

Cirugía resectiva versus paliación en cáncer de vesícula avanzado

Jai-sen Leung^{a,b}, Eduardo Viñuela^{b,c,*}

^a Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

^b Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile.

^c Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

*Autor correspondiente evinuela@uc.cl

Citación Leung J, Viñuela E. Resective surgery versus palliative care in advanced gallbladder cancer. *Medwave* 2019;19(10):e7725

Doi 10.5867/medwave.2019.10.7725

Fecha de envío 4/8/2019

Fecha de aceptación 21/11/2019

Fecha de publicación 26/11/2019

Origen Este artículo es producto del Epistemonikos Evidence Synthesis Project de la Fundación Epistemonikos, en colaboración con Medwave para su publicación

Tipo de revisión Con revisión por pares sin ciego por parte del equipo metodológico del Epistemonikos Evidence Synthesis Project

Declaración de conflictos de intereses Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Palabras clave advanced gallbladder cancer, resective surgery, palliative, Epistemonikos, GRADE

Resumen

Introducción

A pesar de los múltiples avances de la medicina, el cáncer de vesícula sigue siendo una enfermedad con mal pronóstico. En su etapa avanzada, se plantea el tratamiento quirúrgico o paliativo no quirúrgico, pero no está claro cual de las alternativas constituye una mejor opción.

Métodos

Realizamos una búsqueda en Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante el cribado de múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas, analizamos los datos de los estudios primarios y preparamos una tabla de resumen de los resultados utilizando el método GRADE.

Resultados y conclusiones

Identificamos sólo una revisión sistemática que incluyó tres estudios primarios, de los cuales ninguno corresponde a un ensayo aleatorizado. Concluimos que la cirugía resectiva podría aumentar la supervivencia en los pacientes con cáncer de vesícula avanzado, pero la certeza de la evidencia es baja.

Problema

El cáncer de vesícula es un cáncer poco común, pero el más frecuente de la vía biliar, correspondiendo al 80-95% de los casos¹. No obstante, su diagnóstico suele ser tardío, ya que no presenta síntomas ni signos en estadios tempranos.

El pronóstico de esta patología sigue siendo ominoso en comparación a otros tipos de cáncer, llegando a tener una sobrevida global a cinco años de 18%, la cual en etapas avanzadas se reduce a 2-8%². Debido al mal pronóstico en etapas incurables de la enfermedad, se hace necesario establecer el tipo de tratamiento más adecuado para este tipo de pacientes.

Clásicamente se han planteado dos formas distintas de tratamiento en etapas avanzadas del cáncer de vesícula: cirugía resectiva y tratamiento paliativo no quirúrgico. Si bien la cirugía resectiva podría ofrecer posibilidad de curación en etapas tempranas, su objetivo en cáncer de vesícula avanzado es disminuir el tamaño tumoral y con esto, mejorar la calidad de vida y aumentar la sobrevida. Sin embargo, su efectividad comparada a otros tratamientos paliativos como quimioterapia, terapia endoscópica, radiología intervencional u otras alternativas médicas de manejo sintomático sigue siendo controvertida.

Mensajes clave

- La cirugía resectiva comparado a tratamiento paliativo podría aumentar la sobrevida en pacientes con cáncer de vesícula avanzado (certeza de la evidencia baja).

Métodos

Realizamos una búsqueda en Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas y analizamos los datos de los estudios primarios. Con esta información, generamos un resumen estructurado denominado FRISBEE (*Friendly Summaries of Body of Evidence using* Epistemonikos), siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios cuando sea posible, una tabla de resumen de resultados con el método GRADE y una sección de otras consideraciones para la toma de decisión.

Acerca del conjunto de la evidencia para este problema

Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.	Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo. Encontramos sólo una revisión sistemática ³ que incluyó 3 estudios primarios ^{4,5,6} , de los cuales ninguno corresponde a un ensayo aleatorizado.
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*	Todos los estudios incluyeron pacientes adultos con cáncer de vesícula avanzado. La edad promedio de los participantes fluctuó entre 64 y 68 años. Todos los estudios incluyeron a pacientes en etapas IVA y IVB, según clasificación de la <i>American Joint Committee on Cancer</i> (AJCC). En un estudio el 78% de los participantes estaba en etapa IVB y el 22% en IVA ⁴ . En otro ⁵ , el 88% estaba en etapa IVB y el 12% en IVA, y finalmente, en un estudio el 55% de los participantes estaba en etapa IVA y 45% en IVB ⁶ .
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*	Todos los estudios primarios evaluaron el uso de cirugía en comparación a algún tipo de tratamiento paliativo no quirúrgico. Un estudio ⁴ evaluó cirugía resectiva en comparación a quimioterapia paliativa y además con el mejor tratamiento de soporte disponible (prótesis de vía biliar, drenajes biliares externos y radioterapia). Otro estudio ⁵ evaluó cirugía resectiva con tratamientos paliativos (quimioterapia y radioterapia) y el último ⁶ evaluó cirugía resectiva radical en comparación a quimioterapia y otros tratamientos paliativos.
Qué tipo de desenlaces midieron	Los estudios y la revisión reportaron sobrevida como desenlace principal. El seguimiento promedio de los estudios primarios fue de 10,6 años con un rango entre siete a 16 años. Cabe destacar que sólo uno de ellos ⁵ reportó el número de pacientes con bordes R0 posterior a la cirugía.

* La información sobre los estudios primarios es extraída desde las revisiones sistemáticas identificadas, no directamente desde los estudios, a menos que se especifique lo contrario.

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de la cirugía resectiva en pacientes con cáncer de vesícula avanzada está basada en tres estudios que incluyeron un total de 2990 pacientes⁴⁻⁶.

Todos los estudios midieron el desenlace sobrevida (4538 pacientes)⁴⁻⁶. La revisión reportó que los datos no eran apropiados para ser incorporados a un metanálisis, por lo que la información se presenta como síntesis narrativa.

El resumen de los resultados es el siguiente:

- La cirugía resectiva comparado a tratamiento paliativo podría aumentar la sobrevida en pacientes con cáncer de vesícula avanzado (certeza de la evidencia baja).
- No se encontraron estudios que evaluaran la calidad de vida.
- No se encontraron estudios que evaluaran efectos adversos.

Cirugía resectiva versus tratamiento paliativo en pacientes con cáncer de vesícula avanzado		
Pacientes	Pacientes con cáncer de vesícula avanzado	
Intervención	Cirugía resectiva	
Comparación	Tratamiento paliativo no quirúrgico	
Desenlaces	Efecto	Certeza de la evidencia (GRADE)
Sobrevida	Todos los estudios^{4,5,6} reportaron un aumento de sobrevida en el grupo que recibió cirugía paliativa. El primero de ellos⁴ reportó una tasa de sobrevida 4,5 veces mayor (45% vs 10%) en comparación a quienes reciben quimioterapia paliativa (evaluado a 1 año). El segundo⁵ reportó una tasa de sobrevida del 10% en pacientes en etapa IVB que recibieron cirugía y 0% en aquellos que optaron por tratamiento paliativo (evaluado a 5 años). El tercer estudio⁶ presenta una media de sobrevida 2,6 veces mayor (8 vs 3 meses) en los pacientes que recibieron cirugía comparado a aquellos que optaron por tratamiento paliativo (no se especifica seguimiento).	⊕⊕○○^{1,2,3} Baja
Calidad de vida	El desenlace calidad de vida no fue medido o reportado por la revisión sistemática.	--
Efectos adversos	El desenlace efectos adversos no fue medido o reportado por la revisión sistemática.	--
GRADE: Grados de evidencia del GRADE <i>Working Group</i> (ver más adelante). ¹ Diseño observacional. ² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo de selección de los estudios primarios reportado por la revisión sistemática (evidenciado en características diferentes de los pacientes de cada grupo). ³ Se aumentó un nivel de certeza de evidencia por efecto grande.		

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*

⊕⊕⊕⊕

Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.

⊕⊕⊕○

Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.

⊕⊕○○

Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.

⊕○○○

Muy baja: La investigación no entrega una estimación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

*Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

†Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

Los resultados reportados son aplicables a pacientes con cáncer de vesícula avanzado, es decir, a quienes se les ha descartado la posibilidad de intención curativa con los tratamientos convencionales y que presenten un adenocarcinoma como tipo histológico. Los tres estudios primarios⁴⁻⁶ al momento de reportar sobrevida lo hacen considerando pacientes con adenocarcinomas de vesícula biliar en estadio IVA y IVB de la clasificación *American Joint committee on Cancer* (AJCC). Sin embargo, en ausencia de evidencia directa, estos resultados podrían ser extrapolables a otros estadios que son considerados incurables como algunos casos de enfermedad en estadio IIIa y aquellos en estadio IIIb. Es importante mencionar que ninguno de los estudios menciona la funcionalidad de los pacientes previo a la cirugía, la cual debe ser considerada al momento de interpretar los resultados.

Estos resultados no son aplicables a aquellos pacientes que presentan cáncer de vesícula en estadio temprano, en los cuales puede optarse por intención curativa ya sea mediante colecistectomía o cuña hepática según la etapa respectiva en la que se encuentre. Del mismo modo no es posible extrapolar los resultados a pacientes que presenten otro tipo histológico, en aquellos en que el diagnóstico de cáncer de vesícula se realiza posterior a colecistectomía de forma incidental, ya que suelen ser clasificados como enfermedad en etapa temprana susceptible de tratamiento curativo.

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

El desenlace incluido por la revisión sistemática y reportado por los estudios primarios corresponde sólo a la sobrevida de los pacientes que se someten a tratamiento quirúrgico resectivo en comparación a terapia paliativa, el cual según la opinión de los autores corresponde a un desenlace crítico para la toma de decisiones.

Adicionalmente, los autores concuerdan que es necesario considerar otros desenlaces al momento de la toma de decisiones tales como calidad de vida posterior a cada intervención y efectos adversos asociados, lo cual no fue reportado por la revisión sistemática.

Los autores concuerdan que en casos de patología de mal pronóstico como el cáncer de vesícula avanzado, el reporte de sobrevida a un año suele tener mayor relevancia clínica

para la toma de decisión. Sin embargo, existen diferencias de medición, dado que dos estudios lo reportaron dicotómicamente^{4,5} y uno como el promedio de meses de sobrevida ganada⁶.

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

En relación a los resultados sobre la comparación entre cirugía resectiva y tratamiento paliativo en pacientes con cáncer de vesícula avanzado, destaca la escasa información y resultados que existen sobre este tema, además de la dificultad al analizar los datos debido a la ausencia de metanálisis. De esta forma, sumado a las características de los estudios primarios incluidos en la revisión y el riesgo de sesgo de selección reportada por ésta, es que la certeza de evidencia sobre los resultados es considerada como baja según la categoría GRADE.

Considerando que el tratamiento quirúrgico podría tener mejores resultados en cuanto a sobrevida en pacientes con cáncer de vesícula avanzado, es necesario considerar los riesgos y complicaciones asociados a la cirugía, en base a las patologías del paciente y las posibilidades de acceder a dicho tratamiento. Sin embargo, los autores concuerdan en que estos riesgos deben ser evaluados en conjunto con el paciente al momento de la toma de decisiones.

Consideraciones de recursos

La revisión sistemática no reporta los costos asociados a la cirugía resectiva en comparación a tratamiento paliativo en etapas avanzadas del cáncer de vesícula.

Dado la incertidumbre en relación al desenlace sobrevida, y a la falta de información sobre otros desenlaces, no es posible realizar un balance entre beneficios y costos.

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

Los autores concuerdan que la opinión generalizada de los médicos tratantes frente al cáncer de vesícula se encuentra fuertemente influenciada por el mal pronóstico de la enfermedad, lo cual se acentúa en las etapas avanzadas donde el pronóstico se mantiene ominoso cualquiera sea la estrategia de tratamiento. Se ha discutido profusamente sobre si existen beneficios clínicamente relevantes al someter a un paciente a cirugía resectiva a pesar de no lograr bordes negativos (R0), sin haberse llegado a un consenso. Por ende, la mayoría de los clínicos optan por desestimar la posibilidad de tratamiento quirúrgico al descartarse la intención curativa, sumado a los posibles riesgos y complicaciones de una cirugía en la vulnerabilidad propia de estos pacientes. Esto, habitualmente sin considerar los potenciales beneficios en la sobrevida de estos pacientes, a pesar de presentar enfermedad residual posterior a la intervención quirúrgica.

En relación a la opinión de los pacientes, existe una gran variabilidad de posturas al momento de ofrecer las distintas intervenciones en etapas avanzadas de esta enfermedad, influenciadas por sus valores y preferencias. Sin embargo, en opinión de los autores, cuando los pacientes son educados sobre la intención de la cirugía, esto es, mejorar la calidad de vida y sobrevida, tienden a acceder al tratamiento quirúrgico. Tendencia que es aún más frecuente en paciente jóvenes.

Cabe destacar que existe un grupo de pacientes que debido a su condición basal no pueden optar por un tratamiento quirúrgico, por lo que los cuidados paliativos jugarían un rol fundamental en su manejo.

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

En general, estos resultados concuerdan con los hallazgos presentados por la revisión sistemática identificada³. Sin embargo, por la ausencia de información en otros desenlaces críticos para los pacientes, se requieren nuevos estudios primarios y revisiones sistemáticas que aborden este tema.

Encontramos tres guías clínicas relevantes sobre el manejo de cáncer de vesícula avanzado. La primera de ellas⁷ llega a conclusiones similares a las planteadas en este resumen, ya que recomienda que en los pacientes con enfermedad irreseccable o desde un tumor T2 en adelante, debería realizarse una colecistectomía extendida con cuña hepática o segmentectomía de los segmentos IVB/V, asociándose o no a disección ganglionar o resección de la vía biliar, basado en evidencia de baja certeza. Por otro lado, las otras dos guías sobre el manejo de cáncer de vesícula^{8,9}, plantean que para casos sin posibilidad de cirugía curativa, o en aquellos en que la reseccabilidad no ha sido evaluada, no debe optarse por manejo quirúrgico y debe preferirse manejo paliativo, basado en quimioterapia y/o radioterapia.

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

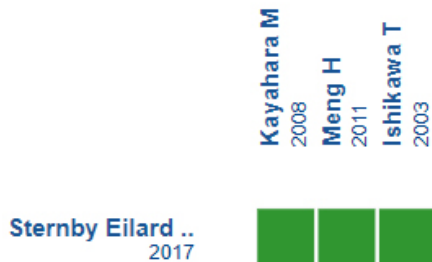
Es probable que los resultados en relación a la sobrevida expuestos en este resumen cambien a futuro, considerando la limitada certeza de la evidencia existente.

Encontramos tres estudios primarios relevantes a la pregunta¹⁰⁻¹² que no han sido incluidos en alguna revisión sistemática. Todos ellos evalúan sobrevida en pacientes con cáncer de vesícula. Uno de ellos¹⁰ evalúa cirugía con intención curativa en comparación a otras terapias paliativas no quirúrgicas. Otro¹¹ cirugía citorrreductora asociada a radioterapia en relación a quimioterapia paliativa. El último¹² compara tratamiento paliativo no quirúrgico y cirugía abortada.

No se encontraron revisiones sistemáticas ni estudios primarios en curso en PROSPERO y en la *International Clinical Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud.

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.



Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta. Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios. Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones. El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva**: [Cirugía resectiva versus tratamiento paliativo en cáncer de vesícula avanzado](#).

Referencias

1. Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome [Internet]. Clinical epidemiology. Dove Medical Press; 2014 . | CrossRef | PubMed | Link |
2. Survival Rates for Gallbladder Cancer [Internet]. American Cancer Society. 2018. | Link |
3. Surgical treatment for gallbladder cancer – a systematic literature review. Scandinavian Journal of Gastroenterology . 2017 ;52(5):505-514. | CrossRef | PubMed | Link |
4. Ishikawa T, Horimi T, Shima Y, Okabayashi T, Nishioka Y, Hamada M et al. Evaluation of aggressive surgical treatment for advanced carcinoma of the gallbladder. Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. 2003;10(3):233-238. | CrossRef | PubMed |
5. Kayahara M, Nagakawa T, Nakagawara H, Kitagawa H, Ohta T. Prognostic Factors for Gallbladder Cancer in Japan. Annals of Surgery. 2008;248(5):807-814. | CrossRef | PubMed |
6. Meng H, Wang X, Fong Y, Wang Z, Wang Y, Zhang Z. Outcomes of Radical Surgery for Gallbladder Cancer Patients with Lymphatic Metastases. Japanese Journal of Clinical Oncology. 2011;41(8):992-998. | CrossRef | PubMed |
7. Lee S, Kim K, Kim W, Kim I, Nah Y, Ryu D et al. Practical Guidelines for the Surgical Treatment of Gallbladder Cancer. Journal of Korean Medical Science. 2014;29(10):1333. | CrossRef | PubMed |
8. Benson A, Abrams T, Ben-Josef E, Bloomston P, Botha J, Clary B et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers. J Natl Compr Canc Netw. 2009;7(4):350-391. | PubMed |
9. Bethesda. Gallbladder Cancer Treatment . National Cancer Institute. 2019. | Link |
10. Matull W, Dhar D, Ayaru L, Sandanayake N, Chapman M, Dias A et al. R0 but not R1/R2 resection is associated with better survival than palliative photodynamic therapy in biliary tract cancer. Liver International. 2010;31(1):99-107. | CrossRef | PubMed |
11. Amblard I, Mercier F, Bartlett D, Ahrendt S, Lee K, Zeh H et al. Cytoreductive surgery and HIPEC improve survival compared to palliative chemotherapy for biliary carcinoma with peritoneal metastasis: A multi-institutional cohort from PSOGI and BIG RENAPE groups. European Journal of Surgical Oncology. 2018;44(9):1378-1383. | CrossRef | PubMed |
12. Buettner S, Wilson A, Margonis G, Gani F, Ethun C, Poultides G et al. Assessing Trends in Palliative Surgery for Extrahepatic Biliary Malignancies: A 15-Year Multicenter Study. Journal of Gastrointestinal Surgery. 2016;20(8):1444-1452. | CrossRef | PubMed |

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de “nueva evidencia”. Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en la página web de *Medwave* o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más precoz.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta.

Este artículo es parte del proyecto síntesis de evidencia de Epistemonikos. Se elabora con una metodología preestablecida, siguiendo rigurosos estándares metodológicos y proceso de revisión por pares interno. Cada uno de estos artículos corresponde a un resumen, denominado FRISBEE (*Friendly Summary of Body of Evidence using Epistemonikos*), cuyo principal objetivo es sintetizar el conjunto de evidencia de una pregunta específica, en un formato amigable a los profesionales clínicos. Sus principales recursos se basan en la matriz de evidencia de Epistemonikos y análisis de resultados usando metodología GRADE. Mayores detalles de los métodos para elaborar este FRISBEE están descritos aquí:

<http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos.

www.epistemonikos.org

Correspondencia a

Centro Evidencia UC
Pontificia Universidad Católica de Chile
Diagonal Paraguay 476
Santiago
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.

