

Quimiorradioterapia de neoadyuvancia en cáncer de vesícula biliar

Xabier de Aretxabala U^{1,2,3}, Héctor Losada M^{1,2},
Javier Mora P^a, Iván Roa E⁵, Luis Burgos S^{1,2,3},
Eduardo Yáñez R⁴, Ingrid Quijada P⁴, Juan Carlos Roa S⁵.

Neoadjuvant chemoradiotherapy in gallbladder cancer

Background: Gallbladder cancer is generally associated with a poor prognosis, being local recurrence the main pattern of failure. **Aim:** To evaluate neoadjuvant chemoradiation as a means to improve the prognosis in gallbladder cancer. **Patients and methods:** Twenty three gallbladder cancer patients were prospectively treated between June 1993 and September 1999 in the Temuco Regional Hospital. Eighteen (82%) patients had subserosal infiltration, while three (13%) had serosal and two (9%) adipose tissue infiltration. Chemotherapy was done with 5-fluorouracil in continuous infusion during 5 days at day 1 and 28 of treatment. Radiotherapy consisted in a total dose of 4500 cGy, divided in 25 sessions. Patients' survival was compared with a series of 19 patients not subjected to chemoradiation, formerly treated at the institution. **Results:** Twenty patients had hematological problems secondary to the therapy. Leucopenia and thrombocytopenia were the most common toxic effects and eight had leucopenia under 2.0×10^3 during the treatment course. Chemoradiation delayed surgical treatment in eight patients. After the chemoradiation protocol, seven patients were excluded from surgical treatment and 14 patients underwent resection. Three of the latter (11%) had liver involvement and four (14%) had lymph node involvement. Among the patients who underwent resection, five are still alive with a follow up of 43.8 months. Treated patients had a worst actuarial survival than subjects not treated with chemoradiation. **Conclusions:** In this series of patients chemoradiation had no positive effect and a potentially detrimental effect in patients with gallbladder cancer (Rev Méd Chile 2004; 132: 51-7).

(Key Words: Chemotherapy, adjuvant; Gallbladder neoplasms; Radiotherapy, adjuvant)

Recibido el 22 de julio, 2002. Aceptado en versión corregida el 7 de agosto, 2003.

¹Servicio de Cirugía, Hospital Regional de Temuco. ²Departamento de Cirugía, Universidad de La Frontera. ³Clinica Alemana de Temuco y la ⁴Unidad de Hemato-Oncología. Departamentos de Medicina Interna y ⁵Anatomía Patológica, Universidad de La Frontera. ^aInterno de Medicina, Universidad de La Frontera.

Trabajo financiado por proyecto FONDECYT #1010523.

Correspondencia a: Dr. Xabier de Aretxabala U. Departamento de Cirugía, Universidad de La Frontera.
Fax: 45-325761. E mail: aretxaba@ufro.cl

El cáncer de vesícula biliar presenta una alta prevalencia en Chile, siendo la principal causa de muerte oncológica en la mujer^{1,2}. La cirugía representa en la actualidad el tratamiento mejor establecido, especialmente indicado en casos de tumor localizado a la vesícula biliar. El procedimiento quirúrgico clásico consiste en la resección de los segmentos hepáticos V y IV b asociado a una linfadenectomía del pedículo hepático^{3,4}. Las diferentes clasificaciones y métodos terapéuticos se basan fundamentalmente en el grado de invasión tumoral en la pared vesicular^{1,5}.

En diferentes comunicaciones de la literatura se documenta que la recurrencia locorregional continúa siendo común en pacientes tratados con intención curativa y de este modo, la mayoría de las acciones terapéuticas están orientadas a su control⁵⁻⁸.

La quimioterapia por vía sistémica o regional, así como la radioterapia han sido utilizadas como terapia complementaria, bien sea neoadyuvante o adyudante. El administrar quimiorradioterapia como terapia neoadyuvante tendría teóricamente las siguientes ventajas: 1) La radiación podría disminuir la viabilidad de las células dejadas en el lecho operatorio o disminuir la posible diseminación de éstas en la cirugía; 2) La quimiorradiación podría disminuir el volumen de masa tumoral y de este modo hacer más posible la realización de cirugía curativa; 3) Durante el período de quimiorradiación podrían manifestarse metástasis ocultas, lo cual evitaría someter al paciente a un procedimiento quirúrgico mayor sin ofrecerle un beneficio claro^{5,9}.

El objetivo de este trabajo es mostrar los resultados preliminares de una serie de pacientes con cáncer de vesícula biliar sometidos a quimiorradioterapia como terapia neoadyuvante y comparar sus resultados con los de una serie manejada en el mismo tiempo, con el mismo nivel de invasión tumoral; en la que no se utilizó terapia neoadyuvante.

MATERIAL Y MÉTODO

Se estudiaron 23 pacientes, todas de sexo femenino, con edad promedio de 56,5 años (DE 7,2). La mediana de edad fue de 58,5 años (rango entre 41

y 67 años). Estos pacientes corresponden a una serie de casos tratados de manera prospectiva mediante un esquema de quimiorradiación con la intención de ser posteriormente sometidos a una reintervención con la finalidad de reseca áreas potencialmente comprometidas. La totalidad de los pacientes habían sido previamente sometidos a una colecistectomía por patología litiasica, siendo el estudio de la pieza de colecistectomía el origen del diagnóstico de tumor. Los pacientes fueron intervenidos, entre junio de 1993 y septiembre de 1999, en el Hospital Regional de Temuco. Los criterios de inclusión al protocolo fueron:

1. Pacientes portadores de cáncer de vesícula biliar.
2. Edad menor de 65 años.
3. Infiltración hasta la túnica subserosa, túnica serosa o tejido adiposo perivesicular.
4. TAC abdominal negativo para diseminación hepática o a distancia.
5. Puntaje de la escala de ECOG de 0 al momento del ingreso al protocolo.
6. Aceptación por parte del paciente de ser sometido a cirugía posterior a la terapia neoadyuvante.
7. Autorización por parte del paciente de ingreso al protocolo.

Se cumplieron todas las normas éticas exigidas por nuestra institución.

La evaluación clínica siempre estuvo a cargo del mismo miembro del equipo médico durante todo el protocolo.

La quimioterapia se realizó en base a 5-Fluor-Uracilo (FU) mediante una infusión continua por 5 días (días 1-5 y 28-32). La dosis al iniciar el protocolo fue de 500 mg/m²/día, siendo reducida a 350 mg/m²/día a partir del quinto paciente por la alta prevalencia de efectos adversos hematológicos encontrados al inicio.

La radioterapia consistió en una dosis total de 4500 cGy distribuidos en 25 sesiones, 180 cGy/sesión, 5 sesiones a la semana. En todos los pacientes se empleó irradiación de abdomen total y sobre impresión del lecho vesicular. La dosis total abdominal fue de 2000 cGy, con bloqueo renal a los 1500 cGy. La dosis total en lecho y región ganglionar fue de 2500 cGy. El equipo utilizado para efectuar la radioterapia fue un modelo Theratron 80. Los campos a irradiar fueron delineados usando marcación ecotomográfica.

Todos los pacientes fueron evaluados por uno de los autores (XA) al terminar el protocolo de

quimiorradiación. Se realizó control clínico, de laboratorio e imagenológico de cada uno de ellos. Los pacientes que no mostraron progresión de la enfermedad en el TAC abdominal y en el control clínico y que no evidenciaron deterioro del estado general fueron llevados a cirugía. Desde el punto de vista hematológico se requirió de valores de plaquetas $\geq 150.000/\text{mm}^3$ y de valores de leucocitos $\geq 4000/\text{mm}^3$ para indicar la cirugía.

Los pacientes fueron reintervenidos 4 a 6 semanas después del cumplimiento del protocolo de quimiorradiación, dependiendo de la recuperación de la función hematológica y del estado general.

Protocolo Qx: La cirugía a efectuar se inicia con la disección de los ganglios paraaórticos que de resultar positivos determina detener la cirugía. De igual modo, la presencia de tumor fuera del área a resear determina la finalización de la intervención. De lo contrario se continúa con la linfadenectomía completa del pedículo hepático tomando como límite proximal el nacimiento de la arteria hepática común. Luego, se realiza la resección de los segmentos IV b y V, para lo cual efectuamos la oclusión intermitente del pedículo hepático durante 15 min, con 5 min de reperusión entre los períodos de oclusión.

El seguimiento fue realizado por el mismo grupo de cirujanos que realizaron la cirugía: en el primer año cada 3 meses, en el segundo año cada 6 meses y a partir del tercer año anualmente.

En el seguimiento se realiza control clínico, imagenológico con ecotomografía abdominal y radiografía de tórax, y de laboratorio con hemograma y pruebas bioquímicas.

La toxicidad del tratamiento y el estado general de los pacientes fueron evaluados de acuerdo a los criterios de la *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)¹⁰.

Se comparó la probabilidad de supervivencia de los pacientes con invasión subserosa resecaos de nuestro grupo de estudio, con pacientes sometidos a segmentectomía + linfadenectomía por cáncer de vesícula con infiltración hasta la subserosa (sin terapia neoadyuvante ni adyuvante), extraídos de nuestra base de datos. Este grupo control (sin neoadyuvancia) estuvo constituido por 19 pacientes sometidos a resección. La edad

promedio del grupo fue de 51,9 años (DE 9,5); la mediana de edad fue 53 años, con un rango entre 31 y 65 años; siendo todos de sexo femenino.

Este grupo cumplía con iguales características clínicas que las del grupo sometido a terapia neoadyuvante y había sido también sometido a una colecistectomía como procedimiento inicial. Los motivos por los cuales este grupo no fue sometido a neoadyuvancia fue: 1) Rechazo por parte del paciente; 2) Dificultad de tipo geográfica como para llevar a cabo el tratamiento; 3) Tratamiento del paciente previo al inicio de este protocolo. Este mismo grupo permitió la comparación del porcentaje de tumor residual al momento de la reintervención entre las dos poblaciones de pacientes. Las curvas de sobrevida fueron construidas conforme al método de Kaplan y Meier y las diferencias entre las series analizadas de acuerdo al long rank test. Se empleó χ^2 y prueba de exacta de Fischer para las tablas. Las diferencias fueron consideradas estadísticamente significativas cuando $p < 0,05$. Estos análisis fueron realizados mediante el programa computacional Stata[®] 7.0.

RESULTADOS

El diagnóstico preoperatorio más frecuente en la serie estudiada fue el de colelitiasis, observado en 78% de la serie, seguido de colecistitis aguda en 22%. Sólo un paciente (4,3%) tenía diagnóstico de cáncer de vesícula biliar previo a la colecistectomía inicial.

Diez y ocho pacientes (78%) presentaban infiltración hasta la subserosa; 3 (13%) infiltración hasta la serosa y dos (9%) infiltración hasta el tejido adiposo peri-vesicular. El tipo histológico de tumor más frecuente fue el adenocarcinoma, encontrado en 22 pacientes (96%), seguido del adenoescamoso en un paciente (4%).

El grado de diferenciación de los adenocarcinomas fue bien diferenciado en dos pacientes (9%), moderadamente diferenciado en 14 (64%) y pobremente diferenciado en 6 (27%).

En el grupo control, el diagnóstico preoperatorio más frecuente fue colelitiasis en 58% de los pacientes, seguido de colecistitis aguda en 37%. Sólo un paciente (5%) tuvo diagnóstico de cáncer

de vesícula biliar previa a la colecistectomía inicial.

En este grupo y como fue previamente definido, todos los pacientes presentaron invasión hasta la subserosa. El tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma, encontrado en 17 pacientes (89%), seguido del epidermoide en 2 casos.

En los casos de adenocarcinoma el grado de diferenciación fue: bien diferenciado en 6 pacientes (35%), moderadamente diferenciado en 7 (41%) y pobremente diferenciado en cuatro (22%). En todos los pacientes se documentó la presencia de colelitiasis. En el estudio de la pieza resecada se encontró infiltración del lecho hepático en uno de los 19 pacientes resecados (5%). En relación a los ganglios linfáticos, en tres pacientes estuvieron comprometidos.

Protocolo de quimioterapia. Veinte pacientes presentaron alteraciones hematológicas secundarias a la quimiorradiación durante el curso de ésta. Por otra parte, siete pacientes presentaron náuseas y uno compromiso de su estado general (Tablas 1 y 2).

En relación a la severidad de los efectos, leucopenia bajo $2,0 \times 10^3$ (nivel 3 de toxicidad) fue observada en 8 pacientes durante el tratamiento. Plaquetopenia bajo 50×10^3 (nivel 3) fue observada en sólo un paciente. Finalmente ningún paciente presentó una hemoglobina inferior a 8 g/dl. Estos efectos no deseados sólo en un paciente provocaron una alteración en su calidad de vida catalogada como nivel 3 en el escala de la ECOG.

La quimioterapia retardó la cirugía en 8 pacientes; la causa fue trombocitopenia en cuatro pacientes, leucopenia en dos pacientes y ambos trombocitopenia y leucopenia en dos pacientes.

El promedio del retardo fue de 3 semanas, con un rango entre 1 y 6 semanas.

Luego del protocolo de quimiorradioterapia siete pacientes no fueron candidatos a cirugía resectiva. Las causas para la exclusión de la cirugía fueron: rechazo por parte del paciente en tres, documentación de metástasis en una, alteración hematológica persistente en dos y deterioro del estado general en un paciente.

Resecabilidad y cirugía. Luego de la evaluación postquimiorradioterapia 16 pacientes fueron candidatos a cirugía resectiva. En el intraoperatorio un paciente tenía evidencia de compromiso de los

ganglios linfáticos cercanos al páncreas y otro paciente tenía evidencia de compromiso ganglionar retroperitoneal y de la fascia pre-renal por lo cual no se realizó cirugía resectiva. De este modo, 14 pacientes fueron resecados, realizándose la cirugía previamente planificada. El estudio patológico de la pieza resecada mostró infiltración del lecho hepático en tres pacientes (21%). Se encontró compromiso tumoral al estudio de los ganglios linfáticos en cuatro pacientes (29%) (Tabla 3).

Sobrevida. El seguimiento promedio de la serie de 23 pacientes fue de 25,3 meses (DE 16,5). La sobrevida real de la serie total fue de 9 pacientes (61%). De los 14 pacientes que fueron resecados, 5 (36%) se encuentran vivos.

Tabla 1. Efectos adversos de la quimiorradiación en pacientes estudiados

	n	%
Buena tolerancia	2	9
Efectos colaterales	12	52
Más de un efecto adverso	9	39

Tabla 2. Efectos colaterales observados en grupos de pacientes sometidos a quimiorradiación

Efecto adverso	n
Náuseas y emesis	7
Infección nosocomial	1
Trombocitopenia sola	0
Leucopenia sola	15
Trombocitopenia y leucopenia	5

Tabla 3. Tumor residual durante reintervenciones

	Grupo sometido a quimiorradiación	Grupo Control	P
Ly	4/14 29%	3/19 16%	p >0,05
H	3/14 21%	1/19 5%	p >0,05

De los pacientes fallecidos uno falleció como consecuencia de una complicación alejada postoperatoria debido a una falla multisistémica. Otro falleció debido a un hematoma talámico 19 meses después de la cirugía, sin signos de recurrencia tumoral.

El resto de los pacientes fallecieron a consecuencia de la enfermedad neoplásica de base. Entre los pacientes con invasión hasta la subserosa la sobrevida fue de 7 pacientes (39%). Por otra parte, entre los 11 pacientes con invasión subserosa resecaos 3 (27%) se encuentran vivos.

En el grupo de control (sin neoadyuvancia) la mediana del seguimiento fue de 44,7 meses (DE 19,1). La sobrevida real de este grupo fue de 15 pacientes (79%). En este grupo la totalidad de los

pacientes fallecieron como consecuencia de la enfermedad neoplásica de base.

La Figura 1 muestra la curva de Kaplan-Meier para el subgrupo de pacientes con invasión hasta la subserosa sometidos a quimiorradiación. Este grupo de pacientes tuvo una sobrevida actuarial a 5 años de 75%. En la Figura 2, se observa el gráfico que compara la sobrevida de los pacientes con invasión subserosa sometidos a resección y quimiorradiación comparado con un grupo de pacientes de iguales características no sometidos a quimiorradiación. Al analizar estas curvas se observa que los pacientes que reciben quimiorradiación presentaron una sobrevida estadísticamente inferior comparado con aquellos que no recibieron quimiorradiación.

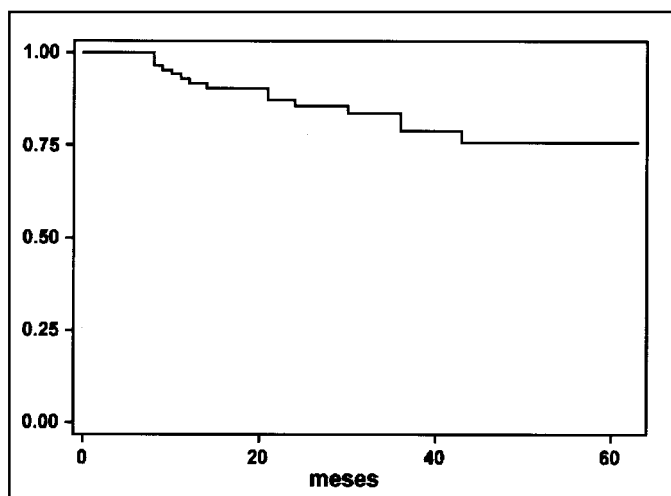


FIGURA 1. Curva de sobrevida de la totalidad de pacientes con invasión subserosa sometidos a quimiorradioterapia.

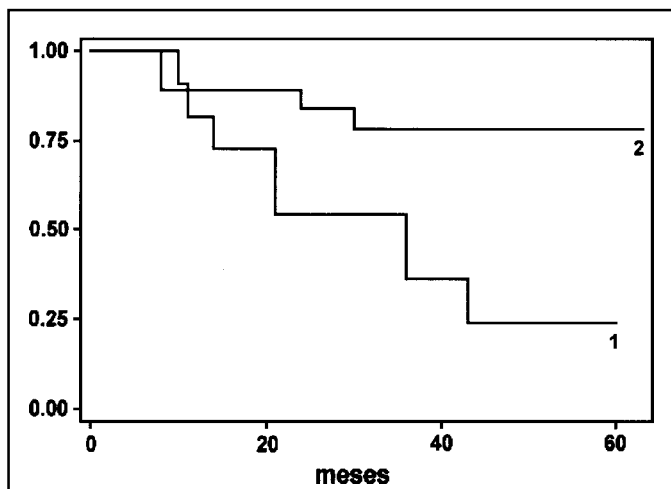


FIGURA 2. Curva de sobrevida de pacientes con invasión subserosa resecaos. a) sometidos a quimiorradioterapia; b) no sometidos a quimiorradioterapia (p=0,01).

DISCUSIÓN

El cáncer de vesícula biliar tiene una alta prevalencia en Chile^{1,2,11}. Es una entidad patológica con mal pronóstico lo cual parece estar relacionado con lo difícil del diagnóstico en etapas precoces de la enfermedad^{1,2}.

La cirugía está principalmente recomendada en los pacientes sin compromiso de la serosa, ni metástasis fuera del pedículo hepático o el lecho vesicular^{3,4}. Los resultados de la cirugía, no han sido satisfactorios observándose recurrencias principalmente a nivel locoregional, motivo por el cual se ha planteado el empleo de terapia complementaria.

Aun cuando la serie de pacientes es pequeña, no existen publicaciones sobre el empleo combinado de cirugía y quimiorradiación que reporten un mayor número de casos.

En el protocolo fue utilizado 5-FU como radiosensibilizador por diversas razones: a) Su disponibilidad en nuestra institución, y el relativo bajo costo en comparación con otros esquemas de quimioterapia, b) La utilización de este fármaco en protocolos de quimioterapia en otros tumores del tracto gastrointestinal, principalmente cáncer de páncreas y estómago¹²⁻¹⁵; c) El empleo de 5-FU en protocolos de tratamiento de pacientes con cáncer de vesícula biliar^{9,16-18}. De los resultados obtenidos es interesante comentar que es importante la frecuencia de efectos colaterales asociados de la terapia de quimiorradiación (87%).

Las alteraciones hematológicas continúan siendo frecuentes en este reporte y su persistencia impidió que dos pacientes fueran intervenidos quirúrgicamente. Además retardó la cirugía en 8 pacientes. Si bien la magnitud de las alteraciones fue pequeña, éstas imposibilitaron la realización de cirugía. Esto fue más evidente en el caso de las plaquetas debido a que no imposibilitaban que las pacientes efectuaran una vida normal, pero dejaban fuera de la cirugía a los pacientes conforme a nuestro protocolo. Posiblemente, la acción de la radiación sobre el hígado sea responsable de lo elevado de las complicaciones hematológicas observadas en estos pacientes comparado a pacientes portadores de otras neoplasias en las que no se irradió el tejido hepático.

Posiblemente la única ventaja de la terapia neoadyuvante fue el hecho de haberse hecho

evidente en dos pacientes la presencia de metástasis a distancia, lo cual los excluyó del tratamiento quirúrgico resectivo.

En relación al porcentaje de recurrencias encontradas en los pacientes sometidos a reintervención, ésta fue mayor en el grupo sometido a quimiorradiación. Lo lógico habría sido encontrar un hallazgo contrario, sin embargo, lo pequeño de los números impide concluir al respecto.

La sobrevida global de la serie está de acuerdo con comunicaciones previas realizadas por nuestro mismo grupo de trabajo^{1,2}. En la curva de Kaplan-Meier se observa una diferencia sustancial en la sobrevida entre nuestro grupo estudio y una serie sometida a tratamiento quirúrgico sin neoadyuvancia con un similar nivel de invasión. Aun cuando la serie es pequeña estos resultados podrían indicar que la quimiorradiación previa a la cirugía resectiva no cumpliría con las ventajas teóricas que pareciera tener. Sobre el efecto desfavorable de ella previo a la cirugía, no poseemos explicación para dicho fenómeno aunque sin duda representa un hecho que merece destacarse.

La introducción de la gemcitabina ha determinado la aparición de numerosos reportes describiendo resultados alentadores. Inicialmente la gemcitabina fue empleada en pacientes con cáncer de páncreas, con enfermedad metastásica o localmente avanzada^{19,21}. Castro reportó el empleo del fármaco en una paciente con cáncer de vesícula biliar avanzado obteniendo respuestas hasta ahora no observadas con otros fármacos²². En Chile, Gallardo et al han comunicado resultados alentadores en pacientes portadores de tumores vesiculares avanzados, observándose respuestas de hasta 50%²³. Basado en los resultados anteriores, y en la capacidad sensibilizadora de la gemcitabina hemos comenzado a emplear esta droga asociada a radioterapia como adyuvante en pacientes portadores de un cáncer de la vesícula biliar.

Aun cuando es más efectivo aumentar la tasa de colecistectomía y de esta manera reducir la posibilidad de desarrollo de un cáncer de la vesícula biliar, la imposibilidad de lograr lo anterior significará que el cáncer de vesícula continúe siendo un problema de salud pública en nuestro país. Por este motivo, el desarrollo de un esquema

de tratamiento eficaz constituye una prioridad. Dado los presentes resultados sería de interés evaluar la quimiorradiación como adjuvancia rea-

lizando un trabajo randomizado prospectivo que incluya un alto número de pacientes.

REFERENCIAS

1. DE ARETXABALA X, ROA I, BURGOS L. Cáncer de la vesícula biliar. Algunas consideraciones. *Rev Méd Chile* 1996; 124: 732-9.
2. DE ARETXABALA X, ROA I, BURGOS L, ARAYA JC, FONSECA L, WISTUBA I ET AL. Gallbladder cancer in Chile. A report on 54 potentially resectable tumors. *Cancer* 1992; 69: 60-5.
3. DE ARETXABALA X, ROA I, BURGOS L, ARAYA JC, VILLASECA MA, SILVA J. Curative resection in potentially resectable tumors of the gallbladder. *Eur J Sur* 1997; 163: 419-26.
4. SHIRAI Y, YOSHIDA K, TSUKADA K, MUTO T. Inapparent carcinoma of the gallbladder. An appraisal of a radical second operation after simple cholecystectomy. *Ann Surg* 1992; 215: 326-31.
5. OUCHI K, SUZUKI M, SAJO S, ITO K, MATSUNO S. Do recent advances in diagnosis and operative management improve the outcome of gallbladder carcinoma? *Surgery* 1993; 113: 324-9.
6. DONOHUE JH, GRANT CS, TSUSSHIMA K, ILSTRUP DM, ADSON M. Carcinoma of the gallbladder. Does radical resection improve outcome? *Arch Surg* 1990; 125: 237-41.
7. GAGNER M, ROSSI R. Radical operations for carcinoma of the gallbladder. Present status in North America. *World J Surg* 1991; 15: 344-7.
8. CHIJIIWA K, TANAKA M. Carcinoma of the gallbladder: An appraisal of surgical resection. *Surgery* 1994; 115: 751-6.
9. DE ARETXABALA X, ROA I, BURGOS L, CARTES F, SILVA J, YÁÑEZ E ET AL. Preoperative chemoradiotherapy in the treatment of gallbladder cancer. *Am Surg* 1999; 65: 241-6.
10. OKEN MM, CREECH RH, TORMEY DC, HORTON J, DAVIS TE, MCFADDEN ET ET AL. Toxicity and response Criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649-55.
11. NERVI F. Cancer of the gallbladder in Chile. *Rev Méd Chile* 2001; 129: 979-81.
12. EVANS DB, RICH TA. Preoperative chemoradiation and pancreatoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg* 1992; 127: 1335-9.
13. RICH TA, EVANS DB. Preoperative combined modality therapy for pancreatic cancer. *World J Surg* 1995; 19: 264-9.
14. LOWY AM, MANSFIELD PF, LEACH SD, PAZDUR R, DUMAS P, AJANI JA. Response to neoadjuvant chemotherapy best predicts survival after curative resection of gastric cancer. *Ann Surg* 1999; 229: 303-8.
15. JESSUP JM, STEELE JR, MAYER RJ, POSNER M, BUSSE P, CADY B. Neoadjuvant therapy for unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Arch Surg* 1993; 28: 559-64.
16. TSUJI A. Preliminary clinical evaluation of low-dose CDDP and continuous 5-FU therapy for advanced gallbladder cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2000; 27: 233-7.
17. KRESL JJ. Adjuvant external beam radiation therapy with concurrent chemotherapy in the management of gallbladder carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 167-75.
18. SASSON AR. Trimodality therapy for advanced gallbladder cancer. *Am Surg* 2001; 67: 277-83.
19. CARMICHAEL J. Clinical response benefit in patients with advanced pancreatic cancer. Role of gemcitabine. *Digestion* 1997; 58: 503-7.
20. OKADA S. Phase I trial of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2001; 31: 7-12.
21. BURRIS HA, MOORE MJ, ANDERSEN J, GREEN MR, ROTHENBERG ML, MODIANO MR ET AL. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first line therapy in patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2403-13.
22. CASTRO M. Efficacy of gemcitabine in the treatment of patients with gallbladder carcinoma. *Cancer* 1998; 83: 2419-20.
23. GALLARDO JO, RUBIO B, FODOR M, ORLANDO L, YÁÑEZ M, GAMARGO C ET AL. A phase II study of gemcitabine in gallbladder carcinoma. *Ann Oncol* 2001; 12: 1403-6.