

Andrzej Kaiser, Marcin Wolski, Krzysztof Forgacz

Oddział Onkologii Klinicznej „Miedziowe Centrum Zdrowia” S.A. w Lublinie

Paliatywna chemioterapia z zastosowaniem kapecytabiny i gemcytabiny u chorych na zaawansowanego raka pęcherzyka żółciowego

Palliative chemotherapy with capecytabine and gemcitabine in patients with advanced gallbladder cancer

Adres do korespondencji:

dr med. Andrzej Kaiser
Oddział Onkologii Klinicznej
„Miedziowe Centrum Zdrowia”
S.A. w Lublinie
ul. M. Skłodowskiej-Curie 54
59-300 Lublin
tel./faks: (076) 846 04 10

STRESZCZENIE

U 4 chorych na zaawansowanego raka pęcherzyka żółciowego (III lub IV stopień klinicznego zaawansowania) podjęto próbę paliatywnej chemioterapii. U wszystkich chorych wykluczono możliwość leczenia chirurgicznego. Schemat chemioterapii GX obejmował podawanie kapecytabiny (doustnie w dawce 2500 mg/m² codziennie przez 14 dni) i gemcytabiny (dożylnie w dawce 1000 mg/m² w dniach pierwszym i ósmym; cykl powtarzane w odstępie 21 dni). U wszystkich chorych uzyskano normalizację lub znaczne obniżenie wartości wyjściowo nieprawidłowych parametrów czynności wątroby (transaminazy i bilirubiny) oraz markerów surowiczych (CEA i CA 19.9), a także stwierdzono złagodzenie lub ustąpienie dolegliwości. Powyższe obserwacje uzasadniają podjęcie prospektywnej oceny wartości chemioterapii z zastosowaniem kapecytabiny i gemcytabiny pod względem wpływu na wskaźniki przeżycia chorych z rozpoznaniem zaawansowanego raka pęcherzyka żółciowego.

Słowa kluczowe: zaawansowany rak pęcherzyka żółciowego, chemioterapia, kapecytabina, gemcytabina

ABSTRACT

Palliative chemotherapy was attempted in 4 patients with advanced gallbladder carcinoma (stage III or IV). The possibility of surgical treatment was excluded at all patients. Chemotherapy regimen GX included capecitabine (orally in the daily dose of 2500 mg/m² day 1 to 14) and gemcitabine (intravenously in the dose 1000 mg/m² day 1 and 8; repeated every 21 days). Normalization or significant reduction of initially elevated liver function tests (transaminases and bilirubin) and serum markers (CEA and CA 19.9) as well as symptom improvement or disappearance were found in all patients. These findings justify prospective study evaluating capecitabine- and gemcitabine-containing chemotherapy with regard of its impact on survival rates in patients with advanced gallbladder carcinoma.

Key words: advanced gallbladder carcinoma, chemotherapy, capecitabine, gemcitabine

Onkologia w Praktyce Klinicznej
Tom 2, nr 4, x174–180
Copyright © 2006 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Nowotwory pęcherzyka żółciowego występują częściej u kobiet, a zachorowalność wzrasta po 50 roku życia. Większość złośliwych nowotworów pęcherzyka żółciowego stanowi rak gruczołowy. W 2003 roku zarejestrowano w Polsce 1030 przypadków raka pęcherzyka żółciowego u kobiet (standaryzowany współczynnik — 2,7/100 000,

wskaźnik struktury — 1,7%), podczas gdy u mężczyzn stwierdzono zaledwie 257 nowych zachorowań (standaryzowany współczynnik — 1,0/100 000, wskaźnik struktury — 0,4%). Z powodu raka pęcherzyka żółciowego zmarły w tym samym okresie 1173 kobiety (standaryzowany współczynnik — 3,0/100 000, wskaźnik struktury 3,1%) i 267 mężczyzn (standaryzowany współczynnik 1,0/100 000, wskaźnik struktury — 0,5%) [1].

Rozpoznanie raka pęcherzyka żółciowego najczęściej ustala się śródoperacyjnie. Jedynie u 20–25% chorych w momencie rozpoznania stwierdza się I lub II stopień zaawansowania. Chirurgicalne leczenie o założeniu radykalnym jest możliwe jedynie u niespełna 10% chorych. Próby stosowania uzupełniającej chemioterapii lub radioterapii pooperacyjnej nie przyniosły dotychczas zasadniczej poprawy wyników leczenia [2–4].

Większość chorych, ze względu na znaczny stopień zaawansowania miejscowego lub cechy uogólnienia (III lub IV stopień klinicznego zaawansowania), nie kwalifikuje się do leczenia chirurgicznego. W tej grupie podejmuje się próby chemioterapii lub stosowania innych metod paliatywnego leczenia systemowego — prospektywne badanie kliniczne. Konwencjonalne leki o działaniu cytotoksycznym (np. fluorouracyl, cyklofosfamid lub cisplatyna) nie wpływają istotnie na czas przeżycia chorych, a ich stosowanie w ramach postępowania paliatywnego nie przynosi wyraźnych korzyści w zakresie jakości życia chorych. Średni czas całkowitego przeżycia osób z rozpoznaniem raka pęcherzyka żółciowego w III i IV stopniu zaawansowania mieści się w granicach zaledwie 3–5 miesięcy, a wskaźniki przeżycia 5-letniego wynoszą odpowiednio 10% i 2% [4, 5].

Mechanizm działania gemcytabiny i kapecytabiny uzasadnia próby ich wykorzystania w leczeniu chorych na zaawansowanego raka pęcherzyka żółciowego. Leki te należą do tej samej grupy — są analogami pirymidyn o działaniu antymetabolicznym w fazie S cyklu komórkowego. Różnice farmakokinetyczne gemcytabiny i kapecytabiny, zwłaszcza fakt ich odmiennego profilu działań niepożądanych, uzasadniają teoretycznie możliwość działania synergistycznego. Potwierdzają to wyniki klinicznych badań I i II fazy [6, 7]. W związku z tym autorzy niniejszego doniesienia podjęli próbę oceny wartości leczenia chorych na zaawansowanego i nieoperacyjnego raka pęcherzyka żółciowego (III lub IV stopień klinicznego zaawansowania), które polegało na stosowaniu schematu złożonego z obu omawianych leków. Leczenie podjęto u 4 chorych w latach 2003–2005.

Celem opisu przypadków jest przedstawienie wyników obserwacji dotyczącej skuteczności schematu chemio-

terapii złożonego z kapecytabiny i gemcytabiny oraz jego bezpieczeństwa u chorych na zaawansowanego raka pęcherzyka żółciowego.

Materiał i metody

Chorzy

Obserwacji poddano 4 chorych z histologicznym rozpoznaniem raka pęcherzyka żółciowego — w tym 3 kobiety i 1 mężczyznę w wieku 52–75 lat. U wszystkich chorych stwierdzono przed leczeniem podwyższone wartości laboratoryjnych wskaźników czynności wątroby (stężenie bilirubiny i aktywność enzymów wątrobowych) oraz surowiczych markerów nowotworowych (CEA i CA 19.9). Stan ogólnej wydolności chorych wynosił poniżej 2 lub 3 stopnia według skali Zubroda. Chorych nie zakwalifikowano do radykalnego leczenia chirurgicznego i nie stwierdzono u nich przeciwwskazań do chemioterapii paliatywnej. Charakterystykę chorych przedstawiono w tabeli 1.

Leczenie

Stosowano chemioterapię według schematu GX — kapecytabinę podawano doustnie w dobowej dawce 2500 mg/m² (2 × dziennie po 1250 mg/m²) przez 14 dni, natomiast gemcytabinę podawano dożylnie (30-minutowy wlew) w dawce 1000 mg/m² w dniach pierwszym i ósmym każdego cyklu; cykle powtarzano w odstępach 21-dniowych. Dopuszczano typowe modyfikacje dawkowania obu leków w zależności od stopnia niepożądanych działań chemioterapii. W trakcie chemioterapii w odstępach 21-dniowych wykonywano pomiary wskaźników laboratoryjnych czynności wątroby i markerów nowotworowych). Badania obrazowe jamy brzusznej — tomografię komputerową (CT, *computed tomography*) i ultrasonografię (USG, *ultrasonography*) oraz radiografię (RTG) klatki piersiowej — przeprowadzono przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w odstępach

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna chorych

Table 1. Patients clinical profile

Chorzy	Płeć	Wiek	Stopień sprawności	Stopień zaawansowania	Stężenie bilirubiny	CEA	CA 19.9
DUW	M	75	2	4	Podwyższone	Podwyższony	Podwyższony
LET	K	58	0	3	W normie	Podwyższony	Podwyższony
ŁOŁ	K	54	1	4	Podwyższone	Podwyższony	Podwyższony
PAK	K	52	1	3	W normie	W normie	Podwyższony

42–63 dni (2–3 cykle chemioterapii). Przed każdym kolejnym cyklem oceniano tolerancję leczenia i subiektywnie jakość życia chorych.

Wyniki

Uzyskane wyniki przedstawiono oddzielnie dla wszystkich chorych poddanych chemioterapii.

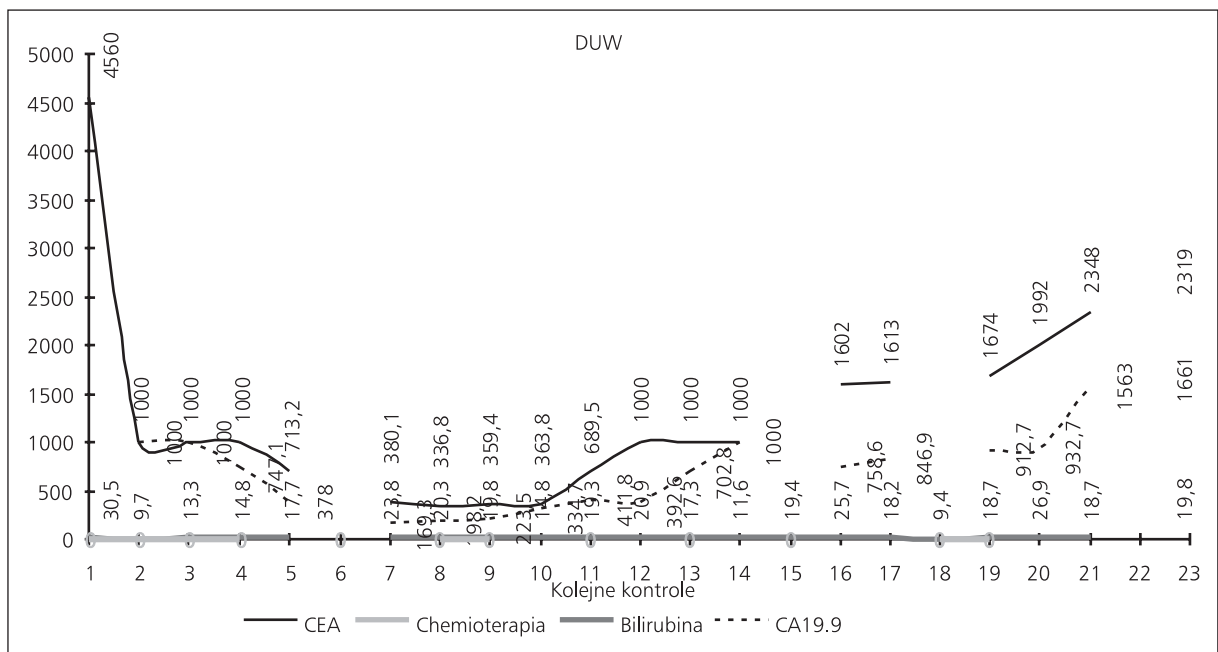
Przypadek 1

U 75-letniego mężczyzny, bez poważniejszych chorób towarzyszących, w lipcu 2004 roku rozpoznano nowotwór pęcherzyka żółciowego, a na podstawie badania histologicznego (nr badania 19/04) materiału pobranego podczas biopsji cienkoigłowej ze zmiany przerzutowej z wątroby stwierdzono utkanie raka gruczołowego (*Adenocarcinoma*). Jednocześnie stwierdzono zmiany przerzutowe w płucach i wysokie stężenia surowiczych markerów CEA oraz CA 19.9, co było podstawą rozpoczęcia chemioterapii według schematu GX. Wyjściowy stan ogólnej wydolności chorego oceniono na 2 według skali Zubroda. W trakcie leczenia udokumentowano na podstawie badań RTG klatki piersiowej stopniową regresję zmian w płucach i znaczne obniżenie wartości markerów oraz subiektywną poprawę jakości życia. Po 6 cyklach chemioterapii odpowiedź oceniono jako częściową (PR, *partial response*). Po miesiącu przerwy zdecydowano o kontynuowaniu leczenia ze względu na cechy aktywnej choroby (wzrost stężenia markerów). Podczas leczenia

wartości markerów ponownie się obniżyły. Terapię przerwano po 3 miesiącach z powodu pogorszenia stanu ogólnej wydolności organizmu (stopień 4), związanego ze złamaniem szyjki kości udowej w wyniku urazu (maj 2005 r.). Po zaprzestaniu chemioterapii nastąpił gwałtowny wzrost wartości markerów. Ostatni kontakt z chorym miał miejsce w czerwcu 2005 roku. Przebieg leczenia z podaniem odpowiednich wartości stężenia markerów i bilirubiny przedstawiono na rycinie 1.

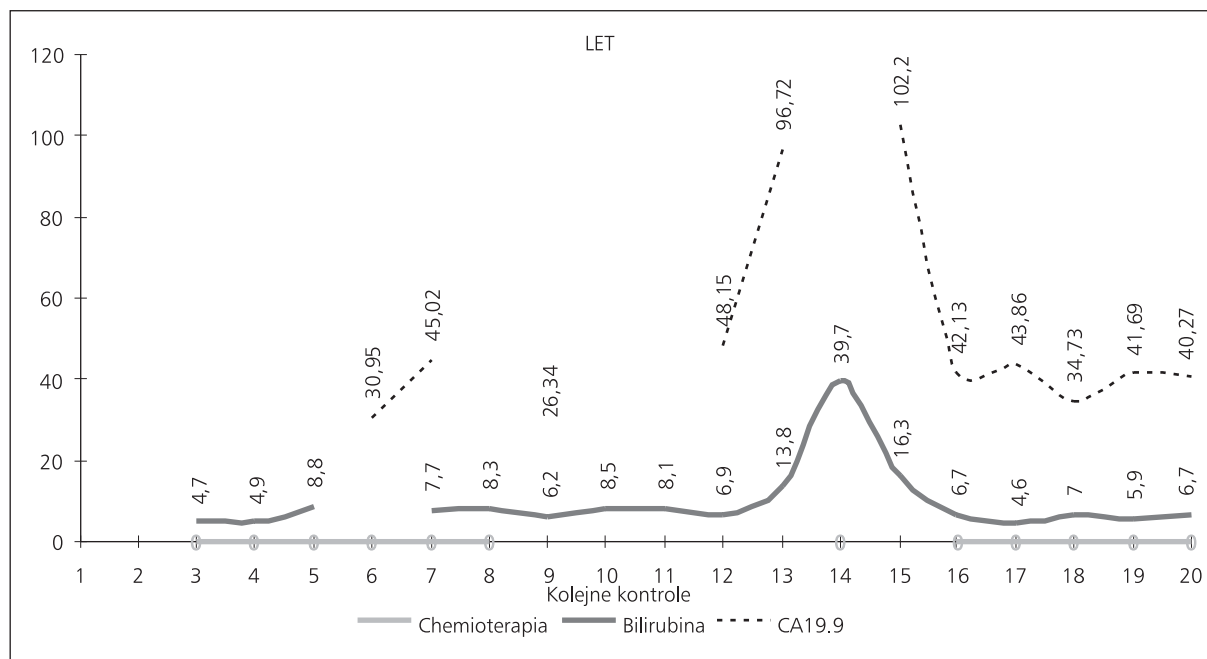
Przypadek 2

Chora w wieku 58 lat przebyła w 2004 roku radykalne leczenie chirurgiczne z powodu procesu rozrostowego pęcherzyka żółciowego, który wykryto w trakcie rutynowej cholecystektomii. W badaniu histologicznym (nr badania 5180–1/04) wykazano utkanie raka gruczołowego (*Adenocarcinoma tubulare G2*). Po upływie miesiąca stwierdzono śródoperacyjnie (zabieg eksploracyjny) wznowę nowotworu w więzadle wątrobowym. Chorą zakwalifikowano do chemioterapii paliatywnej według schematu GX. W momencie rozpoczęcia leczenia stan ogólnej wydolności chorej był bardzo dobry (0 wg skali Zubroda). W badaniach obrazowych i śródoperacyjnie stwierdzono cechy nacieku wnęki wątroby. Stężenia markerów nowotworowych nie były podwyższone. Podano 6 cykli chemioterapii i uzyskano całkowitą odpowiedź kliniczną (CR, *complete response*). Następnie chorą obserwowano. Po 7 miesiącach zdecydowano o wznowieniu chemioterapii według tego samego schematu ze względu na wzrost wartości enzymów wątrobowych



Rycina 1. Przebieg leczenia z podaniem odpowiednich wartości stężenia markerów i bilirubiny (DUW)

Figure 1. The course of treatment with the application of the suitable values of the concentration of markers and bilirubin (DUW)



Rycina 2. Przebieg leczenia z podaniem odpowiednich wartości stężenia markerów i bilirubiny (LET)

Figure 2. The course of treatment with the application of the suitable values of the concentration of markers and bilirubin (LET)

i markera CA 19.9. Po kolejnych 6 cyklach uzyskano normalizację wyników laboratoryjnych, a w wykonanych badaniach obrazowych (RTG klatki piersiowej i CT jamy brzusznej) nie stwierdzono cech aktywności choroby. Obecnie chora jest regularnie obserwowana i nie wymaga leczenia. Czynnice udziela się zawodowo. Przebieg leczenia z podaniem odpowiednich wartości stężenia markerów i bilirubiny przedstawiono na rycinie 2.

Przypadek 3

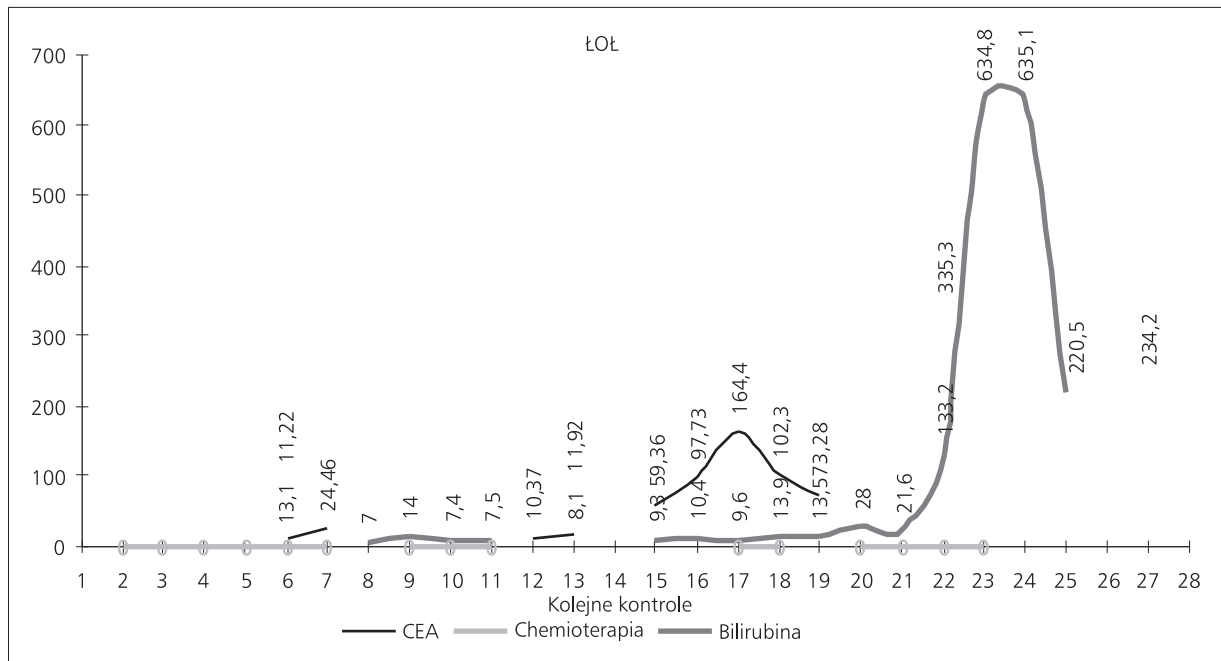
W październiku 2002 roku 54-letnią chorą poddano cholecystektomii z powodu podejrzenia kamicy dróg żółciowych. Śródoperacyjnie stwierdzono cechy procesu rozrostowego pęcherzyka żółciowego, które potwierdził wynik badania histologicznego (nr badania 12029–34/02). Wykazano utkanie raka gruczołowego (*Adenocarcinoma partim mucinosum necroticans* G2). Chora otrzymała 6 cykli chemioterapii według schematu LFP (folinian wapnia, fluorouracyl, cisplatyna). Po upływie 2 miesięcy w związku ze stwierdzeniem w badaniu USG mnogich zmian przerzutowych w wątrobie kobietę zakwalifikowano do chemioterapii z zastosowaniem gemcytabiny, którą przerwano po trzecim kursie ze względu na brak współpracy z chorą. Po 4 miesiącach zgłosiła się ona ponownie w stanie ogólnej wydolności 3 stopnia według skali Zubroda. W badaniu USG stwierdzono cechy progresji choroby, co potwierdził wzrost stężenia CEA. Zdecydo-

wano się na wdrożenie chemioterapii według schematu GX. Po 2 cyklach nastąpiła znaczna regresja zmian w wątrobie i niewielkie obniżenie stężenia markerów. W ciągu 2 kolejnych miesięcy mimo kontynuacji leczenia doszło do całkowitej cholestazy wymagającej interwencji chirurgicznej. Po 2 kolejnych miesiącach chora zmarła. Od chwili rozpoznania chora przeżyła 22 miesiące, z tego 18 w stanie ogólnej wydolności 0 lub 1 stopnia według skali Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*).

Przebieg leczenia z podaniem odpowiednich wartości stężenia markerów i bilirubiny przedstawiono na rycinie 3.

Przypadek 4

W listopadzie 2004 roku 52-letnią chorą poddano operacji laparotomii eksploratywnej, podczas której stwierdzono proces rozrostowy wywodzący się z pęcherzyka żółciowego. Badanie histologiczne (nr badania 3636) materiału pobranego z ogniska przerzutowego w wątrobie wykazało utkanie raka gruczołowego (*Adenocarcinoma*). W chwili rozpoczynania paliatywnego leczenia chora była w dobrym stanie ogólnej wydolności organizmu (1 stopień wg skali Zubroda) a wartości markerów i enzymów wątrobowych były prawidłowe. Zdecydowano się na podjęcie chemioterapii, według schematu GX. Po 2 cyklach zredukowano dawki kapecytabiny ze względu na ce-



Rycina 3. Przebieg leczenia z podaniem odpowiednich wartości stężenia markerów i bilirubiny (ŁŁ)

Figure 3. The course of treatment with the application of the suitable values of the concentration of markers and bilirubin (ŁŁ)

chy zespołu „ręka–stopa”. Po 6 cyklach uzyskano częściową remisję zmian nowotworowych. Po 2 miesiącach od zakończenia leczenia w badaniach obrazowych wykazano progresję choroby bez wzrostu stężenia markerów. Ponownie rozpoczęto chemioterapię według tego samego schematu i podano 6 cykli z osiągnięciem remisji rzędu PR. Chora nadal pozostaje w obserwacji, a zmiany w wątrobie nie uległy w ciągu 1 roku progresji. Nie zanotowano również wzrostu stężenia markerów.

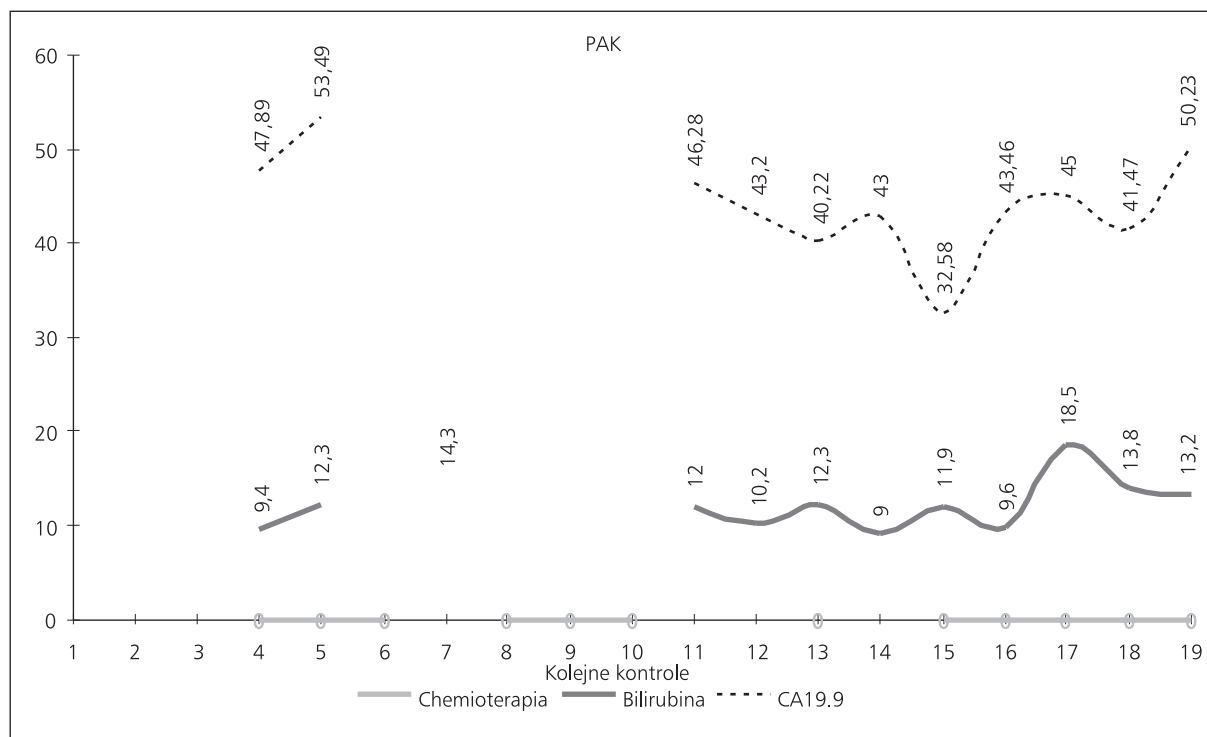
Przebieg leczenia z podaniem odpowiednich wartości stężenia markerów i bilirubiny przedstawiono na rycinie 4.

Dyskusja

Rak pęcherzyka żółciowego uznaje się za nowotwór o małej wrażliwości na chemioterapię. Brak standardowego schematu chemioterapii, a prospektywne badania utrudnia sporadyczne występowanie tego nowotworu. Wyniki dostępnych w piśmiennictwie badań II lub III fazy wskazują na możliwość uzyskania odpowiedzi w granicach 10–45%, z medianą całkowitego czasu przeżycia w przedziale 5–15 miesięcy, podczas gdy mediana przeżycia chorych poddawanych jedynie najlepszemu leczeniu objawowemu wynosi około 4–6 miesięcy (na podstawie danych z piśmiennictwa) [8]. Cytowane ba-

dania przeprowadzono z udziałem niewielkich grup chorych; największe z nich obejmowało 45 chorych [7].

W 2005 roku przedstawiono wyniki tak zwanego przeglądu systematycznego wszystkich badań dotyczących paliatywnej chemioterapii w zaawansowanym raku dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego [9]. Analizę przeprowadziła Grupa do Spraw Nowotworów Układu Pokarmowego Kanadyjskiej Prowincji Ontario (*Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care Gastrointestinal Cancer Disease Site Group*) i objęła ona wyniki 13 badań II fazy, które opisano w literaturze anglojęzycznej z zachowaniem zasad prawidłowości publikacji. Dziesięć artykułów przedstawiono w postaci pełnych publikacji w czasopismach, a 8 spośród wszystkich 13 prac miało charakter niezależny. W 3 badaniach stosowano gemcytabinę w monoterapii, natomiast w pozostałych prowadzono leczenie skojarzone z udziałem gemcytabiny i innych leków. W badaniach z gemcytabiną stosowaną w monoterapii odpowiedź uzyskano u 30–36% chorych, a mediana czasu przeżycia wyniosła 30–56 tygodni (wskaźnik przeżycia 1-roczonego — 16–57%). Spośród badań z udziałem chemioterapii wielolekowej gemcytabinę stosowano w połączeniu z cisplatyną (3 badania) lub docetakselem, fluorouracyłem i folinianem wapnia, oksaliplatyną, karboplatiną i kapecytabiną (po 1 badaniu). Wskaźniki odpowiedzi mieściły się w przedziale od 9% (gemcytabina i docetaksel) do 50% (gemcytabina i cisplatyna),



Rycina 4. Przebieg leczenia z podaniem odpowiednich wartości stężenia markerów i bilirubiny (PAK)

Figure 4. The course of treatment with the application of the suitable values of the concentration of markers and bilirubin (PAK)

przy czym odpowiedź całkowitą (CR) obserwowano jedynie w przypadku schematów z cisplatyną (13%), oksaliplatyną (5%), karboplatiną (8%) oraz kapecytabiną (4%). W żadnym z analizowanych badań nie oceniano wpływu chemioterapii na wskaźniki jakości życia chorych. Działania niepożądane gemcytabiny stosowanej w monoterapii były niezbyt nasilone i poddawały się leczeniu. W badaniach z użyciem chemioterapii wielolekowej częściej obserwowano działania niepożądane w 3 lub 4 stopniu (neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, nudności i wymioty, neuropatia obwodowa, zapalenia błon śluzowych).

Mając na uwadze cytowane wyniki, autorzy analizy [9] stwierdzili, że podejmując decyzję o chemioterapii powinno się uwzględnić ryzyko występowania niepożądanych działań związanych z leczeniem i potencjalnych korzyści terapeutycznych. Wydłużenie czasu przeżycia (w części badań powyżej 12 miesięcy) jest niewątpliwie wynikiem wartościowym w zestawieniu z niespełną 6-miesięcznym przeżyciem chorych leczonych objawowo. Stosowanie gemcytabiny w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami według autorów analizy może być rozważane u wybranych chorych, ze względu na najbardziej korzystny profil tolerancji szczególnie wartościowe są schematy z gemcytabiną i pochodnymi fluoropirymidynowymi (zdaniem autorów analizy najlepsza tolerancja w tej grupie leków dotyczy kapecytabiny).

Wszyscy chorzy w przedstawionym opisie przypadków otrzymali chemioterapię z udziałem kapecytabiny i gemcytabiny z powodu zaawansowanego raka pęcherzyka żółciowego. U chorych w trakcie i po zakończeniu leczenia obserwowano normalizację lub istotne obniżenie stężenia enzymów wątrobowych oraz bilirubiny, a także markerów surowiczych CEA i CA 19.9. U chorych stwierdzono bardzo wyraźną poprawę stanu ogólnego, a co się z tym wiąże — jakości życia (ustąpienie bólu, poprawę apetytu, wzrost aktywności życiowej). Leczenie było ogólnie dość dobrze tolerowane. Niewielka liczba chorych i zbyt krótki czas obserwacji nie pozwalają na wiarygodne udokumentowanie jego wpływu na całkowity czas przeżycia chorych.

Obserwacje przeprowadzone na podstawie analizy uzyskanych przez autorów niniejszej pracy wyników pozwalają uznać chemioterapię według schematu GX za postępowanie o zadowalającym profilu tolerancji. Porównanie wskaźników przeżycia chorych leczonych kapecytabiną i gemcytabiną sugeruje lepsze wyniki w porównaniu z rezultatami wcześniejszych prób wykorzystania innych form chemioterapii lub leczenia objawowego. Korzystny wpływ na wskaźniki jakości życia i możliwość kontroli dolegliwości uzasadniają przeprowadzenie prospektywnego badania z zastosowaniem kapecytabiny i gemcytabiny w większej grupie chorych.

Wnioski

Zastosowanie kapecytabiny w skojarzeniu z gemcytabiną w ramach paliatywnej chemioterapii chorych na zaawansowanego raka pęcherzyka żółciowego pozwoliło uzyskać u wszystkich leczonych normalizację biochemicznych wskaźników czynności wątroby (transaminazy, bilirubina) oraz surowiczych markerów (CEA i CA 19.9), a także poprawę jakości życia u tych osób związaną z subiektywnie ocenianym zmniejszeniem lub ustąpieniem dolegliwości.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U., Didkowska J., Tarkowski W., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2003 roku. Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Warszawa 2005, 81, 83.
2. Takada T., Armano H., Yasuda H. i wsp. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 1685–1695.
3. Jarnagin W.R., Ruo L., Little S.A. i wsp. Patterns of initial disease recurrence after resection of gallbladder carcinoma and hilar cholangiocarcinoma: implications of adjuvant therapeutic strategies. *Cancer* 2003; 98: 1689–1700.
4. Popiela T., Kulig J., Nowak W. i wsp. Nowotwory żołądka, trzustki i brodawki Vater, wątroby, pęcherzyka żółciowego i przewodów żółciowych oraz jelita cienkiego. W: Krzakowski M. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych. Polska Unia Onkologii, Warszawa 2003: 153–194.
5. De Groen P.C., Gores G.J., La Russo N.F. i wsp. Biliary tract cancers. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1368–1378.
6. Hess V., Saltzberg M., Borner M. i wsp. Combining capecitabine and gemcitabine in patients with advanced pancreatic carcinoma: a phase I/II trial. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 66–68.
7. Knox J.J., Hedley D., Oza A. i wsp. Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: a phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2332–2338.
8. Bartlett D.L., Ramanathan R.K., Deutsch M.: Cancer of the biliary tree. W: DeVita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. (red.). *Cancer — principles & practice of oncology* (wyd. 7). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005: 1009–1035.
9. Dingle B.H., Rumble R.B., Brouwers M.C. i wsp. The role of gemcitabine in the treatment of cholangiocarcinoma and gallbladder cancer: a systematic review. *Can. J. Gastroenterol.* 2005; 19: 711–716.