

Evaluación de factores pronósticos en pacientes con adenocarcinoma avanzado de vesícula biliar

Evaluation of prognostic factors in patients with advanced gallbladder adenocarcinoma

Luis Schwarz¹, Henry Gómez¹ y Carlos Vallejos².

RESUMEN

Introducción: Los cánceres de la vesícula biliar son poco frecuentes pero altamente letales y difíciles de detectar y tratar. El objetivo de este estudio fue evaluar variables que podrían influir en el pronóstico de los pacientes con adenocarcinoma avanzado de vesícula biliar. **Métodos:** Sesenta y cinco casos diagnosticados en el INEN con adenocarcinoma avanzado de vesícula biliar con confirmación patológica entre enero del 2001 y diciembre del 2008 fueron elegibles para este estudio. **Resultados:** La mediana de edad fue de 62 años. El 60% tenía ≥ 60 años, el 73,8% fueron mujeres, el 64,6% tenían estado de performance (EP) ECOG ≥ 2 , 52,3% tuvieron estadio clínico (EC) III, los grados histológicos fueron 4,6%, 36,9% y 46,2% para los grados 1, 2 y 3 respectivamente, un paciente tuvo cirugía curativa, 16,9% tuvieron cirugía paliativa; 29,2% tuvieron cirugía incidental y el 52,3% no fue sometido a cirugía. La mediana de sobrevida global para todos los pacientes fue de 2,47 meses (m). Se observaron diferencias con respecto al estadio clínico ($P < 0,001$ a favor del EC III), estado funcional ($P < 0,008$ a favor del EP ECOG < 2), quimioterapia ($P = 0,04$ a favor de quimioterapia), ictericia ($P = 0,019$, a favor de ausencia de ictericia) y sitio de metástasis ($P < 0,004$ a favor de ausencia de metástasis). **Conclusiones:** La presencia de ictericia, metástasis a distancia, EP ECOG ≥ 2 , EC IV y el uso de terapia de soporte son factores que podrían influir negativamente en la sobrevida de los pacientes con adenocarcinoma avanzado de vesícula biliar. Se necesita la realización de un estudio prospectivo aleatorizado para validar estos hallazgos.

ABSTRACT

Introduction: Gallbladder cancers are infrequent but lethal malignancies and difficult to detect and treat. The aim of our work was to evaluate variables that could influence the prognosis of patients with advanced gallbladder adenocarcinoma. **Methods:** Sixty five cases of advanced gallbladder cancer diagnosed by pathologic confirmation at INEN between January 2001 and December 2008 were eligible for this study. **Results:** Median age was 62 years. Sixty percent was ≥ 60 years old, 73.8% were female, 64.6% had ECOG ≥ 2 , 52.3% had clinical stage III, 4.6%, 36.9% and 46.2% had histological grade 1, 2 and 3 respectively, only one patient underwent curative intent surgery, 16.9% had palliative surgery, 29.2% had incidental surgery and 52.3% had no surgery. Median overall survival was 2.47 months (mo). Statistically significant differences were observed with clinical stage ($P = < 0.001$, favorable for EC III), status performance ($P < 0.008$, favorable for PS ECOG < 2), chemotherapy ($P = 0.04$, favorable for chemotherapy), jaundice ($P = 0.019$, favorable for absence of jaundice) and site of metastases ($P < 0.001$, favorable for absence of metastases). **Conclusions:** Presence of jaundice, ECOG ≥ 2 , CS IV, use of supportive therapy or presence of metastasis could have a negative impact in survival in patients with advanced gallbladder adenocarcinoma. A prospective randomized trial is necessary to validate this findings.

Palabras clave: Adenocarcinoma de Vesícula Biliar, Sobrevida Global, Factores Pronósticos, Cirugía, Terapia de soporte, Quimioterapia.

Key words: Gallbladder Cancer, Overall Survival, Prognostic Factors, Surgery, Supportive Therapy, Chemotherapy

Afiliaciones:

1, Departamento de Oncología Médica. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
2, División de Investigación, Oncosalud.

Autor para correspondencia:

Luis Schwarz Yataco
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
Av. Angamos Este 2520, Surquillo
Lima 34 – Perú
Teléfono: 511 2016500 Ext. 2260.
Email: jesusschwarz@yahoo.com

Aceptado para publicación el 24 de Mayo de 2012

INTRODUCCIÓN

El cáncer de vesícula biliar tiene una incidencia anual en el país de 4,1 casos nuevos por cada cien mil habitantes con una mortalidad anual de 2,2 por cada cien mil peruanos.¹ Datos históricos del Registro del Cáncer de Lima Metropolitana describen entre los años 1994 a 1997, una tasa de incidencia de 3,26 por cada cien mil habitantes², mientras que el Registro de Cáncer de Trujillo menciona una tasa de incidencia cruda de 1,1 y 3,7 casos nuevos por cada 100 000 varones o mujeres, respectivamente durante el periodo 1996 – 2002³, en tanto que el Registro de Cáncer de Arequipa, durante el periodo 2002 – 2003, reportó una tasa de incidencia cruda de 4,7 por cada cien mil habitantes.⁴

Los cánceres de la vesícula biliar son neoplasias poco frecuentes pero altamente letales y son difíciles de detectar y tratar.⁵ En la actualidad, la cirugía es la única intervención que está relacionada con un incremento en la sobrevida global a los 5 años^{6,7}, pero solo es factible cuando se detecta en estadios clínicos 0 al II (Tis, T1 ó T2, N0, M0).^{5,8}

La mayoría de los pacientes portadores de estos tumores en estadios avanzados son tratados con drogas como 5-fluoruracilo, gemcitabina y cisplatino o la combinación de estas drogas con tasas de respuesta, sobrevida libre de progresión y sobrevida global variables en diversos estudios.⁹⁻²⁰

El objetivo del presente estudio fue evaluar variables clinicopatológicas que podrían influir en el pronóstico de los pacientes con adenocarcinoma avanzado de vesícula biliar.

MÉTODOS

El presente es un estudio observacional de una serie de casos retrospectiva, y los resultados se extienden a los pacientes con adenocarcinoma avanzado de vesícula biliar diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas desde enero del 2001 hasta diciembre del 2008. Fueron elegibles todos los pacientes diagnosticados con adenocarcinoma avanzado de vesícula biliar, que incluye a los estadios clínicos III y IV, que contaron con confirmación citológica o histológica de adenocarcinoma de vesícula biliar. Para el seguimiento se registró la información de la fecha de la última visita o fallecimiento. En caso de los pacientes perdidos de vista, se consultó con bases de datos de EsSalud, SUNAT o RENIEC.

Se realizó un análisis descriptivo de los datos a través de las tablas de frecuencias para las variables categóricas y continuas. Las curvas de sobrevida fueron estimadas usando el método de Kaplan - Meier y las diferencias significativas entre las curvas

estimadas para las categorías de cada variable se probaron con el test de Log-Rank o test de Breslow cuando fuese adecuado. Se consideró un valor $P < 0,05$ para una diferencia significativa. Los análisis se realizaron en el programa SPSS 19.0. Las variables se consideraron susceptibles de evaluación si están descritas en más del 5% de la población total, considerándose para su estudio el test estadístico adecuado.

RESULTADOS

Casos incluidos

Desde enero 2001 hasta diciembre 2008, 1101 pacientes fueron diagnosticados con cáncer de vesícula biliar en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, de los cuales, 65 reunieron los criterios de elegibilidad. La mayoría de los pacientes excluidos no contaban con una histología confirmatoria o seguimiento adecuado. Otros fueron portadores de otras patologías (**tabla 1**).

Tabla 1. Pacientes elegibles para el presente estudio según los criterios de inclusión y exclusión.

| | N | % |
|---|------|-------|
| Pacientes registrados con cáncer de vesícula biliar en el INEN entre enero 2001 y diciembre 2008 (población inicial) | 1101 | 100% |
| Sin histología | 492 | 44,7% |
| Pacientes con una sola evaluación | 211 | 19,2% |
| Histología de carcinoma | 17 | 1,5% |
| Histología no precisada | 62 | 5,6% |
| Cáncer de vías biliares intrahepáticas | 52 | 4,7% |
| Cáncer de vías biliares extrahepáticas | 115 | 10,5% |
| Tumor de la ampolla de Vater | 16 | 1,5% |
| Tumor del intestino delgado | 14 | 1,3% |
| Tumor neuroendocrino | 3 | 0,3% |
| Linfoma | 9 | 0,8% |
| Hepatoma | 7 | 0,6% |
| Adenocarcinoma de vesícula biliar EC I-II | 38 | 3,5% |
| Adenocarcinoma de vesícula biliar EC III – IV | 65 | 5,9% |

Características clinicopatológicas

La mediana de edad fue de 62 años (rango desde 18 – 77 años), observándose que 26 (40%) fueron menores de 60 años y 39 (60%) fueron mayores o iguales a 60 años de edad al diagnóstico. El 73,8% (48 pacientes) fueron de género femenino comparado al 26,2% (17 pacientes) que fueron varones. Con respecto al estado funcional el 35,4% presentaron estado ECOG 0-1 (23 pacientes), mientras que el 64,6% (42 pacientes), presentaron un estado funcional ECOG \geq 2. Cuando se estratificaron los pacientes con respecto al estadio clínico, pudo observarse que el 52,3% correspondieron a estadio

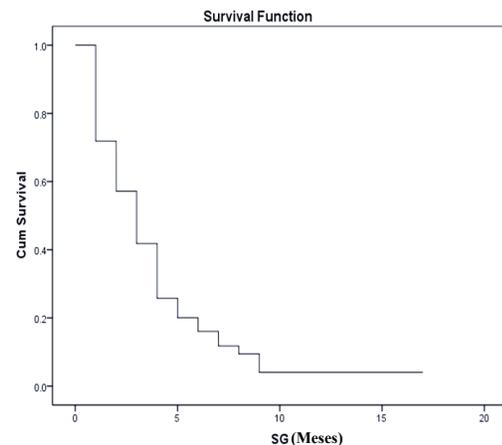
clínico III (34 casos), y el 47,7% (31 casos) correspondieron a estadio clínico IV. El 4,6% (3 casos) presentaron tumores de grado 1 el 36,9% (24 casos) tumores de grado 2, y el 46,2% (30 casos) tumores de grado 3. En 8 casos no pudo conocerse el grado histológico. Con respecto a la cirugía, un caso tuvo cirugía con intención curativa, el 16,9% (11 casos) cirugía paliativa, el 29,2% (19 casos) tuvo cirugía incidental y el 52,3% (34 casos) no fue sometido a cirugía. Finalmente, el 12,3% (8 casos) recibió quimioterapia y el 87,7% (57 casos) no la recibió (**tabla 02**).

Análisis de los factores pronósticos

La mediana de supervivencia global para todos los pacientes fue de 2,47 meses (**figura 1**). No se observaron diferencias significativas con respecto al grupo etario ($P=0,71$), género ($P=0,81$), grado histológico ($P=0,77$), presencia de dolor ($P=0,54$), baja de peso ($P=0,13$), náuseas/vómitos ($P=0,11$), anorexia ($P=0,073$), masa abdominal palpable ($P=0,74$) y tratamiento quirúrgico ($P=0,27$). Al evaluarse la supervivencia global de acuerdo al estadio clínico, se observaron diferencias estadísticamente significativas, con una media de supervivencia global de 3,57 meses para los estadios III y de 0,8 meses para los estadios IV ($P<0,001$) (**figura 2a**). Algo similar se observó cuando se compararon los pacientes según el estado funcional ECOG, donde se observó una media de supervivencia global de 3,5 meses para los pacientes con ECOG 0-1 y 1,37

Tabla 2. Pacientes elegibles para el presente estudio según los criterios de inclusión y exclusión.

| | N | % |
|----------------------------|----|---------|
| Edad | | |
| Mediana (rango) | 62 | (18-77) |
| Grupo de edad | | |
| <60 años | 26 | 40 |
| \geq 60 años | 39 | 60 |
| Género | | |
| Masculino | 17 | 26,2 |
| Femenino | 48 | 73,8 |
| Estado ECOG | | |
| < 2 | 23 | 35,4 |
| \geq 2 | 42 | 64,6 |
| Estadio Clínico | | |
| III | 34 | 52,3 |
| IV | 31 | 47,7 |
| Grado Tumoral | | |
| Grado 1 | 3 | 4,6 |
| Grado 2 | 24 | 36,9 |
| Grado 3 | 30 | 46,2 |
| No especificado | 8 | 12,3 |
| Tipo de Cirugía | | |
| Curativa | 1 | 1,5 |
| Paliativa | 11 | 16,9 |
| Incidental | 19 | 29,2 |
| Sin cirugía | 34 | 52,3 |
| Quimioterapia | | |
| No | 57 | 87,7 |
| Si | 8 | 12,3 |
| Lugar de Metástasis | | |
| No metástasis | 32 | 49,2 |
| Hígado | 14 | 21,5 |
| Carcinomatosis | 4 | 6,2 |
| Ganglios y tejidos blandos | 2 | 3,1 |
| 2 ó más órganos | 13 | 20,0 |



| Mediana de supervivencia | 2,47 meses (IC95% 1,91 – 2,83) | | | | | | | | | | |
|--------------------------|--------------------------------|----|----|----|----|----|---|---|---|---|----|
| Tiempo (meses) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Pacientes (N°) | 65 | 45 | 34 | 24 | 14 | 10 | 8 | 5 | 4 | 1 | 1 |

Figura 1. Supervivencia global de todos los pacientes.

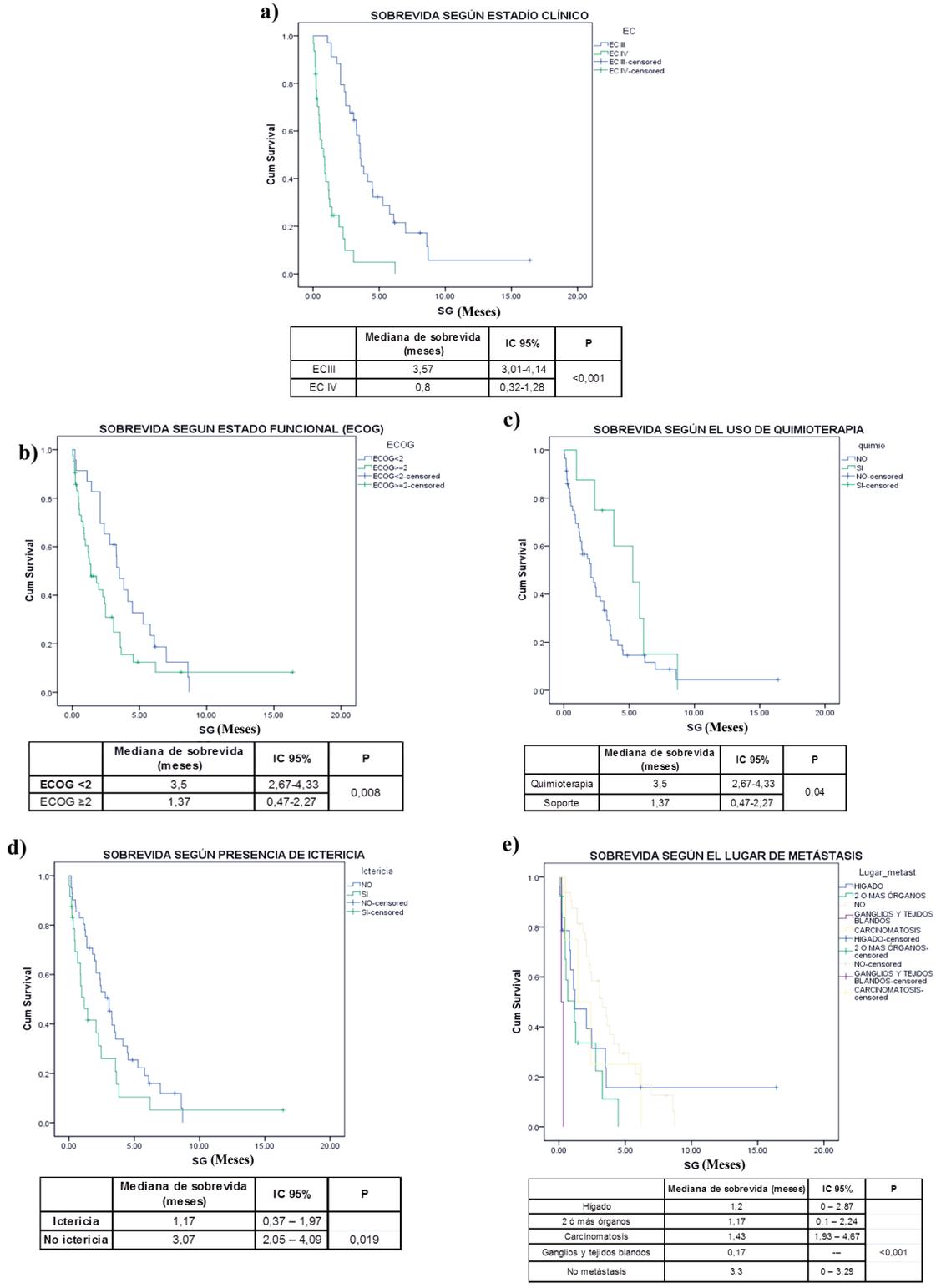


Figura 2. Supervida global en pacientes con adenocarcinoma avanzado de vesícula biliar de acuerdo al estadio clínico (a) estado funcional (b), uso de quimioterapia (c), presencia de ictericia (d) y lugar de metástasis (e).

Tabla 3. Análisis univariado de los factores que influyen en la sobrevida global.

| Factores (variables) | Mediana de sobrevida a 3 meses (%) | Mediana de sobrevida a 6 meses (%) | Univariado | |
|------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------|------------------|
| | | | Meses (mediana) | P |
| Edad | | | | |
| <60 | 38,1 | 12,7 | 2,07 | 0,71 |
| ≥60 | 35,5 | 10,8 | 2,47 | |
| Género | | | | |
| Masculino | 29,4 | 17,6 | 2,07 | 0,807 |
| Femenino | 39,8 | 9,3 | 2,4 | |
| ECOG | | | | |
| 0-1 | 56,2 | 18,7 | 3,5 | 0,008 |
| ≥2 | 24,8 | 8,3 | 1,37 | |
| Grado Histológico | | | | |
| I-II | 35,4 | 15,7 | 2,37 | 0,765 |
| III | 46,9 | 16,9 | 3,07 | |
| Estadio Clínico | | | | |
| III | 64,6 | 21,5 | 3,57 | <0,001 |
| IV | 4,9 | 0 | 0,8 | |
| Cirugía (grupos) | | | | |
| Curativa – Incidental | 44 | 22 | 3,07 | 0,27 |
| Paliativa - No cirugía | 33,1 | 9,9 | 2,07 | |
| Quimioterapia | | | | |
| No | 33,2 | 11,6 | 2,07 | 0,04 |
| Si | 60 | 15 | 5,27 | |
| Lugar de Metástasis | | | | |
| No Metástasis | 51,6 | 16,9 | 3,3 | <0,001 |
| Hígado | 23 | | 1,2 | |
| Ganglios y tejidos blandos | 0 | 0 | 0,41 | |
| 2 ó más sitios de metástasis | 11,2 | 0 | 1,17 | |
| Carcinomatosis | 25 | 0 | 1,43 | |
| | | | | |
| Ictericia | | | | |
| Si | 20,8 | 5,2 | 1,17 | 0,019 |
| No | 45,2 | 15,9 | 3,07 | |

meses para pacientes con ECOG ≥2 (**figura 2b**). La sobrevida global para los pacientes que recibieron quimioterapia fue de 5,27 meses, comparado a los 2,07 meses de los pacientes que no recibieron quimioterapia (P=0,04). Se debe resaltar que solo 8 pacientes recibieron quimioterapia, comparado a los 57 pacientes que no la recibieron, por la falta de proporción de datos es difícil comparar estos dos

subgrupos (**figura 2c**). La presencia de ictericia muestra una mediana de sobrevida global de 1,17 meses y en la ausencia de esta es de 3,07 meses (**figura 2d**). Finalmente los pacientes con metástasis a nivel hepático, carcinomatosis, 2 ó más sitios de metástasis, ganglios y tejidos blandos comprometidos tuvieron una media de sobrevida global similar (1,2 meses; 1,43 meses; 1,17

meses y 0,41 meses respectivamente) a diferencia de los pacientes que no presentaron metástasis (3,3 meses; $P < 0.001$) (figura 2e).

DISCUSIÓN

El cáncer de vesícula biliar es poco común y ha sido tradicionalmente asociado a un pobre pronóstico. En este estudio evaluamos 65 pacientes con adenocarcinoma avanzado de vesícula biliar y los posibles factores pronósticos de sobrevida global. Una de las principales limitaciones del estudio fue el seguimiento de los pacientes, ya que debido al pobre pronóstico de la enfermedad, muchos no se decidieron por el tratamiento oncológico y no volvieron a consulta. Desafortunadamente, no se pudo capturar información (debido a que no estaba disponible en las historias clínicas) de muchos pacientes, los que tuvieron que ser excluidos cuando se analizaron

determinadas variables (tabla 1). Las tasas de sobrevida global son similares a las descritas en el MD Anderson en 1978; 2 a 4 meses en los casos irresecables.²¹ Se ven resultados similares en las series de casos de **Bertran et al. (Chile – 2010)** y **Kayahara et al. (EEUU – 2007)**, con una mediana de sobrevida de 3 y 4 meses respectivamente.^{22,23}

Con respecto al estado funcional, debemos señalar que este generalmente no es evaluado en las series de casos de este tipo de patología. El estudio de **Hiroshi Ishi et al. (2004)** es de tipo observacional en pacientes con adenocarcinoma de vesícula biliar avanzado, concluyendo que existen beneficios en términos de sobrevida global en los pacientes que recibieron quimioterapia paliativa con un ECOG menor a 2 (mediana de sobrevida de 5,9 meses para los pacientes con ECOG < 2 que reciben quimioterapia vs 1,8 meses para los pacientes con ECOG 2 ó más que no recibieron quimioterapia).²⁴

Tabla 4. Comparación de series de casos

| | Kayahara (Japón-2007) | Konstantinidis* (EEUU-2009) | Bertran (Chile-2010) | Nuestra serie |
|---|--|---|---|---|
| No de pacientes | 4770 | 402 | 317 | 65 |
| Criterios de inclusión | Pacientes con cáncer de vesícula post-operados | Cáncer de vesícula estadio clínico I al IV | Cáncer de vesícula estadio clínico I al IV | Adenocarcinoma de vesícula biliar estadio clínico III y IV |
| Media de edad (años) | 66 | 71/71/67 | ---- | 62 |
| Síntomas y signos (%) | ---- | Dolor abdominal: 56,5/58,1/66,7 Ictericia obstructiva: 36,1 /42,8/20,8 | Dolor abdominal: 82,8 Ictericia: 53,6 Náuseas y vómitos: 42,6 Pérdida de peso: 38,2 | Dolor abdominal: 86,2 Ictericia: 36,9 Masa palpable: 40 Pérdida de peso: 50,8 |
| Sobrevida media (meses) | EC III: 29% EC IVA: 12% EC IVB: 3% (**) | EC III: 4,7 EC IV: 4 | 3 | 2,47 |
| Factores pronósticos (Análisis univariado) | Edad Género (en EC I/II) TNM | TNM Ictericia Margen quirúrgico Invasión vascular Invasión perineural | TNM Ictericia Dolor abdominal Masa palpable Grado histológico Tipo de cirugía Inf. angio-linfática Diagnóstico no incidental | Estadio clínico Quimioterapia Ictericia Metástasis a distancia Estado funcional |
| Factores pronósticos (Análisis multivariado) | TNM | T: Tumor Margen quirúrgico | TNM Ictericia Diagnóstico no incidental | --- |

*, Pacientes evaluados en tres periodos de tiempo: 1962-1979, 1980 – 1997 y 1998-2008; ** Sobrevida a 5 años.

En la literatura, al igual que en nuestra serie, el síntoma que se describe con más frecuencia es el dolor abdominal^{22,25}. La ictericia también se ha descrito como un signo frecuente al diagnóstico y como factor pronóstico²⁵, lo cual está en relación a la "carga tumoral" que presenta el paciente.

El estudio de **Sharma et al. (2010)** comparó diversos esquemas de quimioterapia en adenocarcinoma de vesícula biliar irresecable y mostró una mediana de sobrevida global de 6,5 meses con el uso de quimioterapia (gemcitabina asociada a oxaliplatino) y menor de 4 meses con el manejo de soporte.²⁶ No existen datos sólidos sobre el beneficio del uso de quimioterapia en adenocarcinoma avanzado de vesícula biliar. En nuestro estudio el uso de quimioterapia mostró beneficio en el análisis univariado, pero los datos no son proporcionales, con solo 8 pacientes en el grupo con uso de quimioterapia comparado a los 57 pacientes que solo recibieron terapia de soporte. En el estudio de **Konstantinidis et al. (2009)**, se muestra como en el periodo 1962 - 1979, solo el 18,1% de los pacientes fueron sometidos a quimioterapia o radioterapia; esta proporción aumentó hasta llegar a un 45,8% en el periodo 1998 - 2008.²⁵ En nuestro medio el uso de tratamiento sistémico en adenocarcinoma avanzado de vesícula biliar aún es bajo (12,3% en nuestra serie).

En el estudio de **Kayahara et al. (2007)** que involucró a 4770 pacientes japoneses, se describieron diferencias en la sobrevida global de acuerdo al estadio clínico, siendo la sobrevida a los 5 años para los pacientes con estadio I del 77%, del 60% para el estadio II, del 29% en el estadio III, del 12% para el estadio IVA y 3% para el estadio IVB.²³ La serie de casos de **Bertran et al. (2010)** con 317 pacientes con adenocarcinoma de vesícula biliar del Registro Poblacional de Valdivia - Chile muestra al TNM como el factor más influyente en la sobrevida global.²² La serie de **Konstantinidis et al. (2009)**, muestra 402 pacientes potencialmente operables, demostrando que el tamaño tumoral (T) influye directamente en la posibilidad de resección quirúrgica y sobrevida del paciente.²⁵ Estas tres series de casos mostraron al TNM como factor de significancia pronóstica en el análisis multivariado (**tabla 3**).

El tratamiento del cáncer de vesícula continúa siendo un desafío para los oncólogos, y por su baja incidencia en países desarrollados, es poco atractiva para investigar y desarrollar drogas nuevas. Los estudios sobre esta patología presentan tres grandes dificultades: Estudios con escaso número de pacientes, inclusión de otros tumores de la vía biliar en el análisis y falta de estudios prospectivos randomizados. En nuestro caso debemos resaltar el escaso seguimiento y la falta de inclusión en tratamientos sistémicos de este grupo de pacientes.

Países como el nuestro, deben converger esfuerzos

con otros países que presenten altas incidencias de esta neoplasia para realizar grandes estudios clínicos con nuevos esquemas de tratamiento que incluyan además un componente translacional, sentando las bases para la utilización de terapias blanco dirigidas más efectivas que se traduzcan en diferencias verdaderamente significativas en la sobrevida global. La naturaleza exploratoria de este estudio nos señala el estadio clínico, estado funcional (ECOG), presencia de ictericia, sitio de metástasis y uso de quimioterapia (aunque este último no tiene datos proporcionales) como probables factores de significancia pronóstica, sin embargo, es necesario realizar un estudio prospectivo randomizado para validar estos hallazgos en nuestro medio.

REFERENCIAS

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>, revisado el 05/enero/2012.
2. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana 1994-1997. Centro de Investigaciones "Maes Heller".
3. Registro de Cáncer de Trujillo 1996 - 2002 Cáncer en Trujillo.
4. Registro de Cáncer Poblacional de Arequipa 2002-2003.
5. Taner CB, Nagorney DM, Donohue JH. Surgical treatment of gallbladder cancer. *J Gastrointest Surg* 2004;8:83-9.
6. Wistuba II, Gazdar AF. Gallbladder cancer: lessons from a rare tumour. *Nat Rev Cáncer* 2004;4:695-706.
7. Roa I, Araya JC, de Aretxabala X, Salinas C Wistuba I. Gallbladder pathology in Temuco, IX Region. *Rev. Med. Chil* 1989;117: 889-94.
8. de Aretxabala, X., Roa, I. & Burgos, L. Gallbladder cancer, management of early tumors. *Hepatogastroenterology* 1999;46:1547-51.
9. Ducreux M, Van Cutsem E, Van Laethem JL, Gress TM, Jezierski K, Rougier P et al. EORTC Gastro Intestinal Tract Cancer Group: 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.
10. Cantore M, Mambriani A, Fiorentini G, Rabbi C, Zamagni D, Caudana R, et al. Phase II study of hepatic intraarterial epirubicin and cisplatin, with systemic 5-fluorouracil in patients with unresectable biliary tract tumors. *Cancer* 2005; 103:1402-7.
11. Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, Takezako Y, Morizane C. Phase II study of S-1 in patients with advanced biliary tract cancer. *Br J Cancer* 2004; 91:1769-74.
12. Raderer M, Hejna MH, Valencak JB, Kornek GV, Weinlander GS, Bareck E, et al. Two consecutive phase II studies of 5-fluorouracil/leucovorin/mitomycin C and of gemcitabine in patients with advanced biliary cancer. *Oncology* 1999; 56:177-80.
13. Ikeda M, Okusaka T, Ueno H, Morizane C, Furuse J, Ishii H. A phase II trial of Uracil-tegafur (UFT) in patients with advanced biliary tract carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35:439-43.
14. Furuse J, Okusaka T, Funakoshi A, Yamao K, Nagase M, Ishii H, et al. Early Phase II study of uracil-tegafur plus doxorubicin in patients with unresectable advanced biliary tract cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36:552-6.
15. Penz M, Kornek GV, Raderer M, Ulrich-Pur H, Fiebigler W, Lenaauer A, et al. Phase II trial of two-weekly gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Ann Oncol* 2001; 12:183-6.
16. Tsavaris N, Kosmas C, Gouveris P, Gennatas K, Polyzos A, Mouratidou D, et al. Weekly gemcitabine for the treatment of biliary tract and gallbladder cancer. *Invest New Drugs* 2004; 22:193-8.
17. Eng C, Ramanathan RK, Wong MK, Remick SC, Dai L, Wade-Oliver KT, et al. A Phase II trial of fixed dose rate gemcitabine in patients with advanced biliary tree carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2004; 27:565-9.

18. Park JS, Oh SY, Kim SH, Kwon HC, Kim JS, Jin-Kim H, 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.
19. Von Delius S, Lersch C, Schulte-Frohlinde E, Mayr M, Schmid RM, Eckel F. Phase II trial of weekly 24-hour infusion of gemcitabine in patients with advanced gallbladder and biliary tract carcinoma. *BMC Cancer* 2005; 5:61
20. Okusaka T, Ishii H, Funakoshi A, Yamao K, Ohkawa S, Saito S, et al. Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 57:647–53.
21. Perpetuo MO, Valdivieso M, Heilbrun LK, Nelson RS, Connor T, Bodey GP. Natural history of gallbladder cancer: A review of 36 years experience at MD. Anderson Cancer Center. *Cancer* 1978;42: 330-335.
22. Bertran E, Heise K, Andia M, Ferreccio C. Gallbladder cancer: incidence and survival in a high-risk area of Chile. *Int. J Cancer* 2010;127: 2446-2454.
23. Kayahara M, Nagakawa T. Recent trends of Gallbladder Cancer in Japan: An Analysis of 4770 Patients. *Cancer* 2007;110: 572-580.
24. Ishii H, Furuse J, Yonemoto N, Nagase M, Yoshino M, Sato T. Chemotherapy in the treatment of advanced gallbladder cancer. *Oncology* 2004; 66:138–42.
25. Konstantinidis IT, Deshpande V, Genevay M, Berger D, Fernandez-del Castillo C, et al. Trends in presentation and survival for gallbladder cancer during a period of more than 4 decades: a single-institution experience. *Arch Surg* 2009;144:441-7.
26. Sharma A, Dwary AD, Mohanti BK, Deo SV, Pal S, Sreenivas V, et al. Best Supportive Care Compared With Chemotherapy for Unresectable Gall Bladder Cancer: A Randomized Controlled Study. *J Clin Oncol* 2010;28: 4581-6.

Declaración de conflictos de intereses: Los autores declaran que no existen potenciales conflictos de intereses con esta investigación.

Financiación: El presente estudio fue autofinanciado por los autores.