

Metastatik safra kesesi kanserinde kemoterapinin yeri: Retrospektif değerlendirme

Chemotherapy for metastatic gallbladder: A retrospective study

Şener Cihan*, Nalan Akgül Babacan, Hatice Odabaş, Nebi Serkan Demirci, Nuriye Yıldırım Özdemir, Doğan Yazılıtaş

Tıbbi Onkoloji Kliniği (Dr. Ş. Cihan), Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, TR-34384 İstanbul, Tıbbi Onkoloji Kliniği (Dr. N. A. Babacan), Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, TR-34916 İstanbul, Tıbbi Onkoloji Kliniği (Dr. H. Odabaş), Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, TR-34865 İstanbul, Tıbbi Onkoloji Kliniği (Dr. N. S. Demirci, Doç. Dr. N. Y. Özdemir, Dr. D. Yazılıtaş), Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, TR-06100 Ankara

Özet

Amaç. Safra kesesi kanseri sıklıkla ileri evrede teşhis edilen ve prognozu kötü olan bir kanser türüdür. Literatürde safra kesesi kanseri tedavisi ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Bilgilerin çoğu karaciğer, pankreas ve diğer safra yolları kanserlerini de içeren çalışmalardan elde edilmiştir. Metastatik hastalıkta standart bir tedavi yaklaşım olmamakla birlikte çeşitli kemoterapötikler kullanılmaktadır. Çalışmamızda metastatik safra kesesi kanserinde kemoterapinin sağkalım üzerine etkisi araştırılmıştır. **Yöntem.** Metastatik safra kesesi kanserli 32 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların sağkalım süreleri kemoterapi alıp almamalarına göre değerlendirilmiştir. Bulgular: Kemoterapi alan 14 (%43,8) hastaların hem progresyonsuz hem de genel sağkalım verileri kemoterapi almayan 18 (%56,2) hastalara göre daha uzun ve istatistiksel olarak da anlamlı idi ($p<0,001$). Kemoterapi alan hastalarda progresyonsuz sağkalım $20 \pm 2,9$ (%14,3-25,7 CI) hafta, genel sağkalım $36 \pm 11,2$ (%14-58 CI) hafta idi. Kemoterapi almayan hastalarda ise progresyonsuz sağkalım $4 \pm 0,4$ (%3,2-4,8 CI) hafta ve genel sağkalım ise $12 \pm 2,8$ (%6,5 x 17,5 CI) hafta olarak bulundu. Gemcitabin/sisplatin ve sisplatin/5-fluorourasil kombinasyonları en sık kullanılan rejimlerdi. **Sonuç.** Çalışmamız neticesinde metastatik safra kesesi kanserinde uygun hasta seçiminde kemoterapinin sağkalım üzerinde olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir.

Anahtar sözcükler: Safra kesesi kanseri, ileri evre, kemoterapi, sağkalım

Abstract

Aim. Gallbladder cancer (GBC) is often diagnosed at advanced stage and prognosis is very poor. Information about the treatment of gallbladder cancer in the literature is limited. Most of the information were obtained from studies which involving liver, pancreas and other bile duct cancer. There is no standard therapy for metastatic disease. Various chemotherapeutic agents are used in the metastatic disease. In our study, effect of chemotherapy on survival in metastatic gallbladder cancer were investigated. **Methods.** Medical records of 32 patients with metastatic gallbladder cancer were evaluated retrospectively. **Result.** Both overall survival and progression free survival was longer in 14 (43.8%) patients receiving chemotherapy. This diversity was statistically significant ($p<0.001$). Progression-free survival was 20 ± 2.9 (14.3-25.7% CI) weeks and overall survival was 36 ± 11.2 (14-58% CI) weeks in the patients receiving chemotherapy. On the other hand progression-free survival was 4 ± 0.4 (3.2-4.8% CI) weeks and overall survival was 12 ± 2.8 (6.5 x 17.5% CI) weeks in patients that didn't receive chemotherapy. Gemcitabine/cisplatin and cisplatin/5-fluorouracil combinations were the most commonly used regimens. **Conclusion.** This study suggests that the positive effect of chemotherapy on survival in metastatic gallbladder cancer.

Keywords: Gallbladder cancer, advanced stage, chemotherapy, survival

Geliş tarihi/Received: 21 Ekim 2014; **Kabul tarihi/Accepted:** 02 Aralık 2014

***İletişim adresi:**

Dr. Şener Cihan, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, TR-34100 İstanbul. E-posta: drsenercihan@yahoo.com

Giriş

Safra kesesi kanseri (SKK) safra yolları kanserleri içerisinde en sık görülenidir. Sindirim sistemi kanserleri içinde ise 5. sırada yer almaktadır [1]. ABD’nde yılda 6000-7000 vaka görülmektedir ve genel kanserler içinde görülme oranı %2’dir [2]. Yaşla birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Kadınlarda daha sık görülmektedir. Safra kesesi taşı olguların %70’inde bulunmaktadır. Ancak kolelitiazis nedeni ile opere olanların %1-2’sinde SKK tespit edilmektedir [3]. Kolelitiazisin SKK gelişiminde önemli etkisi olduğu düşünülmekle birlikte bu konu hala tartışmalıdır [4].

Adenokarsinom en sık görülen patolojik tiptir. Papiller adenokarsinom alt tipi daha iyi bir prognoza sahiptir. Yassı hücreli karsinom, adenoakantoma ve mikst tümör tipleri de nadir olmakla birlikte görülmektedir [5].

SKK agresif bir kanser olup kötü prognoza sahiptir. Başlangıçta semptom vermeyebileceği için ve gelişen semptomların da hastalığa özgü olmamasından dolayı genelde ileri evrede tespit edilebilmektedir. Olguların sadece %10 gibi düşük bir kısmı cerrahiye uygun aşamada tespit edilebilmektedir. Bu nedenle beş yıllık genel sağkalım oranı %5 ve ortanca sağkalım süresi 6 ay dolaylarındadır [6, 7].

Rezeke edilemeyen ve metastatik SKK hastalarda standart bir tedavi yaklaşımı yoktur. Kemoterapi tedavi seçeneklerinden biridir. Ancak uygulanan kemoterapi rejimlerinde de standart bir yaklaşım yoktur. Yapılan çalışmaların çoğunda kolanjiyosellüler karsinom, ampulla vateri karsinomu gibi safra yollarının diğer tümörleri de dahil edilmiştir. Her ne kadar biliyer traktın kanserleri de olsalar bu kanserler arasında biyolojik davranış farklılıkları ve farklı klinik seyirler vardır. Kolanjiyosellüler kanser SKK’ına oranla daha iyi prognoza sahiptir. Bu farklılıklardan dolayı 5-FU temelli kemoterapi rejimleri ile yapılan çalışmalarda %0-%36 gibi farklı cevap oranları bildirilmiştir [8-11].

Lokal ileri rezeke edilemeyen SKK’larında neoadjuvan tedaviler denenmiştir. Ancak gerek tek başına kemoterapi gerekse kemoradyoterapinin sağkalım üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı belirtilmiştir [12-14]. Radyoterapinin tek başına veya kemoterapi ile kombine olarak ağrı palyasyonu amacı ile kullanılabilir.

Bu çalışmada kemoterapinin metastatik SKK’ında genel sağkalım üzerine etkisi araştırıldı.

Gereç ve yöntem

Şubat 2004 ve temmuz 2013 tarihleri arasında safra kesesi kanseri tanısı almış olan hastaların dosyaları incelendi. Kolanjiyosellüler kanser, ampulla vateri kanseri ve Evre I-III safra kesesi kanseri olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Tanı anında evre IV safra kesesi kanseri tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Sağkalım süreleri hafta olarak değerlendirildi. Genel sağkalım (OS) tanı tarihinden itibaren ölüm anına ya da son control tarihine kadar geçen süre olarak değerlendirildi. İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 20,0) program kullanılarak yapıldı. Sağkalım analizler Kaplan- Meier ve Fisher’s testleri kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Hastaların klinik ve patolojik karakteristikleri kemoterapi alan ve almayan hastalar olarak iki ayrı grup şeklinde Tablo 1’de özetlenmiştir. Tanı anındaki medyan yaş 63 (43-90) idi. Hastaların 18’i (%50,3) kadın idi. 18 (%56,2) hasta 65 yaşından küçüktü. Kadın hastalara daha çok 65 yaşından daha küçük yaşlarda kanser teşhisi konmuş olsa da bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,53$). Safra kesesi taşı ve/veya taşlı kolesistit olan hastaların sayısı 14 (%43,8) olarak bulundu. En sık metastaz tespit edilen bölge 27 (%84,4) ile karaciğer olarak bulundu. Karaciğer metastaz sıklığının yaş ya da cinsiyet ile anlamlı bir ilişkisi yoktu ($p=0,59$).

Tablo 1. Hasta özellikleri.

Özellikler	Kemoterapi (n=14)	İzlem (n=18)	Toplam (n=32)
Ortanca yaş (min.-max.)	64 (43-79)	63 (48-90)	64 (43-90)
Cinsiyet			
Erkek	5 (%35,7)	9 (%50)	14 (%43,8)
Kadın	9 (%64,3)	9 (%50)	18 (%56,2)
Yaş			
<65	8 (%57,2)	10 (%55,6)	18 (%56,2)
>65	6 (%42,8)	8 (%44,4)	14 (%43,8)
Histolojik tip			
Adenokanser	14 (%100)	17 (%94,4)	31 (%96,9)
Adenoskuamöz kanser	0	1 (%5,6)	1 (%3,1)
Taşlı kolesistit			
Var	6 (%42,8)	8 (%44,4)	14 (%43,8)
Yok	8 (%57,2)	10 (%55,6)	18 (%56,2)
Tanı şekli			
Cerrahi	7 (%50)	10 (%55,6)	17 (%53,1)
Biyopsi	7 (%50)	8 (%44,4)	15 (%46,9)
Histolojik diferansiyasyon			
İyi	2 (%14,3)	1 (%5,6)	3 (%9,4)
Orta	7 (%50)	5 (%27,8)	12 (%37,4)
Kötü	4 (%28,6)	10 (%55,6)	14 (%43,8)
Bilinmeyen	1 (%7,1)	2 (%11,1)	3 (%9,4)
Lenfovasküler invazyon			
Var	12 (%85,7)	13 (%72,2)	25 (%78,1)
Yok	2 (%14,3)	5 (%27,8)	7 (%21,9)
Perinöral invazyon			
Var	12 (%85,7)	14 (%77,8)	26 (%81,3)
Yok	2 (14,3)	4 (%22,2)	6 (%18,7)
Metastaz yeri			
Karaciğer	11 (%78,6)	17 (%94,4)	28 (%87,5)
Akciğer	2 (%14,3)	1 (%5,6)	3 (%9,4)
Diğer	1 (%7,1)		1 (%3,1)

* **p değeri:** İstatistiksel olarak anlamlı olan karakterisitk özellikler

Hasta özellikleri açısından her iki grupta belirgin bir farklılık yoktu. Sadece karaciğer metastazı ($p=0,03$) ve kötü diferansiyasyon ($p=0,04$) kemoterapi almayan kolda daha fazla idi ve bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlı idi.

Kemoterapi alan hasta sayısı 14 (%43,8) idi. Sispaltin/5-Fluorourasil ve gemcitabin/sisplatin rejimleri her birinde 6 hasta olmak üzere en sık kullanılan kemoterapi rejimleri idi. Kullanılan diğer kemoterapötikler 5-Fluorourasil/kalsiyum folinat kombinasyonu ile tek ajan olarak kapesitabin idi. Hastalardan 4’ü (%28,6) 3 kür, 7’si (%50) 4 kür ve sadece biri (%7,1) 6 kür kemoterapi alabilmişti. Hastaların kemoterapiye cevabı 3 (%21,4) hastada progresyon, 7 (%50) hastada stabil cevap ve 4 (28,6) hasta parsiyel cevap olarak değerlendirildi.

Kemoterapi alan hastalarda progresyonsuz sağkalım $20 \pm 2,9$ (14,3-25,7% CI) hafta,

genel sağkalım $36 \pm 11,2$ (14-58% CI) hafta idi. Kemoterapi almayan hastalarda ise progresyonsuz sağkalım $4 \pm 0,4$ (3,2-4,8% CI) hafta ve genel sağkalım ise $12 \pm 2,8$ (6,5 x 17,5% CI) hafta olarak bulundu. 52 haftalık genel sağkalım kemoterapi kolunda %36 iken bu oran kemoterapi almayan kolda %5 idi. Progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım üzerine etkili olabilecek parametreler Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. Genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım üzerine etkili olabilecek parametrelerin p değerleri.

Faktör	Progresyonsuz sağkalım p değeri	Genel sağkalım p değeri
Cinsiyet	0,132	0,182
Yaş	0,613	0,316
Tanı şekli	0,263	0,252
Diferansiasyon	0,194	0,397
LVI	0,921	0,838
Perinöral invazyon	0,182	0,318
Taşlı kolesistit	0,941	0,854
Kemoterapi	<0,001	<0,001

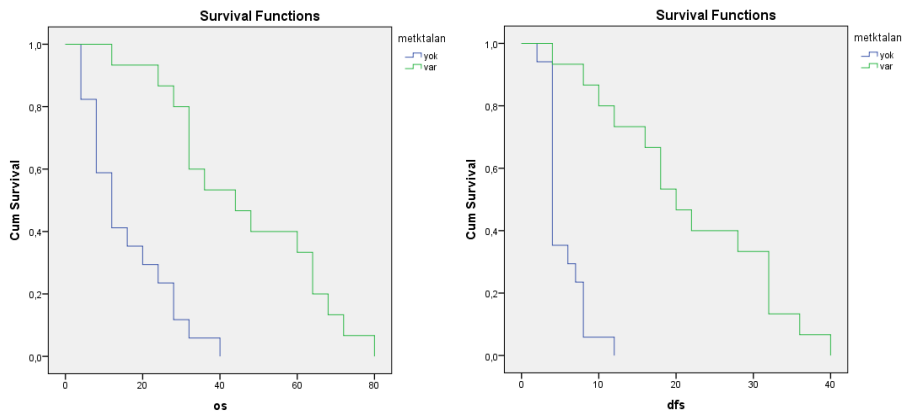
*LVI: Lenfovasküler invazyon

Kullanılan kemoterapi rejimlerinden gempitabin/sisplatin (p=0,62) ve sisplatin/5-FU (p=0,94) rejimlerinin genel sağkalım üzerinde diğer rejimlere üstünlüğü tespit edilmedi. Kullanılan kemoterapi rejimleri Tablo 3’te özetlenmiştir.

Tablo 3. Kemoterapi rejimleri ve uygulama şekilleri.

Kemoterapi rejimleri	Hasta sayısı	Açıklama
Cisplatin/5-fluorouracil	6	Cisplatin 50 mg/m ² , 1. gün; Folinic acid 200 mg/m ² 1. gün; ve 5-FU400 mg/m ² 1. gün bolus ve 1600 mg/m ² 48 saat devamlı infüzyon her 15 günde
Gempitabine/cisplatin	6	Gempitabine 1200 mg/m ² 1 ve 8. günler; Cisplatin 75 mg/m ² 1. gün, her 21 günde
FUFA	1	Folinic acid 200 mg/m ² 1. gün; ve 5-FU 400 mg/m ² 1. gün bolus ve 1600 mg/m ² 48 saat devamlı infüzyon her 15 günde
Kapasitabin	1	Kapasitabin 1250 mg/m ² günde 2 kez 14 gün süre ile, her 21 günde

Ortanca takip süresi 28 (4-80) hafta idi. Progresyonsuz sağkalım $8 \pm 0,7$ (6,6-9,3% CI), Genel sağkalım $28 \pm 4,5$ (19,2-36,8% CI) hafta olarak hesaplandı. 52 haftalık genel sağkalım %19 idi. Genel sağkalımı etkileyen faktörler arasında sadece kemoterapi almış olmak istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,001). Kemoterapi alan ve almayan hastaların progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım eğrileri Şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1. Kemoterapi alan (metktalan) ve almayan hastalarda progresyonsuz sağkalım (DFS) ve genel sağkalım (OS) eğrileri.

Tartışma

Sistemik kemoterapinin metastatic SKK'sında yaygın kullanımı söz konusu olmasına rağmen bu konu henüz tartışmalıdır. Yayımlanmış çalışmaların çoğu SKK ile birlikte karaciğer ve pankreas da olmak üzere diğer safra yolları kanserlerini de içermektedir [15-18]. Bu durum kemoterapinin SKK tedavisindeki etkinliğinin net bir şekilde tanımlanmasını güçleştirmektedir.

Yapılan küçük hasta gruplu randomize çalışmada gemsitabin/oxaliplatin ve sisplatin/5-FU kemoterapi rejimleri ile destek tedavi kolu karşılaştırılmıştır [19]. Ortanca sağkalım sırası ile 9; 4,6 ve 4,5 ay olarak bulunmuştur; 5-Fluorourasilin sisplatin veya leucovorin ile kombine kullanıldığı çalışmalar vardır. Leucovorin ile kombinasyon daha kolay tolere edilebilir olmasında rağmen sınırlı tümör cevabı ve sağkalım üzerinde etkisi olmadığı belirtilmiştir [19]. Sisplatin/5-FU kombinasyonunda ise daha toksik olmasına rağmen daha yüksek tümör cevabı ve 11,5 ay gibi daha uzun sağkalım elde edilmiştir [20].

Kapesitabin, gastrointestinal sistem kanserlerinde sisplatin veya okzaliplatin ile kombine edilerek yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Hepatobiliyer kanserlerin de dahil edildiği bir çalışmada 2000 mg/m²/gün dozunda kapesitabin kullanılmış, 8 SKK'lı olgunun 4'ünde objektif tümör yanıtı elde edilmiştir [16]. Bu hastaların 2'sinde tümör yanıtı tam cevap şeklindedir.

Gemsitabin kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir kemoterapötiktir. SKK tedavisinde de tek ajan olarak ya da diğer ajanlarla kombine olarak kullanılmıştır. Kapesitabin ile kombine kullanıldığı bir çalışmada 12,7 aylık ortanca genel sağkalım elde edilmiştir [21]. Ancak bu kombinasyonun genel sağkalımda farklılık sağlamadığını gösteren çalışmalar da vardır [22, 23].

Gemsitabin/sisplatin kombinasyonu SKK sıklıkla kullanılan ve genel kabul gören bir rejimdir. SKK'lı 148 hasta içeren bir çalışmada gemsitabin/sisplatin kombinasyonu ile tedavi edilen metastatik hastalarda tedavi edilmeyen kola göre 3,6 aylık bir genel sağkalım farkı elde edilmiştir [24]. Ancak gemsitabinin/sisplatin kombinasyonunu, kapesitabin, okzaliplatin, 5-FU gibi diğer ajanların kombinasyonu ile kıyaslayan çalışma yoktur. Ancak 104 çalışmanın incelendiği bir metaanalizde gemsitabin/sisplatin kombinasyonu gemsitabinin tek ajan ya da diğer kemoterapötiklerle kombine kullanımına göre stabil hastalık, parsiyel cevap ve genel sağkalımda daha üstün olduğu belirtilmiştir [25]. Gemsitabin/kapesitabin kombinasyonu ile ortanca 13-16 ay genel sağkalım elde edilebilmiştir [21, 26, 27].

Çalışmaların hemen hepsinde SKK alt tipi olarak en sık görülen adenokanser dikkate alınmıştır. Adenoskuamöz veya skuamöz kanser gibi nadir görülen alt tiplere özgü çalışma yoktur. Ancak bu alt patolojik tiplerde de adenokanser tipinde kullanılan kemoterapi rejimleri kullanılmaktadır.

Çalışmamızda genel sağkalım 28 hafta (7 ay) ile literatüre göre daha düşük bulunmuştur. Ancak kemoterapi alan grupta almayan gruba göre 24 hafta (6 ay) gibi oldukça belirgin bir genel sağkalım farkı gözlenmektedir. Kemoterapi almayan gruptaki bu derece düşük sağkalım oranları bu grup hastaların daha yüksek riskli ve performansı düşük hastalardan oluşması ile açıklanabilir. Kemoterapi uygulanan hastalar nispeten performansı daha uygun olan hastalardır. Bu bulgu kemoterapinin seçilmiş olgularda sağkalım üzerine olumlu etkisini göstermektedir.

Çalışmamızda da literatüre uygun bir şekilde gemsitabin/sisplatin kombinasyonu sıklıkla kullanılmıştır. Diğer sıklıkla kullanılan kombinasyon sisplatin/5-FU kombinasyonudur. Her iki kemoterapi rejimi arasında genel sağkalım üzerine etki bakımından anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir.

SKK agresif seyirli bir kanserdir. Çalışmamız neticesinde her hastanın kemoterapi için değerlendirilmesi ve hasta bazında uygun kemoterapi rejiminin seçilmesi önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Pitt HA, Dooley WC, Yeo CJ, Cameron JL. Malignancies of the biliary tree. *Curr Probl Surg* 1995; 32: 1-90.
2. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001; 51: 15-36.
3. Piehler JM, Crichlow RW. Primary carcinoma of the gallbladder. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 147:9 29.
4. Cunningham CC, Zibari GB, Johnston LW. Primary carcinoma of the gall bladder: A review of our experience. *J La State Med Soc* 2002; 154: 196-9.
5. Sumiyoshi K, Nagai E, Chijiwa K. Pathology of carcinoma of the gallbladder. *World J Surg* 1991; 15: 315-21.
6. Chao TC, Greager JA. Primary carcinoma of the gallbladder. *J Surg Oncol* 1991; 46: 215-21.
7. Perpetuo MO, Valdivieso M, Heilbrun LK, Nelson RS, Connor T, Bodey GP. Natural history study of gallbladder cancer: A review of 36 years experience at MD. Anderson Cancer Center. *Cancer* 1978; 42: 330-5.
8. Takada T, Kato H, Matsushiro T, Nimura Y, Nagakawa T, Nakayama T. Comparison of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin with 5-fluorouracil alone in the treatment of pancreatic-biliary carcinomas. *Oncology* 1994; 51: 396-400.
9. Okusaka T, Ishii H, Funakoshi A, Yamao K, Ohkawa S, Saito S, Saito H, Tsuyuguchi T. Phase II study of single agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 57: 647-53.
10. Sharma A, Bedi R, Shukla NK. Does chemotherapy improves survival in gall bladder cancer? *J Clin Oncol* 2004; 22: 363.
11. Hsu C, Shen Y-C, Yang C-H, Yeh KH, Lu YS, Hsu CH, Liu HT, Li CC, Chen JS, Wu CY, Cheng AL. Weekly gemcitabine plus 24 hour infusion of 5-fluorouracil/ leucovorin for locally advanced or metastatic carcinoma of biliary tract. *Br J Cancer* 2004; 90: 1715-9.
12. Kaneoka Y, Yamaguchi A, Isogai M, Harada T, Suzuki M. Hepatoduodenal ligament invasion by gallbladder carcinoma: Histologic patterns and surgical recommendation. *World J Surg* 2003; 27: 260.
13. Lin LL, Picus J, Drebin JA, Linehan DC, Solis J, Strasberg SM. A phase II study of alternating cycles of split course radiation therapy and gemcitabine chemotherapy for inoperable pancreatic or biliary tract carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2005; 28: 234.
14. Ammori JB, Colletti LM, Zalupski MM, Eckhauser FE, Greenson JK, Dimick J. Surgical resection following radiation therapy with concurrent gemcitabine in patients with previously unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *JGastrointest Surg* 2003; 7: 766.
15. Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, Waugh KA, Hoque AM, Frome AI, Lahoti S, Ellis L, Vauthey JN, Curley SA, Schnirer II, Rajjman I. Phase II trial of cisplatin, interferon alpha-2b, doxorubicin, and 5-fluorouracil for biliary tract cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 3375.
16. Patt YZ, Hassan MM, Aguayo A, Nooka AK, Lozano RD, Curley SA, Vauthey JN, Ellis LM, Schnirer II, Wolff RA, Charnsangavej C, Brown TD. Oral capecitabine for the treatment of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and gallbladder carcinoma. *Cancer* 2004; 101: 578.
17. Tsavaris N, Kosmas C, Gouveris P, Gennatas K, Polyzos A, Mouratidou D, Tspiras H, Margaris H, Papastratis G, Tzima E, Papadoniou N, Karatzas G, Papalambros E. Weekly gemcitabine for the treatment of biliary tract and gallbladder cancer. *Invest New Drugs* 2004; 22: 193.
18. Gallardo J, Rubio B, Villanueva L, Barajas O. Gallbladder cancer, a different disease that needs individual trials. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7753.

19. Sharma A, Dwary AD, Mohanti BK, Deo SV, Pal S, Sreenivas V, Raina V, Shukla NK, Thulkar S, Garg P, Chaudhary SP. Best supportive care compared with chemotherapy for unresectable gall bladder cancer: A randomized controlled study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4581.
20. Ducreux M, Rougier P, Fandi A, Zarba J, Armand JP. Effective treatment of advanced biliary tract carcinoma using 5-fluorouracil continuous infusion with cisplatin. *Ann Oncol* 1998; 9: 653.
21. Riechelmann RP, Townsley CA, Chin SN, Pond GR, Knox JJ. Expanded phase II trial of gemcitabine and capecitabine for advanced biliary cancer. *Cancer* 2007; 110: 1307.
22. Knox JJ, Hedley D, Oza A, Feld R, Siu LL, Chen E, Nematollahi M, Pond GR, Zhang J, Moore MJ. Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: A phase II trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2332.
23. Iqbal S, McCoy H, Lenz HJ. A Phase II trial of gemcitabine and capecitabine in patients (pts) with unresectable or metastatic gallbladder cancer or cholangiocarcinoma (abstract). *J Clin Oncol* 2006; 24: 211.
24. 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* 2010; 362: 1273.
25. Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: A pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer* 2007; 96: 896.
26. Cho JY, Nam JS, Park MS, Yu JS, Paik YH, Lee SJ. A Phase II study of capecitabine combined with gemcitabine in patients with advanced gallbladder carcinoma. *Yonsei Med J* 2005; 46: 526.
27. Iyer RV, Gibbs J, Kuvshinoff B, Fakih M, Kepner J, Soehnlein N. A phase II study of gemcitabine and capecitabine in advanced cholangiocarcinoma and carcinoma of the gallbladder: A single-institution prospective study. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3202.