vein;

Vp3: tumor thrombus in the first branch of the portal vein

TABLE 2. Patients' clinical outcomes

Case no.	Response* 1 month after the first chemotherapy	Response* 6 months after the first chemotherapy	Frequency of HAIC (first course/second course)	Frequency of GEM (first course/second course)	TTP (months)	Survival (months)	Outcome	Cause of death
1	PR	PR	14/—	1/—	16.5	22.3	dead	cancer progression
2	SD	—	20/—	4/—	3.7	4.9	dead	cancer progression
3	PR	PR	14/—	3/—	11.5	26.5	dead	cancer progression
4	SD	PD	20/—	4/—	5.8	23.3	dead	cancer progression
5	PR	PR	20/20	4 / 4	13.1	22.0	dead	cancer progression
6	PD	PD	20/20	4 / 4	1.3	14.0	dead	cancer progression
7	PR	PR	8/—	2/—	34.3	34.3	alive	—

HAIC: hepatic arterial infusion chemotherapy; GEM: gemcitabine; TTP: time to progression; CR: complete response; PR: partial response; SD: stable disease; PD: progressive disease.

* The tumor response was classified according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

TABLE 3. Adverse reactions

Adverse effects	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
Leukopenia	0 (0)	2 (28.6)	2 (28.6)	0 (0)
Neutropenia	0 (0)	3 (42.9)	2 (28.6)	0 (0)
Thrombocytopenia	1 (14.3)	0 (0)	2 (28.6)	1 (14.3)
Anemia	0 (0)	5 (71.4)	1 (14.3)	0 (0)
Anorexia	2 (28.6)	0 (0)	1 (14.3)	0 (0)
Neusea/ vomiting	0 (0)	1 (14.3)	0 (0)	0 (0)
Bigeminy	0 (0)	1 (14.3)	0 (0)	0 (0)

TABLE 4. Reports of hepatic arterial infusion chemotherapy for intrahepatic cholangiocarcinoma

Author (reference)	Patient number	Chemotherapeutic regimens	Response rate (%)	MST (months)	Survival
Tanaka (10)	11	Regimen A) 5-FU 250-500 mg over 10-15min every week and DXR 30mg every 4 weeks or Epi-ADM 10mg every week, and MMC 4mg every 2 weeks, and/or CDDP 10mg every week Regimen B) 5-FU 1500 mg over 5 h every week Regimen C) 5-FU 250-500 mg/day and CDDP 10mg/day over 5 h on days 1-5	45.5	26.0	1/2/3/4 years = 90.9/50.5/20.2/10.1
Vogl (12)	12 (including 3 patients with hepatic metastasis of pancreatic cancer)	GEM (The initial dose of 1000 mg/m ² was increased in 200 mg/m ² steps up to a maximum dose of 2000 mg/m ² .) on days 1 and 8 with intervals 2 weeks	0	13.5	ND
Inaba (13)	13	GEM over 30min on days 1, 8, and 15 every 4 weeks for 5 cycles	7.7	ND	ND
Kemeny (14)	34 (including 8 patients with hepatocellular carcinoma)	FUDR 0.16mg/kg and DEX 25mg on days 1-14	50 (ICC only, 57.6)	29.5	ND
Current study	7	CDDP 10 mg/day over 1h, isovorin 6.25 mg/day over 10min, and 5-FU 250 mg/day over 5h on days 1-5 for 4 cycles. GEM 1000 mg/m ² over 30 min intravenously	57.1	22.3	1/2 years = 85.7/28.6

MST: median survival time; 5-FU: 5-fluorouracil; DXR: adriamycine; Epi-ADM: epirubicin; MMC: mitomycin C; CDDP: cisplatin
GEM: gemcitabine; FUDR: floxuridine; DEX: dexamethasone; ND: not done; ICC: intrahepatic cholangiocarcinoma