

Quimioterapia paliativa en cáncer de vesícula avanzado

Gonzalo A Bravo-Soto^{1,2,3}, Rocío Brañes¹, José Peña^{1,4,5}, Bruno Nervi^{1,4}

¹ Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile.

² Centro Evidencia UC, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

³ Cochrane Collaboration.

⁴ Departamento de Hemato-Oncología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

⁵ Centro Oncológico Hospital Sótero del Río, Puente Alto, Chile.

* Autor corresponsal jepena@uc.cl

Citación Bravo-Soto G, Brañes R, Peña J, Nervi B.
Quimioterapia paliativa en cáncer de vesícula avanzado. Medwave 2021;21(03):e8046

Doi 10.5867/medwave.2021.03.8046

Fecha de envío 27/06/2019

Fecha de aceptación 07/06/2020

Fecha de publicación 05/04/2021

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 Centro Evidencia UC Synthesis Project

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

Palabras clave Gallbladder cancer, palliative chemotherapy, chemotherapy, Epistemonikos, GRADE.

Resumen

Introducción

El cáncer de vesícula es el cáncer más frecuente de la vía biliar. Debido a la escasez de alternativas terapéuticas para pacientes con etapas avanzadas de la enfermedad, se ha planteado que quimioterapia paliativa puede ser beneficiosa para estos pacientes.

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, realizamos un metanálisis y preparamos una tabla de resumen de los resultados utilizando el método GRADE.

Resultados y conclusiones

Identificamos dos revisiones sistemáticas que en conjunto incluyeron dos estudios primarios, de los cuales, uno corresponde a un ensayo aleatorizado. Concluimos que la quimioterapia paliativa podría aumentar la supervivencia en cáncer de vesícula biliar avanzado. Sin embargo, probablemente aumenta los efectos adversos. Además, es imprescindible realizar una nueva revisión sistemática, ya que se identificaron errores metodológicos importantes en el análisis realizado y existe nueva evidencia que no ha sido incluida en revisiones previas.

Problema

El cáncer de vesícula es el más frecuente de la vía biliar, y la sexta neoplasia más frecuente del tubo digestivo a nivel mundial [1]. Se estima que en 2018 se notificaron 219.000 casos nuevos y 165.000 muertes en todo el mundo [1]. Estudios demuestran que la incidencia y mortalidad de este cáncer tienen una prominente variación geográfica, siendo especialmente frecuente en países en desarrollo [2]. Las tasas más altas de cáncer de vesícula se observan en mujeres en el sur de Chile (27 cada 100.000 habitantes) seguido por la región del norte de la India (25,5 por 100.000 habitantes). Esta incidencia es relativamente uniforme en países occidentales y está disminuyendo [3]. La heterogeneidad del cáncer de vesícula es principalmente atribuida a la colestiasis, su más relevante factor de riesgo.

Tal como ocurre en otros tumores sólidos, la mayoría de los cánceres de vesícula son adenocarcinomas; por otro lado, sobre el 50%

de los pacientes son diagnosticados en etapas avanzadas, con metástasis hepáticas, linfonodales y/o peritoneales.

En el tratamiento de la enfermedad localizada, el pilar fundamental es la cirugía. Hasta la fecha, la resección quirúrgica completa es el único tratamiento que ofrece posibilidad de curación. Se han planteado distintas alternativas de terapias adyuvantes (radioterapia y/o quimioterapia), pero su eficacia aún es controversial.

Por otro lado, en pacientes con enfermedad avanzada, irreseccable o con metástasis a distancia, los tratamientos locales pueden ayudar para paliar síntomas puntuales (ej. ictericia) pero el manejo es eminentemente sistémico, con quimioterapia. De momento, no se han identificado vías moleculares “drivers” para utilizar terapia biológica, y, en términos generales, los resultados del tratamiento son subóptimos al comparar con otros tumores sólidos metastásicos [3]. En el presente resumen investigamos la efectividad de la quimioterapia paliativa en pacientes con cáncer de vesícula biliar avanzado, comparándola con los mejores cuidados de soporte.

Mensajes clave

- Quimioterapia paliativa podría aumentar la sobrevida en cáncer de vesícula biliar avanzado (certeza de la evidencia baja).
- Quimioterapia paliativa probablemente aumenta los efectos adversos en cáncer de vesícula biliar avanzado.
- Es imprescindible realizar una nueva revisión sistemática, ya que se identificaron errores metodológicos importantes en el análisis realizado y existe nueva evidencia que no ha sido incluida en revisiones previas.

Acercas del conjunto de la evidencia para este problema

<p>Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>Encontramos dos revisiones sistemáticas [5], [6] que incluyeron dos estudios primarios [7], [8], de los cuales, uno corresponde a un ensayo aleatorizado [7].</p> <p>Esta tabla y el resumen en general se basa en este último, dado que el estudio observacional no aumentaba la certeza de la evidencia existente, ni entregaba información adicional relevante.</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*</p>	<p>La mediana de edad de los pacientes fue 49 años y 80,2% fueron mujeres [7].</p> <p>Los criterios de inclusión [7] fueron**: Pacientes con biopsia confirmatoria de adenocarcinoma irreseccable o metastásico de vesícula biliar, de 18 años o más, con buena función orgánica y de médula ósea, hemoglobina sobre 10 g/dL, recuento normal de neutrófilos, plaquetas >100.000/uL, creatinina <1.8 mg/dL, enzimas hepáticas (GOT: transaminasas glutámico-oxalacética y GPT: glutámico-pirúvica) no más de 3 veces el valor normal, o 5 en caso de compromiso hepático difuso, nivel de bilirrubina < 3 mg/dL y estado funcional de la ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) 0-2.</p> <p>Pacientes que se habían sometido a quimioterapia adyuvante o radioterapia fueron incluidos si ellos habían terminado el tratamiento al menos 6 meses antes del enrolamiento del ensayo.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*</p>	<p>Las intervenciones incluidas en el ensayo fueron:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5- fluorouracilo (FU) 425 mg/m² y ácido folínico 20 mg/m² intravenoso en bolo semanal por 30 semanas (FUFA). • Gemcitabina 900 mg/m² y oxaliplatino 80 mg/m² intravenoso en infusión los días 1 y 8, en ciclos de 21 días hasta un máximo de 6 ciclos. <p>Ambos esquemas fueron por 6 ciclos a menos que hubiera progresión de enfermedad o efecto adverso no aceptable (no definido por las revisiones sistemáticas).</p> <p>Ambas intervenciones fueron comparadas con los mejores cuidados de soporte (“<i>best supportive care</i>”, BSC), que no fueron definidos por las revisiones sistemáticas.</p>

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.

<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>El ensayo reportó múltiples desenlaces, los que fueron agrupados por las revisiones sistemáticas de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Sobrevida libre de progression • Tasa de respuesta (<i>response rate</i>) • Tasa de control de enfermedad (control rate) • Vómitos • Náuseas • Toxicidad grave • Calidad de vida <p>El seguimiento promedio del ensayo fue de tres años**.</p>
--	--

* 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.

**Esta información fue extraída directamente del estudio primario.

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de quimioterapia paliativa en cáncer de vesícula avanzado está basada en un ensayo aleatorizado que incluyó 82 pacientes [7]. Si bien el ensayo tiene dos ramas de intervención (5- fluorouracilo (FU) + ácido folínico y gemcitabina + oxaliplatino), los datos de los pacientes tratados con 5-fluorouracilo y ácido folínico (FUFA) no fueron incluidos por considerarse un esquema basado en agentes no comúnmente utilizados para esta patología.

Se decidió reutilizar las conclusiones de un metanálisis en red [5]. Un ensayo midió los desenlaces sobrevida y efectos adversos (53 pacientes) [7]. El desenlace calidad de vida no fue reportado por las revisiones sistemáticas.

El resumen de los resultados es el siguiente:

- Quimioterapia paliativa podría aumentar la sobrevida en cáncer de vesícula biliar avanzado (certeza de la evidencia baja).
- El desenlace calidad de vida no fue medido o reportado.
- Quimioterapia paliativa probablemente aumenta los efectos adversos en cáncer de vesícula biliar avanzado (certeza moderada).

Quimioterapia paliativa en primera línea de tratamiento del cáncer de vesícula biliar avanzado				
Pacientes	Cáncer de vesícula biliar avanzado, irresecable o metastásico			
Intervención	Quimioterapia paliativa			
Comparación	Mejores cuidados de soporte			
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN quimioterapia paliativa	CON quimioterapia paliativa		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Sobrevida a un año	111	333	HR 3,44 (2,17 a 5,56)	⊕⊕○○ ¹ Baja
	Diferencia: 222 más (Margen de error: 114 a 369 más)			
Calidad de vida	El desenlace calidad de vida no fue medido o reportado.		--	--
Efectos adversos serios**	Una revisión sistemática con comparaciones múltiples [5] reportó efectos adversos serios tales como vómitos (7,7%), mielosupresión (38,5%), neurotoxicidad (11%) y transaminitis (15%) en el grupo intervención.		--	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada

Margen de error: Intervalo de confianza del 95% (IC 95%).
HR: Hazard ratio.
GRADE: Grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

*Los riesgos **SIN quimioterapia paliativa** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON quimioterapia paliativa** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

** Efectos adversos grado 3 o 4, entendidos como los que requieren al menos asistencia o supervisión médica.

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que el ensayo no fue ciego, no estaba clara la generación de secuencia de aleatorización ni el ocultamiento de ésta. Además, se decidió disminuir un nivel de certeza de evidencia adicional ya que el proceso de síntesis de la revisión sistemática en red tiene ciertos errores metodológicos que hacen que su estimación sea menos confiable. [Ver: Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia]. Para el desenlace efectos adversos, se decidió disminuir solo un nivel ya que en otras patologías se ha observado el mismo efecto.

Siga el enlace para acceder a la versión interactiva de esta tabla ([Interactive Summary of Findings - iSoF](#))

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 de este resumen se aplican a pacientes adultos con cáncer de vesícula biliar avanzado (irreseccable o metastásico), confirmado histológicamente, con buena función de órganos y estado funcional de la ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0-2.

Estos resultados no aplican a pacientes en los cuales se indica la quimioterapia con intención neoadyuvante, para intentar lograr la resección de la enfermedad en un tratamiento (intención curativa). Tampoco aplica a histologías distintas de adenocarcinoma.

La definición de mejores cuidados de soporte no fue explicitada por las revisiones. Actualmente este tema está en discusión, ya que puede ser mal utilizada como comparador inadecuado [9]. Es necesario definir un estándar de cuidados de soporte.

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

Elegimos sobrevida al año de seguimiento por considerarlo un desenlace crítico para la toma de decisiones, debido a que esta patología se considera -en general- de mal pronóstico. La quimioterapia paliativa podría mejorar la sobrevida al año. Es destacable que en este estudio no se empleó el esquema más ampliamente utilizado en la actualidad, que es gemcitabina y cisplatino (luego de la publicación de los resultados del estudio ABC-02 que lo comparó con gemcitabina sola).

Por otro lado, incorporamos los efectos adversos serios como un desenlace importante para la toma de decisiones; lamentablemente, no fue reportada adecuadamente por los autores. Sería muy valioso también un análisis sobre el impacto del tratamiento en la calidad de vida de los pacientes, muy relevante en la discusión del manejo de la patología oncológica avanzada (tampoco reportado).

Se decidió no reportar sobrevida libre de progresión o sobrevida libre de evento, ya que corresponden a desenlaces sustitutos y no validados en cáncer de vesícula. Este tema fue

evaluado por dos revisiones sistemáticas [10], [11] que analizaron la correlación de estos desenlaces sustitutos con los clínicamente relevantes (mortalidad/sobrevida o calidad de vida) concluyendo que la asociación es pobre, y, por lo tanto, no refleja necesariamente un impacto de interés para los pacientes.

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

Debido a la importancia de la sobrevida en una enfermedad oncológica, el balance riesgo/beneficio de esta intervención suele considerarse favorable por el gran impacto en mortalidad (incluso presentando una certeza de la evidencia baja y una pobre presentación de la magnitud de los efectos adversos serios).

No obstante, en la práctica habitual es una decisión individualizada en cada paciente, cuyos elementos claves para la decisión son: el estado funcional basal del paciente, expectativa de vida, valores y preferencias del paciente y su familia.

Además, es importante destacar las limitaciones asociadas al presente resumen: este se construye sobre la base de revisiones sistemáticas, por lo que las falencias metodológicas o de información que éstas tengan se verán reflejadas en las conclusiones aquí presentadas (*garbage in- garbage out*).

En este caso, metanálisis de comparaciones múltiples [5] sobre el que se basa este resumen, metanalizó tanto estudios observacionales como ensayos controlados aleatorizados, lo que se considera metodológicamente incorrecto. De acuerdo a las guías del grupo GRADE, se deben metanalizar por separado ensayos aleatorizados y estudios observacionales, estimando la certeza de evidencia de cada grupo de estudios y presentar las conclusiones del conjunto con mayor certeza de evidencia [12]. Por esta razón, la precisión de los resultados puede estar sobreestimada. Debido a todo lo anterior, se decidió disminuir un nivel de certeza de evidencia adicional. De todas formas, se presentan los resultados de mortalidad extraídos directamente del ensayo aleatorizado: RR 0,78 (IC 95% 0,58 a 1,04) con una diferencia absoluta de 196 muertes menos (margen de error: 47 menos a 114 más). Es decir, la misma diferencia absoluta, pero con diferente precisión, reforzando nuestra decisión de disminución de certeza de evidencia.

Por todo lo anterior, se vuelve imprescindible realizar una nueva revisión sistemática que supere las limitaciones de sus predecesoras.

Consideraciones de recursos

Debido a la incertidumbre de las conclusiones, es difícil realizar un análisis costo/efectividad de la terapia. Es probable que ésta varíe dependiendo de las características del paciente (por ejemplo, estado funcional basal).

Se requieren estudios de costo/efectividad para dilucidar la situación.

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

Es probable que la opinión de pacientes y sus tratantes varíe dependiendo de cada caso. Personas con buen estatus funcional o que valoren en mayor medida la ganancia en supervivencia probablemente preferirán quimioterapia paliativa. Personas con peor estatus funcional (mayor vulnerabilidad a los efectos adversos) o que valoren en mayor medida evitar los efectos adversos, preferirán no usar quimioterapia paliativa.

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

Ambas revisiones sistemáticas concuerdan con los resultados de este resumen, salvo que no evalúan la confianza/certeza de los resultados (ausencia de alguna metodología como GRADE o similar).

Las guías de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [13] y de la *European Society of Medical Oncology* (ESMO) - *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC) [14] proponen que la quimioterapia sistémica aumenta la supervivencia en pacientes con cáncer avanzado de vía biliar (donde se incluyen los cánceres de vesícula biliar) en comparación con la mejor terapia de apoyo.

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

Enfrentados a nueva evidencia, las conclusiones de este resumen asociadas a supervivencia probablemente cambiarán, debido a la baja certeza de la evidencia. Las conclusiones referidas a los efectos adversos serios podrían cambiar, pero existe una mayor certeza de la evidencia en su efecto.

Se identificó un estudio adicional no incluido por revisiones sistemáticas, sin embargo, este corresponde a diseño observacional, por lo cual es poco probable que cambie las conclusiones de este resumen [15].

No se identificaron revisiones sistemáticas ni estudios primarios en curso en la plataforma PROSPERO y en la *International Clinical Trials Registry Platform* de la OMS respectivamente.

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**: [Quimioterapia paliativa versus mejor soporte de ayuda en cáncer de vesícula avanzado](#).

Referencias

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12. PubMed PMID: 30207593.
2. Sharma A, Sharma KL, Gupta A, Yadav A, Kumar A. Gallbladder cancer epidemiology, pathogenesis and molecular genetics: Recent update. *World journal of gastroenterology* 2017; 23(22): 3978-3998.
3. Zatonski WA, Lowenfels AB, Boyle P, Maisonneuve P, Bueno de Mesquita HB, Ghadirian P, et al. Epidemiologic aspects of gallbladder cancer: a case-control study of the SEARCH Program of the International Agency for Research on Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89(15): 1132-8.
4. Müller BG, De Aretxabala X, González Domingo M. A review of recent data in the treatment of gallbladder cancer: what we know, what we do, and what should be done. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014:e165-70. doi: 10.14694/EdBook_AM.2014.34.e165. Review. PubMed PMID: 24857099.
5. Sun XF, He ZK, Sun JP, Ge QX, Shen ED. The efficacy and safety of different pharmacological interventions for patients with advanced biliary tract cancer: A network meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Aug 24;8(59):100657-100667. doi: 10.18632/oncotarget.20445. eCollection 2017 Nov 21. PubMed PMID: 29246010; PubMed Central PMCID: PMC5725052.
6. Fiteni F, Nguyen T, Vernerey D, Paillard MJ, Kim S, Demarchi M, Fein F, Borg C, Bonnetain F, Pivot X. Cisplatin/gemcitabine or oxaliplatin/gemcitabine in the treatment of advanced biliary tract cancer: a systematic review. *Cancer Med*. 2014 Dec;3(6):1502-11. doi: 10.1002/cam4.299. Epub 2014 Aug 11. Review. PubMed PMID: 25111859; PubMed Central PMCID: PMC4298376.
7. 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 gallbladder cancer: a randomized controlled study. *J Clin Oncol*. 2010 Oct 20;28(30):4581-6. doi: 10.1200/JCO.2010.29.3605. Epub 2010 Sep 20. PubMed PMID: 20855823.
8. Yonemoto N, Furuse J, Okusaka T, Yamao K, Funakoshi A, Ohkawa S, Boku N, Tanaka K, Nagase M, Saisho H, Sato T. A multi-center retrospective analysis of survival benefits of chemotherapy for unresectable biliary tract cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2007 Nov;37(11):843-51. Epub 2007 Oct 17. PubMed PMID: 17942578.

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

9. Zafar SY, Currow DC, Cherny N, Strasser F, Fowler R, Abernethy AP. Consensus-based standards for best supportive care in clinical trials in advanced cancer. *Lancet Oncol.* 2012 Feb;13(2):e77-82. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70215-7. Review. PubMed PMID: 22300862.
10. Prasad V, Kim C, Burotto M, Vandross A. The Strength of Association Between Surrogate End Points and Survival in Oncology: A Systematic Review of Trial-Level Meta-analyses. *JAMA Intern Med.* 2015 Aug;175(8):1389-98. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.2829. Review. PubMed PMID: 26098871.
11. Kovic B, Jin X, Kennedy SA, Hylands M, Pedziwiatr M, Kuriyama A, Goma H, Lee Y, Katsura M, Tada M, Hong BY, Cho SM, Hong PJ, Yu AM, Sivji Y, Toma A, Xie L, Tsoi L, Waligora M, Prasad M, Bhatnagar N, Thabane L, Brundage M, Guyatt G, Xie F. Evaluating Progression-Free Survival as a Surrogate Outcome for Health-Related Quality of Life in Oncology: A Systematic Review and Quantitative Analysis. *JAMA Intern Med.* 2018 Dec 1;178(12):1586-1596. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.4710. PubMed PMID: 30285081.
12. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):383-394. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.
13. Hepatobiliary cancers. Liver, Gallbladder and bile duct cancers. National Comprehensive Cancer Network. 2018. Disponible en: <https://www.nccn.org>.
14. Valle JW, Borbath I, Khan SA, Huguet F, Gruenberger T, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016 Sep;27(suppl 5):v28-v37. PubMed PMID: 27664259.
15. Singh SK, Talwar R, Kannan N, Tyagi AK, Jaiswal P, Kumar A. Chemotherapy Compared with Best Supportive Care for Metastatic/Unresectable Gallbladder Cancer: a Non-randomized Prospective Cohort Study. *Indian J Surg Oncol.* 2016 Mar;7(1):25-31. doi: 10.1007/s13193-015-0443-7. Epub 2015 Jul 8. PubMed PMID: 27065678; PubMed Central PMCID: PMC4811828.

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.