

INFORME FINAL

“Revisión Sistemática de la Literatura sobre las Tecnologías Disponibles para el Diagnóstico, la Etapificación, el Tratamiento y el Seguimiento de Pacientes Adultos con Cáncer de la Vesícula Biliar”

Investigadoras: Marcela Pezzani, Bibiana Acebedo.

Especialista: Eduardo Valdivieso Rueda.

Coordinadora: Gabriela Moreno.

Directora: Vivienne Bachelet.

Santiago, julio 2008.

Tabla de Contenido

1	INTRODUCCIÓN	5
2	DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA A EVALUAR	5
3	OBJETIVO GENERAL.....	5
4	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	6
5	MÉTODOS.....	6
5.1	Búsqueda Bibliográfica	6
5.1.1	Fuentes:.....	6
5.1.2	Palabras clave:.....	7
5.1.3	Cobertura temporal de la búsqueda:.....	9
5.1.4	Idiomas:.....	10
5.2	Criterios de Inclusión.....	10
5.3	Criterios de Exclusión	10
6	CRITERIOS DE ANÁLISIS CRÍTICO	10
7	SÍNTESIS DE RESULTADOS	11
8	RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	12
8.1	Revisiones Sistemáticas.....	12
8.2	Estudios Primarios.....	12
9	CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS	14
9.1	CA 125 en el diagnóstico de cáncer de vesícula biliar.....	14
9.1.1	Revisiones sistemáticas:.....	14
9.1.2	Estudios primarios:.....	14
9.2	CA 19-9 en el diagnóstico de cáncer de vesícula biliar	15
9.2.1	Revisiones sistemáticas:.....	15
9.2.2	Estudios primarios:.....	15
9.3	Ecotomografía en el diagnóstico y etapificación del cáncer de vesícula	16
9.3.1	Revisiones sistemáticas:.....	16
9.3.2	Estudios primarios:.....	16
9.4	Tomografía axial computada en el diagnóstico y etapificación del cáncer de vesícula....	17
9.4.1	Revisiones sistemáticas:.....	17
9.4.2	Estudios primarios:.....	17
9.5	Resonancia magnética nuclear en el diagnóstico y etapificación del cáncer de vesícula.	20
9.5.1	Revisiones sistemáticas:.....	20
9.5.2	Estudios primarios:.....	20
9.6	Tomografía por emisión de positrones en el diagnóstico y etapificación del cáncer de vesícula.....	22
9.6.1	Revisiones sistemáticas:.....	22
9.6.2	Estudios primarios:.....	22
9.7	Laparoscopia en el diagnóstico y etapificación intraoperatoria del cáncer de vesícula...	24
9.7.1	Revisiones sistemáticas:.....	24
9.7.2	Estudios primarios:.....	24
9.8	Biopsia rápida en el diagnóstico y etapificación intraoperatoria del cáncer de vesícula .	25
9.8.1	Revisiones sistemáticas:.....	25

9.8.2	Estudios primarios:.....	26
9.9	Colecistectomía simple en el tratamiento de cáncer vesicular T1b.....	28
9.9.1	Revisiones sistemáticas:.....	28
9.9.2	Estudios primarios:.....	29
9.10	Efecto de la laparoscopia en el tratamiento del cáncer vesicular avanzado	30
9.10.1	Revisiones sistemáticas:.....	30
9.10.2	Estudios primarios:.....	30
9.11	Drenaje biliar preoperatorio.	31
9.11.1	Revisiones sistemáticas:.....	31
9.11.2	Estudios primarios:.....	31
9.12	Quimioterapia en el tratamiento del cáncer vesicular irresecable.....	32
9.12.1	Revisiones sistemáticas:.....	32
9.12.2	Estudios primarios:.....	32
9.13	Stent metálico versus plástico.....	33
9.13.3	Revisiones sistemáticas:.....	33
10	RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS.....	34
10.1	CA 125 en el diagnóstico de cáncer de vesícula biliar.....	34
10.1.1	Revisiones sistemáticas:.....	34
10.1.2	Estudios primarios incluidos:	34
10.2	CA 19-9 en el diagnóstico de cáncer de vesícula biliar	35
10.2.1	Revisiones sistemáticas:.....	35
10.2.2	Estudios primarios:.....	35
10.3	Ecotomografía en el diagnóstico y etapificación del cáncer de vesícula	36
10.3.1	Revisiones sistemáticas:.....	36
10.3.2	Estudios primarios:.....	36
10.4	Tomografía axial computada en el diagnóstico y etapificación del cáncer de vesícula....	36
10.4.1	Revisiones sistemáticas:.....	36
10.4.2	Estudios primarios:.....	37
10.5	Resonancia magnética nuclear en el diagnóstico y etapificación del cáncer de vesícula.	38
10.5.1	Revisiones sistemáticas:.....	38
10.5.2	Estudios primarios:.....	38
10.6	Tomografía por emisión de positrones en el diagnóstico, etapificación y seguimiento del cáncer de vesícula	40
10.6.1	Revisiones sistemáticas:.....	40
10.6.2	Estudios primarios:.....	40
10.7	Laparoscopia en la estatificación intraoperatoria del cáncer de vesícula	41
10.7.1	Revisiones sistemáticas:.....	41
10.7.2	Estudios primarios incluidos:	42
10.8	Biopsia rápida en el diagnóstico y etapificación intraoperatoria del cáncer de vesícula .	42
10.8.1	Revisiones sistemáticas:.....	42
10.8.2	Estudios primarios incluidos:	43
10.9	Colecistectomía simple en el tratamiento de cáncer vesicular T1b.....	44
10.9.1	Revisiones sistemáticas:.....	44
10.9.2	Estudios primarios:.....	45

10.10	Efecto de la laparoscopia en el tratamiento del cáncer vesicular avanzado	46
10.10.1	Revisiones sistemáticas:.....	46
10.10.2	Estudios primarios:.....	46
10.11	Drenaje biliar preoperatorio	46
10.11.1	Revisiones sistemáticas:.....	46
10.11.2	Estudios primarios:.....	47
10.12	Quimioterapia en cáncer vesicular avanzado	48
10.12.1	Revisiones sistemáticas:.....	48
10.12.2	Estudios primarios:.....	49
10.13	Stent metálico versus plástico.....	49
10.13.1	Revisiones sistemáticas:.....	49
10.13.2	Estudios primarios:.....	49
11	SÍNTESIS DE EVIDENCIA	50
11.1	Utilidad del CA 125 en el diagnóstico preoperatorio del cáncer vesicular	50
11.2	Utilidad del CA 19-9 en el diagnóstico preoperatorio del cáncer vesicular	50
11.3	Capacidad de la ecotomografía en el diagnóstico y la etapificación del cáncer vesicular	50
11.4	Capacidad de la tomografía en el diagnóstico y la etapificación del cáncer vesicular	51
11.5	Capacidad de la resonancia magnética nuclear en el diagnóstico y la etapificación del cáncer de vesícula biliar	51
11.6	Capacidad de la tomografía por emisión de positrones en el diagnóstico, la etapificación y el seguimiento del cáncer de vesícula biliar:.....	52
11.7	Utilidad de la laparoscopia en la etapificación intraoperatoria del cáncer de vesícula biliar	52
11.8	Capacidad diagnóstica de la biopsia rápida intraoperatoria en el diagnóstico y la etapificación del cáncer de la vesícula biliar	52
11.9	Colecistectomía simple en el tratamiento de cáncer vesicular T1b.....	53
11.10	Colecistectomía laparoscópica inicial en el pronóstico de pacientes tratados con cirugía oncológica por cáncer avanzado de vesícula biliar	53
11.11	Drenaje preoperatorio	53
11.12	Quimioterapia en el tratamiento del cáncer avanzado irresecable.....	54
11.13	Stent plástico versus metálico.....	54
12	CONCLUSIONES	55
13	ANEXOS	57
13.1	Revisiones Sistemáticas Seleccionadas	57
13.2	Revisiones Excluidas	57
13.3	Estudios Primarios Seleccionados	58
13.4	Estudios Primarios Excluidos	61

1 INTRODUCCIÓN

Este informe ha sido elaborado dentro del marco de la adquisición número 757-905-LE07 llamada "Revisión de Literatura Científica y Evaluación de Tecnologías Sanitarias para el Desarrollo de Guías de Práctica Clínica", solicitada por la Subsecretaría de Salud Pública del Ministerio de Salud de Chile, y adjudicado a Medwave Estudios Ltda. mediante Resolución Número 834, con fecha 19 de diciembre de 2007 y firmada por la subsecretaria de salud pública, Doña Lidia Amarales Osorio, y correspondiente a convenio aprobado mediante Resolución Número 889. Las bases del presente estudio corresponden a los términos fijados en la Resolución No. 754 y el convenio corresponde a la resolución No. 889.

2 DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA A EVALUAR

El cáncer de vesícula biliar es un problema de salud en Chile, país donde constituye la primera causa oncológica de muerte en la mujer. Aunque hasta la fecha no se conocen pruebas diagnósticas que permitan pesquisar la enfermedad, el diagnóstico y tratamiento precoz son las únicas estrategias efectivas para disminuir en forma importante el ominoso pronóstico del cáncer vesicular.

La coleditiasis es hasta la fecha el único factor de riesgo potencialmente modificable que ha sido identificado. En Chile, la colecistectomía laparoscópica es una intervención quirúrgica segura y efectiva que busca tratar la coleditiasis, buscando prevenir secundariamente la aparición de cáncer vesicular y en ocasiones tratar casos incidentalmente identificados en etapa subclínica.

El uso de cirugía para el tratamiento de una asociación causal, más que para el de la enfermedad propiamente dicha, es una situación que dista de lo ideal, razón por la cual es necesario pretender encontrar nuevos marcadores tumorales que permitan estrechar la población en riesgo que debe ser colecistectomizada, así como también mejores técnicas de imagen que permitan de manera más segura y eficiente el diagnóstico precoz, la etapificación y el seguimiento post tratamiento del cáncer vesicular.

En relación con el tratamiento propiamente dicho, éste es la resección completa del tumor macroscópica y microscópicamente identificable. Este objetivo es simple y efectivo en etapas tempranas, pero complejo y mucho menos efectivo en etapas avanzadas. Ante esta realidad, existen diferentes abordajes quirúrgicos y terapias complementarias que requieren evaluación crítica y sistemática.

En esta revisión, se pretende concentrar la evidencia actualizada que permita mejorar el proceso de toma de decisiones clínicas durante las distintas etapas de la enfermedad.

3 OBJETIVO GENERAL

Resumir la mejor evidencia científica disponible en relación con el diagnóstico, la etapificación, el tratamiento y el seguimiento de pacientes con cáncer de vesícula biliar, con el fin de favorecer la realización de guías de práctica clínica.

4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Definir la utilidad del marcador tumoral CA 125 en el diagnóstico de cáncer de la vesícula biliar.
2. Definir la utilidad del marcador tumoral CA 19-9 en el diagnóstico de cáncer de la vesícula biliar.
3. Definir la capacidad de la ecotomografía en el diagnóstico y la etapificación del cáncer de vesícula biliar.
4. Definir la capacidad de la tomografía axial computada (TAC) en el diagnóstico y la etapificación del cáncer de vesícula biliar.
5. Definir la capacidad de la resonancia magnética nuclear en el diagnóstico y la etapificación del cáncer de vesícula biliar.
6. Definir la capacidad de la tomografía por emisión de positrones en el diagnóstico y la etapificación del cáncer de vesícula biliar.
7. Definir la utilidad de la laparoscopia en la etapificación intraoperatoria del cáncer de la vesícula biliar.
8. Definir la capacidad de la biopsia rápida intraoperatoria en el diagnóstico y etapificación del cáncer de la vesícula biliar.
9. Definir si la colecistectomía simple es suficiente tratamiento oncológico para el cáncer de vesícula en etapa T1b (compromiso de la capa muscular).
10. Determinar si en el cáncer avanzado de vesícula (T2 y T3) la colecistectomía laparoscópica realizada antes de la cirugía radical empeora el pronóstico comparativamente con los pacientes que son inicialmente tratados por vía abierta.
11. Determinar la efectividad del drenaje biliar preoperatorio con prótesis colocada por vía endoscópica para disminuir la morbilidad y la mortalidad postoperatoria de los pacientes con cáncer avanzado resecable de vesícula biliar.
12. Determinar la efectividad de la quimioterapia en el tratamiento del cáncer de vesícula avanzado no susceptible de tratamiento quirúrgico.
13. Determinar la efectividad de las prótesis metálicas versus plásticas en el tratamiento paliativo del cáncer vesicular avanzado.

5 MÉTODOS

La revisión sistemática se desarrollará en las siguientes etapas:

5.1 Búsqueda Bibliográfica

5.1.1 Fuentes:

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos electrónicas: Medline, Lilacs, el registro de experimentos clínicos de la colaboración Cochrane, y las bases de datos DARE y HTA Database de la Universidad de York.

No se consideró relevante la búsqueda de literatura gris para este tema.

5.1.2 Palabras clave:

CA 125 y cáncer vesicular

Términos MeSH utilizados: "CA-125 Antigen"[MeSH] , "Gallbladder Neoplasms"[MeSH]

Términos en español: "cáncer de vesícula", "cáncer vesicular", "CA-125"

No se utilizaron filtros específicos dado el escaso número de publicaciones.

CA 19-9 y cáncer vesicular

Términos MeSH utilizados: "CA-19-9 Antigen"[MeSH] , "Gallbladder Neoplasms"[MeSH]

Términos en español: "cáncer de vesícula", "cáncer vesicular", "CA-19-9", "CA 19-9"

No se utilizaron filtros específicos dado el escaso número de publicaciones.

Ecotomografía y cáncer de vesícula biliar

Términos MeSH utilizados: "Gallbladder Neoplasms"[MeSH], "Ultrasonography"[MeSH]

Términos en español: "cáncer de vesícula", "cáncer vesicular", "TAC", "ecografía", "ecotomografía", "ultrasonido"

Se utilizó el siguiente filtro específico: ("Gallbladder Neoplasms"[MeSH] AND "Ultrasonography"[MeSH]) AND (sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnos*[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic *[MeSH:noexp] OR diagnosis, differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp])

Tomografía axial computada y cáncer de vesícula biliar

Términos MeSH utilizados: "Gallbladder Neoplasms"[MeSH], "Tomography, X-Ray Computed"[MeSH]

Términos en español: "cáncer de vesícula", "cáncer vesicular", "TAC", "tomografía", "scanner"

Se utilizó el siguiente filtro específico:

("Gallbladder Neoplasms"[MeSH] AND "Tomography, X-Ray Computed"[MeSH]) AND (sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnos*[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic *[MeSH:noexp] OR diagnosis, differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp])

Resonancia magnética nuclear y cáncer de vesícula biliar

Términos MeSH utilizados: "Gallbladder Neoplasms"[MeSH], "Magnetic Resonance Imaging"[MeSH]

Términos en español: "cáncer de vesícula", "cáncer vesicular", "RMN", "resonancia magnética nuclear", "resonancia nuclear magnética"

Se utilizó el siguiente filtro específico: ("Gallbladder Neoplasms"[MeSH] AND "Magnetic Resonance Imaging"[MeSH]) AND (sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnos*[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR

diagnostic *[MeSH:noexp] OR diagnosis, differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp])

Tomografía por emisión de positrones y cáncer de vesícula biliar

Términos MeSH utilizados: "Gallbladder Neoplasms"[MeSH], "Positron-Emission Tomography"[MeSH]

Términos en español: "cáncer de vesícula", "cáncer vesicular" "tomografía por emisión de positrones"

No se utilizó ningún filtro específico dado el número reducido de publicaciones disponibles.

Laparoscopia y etapificación del cáncer de la vesícula biliar

Términos MeSH utilizados: "Gallbladder Neoplasms"[MeSH], "Neoplasm Staging"[MeSH] "Laparoscopy"[MeSH]

Términos en español: "cáncer de vesícula", "cáncer vesicular", "etapificación", "estadificación"

Se utilizó el siguiente filtro específico:

"Gallbladder Neoplasms"[MeSH] AND "Neoplasm Staging"[MeSH]) AND "Laparoscopy"[MeSH]) AND (sensitivity*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnos*[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic *[MeSH:noexp] OR diagnosis, differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp])

Biopsia rápida intraoperatoria en cáncer vesicular

Términos MeSH utilizados: "Gallbladder Neoplasms"[MeSH], "Frozen Sections"[MeSH]

Términos en español: "cáncer de vesícula", "cáncer vesicular", "biopsia rápida" "biopsia por congelación"

No se utilizó ningún filtro específico dado el número reducido de publicaciones disponibles.

Colecistectomía simple en cáncer vesicular etapa T1b

Términos MeSH utilizados: "Gallbladder Neoplasms"[MeSH], "Cholecystectomy"[MeSH], "Lymphatic Metastasis"[MeSH]

Términos No MeSH: "early", "subclinical", "incidental", "T1"

Términos en español: "cáncer de vesícula", "cáncer vesicular", "colecistectomía" "incidental", "temprano", "subclínico"

No se utilizó ningún filtro específico dado el número reducido de publicaciones disponibles.

Laparoscopia previa a cirugía radical en cáncer de vesícula T2 y T3

Términos MeSH utilizados: "Gallbladder Neoplasms"[MeSH], "Cholecystectomy", "Laparoscopic"[MeSH]

Términos No MeSH: "T2", "T3"

Términos en español: "cáncer de vesícula", "cáncer vesicular", "colecistectomía laparoscópica"

No se utilizó ningún filtro específico dado el número reducido de publicaciones disponibles.

Drenaje biliar preoperatorio en cáncer resecable de vesícula biliar

Términos MeSH utilizados: "Biliary Tract Neoplasms"[MeSH], "Gallbladder Neoplasms"[MeSH], "Endoscopy"[MeSH], "Cholangiopancreatography, Endoscopic Retrograde"[MeSH]

Términos No MeSH: No se utilizaron

Términos en español: "cáncer de vesícula", "cáncer vesicular", "drenaje biliar"

Se utilizó el siguiente filtro específico:

"Biliary Tract Neoplasms"[MeSH] OR "Gallbladder Neoplasms"[MeSH])) AND "Endoscopy"[MeSH] OR "Cholangiopancreatography, Endoscopic Retrograde"[MeSH]) AND systematic[sb]

Quimioterapia en el tratamiento del cáncer vesicular inoperable

Términos MeSH utilizados: "Biliary Tract Neoplasms"[MeSH], "Gallbladder Neoplasms"[MeSH], "Drug Therapy"[MeSH]

Términos No MeSH: "Chemotherapy"

Términos en español: "cáncer de vesícula", "cáncer vesicular", "quimioterapia"

Se utilizaron los siguientes filtros específicos:

("Gallbladder Neoplasms"[MeSH] AND "Drug Therapy"[MeSH]) AND systematic[sb]
("Gallbladder Neoplasms"[MeSH] AND "Drug Therapy"[MeSH]) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))

Prótesis metálica versus plástica

Términos MeSH utilizados: "Biliary Tract Neoplasms"[MeSH], "Gallbladder Neoplasms"[MeSH], "Endoscopy"[MeSH], "Cholecystectomy, Laparoscopic"[MeSH], "Cholangiopancreatography, Endoscopic Retrograde"[MeSH]

Términos No MeSH: No se utilizaron

Términos en español: "cáncer de vesícula", "cáncer vesicular", "drenaje biliar"

Se utilizó el siguiente filtro específico:

"Biliary Tract Neoplasms"[MeSH] OR "Gallbladder Neoplasms"[MeSH])) AND "Endoscopy"[MeSH]) OR "Cholangiopancreatography, Endoscopic Retrograde"[MeSH]) AND systematic[sb]

5.1.3 Cobertura temporal de la búsqueda:

Hasta junio de 2008.

5.1.4 Idiomas:

Estudios en inglés o español.

5.2 Criterios de Inclusión

- Se incluyeron estudios en seres humanos a escala individual, grupal o poblacional, referidos a los temas específicos de las preguntas a resolver con respecto al diagnóstico, etapificación, tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer de la vesícula biliar.
- Se determinó incluir revisiones sistemáticas de la literatura que cumplen criterios mínimos de calidad, esto es, que posean al menos una definición explícita de los criterios metodológicos de inclusión de los estudios, un análisis individual de los mismos, y una descripción detallada del proceso de búsqueda de la literatura.
- Se incluyeron estudios primarios cuando no se encontraron revisiones sistemáticas de calidad aceptable, que no estaban actualizadas o que no cubrían el tipo de intervención o de pacientes a los que hace referencia la pregunta.
- Se determinó incluir Informes de Tecnologías de Salud relacionados con el tema si se encontraran.
- En cuanto al diseño de los estudios primarios, se privilegió la búsqueda de estudios experimentales: ensayos aleatorizados o cuasialeatorizados (individuales, o en grupos o comunidades), y estudios cuasiexperimentales (estudios de intervención con grupo control sin asignación aleatoria ni cuasialeatoria) en la pregunta de tratamiento.
- En cuanto a los estudios de pruebas diagnósticas individuales para las preguntas relacionadas con el diagnóstico, la etapificación y el seguimiento de pacientes con cáncer de vesícula, se incluyeron aquellos estudios de pruebas diagnósticas que aportaban o permitían calcular medidas de sensibilidad, especificidad y valores predictivos.

5.3 Criterios de Exclusión

- Versiones duplicadas de un mismo estudio.
- Estudios en los que no haya sido posible acceder al texto completo o a un resumen suficientemente informativo.
- Estudios limitados a descripción de impactos cualitativos de intervenciones, sin análisis cuantitativo de los efectos de la intervención.
- Estudios de calidad metodológica deficiente donde no se describan el ciego, las pérdidas de seguimiento, el ajuste de variables confusoras, la selección de los casos según el diseño, o que no cuenten con gold standard en el caso de pruebas diagnósticas.

6 CRITERIOS DE ANÁLISIS CRÍTICO

Análisis de Validez Interna: Cada estudio fue analizado individualmente en términos de su validez interna y de acuerdo al diseño, considerando:

Revisiones sistemáticas:

- Calidad del proceso de búsqueda bibliográfica.
- Calidad de los criterios de selección de los estudios (pertinencia del tipo de diseño).
- Calidad del análisis crítico realizado sobre los estudios.

Ensayos clínicos:

- Diseño.
- Método de asignación.
- Encubrimiento de la asignación.
- Pérdidas de seguimiento.
- Ciego.

Estudios de cohorte:

- Prospectiva / retrospectiva.
- Métodos de ajuste de variables confusoras.
- Pérdidas de seguimiento.

Estudios de casos y controles:

- Método de selección de los controles.
- Métodos de ajuste de variables confusoras.
- Principales potenciales de sesgo: sesgo de recuerdo, otros.

Series de casos:

- Análisis cualitativo.

Estudios de pruebas diagnósticas:

- Calidad del estándar de referencia (*gold standard* o patrón de otro).
- Calidad de la descripción de la prueba.
- Principales potenciales de sesgo: información clínica, verificación parcial o diferencial, incorporación.

7 SÍNTESIS DE RESULTADOS

Para cada estudio incluido se confeccionó una tabla resumen con las características y resultados del análisis crítico.

Para cada pregunta específica se entrega una síntesis final de los hallazgos de la revisión, que incluye:

- Cantidad y calidad de los estudios.
- Síntesis de resultados, considerando:
 - Magnitud de los efectos.
 - Heterogeneidad de los estudios (tipo de pacientes, tipo de intervención).
 - Heterogeneidad de los resultados de los estudios.
 - Moderadores de efecto: análisis de subgrupos para distintos tipos de paciente y de intervención, según exista evidencia al respecto.
- Conclusiones: apreciación sobre la efectividad y seguridad de la intervención conforme a los hallazgos de la revisión.

- Consideraciones sobre la validez externa.
- En el caso de las intervenciones (excluye preguntas sobre pruebas diagnósticas, factores de riesgo o pronóstico) para los estudios primarios se describió el nivel de evidencia asociado, según la siguiente clasificación:

NIVEL	DESCRIPCION
1	Ensayos aleatorizados
2	Estudios de cohorte, estudios de casos y controles, ensayos sin asignación aleatoria
3	Estudios descriptivos

8 RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

8.1 Revisiones Sistemáticas

La búsqueda bibliográfica permitió identificar un total de 4 (EXCLUYENDO DUPLICADOS) revisiones sistemáticas y metaanálisis (véase numeral 13.1 de anexos) que cumplieron los criterios de inclusión.

No se excluyó ninguna de las revisiones sistemáticas identificadas

Fuente	Nº estudios seleccionados
Medline	4
EMBASE	0
DARE / HTA Database	0
Lilacs	0
TOTAL	4
TOTAL EXCLUYENDO DUPLICADOS	4

8.2 Estudios Primarios

La búsqueda bibliográfica permitió identificar un total de 30 (EXCLUYENDO DUPLICADOS) estudios primarios que incluyeron estudios clínicos controlados, estudios de cohorte, estudios sobre pruebas diagnósticas y series de casos que cumplieron con los criterios de inclusión y que no se encontraban considerados en las revisiones sistemáticas seleccionadas (Anexo 13.3). Los estudios excluidos por razones temáticas o metodológicas se detallan en el anexo 13.4

Fuente	Nº estudios seleccionados
--------	---------------------------

Medline	30
EMBASE	0
DARE / HTA Database	0
Lilacs	0
Otras*	0
TOTAL	30
TOTAL EXCLUYENDO DUPLICADOS	30

9 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

9.1 CA 125 en el diagnóstico de cáncer de vesícula biliar

9.1.1 Revisiones sistemáticas:

No se encontraron revisiones sistemáticas relacionadas con el tema.

9.1.2 Estudios primarios:

#	Estudio	Intervención	Población y contexto	Diseño	Variables de resultado	Resultados observados	Calidad metodológica	Observaciones
24	Shukla, 2006	Determinación del CA 125 y CA 242.	Se construyó una población de estudio compuesta por 55 casos confirmados de cáncer vesicular y 8 casos de colelitiasis simple.	Estudio observacional de pruebas diagnósticas.	Sensibilidad: 87,5%. Especificidad: 85,7%.	La estimación de la positividad combinada de los marcadores CA 125 y CA 242 es un buen discriminador de los pacientes con colelitiasis simple de los pacientes con cáncer de vesícula.	Compara una prueba diagnóstica con el <i>gold standard</i> . Evaluadores cegados ante los resultados	Es una muestra arbitraria que no representa el espectro clínico de la enfermedad. No suficiente para calcular estimadores de precisión que permitan agregar confiabilidad a los resultados encontrados.
4	Chaube, 2006	Determinación del CA 125.	Se construyó una población de estudio compuesta por 64 casos confirmados de cáncer vesicular, 43 pacientes con colelitiasis y 23 sujetos sanos.	Estudio observacional de pruebas diagnósticas.	Sensibilidad: 64%. Especificidad: 90%.	La positividad para el marcador CA 125 tiene buen potencial como discriminador de los pacientes con colelitiasis simple de los pacientes con cáncer de vesícula.	Compara una prueba diagnóstica con el <i>gold standard</i> . Evaluadores cegados ante los resultados.	Es una muestra arbitraria que no representa el espectro clínico de la enfermedad. No suficiente para calcular estimadores de precisión que permitan agregar confiabilidad a los resultados encontrados.

9.2 CA 19-9 en el diagnóstico de cáncer de vesícula biliar

9.2.1 Revisiones sistemáticas:

No se encontraron revisiones sistemáticas relacionadas con el tema.

9.2.2 Estudios primarios:

#	Estudio	Intervención	Población y contexto	Diseño	Variables de resultado	Resultados observados	Calidad metodológica	Observaciones
24	Shukla, 2006	Determinación del CA 19-9 y CA 125.	Se construyó una población de estudio compuesta por 55 casos confirmados de cáncer vesicular y 8 casos de colelitiasis simple.	Estudio observacional de pruebas diagnósticas.	Exactitud 80,65%.	La estimación de la positividad combinada de los marcadores CA 19-9 y CA 125 es la prueba más exacta para discriminar los pacientes con colelitiasis simple de los pacientes con cáncer de vesícula.	Compara una prueba diagnóstica con el <i>gold standard</i> . Evaluadores cegados ante los resultados.	Es una muestra arbitraria que no representa el espectro clínico de la enfermedad. No suficiente para calcular estimadores de precisión que permitan agregar confiabilidad a los resultados encontrados.
6	de Aretxabala, 1996	Determinación del CA 19-9.	Se construyó una población de estudio compuesta por 54 casos confirmados de cáncer vesicular y 21 controles sanos.	Estudio observacional de pruebas diagnósticas.	Sensibilidad: 66%. Especificidad: 90%.	La positividad para CA 19-9 debe hacer pensar un una presentación avanzada del cáncer vesicular.	Compara una prueba diagnóstica con el <i>gold standard</i> . Evaluadores no cegados ante los resultados.	Es una muestra arbitraria que no representa el espectro clínico de la enfermedad. No suficiente para calcular estimadores de precisión que permitan agregar confiabilidad a los resultados encontrados.

22	Ritts, 1994	Determinación del CA 19-9.	Se determinaron niveles de CA 19-9 en 2467 pacientes sometidos a cirugía abdominal, entre los cuales se incluyeron 84 pacientes con cáncer pancreático y 24 pacientes con cáncer de vesícula o vías biliares.	Estudio observacional de pruebas diagnósticas.	Sensibilidad: 62%. Especificidad: 97%.	El CA 19-9 es definitivamente útil en la identificación de pacientes con malignidad pancreaticobiliar.	Compara una prueba diagnóstica con el <i>gold standard</i> . Evaluadores cegados ante los resultados.	Es una muestra no necesariamente significativa para el cáncer de vesícula biliar, considerando el limitado número de casos incluidos positivos para esta entidad en particular. Queda en duda la posibilidad de generalizar los resultados para el escenario local de alta incidencia de neoplasia vesicular.
----	-------------	----------------------------	---	--	---	--	---	---

9.3 Ecotomografía en el diagnóstico y etapificación del cáncer de vesícula

9.3.1 Revisiones sistemáticas:

No se encontraron revisiones sistemáticas relacionadas con el tema.

9.3.2 Estudios primarios:

#	Estudio	Intervención	Población y contexto	Diseño	Variables de resultado	Resultados observados	Calidad metodológica	Observaciones
14	Komatsuda, 2000	Ecotomografía doppler color.	Población de estudio construida con 13 casos de cáncer vesicular y 16 casos de patología vesicular benigna.	Estudio observacional de pruebas diagnósticas.	Sensibilidad: 95,2%. Especificidad: 87,5%.	La adición de doppler color a la ecotomografía convencional puede ser una herramienta útil para diferenciar los casos malignos de los benignos en el preoperatorio de la patología vesicular.	Compara una prueba diagnóstica con el <i>gold standard</i> . Evaluadores cegados ante los resultados.	El diseño metodológico no alcanza a proporcionar indicadores de precisión que indiquen confiabilidad de los resultados.

9	Hederström, 1987	Ecotomografía convencional.	Se estudiaron las ecotomografías de 25 mujeres identificadas con cáncer de vesícula en la muestra quirúrgica.	Estudio retrospectivo con cálculo de sensibilidad.	Sensibilidad: 44%.	La ecotomografía no logra una capacidad diagnóstica suficiente para identificar todos los casos de malignidad vesicular.	Compara una prueba diagnóstica con el <i>gold standard</i> . Evaluadores no cegados ante los resultados. Retrospectivo.	Es una muestra no representativa del espectro completo de la enfermedad. El diseño metodológico permite el cálculo de indicadores de precisión que indiquen confiabilidad de los resultados.
---	------------------	-----------------------------	---	--	--------------------	--	---	--

9.4 Tomografía axial computada en el diagnóstico y etapificación del cáncer de vesícula

9.4.1 Revisiones sistemáticas:

No se encontraron revisiones sistemáticas relacionadas con el tema.

9.4.2 Estudios primarios:

#	Estudio	Intervención	Población y contexto	Diseño	Variables de resultado	Resultados observados	Calidad metodológica	Observaciones
13	Kim, 2008	Tomografía computada con multidetector y reconstrucción multiplanar.	Población de estudio construida con 58 tomografías correspondientes a pacientes con cáncer vesicular histológicamente confirmado. Se determinó la capacidad de la tomografía para establecer el grado de invasión tumoral local ("T"). Los resultados fueron obtenidos por dos radiólogos expertos independientes.	Estudio observacional de pruebas diagnósticas.	Para diferenciar grados de T iguales o menores a T1 con grados de T2 o mayor: Sensibilidad: 79,3%. Especificidad: 98,8%. Para diferenciar grados de T iguales o menores a T2 de grados de T3 o mayor: Sensibilidad: 92,7% Especificidad: 86%. Para diferenciar grados de T iguales	La adición de reconstrucción multiplanar a la tomografía computada con multidetector mejora la capacidad preoperatoria de clasificar el "T".	Compara una prueba diagnóstica con el <i>gold standard</i> . Evaluadores cegados ante los resultados.	El diseño metodológico no alcanza a proporcionar indicadores de precisión que indiquen confiabilidad de los resultados.

					o menores a T3 de T4: Sensibilidad: 100%. Especificidad: 100%. Exactitud global: 83,9%.			
10	Kalra, 2006	Tomografía computada con multidetector y reconstrucción 3D.	Población construida con las tomografías correspondientes a 20 pacientes con cáncer de vesícula en quienes se realizó laparotomía y estadificación quirúrgica.	Estudio observacional de pruebas diagnósticas.	Sensibilidad: 72,7%. Especificidad: 100%. La invasión vascular y de conductos biliares mostró una correlación de 100% entre tomografía y cirugía.	La tomografía con reconstrucción 3D es una herramienta útil para determinar la resecabilidad en los pacientes con cáncer de vesícula y planear adecuadamente el tratamiento.	Compara una prueba diagnóstica con el <i>gold standard</i> . Evaluadores no cegados ante los resultados. Retrospectivo.	El diseño metodológico no permite el cálculo de indicadores de precisión que indiquen confiabilidad de los resultados.
27	Yoshimitsu, 2000	Tomografía axial computada helicoidal.	Dos expertos radiólogos independientes revisaron retrospectivamente las imágenes de 21 pacientes que fueron llevados a cirugía y en quienes se realizó estadificación quirúrgica del tumor.	Estudio observacional de pruebas diagnósticas.	Para el diagnóstico de tumores T1: Sensibilidad: 33%. Especificidad: 94%. Para el diagnóstico de tumores T2: Sensibilidad: 64%. Especificidad: 80%. Para el diagnóstico de tumores T3: Sensibilidad: 80%. Especificidad: 81%. Para el diagnóstico de tumores T4: Sensibilidad: 100%. Especificidad: 85%.	La tomografía helicoidal es útil en la estadificación de las lesiones T2, T3 y T4, pero tiene muy baja sensibilidad para estadificar las lesiones T1.	Compara una prueba diagnóstica con el <i>gold standard</i> . Evaluadores cegados ante los resultados.	El diseño metodológico no alcanza a proporcionar indicadores de precisión que indiquen confiabilidad de los resultados.

7	Furukawa, 1998	Tomografía axial computada helicoidal.	Se estudió retrospectivamente a 31 pacientes con lesiones poliposas de la vesícula biliar menores de 3 cm. Primero la tomografía y después el resultado definitivo de la histopatología determinó la naturaleza neoplásica o no neoplásica del pólipo.	Estudio observacional de pruebas diagnósticas.	Sensibilidad: 88%. Especificidad: 87%. VPP: 88%; VPN: 87%. Exactitud global: 87%.	La tomografía helicoidal puede diferenciar lesiones vesiculares neoplásicas de las no neoplásicas y orientar la necesidad de que aquéllas deban ser reseadas.	Compara una prueba diagnóstica con el <i>gold standard</i> . Evaluadores no cegados ante los resultados. Retrospectivo.	Es una muestra no representativa del espectro completo de la enfermedad. El diseño metodológico permite el cálculo de indicadores de precisión que indiquen confiabilidad de los resultados.
20	Petrowsky, 2006	Tomografía por emisión de positrones con (18) F-fluorodeoxyglucosa (PET) contra tomografía axial computada.	Población de estudio construida con 61 pacientes con diagnóstico confirmado de malignidad biliar o vesicular (14) y que posteriormente fueron llevados a cirugía (patrón de oro).	Estudio observacional de pruebas diagnósticas.	Para el diagnóstico de cáncer vesicular y/o colangiocarcinoma: Sensibilidad de la PET: 100%. Sensibilidad de la TAC: 100%. Para el diagnóstico de metástasis a distancia: Sensibilidad de la PET: 100%. Sensibilidad de la TAC: 25%. Para el diagnóstico de metástasis linfonodales: Sensibilidad de la PET: 12%. Sensibilidad de la TAC: 24%.	La PET ayuda en la clasificación de las lesiones de la vesícula como malignas o benignas en forma similar a la TAC. La PET es muy superior a la TAC en el diagnóstico de metástasis a distancia y aunque ambos métodos tienen una sensibilidad limitada para el diagnóstico de metástasis linfonodales, pareciera que es mejor el rendimiento de la TAC en este ítem particular.	Compara por separado dos pruebas diagnósticas con el <i>gold standard</i> . Compara los resultados. Evaluadores cegados ante los resultados.	El diseño metodológico no alcanza a proporcionar indicadores de precisión que indiquen la confiabilidad de los resultados. La población de estudio no es representativa del espectro de la enfermedad.

9.5 Resonancia magnética nuclear en el diagnóstico y etapificación del cáncer de vesícula

9.5.1 Revisiones sistemáticas:

No se encontraron revisiones sistemáticas relacionadas con el tema.

9.5.2 Estudios primarios:

#	Estudio	Intervención	Población y contexto	Diseño	Variables de resultado	Resultados observados	Calidad metodológica	Observaciones
11	Kaza, 2006	Resonancia magnética nuclear dinámica con colangiopancreatografía por resonancia magnética.	Población de estudio construida con 15 pacientes confirmados para cáncer de vesícula que iban a ser operados. Se determinó la capacidad de la resonancia para establecer el grado de invasión tumoral local ("T") y la presencia de metástasis linfonodales.	Estudio observacional de pruebas diagnósticas de direccionalidad prospectiva.	Para detectar invasión hepática: Sensibilidad: 87,5%. Especificidad: 86%. Para detectar invasión linfonodal: Sensibilidad: 60%. Especificidad: 90%. Para detectar invasión biliar: Sensibilidad: 80%. Especificidad: 100%. No pudo identificar sino el 50% de los pacientes con invasión peritoneal o duodenal.	La resonancia magnética nuclear dinámica con colangiopancreatografía es un método útil en la estadificación preoperatoria local y regional, pero no en la determinación de invasión a distancia.	Compara una prueba diagnóstica con el <i>gold standard</i> . Evaluadores cegados ante los resultados.	El diseño metodológico no alcanza a proporcionar indicadores de precisión que indiquen confiabilidad de los resultados.

29	Zhong, 2005	Resonancia magnética nuclear dinámica con colangiopancreatografía por resonancia magnética.	Población de estudio construida con 28 pacientes con cáncer biliopancreático, incluyendo 8 con cáncer de vesícula biliar que fueron operados posteriormente. Se determinó la capacidad de la resonancia para establecer el grado de resecabilidad.	Estudio observacional de pruebas diagnósticas de direccionalidad prospectiva.	Para detectar resecabilidad: Sensibilidad: 83,3%. Especificidad: 89,5%. VPP: 71,4%. VPN: 98,4%. Exactitud: 88%.	La resonancia magnética nuclear dinámica con colangiopancreatografía es un método eficiente para la estadificación preoperatoria de los tumores pancreaticobiliares.	Compara una prueba diagnóstica con el <i>gold standard</i> . Evaluadores cegados ante los resultados.	El diseño metodológico no alcanza a proporcionar indicadores de precisión que indiquen confiabilidad de los resultados. Es posible que existan problemas para generalizar la información a pacientes con cáncer vesicular debido al limitado número de casos con esta patología que estaban incluidos.
12	Kim, 2002	Resonancia magnética nuclear dinámica con colangiopancreatografía y angiografía por resonancia magnética.	Población de estudio construida con 18 pacientes con cáncer biliar o vesicular que iban a ser operados dentro de los 6 días siguientes al examen. Se determinó la capacidad de la resonancia para establecer la operabilidad.	Estudio observacional de pruebas diagnósticas de direccionalidad prospectiva.	Para detectar invasión hepática: Sensibilidad: 67%. Especificidad: 89%. Para detectar invasión linfonodal: Sensibilidad: 56%. Especificidad: 89%. Para detectar invasión biliar: Sensibilidad: 100%. Especificidad: 89%. Para detectar invasión	La resonancia magnética nuclear dinámica con colangiopancreatografía y angiografía es un método efectivo para la estadificación preoperatoria de los tumores pancreaticobiliares.	Compara una prueba diagnóstica con el <i>gold standard</i> . Evaluadores cegados ante los resultados.	El diseño metodológico no alcanza a proporcionar indicadores de precisión que indiquen confiabilidad de los resultados.

					vascular: Sensibilidad: 100%. Especificidad: 87%.			
--	--	--	--	--	---	--	--	--

9.6 Tomografía por emisión de positrones en el diagnóstico y etapificación del cáncer de vesícula

9.6.1 Revisiones sistemáticas:

No se encontraron revisiones sistemáticas relacionadas con el tema.

9.6.2 Estudios primarios:

#	Estudio	Intervención	Población y contexto	Diseño	Variables de resultado	Resultados observados	Calidad metodológica	Observaciones
5	Corvera, 2008	Tomografía por emisión de positrones con (18)F-fluorodeoxyglucosa (PET).	Población de estudio construida con 93 pacientes con cáncer biliar o vesicular (31 pacientes) histológicamente probado o clínicamente muy probable, en quienes además del estudio imagenológico convencional se realizó e interpretó una PET antes de ser llevados a cirugía (patrón de oro). También se utilizó como método de seguimiento post tratamiento.	Estudio observacional de pruebas diagnósticas.	Para el diagnóstico de cáncer vesicular: Sensibilidad: 86%. Identificó metástasis ocultas a las otras pruebas en 25% de los pacientes. Identificó la recurrencia en el 86% de los pacientes positivos para recurrencia.	La PET ayuda en la identificación de tumores de la vesícula y ayuda a confirmar la recurrencia después del tratamiento.	Compara una prueba diagnóstica con el <i>gold standard</i> . Evaluadores cegados ante los resultados.	El diseño metodológico no alcanza a proporcionar indicadores de precisión que indiquen la confiabilidad de los resultados.

17	Oe, 2006	Tomografía por emisión de positrones con (18)F-fluorodeoxyglucosa (PET).	Población de estudio construida con 12 pacientes con engrosamiento de la pared vesicular identificado por ecotomografía o tomografía y posteriormente fueron llevados a cirugía (patrón de oro). También se utilizó como método de seguimiento post tratamiento.	Estudio observacional de pruebas diagnósticas.	Para el diagnóstico de cáncer vesicular: Sensibilidad: 100%. Especificidad: 88%.	La PET ayuda en la identificación de tumores de la vesícula y ayuda a confirmar la recurrencia después del tratamiento.	Compara una prueba diagnóstica con el <i>gold standard</i> . Evaluadores cegados ante los resultados.	El diseño metodológico no alcanza a proporcionar indicadores de precisión que indiquen la confiabilidad de los resultados.
20	Petrowsky, 2006	Tomografía por emisión de positrones con (18)F-fluorodeoxyglucosa (PET) contra tomografía axial computada.	Población de estudio construida con 61 pacientes con diagnóstico confirmado de malignidad biliar o vesicular (14) y que posteriormente fueron llevados a cirugía (patrón de oro).	Estudio observacional de pruebas diagnósticas.	Para el diagnóstico de cáncer vesicular y/o colangiocarcinoma: Sensibilidad de la PET: 100%. Sensibilidad de la TAC: 100%. Para el diagnóstico de metástasis a distancia: Sensibilidad de la PET: 100%. Sensibilidad de la TAC: 25%. Para el diagnóstico de metástasis linfonodales: Sensibilidad de la PET: 12%. Sensibilidad de la TAC: 24%.	La PET ayuda en la clasificación de las lesiones de la vesícula como malignas o benignas en forma similar a la TAC. La PET es muy superior a la TAC en el diagnóstico de metástasis a distancia y aunque ambos métodos tienen una sensibilidad limitada para el diagnóstico de metástasis linfonodales, pareciera que es mejor el rendimiento de la TAC en este ítem particular.	Compara por separado dos pruebas diagnósticas con el <i>gold standard</i> . Compara los resultados. Evaluadores cegados ante los resultados.	El diseño metodológico no alcanza a proporcionar indicadores de precisión que indiquen la confiabilidad de los resultados. La población de estudio no es representativa del espectro de la enfermedad.

16	Nishiyama, 2006	Tomografía por emisión de positrones con (18)F-fluorodeoxyglucosa (PET) con dos toma de imagen (temprana y tardía).	Población de estudio construida con 32 pacientes con sospecha de cáncer vesicular que posteriormente fueron llevados a cirugía (patrón de oro).	Estudio observacional de pruebas diagnósticas.	Para el diagnóstico de cáncer vesicular: Sensibilidad de la fase temprana: 82,6%. Sensibilidad de la fase tardía: 95,7%. Especificidad de la fase temprana: 55,6%. Especificidad de la fase tardía: 44,4%.	La PET en fase tardía tiene mejor sensibilidad en el diagnóstico de cáncer vesicular que la PET en fase temprana. Esta capacidad diagnóstica es dependiente de los niveles de proteína C reactiva.	Compara la lectura de una misma prueba en dos momentos diferentes contra el <i>gold standard</i> . Evaluadores cegados ante los resultados.	El diseño metodológico no alcanza a proporcionar indicadores de precisión que indiquen la confiabilidad de los resultados. La población de estudio no es representativa del espectro de la enfermedad.
----	-----------------	---	---	--	--	--	---	--

9.7 Laparoscopia en el diagnóstico y etapificación intraoperatoria del cáncer de vesícula

9.7.1 Revisiones sistemáticas:

No se encontraron revisiones sistemáticas relacionadas con el tema.

9.7.2 Estudios primarios:

#	Estudio	Intervención	Población y contexto	Diseño	Variables de resultado	Resultados observados	Calidad metodológica	Observaciones
8	Goere, 2006	Laparoscopia de estadificación.	Población de estudio construida con 39 pacientes con cáncer vesicular (8 casos) o biliar potencialmente resecable que fueron sometidos a laparoscopia de estadificación previa laparotomía. Se determinó la capacidad de la resonancia para establecer el grado de invasión tumoral local ("T") y la presencia de metástasis linfonodales.	Estudio observacional de pruebas diagnósticas de direccionalidad prospectiva.	Para detectar invasión hepática: Sensibilidad: 87,5%. Especificidad: 86%. Para detectar invasión linfonodal: Sensibilidad: 60%. Especificidad: 90%. Para detectar invasión biliar: Sensibilidad: 80%.	Exactitud de la laparoscopia para detectar carcinomatosis: 91%. Exactitud de la laparoscopia para detectar metástasis hepática: 71%. Ningún paciente con compromiso linfonodal o invasión vascular fue identificado por la laparoscopia. La exactitud global de la laparoscopia para predecir irresecabilidad fue 83%. La utilización de la laparoscopia evitó la realización de laparotomías en 36% de los pacientes	Compara una prueba diagnóstica con el <i>gold standard</i> . No todos los casos contaron con el patrón de oro.	El diseño metodológico no alcanza a proporcionar indicadores de precisión que indiquen confiabilidad de los resultados. La población de estudio no es representativa de la presentación clínica de la enfermedad.

					Especificidad: 100%. No pudo identificar sino el 50% de los pacientes con invasión peritoneal o duodenal.	que parecían reseables después de objetivar mediante ecotomografía y tomografía axial computada la supuesta reseabilidad.		
25	Weber, 2002	Laparoscopia de estadificación	Población de estudio construida con 100 pacientes con cáncer vesicular (44 casos) o biliar potencialmente reseable que fueron sometidos a laparoscopia de estadificación previa laparotomía. Se determinó la capacidad de la laparoscopia para establecer el grado de invasión tumoral local ("T"), la presencia de metástasis linfonodales.	Estudio observacional de pruebas diagnósticas de direccionalidad prospectiva.	Exactitud para detectar enfermedad irreseable: 58%.	Los pacientes con cáncer de vesícula o colangiocarcinoma biliar frecuentemente tienen enfermedad irreseable que no pudo ser identificada por otros métodos de imagen. En un número importante de pacientes, la laparoscopia identifica algunos pacientes con enfermedad irreseable y previene la realización de laparotomías fútiles hasta en un tercio de los pacientes.	Compara una prueba diagnóstica con el <i>gold standard</i> . No todos los casos contaron con el patrón de oro.	El diseño metodológico no alcanza a proporcionar indicadores de precisión que indiquen confiabilidad de los resultados. La población de estudio no es representativa de la presentación clínica de la enfermedad.

9.8 Biopsia rápida en el diagnóstico y etapificación intraoperatoria del cáncer de vesícula

9.8.1 Revisiones sistemáticas:

No se encontraron revisiones sistemáticas relacionadas con el tema.

9.8.2 Estudios primarios:

#	Estudio	Intervención	Población y contexto	Diseño	Variables de resultado	Resultados observados	Calidad metodológica	Observaciones
15	Kwon, 2008	Biopsia por congelación intraoperatoria.	Población de estudio construida con 38 pacientes con sospecha intraoperatoria de cáncer de vesícula que fueron etapificados quirúrgicamente (patrón de oro). La biopsia rápida se comparó en su capacidad para diagnosticar la lesión y el grado de invasión tumoral local ("T").	Estudio observacional de pruebas diagnósticas de direccionalidad prospectiva.	Sensibilidad: 90%. Especificidad: 100%.	La biopsia rápida es una herramienta útil en la identificación intraoperatoria del cáncer de vesícula biliar y su grado de invasión local.	Compara una prueba diagnóstica con el <i>gold standard</i> . Evaluadores cegados ante los resultados.	El diseño metodológico no alcanza a proporcionar indicadores de precisión que indiquen confiabilidad de los resultados. Debe considerarse cuidadosamente la interpretación de los valores de sensibilidad y especificidad reportados ante la posibilidad de un falso positivo que sea sobre tratado teniendo en cuenta la morbilidad asociada a la resección hepática mayor que indica.
2	Aoki, 2002	Biopsia por congelación intraoperatoria.	Población de estudio construida con 990 pacientes sometidos a colecistectomía entre los cuales finalmente habían sido incluidos 7 casos de cáncer de vesícula. Los resultados de la biopsia rápida se compararon contra el patrón de oro obtenido del estudio histopatológico definitivo.	Estudio observacional de pruebas diagnósticas de direccionalidad prospectiva.	Sensibilidad global: 90%. Especificidad global: 100%. Sensibilidad para el diagnóstico de lesiones T1: 40%. Sensibilidad para el diagnóstico de lesiones T2 o T3: 83%.	La biopsia rápida es una herramienta útil en la identificación intraoperatoria del cáncer de vesícula biliar, sobre todo en lesiones con grado de invasión T2 o superior.	Compara una prueba diagnóstica con el <i>gold standard</i> . Evaluadores cegados ante los resultados.	El diseño metodológico no alcanza a proporcionar indicadores de precisión que indiquen confiabilidad de los resultados. No hay un número de enfermos suficiente como para considerar la prevalencia construida de cáncer vesicular generalizable al medio chileno. Debe considerarse cuidadosamente la interpretación de los altos valores de especificidad reportados ante la posibilidad de un

								falso positivo que sea sobre tratado, teniendo en cuenta la morbilidad asociada a la resección hepática mayor que indica.
26	Yamaguchi, 1997	Biopsia por congelación intraoperatoria.	Población de estudio construida con 86 pacientes con diagnóstico intraoperatorio de neoplasia vesicular que fueron diagnosticados mediante histopatología definitiva (patrón de oro).	Estudio observacional de pruebas diagnósticas de direccionalidad prospectiva.	Exactitud global para el diagnóstico de benignidad: 97%. Exactitud global para el diagnóstico de malignidad: 94,7%. Sensibilidad para detectar la invasión del T en casos de cáncer: 70%.	La biopsia rápida es una herramienta útil en la identificación intraoperatoria del cáncer de vesícula biliar pero su rendimiento es pobre para identificar el grado de invasión local.	Compara una prueba diagnóstica con el <i>gold standard</i> . Evaluadores cegados ante los resultados.	El diseño metodológico no alcanza a proporcionar indicadores de precisión que indiquen confiabilidad de los resultados. Debe considerarse cuidadosamente la interpretación de los valores reportados y la falta de precisión para identificar la invasión local, ante la posibilidad de un falso positivo que sea sobre tratado teniendo en cuenta la morbilidad asociada a la resección hepática mayor que indica.
1	Akyürek, 2004	Biopsia por congelación intraoperatoria.	Población de estudio construida con 50 pacientes sometidos a colecistectomía entre los que se encontró sospecha de cáncer de vesícula. Los resultados de la biopsia rápida se compararon contra el patrón de oro obtenido del estudio histopatológico definitivo.	Estudio observacional de pruebas diagnósticas de direccionalidad prospectiva.	Sensibilidad global: 78,9%. Especificidad global: 93%.	La biopsia rápida es una herramienta útil en la identificación intraoperatoria del cáncer de vesícula biliar.	Compara una prueba diagnóstica con el <i>gold standard</i> . Evaluadores cegados ante los resultados.	El diseño metodológico no alcanza a proporcionar indicadores de precisión que indiquen confiabilidad de los resultados. Debe considerarse cuidadosamente la interpretación de los altos valores de especificidad reportados ante la posibilidad de un falso positivo que sea sobre tratado, teniendo en cuenta la morbilidad asociada a la resección hepática mayor que

								indica.
3	Azuma, 1999	Biopsia por congelación intraoperatoria asociada a ecotomografía intraoperatoria.	Población de estudio construida con 86 pacientes con diagnóstico intraoperatorio de neoplasia vesicular que fueron diagnosticados mediante histopatología definitiva (patrón de oro).	Estudio observacional de pruebas diagnósticas de direccionalidad prospectiva.	Exactitud global de la biopsia rápida para establecer la profundidad de la invasión: 85,7%	La biopsia rápida es una herramienta útil en la identificación intraoperatoria del grado de invasión local.	Compara una prueba diagnóstica con el <i>gold standard</i> . Evaluadores cegados ante los resultados.	El diseño metodológico no alcanza a proporcionar indicadores de precisión que indiquen confiabilidad de los resultados. Debe considerarse cuidadosamente la interpretación de los valores reportados y la falta de precisión para identificar la invasión local, ante la posibilidad de un falso positivo que sea sobre tratado teniendo en cuenta la morbilidad asociada a la resección hepática mayor que indica.

9.9 Colectomía simple en el tratamiento de cáncer vesicular T1b

9.9.1 Revisiones sistemáticas:

No se encontraron revisiones sistemáticas relacionadas con el tema.

9.9.2 Estudios primarios:

#	Estudio	Intervención	Población y contexto	Diseño	Variables de resultado	Resultados observados	Calidad metodológica	Observaciones
21	Principe, 2006	Colecistectomía simple en el tratamiento del cáncer incidental de vesícula (T1).	118 pacientes con cáncer de vesícula que fueron tratados quirúrgicamente.	Serie de casos con seguimiento a largo plazo.	Sobrevida para T1a: 1 año: 100%; 3 años: 100%; 5 años: 100%. Sobrevida para T1b 1 año: 50%; 3 años: 50%; 5 años: 50%.	La sobrevida al año, a los 3 años y a los 5 años es radicalmente inferior para el estadio T1b comparativamente con el estadio T1a.	Serie de casos con determinación retrospectiva de las variables. Sujeta a sesgos y estimación del azar.	Pareciera que existe una menor sobrevida después de colecistectomía simple para los tumores T1b, lo cual indicaría la necesidad de una terapia quirúrgica más agresiva que la simple colecistectomía. Esta información debe ser confirmada por investigación de mayor calidad metodológica.
28	You, 2008	Colecistectomía simple en el tratamiento del cáncer incidental de vesícula (T1).	52 pacientes con cáncer de vesícula estadio T1 llevados a colecistectomía simple o cirugía radical.	Serie de casos.	Prevalencia de enfermedad linfonodal en el grupo T1a: 0%. Prevalencia de enfermedad linfonodal en el grupo T1b: 3,8%.	Existe probabilidad de enfermedad maligna linfonodal para el cáncer de vesícula T1b.	Serie de casos con determinación retrospectiva de las variables. Sujeta a sesgos y estimación del azar.	La aparente mayor probabilidad de enfermedad linfonodal en tumores T1b, indicaría la necesidad de una terapia quirúrgica más agresiva que la simple colecistectomía. Esta información debe ser confirmada por investigación de mayor calidad metodológica.

18	Otero, 2006	Colecistectomía simple en el tratamiento del cáncer incidental de vesícula (T1).	51 pacientes con cáncer de vesícula incidental (T1) que fueron tratados mediante colecistectomía simple.	Serie de casos con seguimiento a largo plazo.	Mortalidad a 6 años de los pacientes con tumores T1a: 0%. Mortalidad a 6 años de los tumores T1b: 34,6%.	La sobrevida a 6 años es radicalmente inferior para el estadio T1b comparativamente con el estadio T1a.	Serie de casos con determinación retrospectiva de las variables. Sujeta a sesgos y estimación del azar.	Pareciera que existe una menor sobrevida después de colecistectomía simple para los tumores T1b, lo cual indicaría la necesidad de una terapia quirúrgica más agresiva que la simple colecistectomía. Esta información debe ser confirmada por investigación de mayor calidad metodológica.
----	-------------	--	--	---	---	---	---	---

9.10 Efecto de la laparoscopia en el tratamiento del cáncer vesicular avanzado

9.10.1 Revisiones sistemáticas:

No se encontraron revisiones sistemáticas relacionadas con el tema.

9.10.2 Estudios primarios:

#	Estudio	Intervención	Población y contexto	Diseño	Variables de resultado	Resultados observados	Calidad metodológica	Observaciones
19	Ouchi, 2002	Colecistectomía laparoscópica inicial.	498 pacientes con cáncer de vesícula que fueron tratados quirúrgicamente y habían tenido una laparoscopia inicial.	Cohorte con seguimiento a largo plazo.	Sobrevida a 5 años para T1a: 99%; T1b: 95%; T2: 70%; T3: 20%; T4: 0%. La sobrevida comparativa disminuyó en forma significativa cuando se rompió la vesícula en el intraoperatorio.	Comparativamente con los datos obtenidos de estudios sin colecistectomía laparoscópica previa, la sobrevida resultante del tratamiento oncológico ampliado no parece modificarse por el efecto de la colecistectomía inicial.	Cohorte nacional con determinación prospectiva de los desenlaces. Evidencia IIB.	La colecistectomía inicial no modifica negativamente la sobrevida de los pacientes con cáncer vesicular avanzado después del tratamiento oncológico completo. Esta afirmación ayuda a sustentar la creciente aplicación de la laparoscopia en la estadificación y el tratamiento del cáncer vesicular.

9.11 Drenaje biliar preoperatorio.

9.11.1 Revisiones sistemáticas:

#	Estudio	Tipo de paciente incluido en la revisión	Tipo de intervenciones incluidas en la revisión	Contexto de los estudios incluidos en la revisión	Calidad metodológica de la revisión
4	Mumtaz, 2007	Se analizaron ensayos clínicos en pacientes con carcinoma periampular o colangiocarcinoma, con estenosis pancreatobiliar confirmada o presuntamente neoplásica y susceptible a la corrección quirúrgica.	CPRE con colocación de stent biliar vs CPRE sin colocación de stent biliar.	Incluyeron estudios que evaluaran la colocación de prótesis versus ningún drenaje en pacientes con lesiones neoplásicas periampulares o de los conductos biliares Los métodos de diagnóstico utilizados para diagnosticar enfermedades malignas incluyeron la ecografía, la tomografía computada de abdomen, y la CPRE en ambos grupos de pacientes. La distribución del diagnóstico en los dos grupos no difirió de forma significativa.	a) Búsqueda hasta octubre de 2006 en Medline, EMBASE, CENTRAL y examinaron las referencias de los estudios seleccionados y de los estudios de revisión relacionados con el tema. b) Estudios evaluados por dos revisores independientes pero con verificación de los criterios de calidad para un experimento clínico. La calidad metodológica de la revisión es muy buena, pero no es así con los experimentos clínicos incluidos dentro de ella.

9.11.2 Estudios primarios:

No se encontraron estudios primarios.

9.12 Quimioterapia en el tratamiento del cáncer vesicular irresecable

9.12.1 Revisiones sistemáticas:

#	Estudio	Tipo de paciente incluido en la revisión	Tipo de intervenciones incluidas en la revisión	Contexto de los estudios incluidos en la revisión	Calidad metodológica de la revisión
1	Dingle, 2005	Se analizaron ensayos clínicos en pacientes con carcinoma periampular o colangiocarcinoma, con estenosis pancreatobiliar confirmada o presuntamente neoplásica y susceptible a la corrección quirúrgica.	Gemcitabina sola o combinada con 5 fluorouracilo o capecitabine.	Estudios de un solo brazo que informaban el desempeño de la gemcitabina en pacientes con cáncer biliar o vesicular inoperable. No se trata de experimentos clínicos.	a) Búsqueda hasta octubre de 2006 en Medline, EMBASE, CENTRAL y examinaron las referencias de los estudios seleccionados y de los estudios de revisión relacionados con el tema. b) Estudios evaluados por dos revisores independientes pero de estudios fase II de un solo brazo (no son experimentos clínicos). Esta revisión sistemática se comporta como una revisión sistemática de estudios observacionales.
2	Eckel, 2007	Pacientes con cáncer vesicular y colangiocarcinoma considerado irresecable.	Regímenes de quimioterapia basados en gemcitabina sola o combinada con otros medicamentos.	104 trabajos que incluían la información de 112 brazos de estudio que reclutaron 2810 pacientes. Entre los estudios incluidos había 3 experimentos clínicos, dos estudios fase II y un estudio Fase III.	a. Búsqueda bibliográfica: Reducida a PubMed y listados de referencias de artículos encontrados. Limitada a estudios en inglés publicados entre enero de 1985 y julio de 2006. También se analizaron resúmenes de congresos. b) No se describe el método para la selección de los estudios, se incluyeron los estudios que informaran al menos el número de pacientes incluidos, tratados y evaluados, así como la tasa de respuesta. Se consignó la tasa de control tumoral, el tiempo hasta la progresión tumoral y la sobrevida global en los estudios que aportaron tal información.

9.12.2 Estudios primarios:

No se encontraron estudios primarios.

9.13 Stent metálico versus plástico

9.12.3 Revisiones sistemáticas:

#	Estudio	Tipo de paciente incluido en la revisión	Tipo de intervenciones incluidas en la revisión	Contexto de los estudios incluidos en la revisión	Calidad metodológica de la revisión
3	Moss, 2007	Se analizaron ensayos clínicos que comparan el drenaje biliar con stent metálicos versus plásticos en el tratamiento paliativo de los tumores biliares y pancreáticos.	CPRE con colocación de stent metálico vs plástico en neoplasias avanzadas biliopancreáticas.	Incluyeron estudios que evaluaran la colocación de prótesis metálica versus plástica en pacientes con lesiones neoplásicas periampulares o de los conductos biliares. La distribución del diagnóstico en los dos grupos no difirió de forma significativa.	a) Búsqueda hasta octubre de 2006 en Medline, EMBASE, CENTRAL y examinaron las referencias de los estudios seleccionados y de los estudios de revisión relacionados con el tema. b) Estudios evaluados por dos revisores independientes pero con verificación de los criterios de calidad para un experimento clínico. Revisión sistemática de buena calidad.

10 RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

10.1 CA 125 en el diagnóstico de cáncer de vesícula biliar

10.1.1 Revisiones sistemáticas:

No se encontraron revisiones sistemáticas relacionadas con el tema.

10.1.2 Estudios primarios incluidos:

#	Estudio	Características	Variable de resultado	Efecto
24	Shukla, 2006	Estudio observacional de direccionalidad prospectiva que calculó, contra el patrón de oro (histología), las características operativas de la determinación del CA 125 combinado con CA 242 como predictor de malignidad vesicular.	Sensibilidad para la identificación de cáncer vesicular: 87,5%. Especificidad en la identificación de cáncer vesicular: 85,7%.	Dadas las características del estudio, los valores de sensibilidad y especificidad no pueden ser interpretados textualmente como los informados. Es necesario un estudio con mejor diseño metodológico, que involucre todas las posibles presentaciones de la enfermedad y que permita el cálculo de indicadores de precisión para poder identificar la verdadera sensibilidad y especificidad de la prueba. Sólo ante estimadores válidos y con indicadores de confianza se podrá utilizar el umbral de decisión que indicará, en la práctica clínica, si es adecuado reseca o dejar <i>in situ</i> una vesícula en riesgo de tener cáncer.
4	Chaube, 2006	Estudio observacional de direccionalidad prospectiva que calculó, contra el patrón de oro (histología), las características operativas de la determinación del CA 125 combinado como predictor de malignidad vesicular. El estudio incluyó sujetos con cáncer, sujetos con patología vesicular benigna y sujetos sanos.	Sensibilidad para la identificación de cáncer vesicular: 64%. Especificidad en la identificación de cáncer vesicular: 90%.	Los valores de sensibilidad reportados no permiten la aplicación de la prueba como clasificador de malignidad, dada la importante cantidad de sujetos enfermos que quedarían sin identificar.

10.2 CA 19-9 en el diagnóstico de cáncer de vesícula biliar

10.2.1 Revisiones sistemáticas:

No se encontraron revisiones sistemáticas relacionadas con el tema

10.2.2 Estudios primarios:

#	Estudio	Características	Variable de resultado	Efecto
24	Shukla, 2006	Estudio observacional de direccionalidad prospectiva que calculó, contra el patrón de oro (histología), las características operativas de la determinación del CA 19-9 combinado con CA 125 como predictor de malignidad vesicular.	Exactitud: 80,65%.	Dadas las características del estudio, los valores de sensibilidad y especificidad no pueden ser interpretados textualmente como los informados. Es necesario un estudio con mejor diseño metodológico, que involucre todas las posibles presentaciones de la enfermedad y que permita el cálculo de indicadores de precisión para poder identificar la verdadera sensibilidad y especificidad de la prueba. Sólo ante estimadores válidos y con indicadores de confianza se podrá utilizar el umbral de decisión que indicará, en la práctica clínica, si es adecuado resecar o dejar <i>in situ</i> una vesícula en riesgo de tener cáncer.
6	de Aretxabala, 1996	Estudio observacional de direccionalidad prospectiva que calculó, contra el patrón de oro (histología), las características operativas de la determinación del CA 19-9 como predictor de malignidad vesicular. El estudio incluyó sujetos con cáncer y sujetos sanos.	Sensibilidad para la identificación de cáncer vesicular: 66%. Especificidad en la identificación de cáncer vesicular: 90%.	Los valores de sensibilidad reportados no permiten la aplicación de la prueba como clasificador de malignidad, dada la importante cantidad de sujetos enfermos que quedarían sin identificar. La positividad para CA 19-9 debe hacer pensar una presentación avanzada del cáncer vesicular.
22	Ritts, 1994	Estudio observacional de direccionalidad prospectiva que calculó, contra el patrón de oro (histología), las características operativas de la determinación del CA 19-9 como predictor de malignidad vesicular. El estudio incluyó sujetos con enfermedad maligna y benigna sometidos a cirugía abdominal.	Sensibilidad para la identificación de cáncer biliopancreático: 62%. Especificidad en la identificación de cáncer biliopancreático: 99%.	Los valores de sensibilidad reportados no permiten la aplicación de la prueba como clasificador de malignidad, dada la importante cantidad de sujetos enfermos que quedarían sin identificar. La posibilidad de generalizar los resultados es cuestionable para el subgrupo específico de cáncer vesicular.

10.3 Ecotomografía en el diagnóstico y etapificación del cáncer de vesícula

10.3.1 Revisiones sistemáticas:

No se encontraron revisiones sistemáticas relacionadas con el tema.

10.3.2 Estudios primarios:

#	Estudio	Características	Variable de resultado	Efecto
14	Komatsuda, 2000	Estudio observacional de direccionalidad prospectiva que calculó, contra el patrón de oro (histología), las características operativas de la ecotomografía con doppler color en el diagnóstico de cáncer vesicular.	Sensibilidad: 95,2%. Especificidad: 87,5%.	Aunque los valores de sensibilidad y especificidad reportados son razonables para justificar la utilización clínica del método, no pueden ser interpretados textualmente tal y como se informan. Es necesario un estudio con mejor diseño metodológico, que involucre todas las posibles presentaciones de la enfermedad y que permita el cálculo de indicadores de precisión para poder identificar la verdadera sensibilidad y especificidad de la prueba.
9	Hederström, 1987	Estudio retrospectivo que calculó, contra el patrón de oro (histología), las características operativas de la ecotomografía convencional como predictor de malignidad vesicular. El estudio incluyó sujetos con cáncer y sujetos sanos.	Sensibilidad: 44%.	Los valores de sensibilidad reportados no permiten la aplicación de la prueba como clasificador de malignidad, dada la importante cantidad de sujetos enfermos que quedarían sin identificar. La positividad para CA 19-9 debe hacer pensar una presentación avanzada del cáncer vesicular.

10.4 Tomografía axial computada en el diagnóstico y etapificación del cáncer de vesícula

10.4.1 Revisiones sistemáticas:

No se encontraron revisiones sistemáticas relacionadas con el tema.

10.4.2 Estudios primarios:

#	Estudio	Características	Variable de resultado	Efecto
13	Kim, 2008	Estudio observacional de direccionalidad prospectiva que calculó, contra el patrón de oro (cirugía), las características operativas de la tomografía multidetector con reconstrucción multiplanar en la estadificación del T en cáncer vesicular.	Para diferenciar grados de T iguales o menores a T1 con grados de T2 o mayor: Sensibilidad: 79,3%. Especificidad: 98,8%. Para diferenciar grados de T iguales o menores a T2 de grados de T3 o mayor: Sensibilidad: 92,7% Especificidad: 86%. Para diferenciar grados de T iguales o menores a T3 de T4: Sensibilidad: 100%. Especificidad: 100%. Exactitud global: 83.9%	Dadas las características operativas informadas sin estimadores de precisión, parece razonable la aplicación de la tomografía multidetector con reconstrucción multiplanar en la estadificación preoperatoria del cáncer vesicular y la planificación secundaria del tratamiento.
10	Kalra, 2006	Estudio observacional de direccionalidad prospectiva que calculó, contra el patrón de oro (cirugía), las características operativas de la tomografía multidetector con reconstrucción 3D en la estadificación del T en cáncer vesícula.	Sensibilidad: 72,7%. Especificidad: 100%. La invasión vascular y de conductos biliares mostró una correlación de 100% entre tomografía y cirugía.	Dadas las características operativas informadas sin estimadores de precisión, parece razonable la aplicación de la tomografía multidetector con reconstrucción 3D en la estadificación preoperatoria del cáncer vesicular y la planificación secundaria del tratamiento. El reporte de invasión vascular y de conductos tiene un valor adicional en la selección de posibles pacientes que se encuentran fuera de alcance curativo.
27	Yoshimitsu, 2000	Estudio observacional de direccionalidad prospectiva que calculó, contra el patrón de oro (cirugía), las características operativas de la tomografía helicoidal en el diagnóstico de cáncer vesicular.	Para el diagnóstico de tumores T1: Sensibilidad: 33%. Especificidad: 94 %. Para el diagnóstico de tumores T2: Sensibilidad: 64%. Especificidad: 80%. Para el diagnóstico de tumores T3: Sensibilidad: 80%.	La tomografía helicoidal es útil en la estadificación de las lesiones T2, T3 y T4, pero tiene muy baja sensibilidad para estatificar las lesiones T1. El diseño metodológico no alcanza a proporcionar indicadores de precisión que indiquen confiabilidad de los resultados.

			Especificidad: 81%. Para el diagnóstico de tumores T4: Sensibilidad: 100%. Especificidad: 85%.	
7	Furukawa, 1998	Estudio observacional de pruebas diagnósticas que calculó, contra el patrón de oro (histología), la naturaleza neoplásica o no neoplásica de pólipos menores de 3 cm identificados previamente en ecotomografía.	Sensibilidad: 88%. Especificidad: 87%. VPP: 88%. VPN: 87%. Exactitud global: 87%.	La tomografía helicoidal puede diferenciar lesiones vesiculares neoplásicas de las no neoplásicas y orientar la necesidad de aquellas que deben ser resecaadas. Es una muestra no representativa del espectro completo de presentación del cáncer vesicular y el diseño metodológico no permite el cálculo de indicadores de precisión que indiquen confiabilidad de los resultados.
20	Petrowsky, 2006	Estudio observacional de direccionalidad prospectiva que calculó, contra el patrón de oro (cirugía), las características operativas de la tomografía por emisión de positrones con (18)F-fluorodeoxyglucosa (PET) y las de la tomografía axial computada de alta resolución.	Para el diagnóstico de cáncer vesicular y/o colangiocarcinoma: Sensibilidad de la PET: 100%. Sensibilidad de la TAC: 100%. Para el diagnóstico de metástasis a distancia: Sensibilidad de la PET: 100%. Sensibilidad de la TAC: 25%. Para el diagnóstico de metástasis linfonodales: Sensibilidad de la PET: 12%. Sensibilidad de la TAC: 24%.	La PET ayuda en la clasificación de las lesiones de la vesícula como malignas o benignas en forma similar a la TAC. La PET es muy superior a la TAC en el diagnóstico de metástasis a distancia y aunque ambos métodos tienen una sensibilidad limitada para el diagnóstico de metástasis linfonodales, pareciera que es mejor el rendimiento de la TAC en este ítem particular. Dadas las características operativas informadas sin estimadores de precisión, parece razonable la superioridad de la PET en la identificación de metástasis a distancia de cáncer vesicular, y la superioridad de la TAC en la identificación de metástasis linfonodales. Debe tenerse en cuenta que los valores informados no son suficientes para ser la única herramienta sobre la cual soportar la decisión clínica y la planificación secundaria del tratamiento.

10.5 Resonancia magnética nuclear en el diagnóstico y etapificación del cáncer de vesícula

10.5.1 Revisiones sistemáticas:

No se encontraron revisiones sistemáticas relacionadas con el tema.

10.5.2 Estudios primarios:

#	Estudio	Características	Variable de resultado	Efecto
11	Kaza, 2006	Estudio direccionalidad prospectiva que calculó, contra el patrón de oro (cirugía), las características operativas de la resonancia magnética nuclear en la estadificación	Para detectar invasión hepática: Sensibilidad: 87,5%.	Dadas las características operativas informadas sin estimadores de precisión, parece razonable la aplicación de la resonancia magnética nuclear en la estadificación

		preoperatoria del cáncer vesicular.	Especificidad: 86%. Para detectar invasión linfonodal: Sensibilidad: 60%. Especificidad: 90%. Para detectar invasión biliar: Sensibilidad: 80%. Especificidad: 100%. No pudo identificar sino el 50% de los pacientes con invasión peritoneal o duodenal.	preoperatoria del cáncer vesicular y la planificación secundaria del tratamiento.
29	Zhong, 2005	Estudio direccionalidad prospectiva que calculó, contra el patrón de oro (cirugía), las características operativas de la resonancia magnética nuclear con colangiografía en la estadificación preoperatoria del cáncer vesicular.	Para detectar resecabilidad: Sensibilidad: 83,3%. Especificidad: 89,5%. VPP: 71,4%. VPN: 98,4%. Exactitud: 88%.	Dadas las características operativas informadas sin estimadores de precisión, parece razonable la aplicación de la resonancia magnética nuclear en la estadificación preoperatoria del cáncer vesicular y la planificación secundaria del tratamiento.
12	Kim, 2002	Estudio direccionalidad prospectiva que calculó, contra el patrón de oro (cirugía), las características operativas de la resonancia magnética nuclear con colangiografía y angiografía por resonancia en la estadificación preoperatoria del cáncer vesicular.	Para detectar invasión hepática: Sensibilidad: 67%. Especificidad: 89%. Para detectar invasión linfonodal: Sensibilidad: 56%. Especificidad: 89%. Para detectar invasión biliar: Sensibilidad: 100%. Especificidad: 89%. Para detectar invasión vascular: Sensibilidad: 100%. Especificidad: 87%.	Dadas las características operativas informadas sin estimadores de precisión, parece razonable la aplicación de la resonancia magnética nuclear con colangiografía y angiografía por resonancia en la estadificación preoperatoria del cáncer vesicular y la planificación secundaria del tratamiento.

10.6 Tomografía por emisión de positrones en el diagnóstico, etapificación y seguimiento del cáncer de vesícula

10.6.1 Revisiones sistemáticas:

No se encontraron revisiones sistemáticas relacionadas con el tema.

10.6.2 Estudios primarios:

#	Estudio	Características	Variable de resultado	Efecto
5	Corvera, 2008	Estudio observacional de direccionalidad prospectiva que calculó, contra el patrón de oro (cirugía), las características operativas de la tomografía por emisión de positrones con (18)F-fluorodeoxyglucosa (PET) en el diagnóstico, la estadificación y el seguimiento de pacientes con cáncer vesicular.	Para el diagnóstico de cáncer vesicular: Sensibilidad: 86% Identificó metástasis ocultas a las otras pruebas en 25% de los pacientes. Identificó la recurrencia en 86% de los pacientes positivos para recurrencia.	Dadas las características operativas informadas sin estimadores de precisión, parece razonable la aplicación de la PET en la identificación, estadificación y seguimiento de pacientes con cáncer vesicular, aunque debe tenerse en cuenta que los valores informados no son suficientes para ser la única herramienta sobre la cual soportar la decisión clínica y la planificación secundaria del tratamiento.
17	Oe, 2006	Estudio observacional de direccionalidad prospectiva que calculó, contra el patrón de oro (cirugía), las características operativas de la tomografía por emisión de positrones con (18) F-fluorodeoxyglucosa (PET) en el diagnóstico de malignidad en pacientes con sospecha de cáncer vesicular.	Para el diagnóstico de cáncer vesicular: Sensibilidad: 100%. Especificidad: 88%.	Las características operativas informadas serían ideales teniendo en cuenta que no existen falsos negativos. Sin embargo, debe entenderse con cuidado esta información carente de indicadores de precisión que puedan dar idea de la confiabilidad de estos resultados antes de hacer uso clínico de los mismos. Parece razonable la aplicación de la PET en la identificación y estadificación de pacientes con cáncer vesicular, aunque debe tenerse en cuenta que los valores informados no son suficientes para ser la única herramienta sobre la cual soportar la decisión clínica y la planificación secundaria del tratamiento.

20	Petrowsky, 2006	Estudio observacional de direccionalidad prospectiva que calculó, contra el patrón de oro (cirugía), las características operativas de la tomografía por emisión de positrones con (18)F-fluorodeoxyglucosa (PET) y las de la tomografía axial computada de alta resolución.	<p>Para el diagnóstico de cáncer vesicular y/o colangiocarcinoma: Sensibilidad de la PET: 100%. Sensibilidad de la TAC: 100%.</p> <p>Para el diagnóstico de metástasis a distancia: Sensibilidad de la PET: 100%. Sensibilidad de la TAC: 25%.</p> <p>Para el diagnóstico de metástasis linfonodales: Sensibilidad de la PET: 12%. Sensibilidad de la TAC: 24%.</p>	<p>La PET ayuda en la clasificación de las lesiones de la vesícula como malignas o benignas en forma similar a la TAC. La PET es muy superior a la TAC en el diagnóstico de metástasis a distancia y aunque ambos métodos tienen una sensibilidad limitada para el diagnóstico de metástasis linfonodales, pareciera que es mejor el rendimiento de la TAC en este ítem particular. Dadas las características operativas informadas sin estimadores de precisión, parece razonable la superioridad de la PET en la identificación de metástasis a distancia de cáncer vesicular, y la superioridad de la TAC en la identificación de metástasis linfonodales. Debe tenerse en cuenta que los valores informados no son suficientes para ser la única herramienta sobre la cual soportar la decisión clínica y la planificación secundaria del tratamiento.</p>
16	Nishiyama, 2006	Estudio observacional de direccionalidad prospectiva que calculó, contra el patrón de oro (cirugía), las características operativas de la tomografía por emisión de positrones con (18)F-fluorodeoxyglucosa (PET) en fase temprana y las compara con la tomografía por emisión de positrones en fase tardía.	<p>Para el diagnóstico de cáncer vesicular: Sensibilidad de la fase temprana: 82,6%. Sensibilidad de la fase tardía: 95,7%. Especificidad de la fase temprana: 55,6%. Especificidad de la fase tardía: 44,4%.</p>	<p>Dadas las características operativas informadas sin estimadores de precisión, parece razonable la aplicación de la fase tardía de la PET en la identificación de pacientes con cáncer vesicular. Esta capacidad diagnóstica es dependiente de los niveles de proteína C reactiva. Debe tenerse en cuenta que los valores informados no son suficientes para ser la única herramienta sobre la cual soportar la decisión clínica y la planificación secundaria del tratamiento.</p>

10.7 Laparoscopia en la estadificación intraoperatoria del cáncer de vesícula

10.7.1 Revisiones sistemáticas:

No se encontraron revisiones sistemáticas relacionadas con el tema.

10.7.2 Estudios primarios incluidos:

#	Estudio	Características	Variable de resultado	Efecto
8	Goere, 2006	Estudio observacional de direccionalidad prospectiva que calculó, contra el patrón de oro (cirugía), las características operativas de la laparoscopia en la estadificación del compromiso local, regional y a distancia en cáncer vesicular.	Exactitud de la laparoscopia para detectar carcinomatosis: 91%. Exactitud de la laparoscopia para detectar metástasis hepática: 71%. Ningún paciente con compromiso linfonodal o invasión vascular fue identificado por la laparoscopia. La exactitud global de la laparoscopia para predecir irresecabilidad fue 83%. La utilización de la laparoscopia evitó la realización de laparotomías en 36% de los pacientes que parecían resecables después de objetivar mediante ecotomografía y tomografía axial computada la supuesta resecabilidad.	Dadas las características operativas informadas sin estimadores de precisión, parece razonable la aplicación de la laparoscopia de estadificación para evitar intentar resecciones fútiles en pacientes fuera de alcance curativo que no pueden ser identificados por otros métodos de diagnóstico.
25	Weber, 2002	Estudio observacional de direccionalidad prospectiva que calculó, contra el patrón de oro (cirugía), las características operativas de la laparoscopia en la estadificación del compromiso local, regional y a distancia en cáncer vesicular.	Exactitud para detectar enfermedad irresecable: 58%.	Dadas las características operativas informadas sin estimadores de precisión, parece razonable la aplicación de la laparoscopia de estadificación para evitar intentar resecciones fútiles en pacientes fuera de alcance curativo que no pueden ser identificados por otros métodos de diagnóstico.

10.8 Biopsia rápida en el diagnóstico y etapificación intraoperatoria del cáncer de vesícula

10.8.1 Revisiones sistemáticas:

No se encontraron revisiones sistemáticas relacionadas con el tema.

10.8.2 Estudios primarios incluidos:

#	Estudio	Características	Variable de resultado	Efecto
15	Kwon, 2008	Estudio observacional de direccionalidad prospectiva que calculó, contra el patrón de oro (cirugía), las características operativas de la laparoscopia en el diagnóstico y estadificación intraoperatoria del cáncer vesicular.	Sensibilidad: 90%. Especificidad: 100%.	A pesar de que las características operativas informadas no tienen estimadores de precisión, parece razonable la utilización de la laparoscopia como herramienta de estadificación intraoperatoria. Sin embargo, teniendo en cuenta que el costo de un falso negativo es menor debido a que la reintervención no parece afectar la sobrevida final y en cambio el costo de un falso positivo puede indicar agregar la morbilidad de una resección hepática mayor que sería fútil, es necesario interpretar con cuidado y juicio crítico el alcance clínico de esta intervención.
2	Aoki, 2002	Estudio observacional de direccionalidad prospectiva que calculó, contra el patrón de oro (cirugía), las características operativas de la laparoscopia en el diagnóstico y estadificación intraoperatoria del cáncer vesicular.	Sensibilidad global: 90%. Especificidad global: 100%. Sensibilidad para el diagnóstico de lesiones Tis: 40%. Sensibilidad para el diagnóstico de lesiones T2 o T3: 83%.	La biopsia rápida es una herramienta útil en la identificación intraoperatoria del cáncer de vesícula biliar, sobre todo en lesiones con grado de invasión T2 o superior. El diseño metodológico no alcanza a proporcionar indicadores de precisión que indiquen confiabilidad de los resultados. No hay un número de enfermos suficiente como para considerar la prevalencia construida de cáncer vesicular generalizable al medio chileno. Debe considerarse cuidadosamente la interpretación de los altos valores de especificidad reportados ante la posibilidad de un falso positivo que sea sobre tratado, teniendo en cuenta la morbilidad asociada a la resección hepática mayor que indica.
26	Yamaguchi, 1997	Estudio observacional de direccionalidad prospectiva que calculó, contra el patrón de oro (histología definitiva), las características operativas de la laparoscopia en el diagnóstico y determinación de la invasión local "T" del cáncer vesicular.	Exactitud global para el diagnóstico de benignidad: 97%. Exactitud global para el diagnóstico de malignidad: 94,7%. Sensibilidad para detectar la invasión del T en casos de cáncer: 70%.	La biopsia rápida es una herramienta útil en la identificación intraoperatoria del cáncer de vesícula biliar pero su rendimiento es pobre para identificar el grado de invasión local. El diseño metodológico no alcanza a proporcionar indicadores de precisión que indiquen confiabilidad de los resultados. Debe considerarse cuidadosamente la interpretación de los valores reportados y la falta de precisión para identificar la invasión local, ante la posibilidad de un falso positivo que sea sobre tratado teniendo en cuenta la morbilidad asociada a la resección hepática mayor que indica.

1	Akyürek, 2004	Estudio observacional de direccionalidad prospectiva que calculó, contra el patrón de oro (histología), las características operativas de la biopsia rápida en el diagnóstico intraoperatorio del cáncer vesicular.	Sensibilidad global: 78,9%. Especificidad global: 93%.	La biopsia rápida es una herramienta útil en la identificación intraoperatoria del cáncer de vesícula biliar. El diseño metodológico no alcanza a proporcionar indicadores de precisión que indiquen confiabilidad de los resultados. Debe considerarse cuidadosamente la interpretación de los altos valores de especificidad reportados ante la posibilidad de un falso positivo que sea sobre tratado, teniendo en cuenta la morbilidad asociada a la resección hepática mayor que indica.
3	Azuma, 1999	Estudio observacional de direccionalidad prospectiva que calculó, contra el patrón de oro (histología definitiva), las características operativas de la biopsia rápida en el diagnóstico y determinación de la invasión local "T" del cáncer vesicular.	Exactitud global de la biopsia rápida para establecer la profundidad de invasión: 85,7%.	La biopsia rápida es una herramienta útil en la identificación intraoperatoria del nivel de invasión del cáncer de vesícula biliar. El diseño metodológico no alcanza a proporcionar indicadores de precisión que indiquen confiabilidad de los resultados. Debe considerarse cuidadosamente la interpretación de los valores reportados y la falta de precisión para identificar la invasión local, ante la posibilidad de un falso positivo que sea sobre tratado teniendo en cuenta la morbilidad asociada a la resección hepática mayor que indica.

10.9 Colectomía simple en el tratamiento de cáncer vesicular T1b

10.9.1 Revisiones sistemáticas:

No se encontraron revisiones sistemáticas relacionadas con el tema.

10.9.2 Estudios primarios:

#	Estudio	Características	Variable de resultado	Efecto
21	Principe, 2006	Serie de casos con seguimiento a largo plazo y determinación retrospectiva de las variables en 118 pacientes con cáncer de vesícula que fueron tratados quirúrgicamente mediante colecistectomía simple. Sujeta a sesgos y estimación del azar.	Sobrevida para T1a: 1 año: 100%; 3 años: 100%; 5 años: 100%. Sobrevida para T1b 1 año: 50%; 3 años: 50%; 5 años: 50%.	La sobrevida al año, a los 3 años y a los 5 años es radicalmente inferior para el estado T1b comparativamente con el estado T1a. Pareciera que existe una menor sobrevida después de colecistectomía simple para los tumores T1b, lo cual indicaría la necesidad de una terapia quirúrgica más agresiva que la simple colecistectomía. Esta información debe ser confirmada por investigación de mayor calidad metodológica.
28	You, 2008	Serie de casos con determinación retrospectiva de las variables en 52 pacientes con cáncer de vesícula estadio T1 llevados a colecistectomía simple o cirugía radical. Sujeta a sesgos y estimación del azar.	Prevalencia de enfermedad linfonodal en el grupo T1a: 0%. Prevalencia de enfermedad linfonodal en el grupo T1b: 3,8%.	Existe probabilidad de enfermedad maligna linfonodal para el cáncer de vesícula T1b. La aparente mayor probabilidad de enfermedad linfonodal en tumores T1b indicaría la necesidad de una terapia quirúrgica más agresiva que la simple colecistectomía. Esta información debe ser confirmada por investigación de mayor calidad metodológica.
18	Otero, 2006	Serie de casos con determinación retrospectiva de las variables en 51 pacientes con cáncer de vesícula T1 que fueron tratados mediante colecistectomía simple. Sujeta a sesgos y estimación del azar.	Mortalidad a 6 años de los pacientes con tumores T1a: 0%. Mortalidad a 6 años de los tumores T1b: 34,6%.	La sobrevida a 6 años es radicalmente inferior para el estado T1b comparativamente con el estado T1a. Pareciera que existe una menor sobrevida después de colecistectomía simple para los tumores T1b, lo cual indicaría la necesidad de una terapia quirúrgica más agresiva que la simple colecistectomía. Esta información debe ser confirmada por investigación de mayor calidad metodológica.

10.10 Efecto de la laparoscopia en el tratamiento del cáncer vesicular avanzado

10.10.1 Revisiones sistemáticas:

No se encontraron revisiones sistemáticas relacionadas con el tema.

10.10.2 Estudios primarios:

#	Estudio	Características	Variable de resultado	Efecto
19	Ouchi, 2002	Cohorte con seguimiento a largo plazo que incluyó a 498 pacientes con cáncer de vesícula que fueron tratados quirúrgicamente y habían tenido una laparoscopia inicial. No hay estimadores de precisión.	Sobrevida a 5 años para T1a: 99%; T1b: 95%; T2: 70%; T3: 20%; T4: 0%. La supervivencia comparativa disminuyó en forma significativa cuando se rompió la vesícula en el intraoperatorio.	Dadas las aceptables características metodológicas del estudio y teniendo en cuenta la ausencia de estimadores de confiabilidad, puede decirse que la colecistectomía inicial no modifica negativamente la supervivencia de los pacientes con cáncer vesicular avanzado cuando han recibido el tratamiento oncológico completo. Esta afirmación ayuda a sustentar la creciente aplicación de la laparoscopia en la estadificación y el tratamiento del cáncer vesicular.

10.11 Drenaje biliar preoperatorio

10.11.1 Revisiones sistemáticas:

#	Estudio	Características	Nº y Tipos de estudios seleccionados	Calidad metodológica de estudios seleccionados	Variables de Resultado	Síntesis de Resultados
4	Mumtaz, 2007	Se analizaron ensayos clínicos en pacientes con carcinoma periampular o colangiocarcinoma, con estenosis pancreatobiliar confirmada o presuntamente neoplásica y susceptible a la corrección quirúrgica. Los métodos de diagnóstico utilizados para diagnosticar enfermedades malignas incluyeron la ecografía, la tomografía computada de abdomen y la CPRE en ambos grupos de pacientes. La distribución del diagnóstico en los dos grupos no difirió en forma significativa.	Se seleccionaron dos ensayos clínicos aleatorizados (Lygidakis 1987; Lai 1994).	Los dos estudios fueron ensayos aleatorizados. Sólo uno de ellos describió el método de ocultamiento de la asignación. En un estudio (Lai 1994) se calculó el tamaño de la muestra, sin embargo el estudio se interrumpió al evidenciarse que este tamaño era insuficiente. Existe gran potencial de sesgo en los estudios primarios incluidos.	Prequirúrgicas: Mortalidad. Complicaciones generales. Colangitis. Pancreatitis. Hemorragia. Hemoglobina, albúmina sérica y bilirrubinemia. Postquirúrgicas: Mortalidad. Complicaciones generales.	1 de 62 pacientes del grupo con stent murió versus ninguno del grupo sin stent (OR 3,14; IC 95%: 0,12 a 79,3). 14 de 62 pacientes presentaron complicaciones generales prequirúrgicas del grupo con stent versus ningún paciente del grupo sin stent (OR 43,75; IC 95%: 2,51 a 761,8). La colangitis se presentó en 10 de 62 pacientes del grupo con stent versus 0 de 63 pacientes del grupo sin stent (OR 27,90; IC 95%: 1,58 a 493,1). Ninguno de los pacientes

						<p>desarrolló pancreatitis. Se presentó hemorragia en 1 de los 62 pacientes del grupo con stent versus 0 de 63 pacientes del grupo sin stent (OR 3,14; IC 95%: 0,12 a 79,26).</p> <p>No existió ninguna diferencia en la hemoglobina y los niveles de albúmina sérica en los dos ensayos. Lai 1994 reportó 25 de 43 pacientes con mejoría de la hiperbilirrubinemia del grupo con stent versus 0 de 44 pacientes del grupo sin stent (OR 122,68; IC 95%: 7,09 a 2122,7).</p> <p>En cuanto a la mortalidad en el momento de seguimiento máximo 6 de 62 pacientes del grupo con stent versus 8 de 63 pacientes del grupo sin stent murió (OR 0,75; IC 95%: 0,25 a 2,24). La heterogeneidad entre los ensayos (I2) fue de 6,4%.</p> <p>Se observaron complicaciones postquirúrgicas en 19 de 62 pacientes del grupo con stent versus 32 de 63 pacientes del grupo sin stent (OR 0,45; IC 95%: 0,22 a 0,91).</p> <p>En cuanto al análisis de subgrupos, ninguno de los subgrupos agrupados según diagnóstico fue estadísticamente significativo</p>
--	--	--	--	--	--	---

10.11.2 Estudios primarios:

No se encontraron estudios primarios.

10.12 Quimioterapia en cáncer vesicular avanzado

10.12.1 Revisiones sistemáticas:

#	Estudio	Características	Nº y Tipos de estudios seleccionados	Calidad metodológica de estudios seleccionados	VARIABLES de Resultado	Síntesis de Resultados
1	Dingle, 2005	Revisión sistemática sobre el uso de gemcitabina en el tratamiento de pacientes con cáncer biliar y vesicular irresecable.	Incluyó 13 estudios fase II de un solo brazo.	No son estudios experimentales.	Tasa de respuesta completa. Semanas hasta la progresión del tumor. Sobrevida a un año. Toxicidad.	Tasa de respuesta completa: 36,7%. Semanas hasta progresión: 33,8. Sobrevida a 1 año: 43,3%. La quimioterapia con Gemcitabina parece una alternativa razonable como terapia de soporte en pacientes con cáncer biliar o vesicular avanzado fuera de alcance quirúrgico.
2	Eckel, 2007	Estudios en pacientes con cáncer vesicular o colangiocarcinoma considerado irresecable. Se incluyeron los estudios que informaran al menos el número de pacientes incluidos, tratados y evaluados, así como la tasa de respuesta. Se consignó la tasa de control tumoral, el tiempo hasta la progresión tumoral y la sobrevida global en los estudios que aportaron tal información.	104 trabajos que incluían la información de 112 brazos de estudio que reclutaron 2810 pacientes. Entre los estudios incluidos había 3 experimentos clínicos, dos estudios fase II y un estudio fase III.	El número promedio de pacientes por estudio fue de 25,1. El número promedio de pacientes con cáncer de vesícula fue de 6,7. Se hizo un análisis de subgrupos para el cáncer de vesícula y los las posibles diferencias fueron evaluadas con pruebas no paramétricas.	Tasa de respuesta global. Tasa de control tumoral. Tiempo de progresión del tumor. Sobrevida. Toxicidad.	Tasa de respuesta global: 22,6 (IC95% 21 – 24,2). Algunos trabajos arrojaron respuestas inferiores al límite inferior del intervalo de confianza (gemcitabine, irinotecan, plaquitaxel, doxetacel, fluoropirimidinas y medicamentos nuevos como erlotinib, lapatinib, exatecan, dolastatin, lanreotide). Algunos trabajos en donde la intervención combinaba gemcitabine con 5 fluorouracilo arrojaron tasas de respuesta superiores al límite superior del intervalo de confianza. Tasa de control tumoral en los trabajos reportados: 57,3% (IC95% 55,3 – 59,3). Tiempo medio hasta el progreso tumoral: 4,1 meses. Sobrevida global: 8,2 meses. Para los casos de cáncer vesicular la tasa global de respuesta fue

						34,4 %. Para los casos de colangiocarcinoma la tasa global de respuesta fue 20,2%.
--	--	--	--	--	--	---

10.12.2 Estudios primarios:

No se incluyeron estudios primarios.

10.13 Stent metálico versus plástico

10.13.1 Revisiones sistemáticas:

#	Estudio	Características	Nº y Tipos de estudios seleccionados	Calidad metodológica de estudios seleccionados	Variables de Resultado	Síntesis de Resultados
3	Moss, 2007	Revisión sistemática sobre el uso de gemcitabina en el tratamiento de pacientes con cáncer biliar y vesicular irresecable.	Se incluyeron 7 experimentos clínicos controlados que reclutaron en conjunto 724 pacientes.	No son estudios experimentales.	Éxito técnico. Éxito terapéutico. Riesgo de oclusión. Riesgo de obstrucción biliar secundaria. Mortalidad a 30 días. Morbilidad.	Riesgo de oclusión a 4 meses: 0,44 (IC 95% 0,3 – 0,63) Riesgo de obstrucción biliar recurrente: 0,5 (0,39 – 0,69) A cuatro meses de seguimiento, los stents metálicos tienen una significativa menor tasa de oclusión y obstrucción biliar secundaria que los stents plásticos. Debe considerarse como una alternativa costo efectiva.

10.13.2 Estudios primarios:

No se incluyeron estudios primarios.

11 SÍNTESIS DE EVIDENCIA

11.1 Utilidad del CA 125 en el diagnóstico preoperatorio del cáncer vesicular

Para determinar la utilidad del CA 125 en el diagnóstico preoperatorio de pacientes con cáncer de vesícula biliar se identificaron 2 estudios primarios de regular calidad metodológica. Ambos estudios adolecen de indicadores de precisión que otorguen confiabilidad a la información proporcionada. En el estudio de Chaube, los valores de sensibilidad son muy inferiores a los esperados para una patología en donde el costo relativo de un falso negativo puede llegar a ser inadmisibles.

Con base en la evidencia encontrada, no es justificable analizar la aplicabilidad de los resultados en nuestro medio.

Nivel de evidencia 3B.

Es necesaria mayor investigación sobre el tema, que permita definir con certeza la verdadera magnitud del efecto que puede llegar a tener la determinación del CA 125 como identificador de cáncer vesicular, sobre todo en etapas subclínicas de la enfermedad que no han sido evaluadas en ninguno de los estudios revisados.

11.2 Utilidad del CA 19-9 en el diagnóstico preoperatorio del cáncer vesicular

Para determinar la utilidad del CA 19-9 en el diagnóstico preoperatorio de pacientes con cáncer de vesícula biliar se identificaron 3 estudios primarios de regular calidad metodológica. Sin excepción, todos los estudios adolecen de indicadores de precisión que otorguen confiabilidad a la información proporcionada, además de valores inadmisibles de sensibilidad para el cáncer de vesícula en donde debe ponderarse cuidadosamente el costo relativo de un falso negativo.

Con base en la evidencia encontrada, no es justificable analizar la aplicabilidad de los resultados en nuestro medio.

Nivel de evidencia 3B.

Es necesaria mayor investigación sobre el tema, que permita definir con certeza la verdadera magnitud del efecto que puede llegar a tener la determinación del CA 19-9 como identificador de cáncer vesicular, sobre todo en etapas subclínicas de la enfermedad, casos que no han sido incluidos en ninguno de los estudios revisados.

11.3 Capacidad de la ecotomografía en el diagnóstico y la etapificación del cáncer vesicular

Se identificaron 2 estudios primarios de regular calidad metodológica. Sin excepción, todos los estudios adolecen de indicadores de precisión que otorguen confiabilidad a la información proporcionada. En el caso de la ecotomografía convencional, los valores de sensibilidad reportados son inadmisibles como para justificar el uso del método en el diagnóstico de cáncer de vesícula, patología en donde debe ponderarse cuidadosamente el costo relativo de un falso negativo.

Nivel de evidencia 3B.

Es suficiente la información para justificar que la ecotomografía simple es un estudio alejado del ideal para el diagnóstico preoperatorio de cáncer vesicular, sin embargo

nuevas tecnologías asociadas como el doppler color y la resolución de los equipos actualmente disponibles hace necesaria mayor investigación sobre el tema.

11.4 Capacidad de la tomografía en el diagnóstico y la etapificación del cáncer vesicular

Se identificaron 4 estudios primarios de regular calidad metodológica. Sin excepción, todos los estudios adolecen de indicadores de precisión que otorguen confiabilidad a la información proporcionada.

Para el diagnóstico de cáncer vesicular en pacientes previamente identificados con lesiones polipósicas de la vesícula biliar parece razonable la realización de una tomografía helicoidal, teniendo en cuenta las características operativas reportadas, aunque las limitaciones metodológicas del estudio de Furukawa y la relevancia de un posible falso negativo no soportan la conducta de no operar a un paciente con pólipo vesicular. Esta decisión deberá tomarse con base en la valoración experta de otros factores de riesgo.

En relación con la estadificación, parece razonable la realización de una tomografía, idealmente con reconstrucción multiplanar para la caracterización preoperatoria del T, teniendo en cuenta además que la presencia de signos de invasión es altamente concordante con la realidad y permite la planificación individual del tratamiento quirúrgico o la conminación del mismo.

Nivel de evidencia 3B.

Es necesaria mayor investigación sobre el tema, que permita definir con certeza mayores alcances de la tomografía en el diagnóstico y la estadificación del cáncer de vesícula.

11.5 Capacidad de la resonancia magnética nuclear en el diagnóstico y la etapificación del cáncer de vesícula biliar

Se identificaron 3 estudios primarios de regular calidad metodológica. Sin excepción, todos los estudios adolecen de indicadores de precisión que otorguen confiabilidad a la información proporcionada.

En relación con la estadificación, parece razonable la realización de una resonancia magnética nuclear, idealmente con colangiorresonancia y angiografía por resonancia para la caracterización preoperatoria del T, el N y la determinación de invasión vascular y biliar. Es importante resaltar que la presencia de signos de invasión es altamente concordante con la realidad y permiten la planificación individual del tratamiento quirúrgico o la conminación del mismo. Por otra parte, la determinación del estado linfonodal es la característica de peor desempeño de esta herramienta.

Nivel de evidencia 3B.

Es necesaria mayor investigación sobre el tema, que permita definir con certeza mayores alcances de la resonancia magnética nuclear en el diagnóstico y la estadificación del cáncer de vesícula.

11.6 Capacidad de la tomografía por emisión de positrones en el diagnóstico, la etapificación y el seguimiento del cáncer de vesícula biliar:

Se identificaron 4 estudios primarios de regular calidad metodológica. Sin excepción, todos los estudios adolecen de indicadores de precisión que otorguen confiabilidad a la información proporcionada.

En relación con el diagnóstico de cáncer vesicular, la tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodeoxiglucosa parece una alternativa razonable con similares características operativas a la proporcionada por métodos más convencionales como la tomografía axial computada y la resonancia nuclear magnética. Como prueba diagnóstica de estadificación, parece tener la mejor capacidad de identificar metástasis a distancia y por sus condiciones técnicas inherentes es muy limitada para la valoración de la invasión local y la determinación del estado linfonodal. Es importante resaltar la existencia de falsos positivos que indicarían la sobre estimación del tratamiento o la conminación del mismo si se llegara a planificar la terapia con base exclusivamente en este método diagnóstico. Asimismo podría ser útil en el seguimiento de los pacientes con cáncer de vesícula pero se requieren estudios posteriores.

Nivel de evidencia 3B.

Es necesaria mayor investigación sobre el tema, que permita definir con certeza mayores alcances de la tomografía por emisión de positrones en el diagnóstico, la estadificación y el seguimiento del cáncer de vesícula.

11.7 Utilidad de la laparoscopia en la etapificación intraoperatoria del cáncer de vesícula biliar

Se identificó un solo estudio primario de regular calidad metodológica sin indicadores de precisión que otorguen confiabilidad a la información proporcionada y sin una adecuada representatividad del espectro clínico del cáncer vesicular.

La laparoscopia de estadificación parece una alternativa razonable en la identificación de pacientes con enfermedad diseminada (carcinomatosis y metástasis hepáticas) secundaria a cáncer vesicular que no habían sido identificados mediante métodos de diagnóstico no invasivos, evitando así la realización de tratamientos quirúrgicos fútiles. Las características operativas reportadas indican un comportamiento muy limitado para la valoración de la invasión local y la determinación del estado linfonodal.

Nivel de evidencia 3B.

Es necesaria mayor investigación sobre el tema, que permita definir con certeza mayores alcances de laparoscopia en la estadificación preoperatoria del cáncer de vesícula.

11.8 Capacidad diagnóstica de la biopsia rápida intraoperatoria en el diagnóstico y la etapificación del cáncer de la vesícula biliar

Se identificaron 5 estudios primarios de regular calidad metodológica. Sin excepción, todos los estudios adolecen de indicadores de precisión que otorguen confiabilidad a la información proporcionada. El estudio de Kwon y el de Yamaguchi no logran reproducir una población de estudio suficientemente representativa del espectro clínico del cáncer

vesicular. El estudio de Aoki sí incluye pacientes representativos del riesgo de padecer cáncer vesicular, aunque el número de enfermos es limitado.

La biopsia rápida es una herramienta útil en la identificación intraoperatoria de cáncer vesicular, pero su limitado alcance en la precisión de la invasión del T hace que estos resultados deban interpretarse con cuidado ante la posible sobre indicación de resecciones mayores que agregan morbilidad y no beneficio en casos avanzados de la enfermedad (falsos positivos).

Nivel de evidencia 3B.

11.9 Colectomía simple en el tratamiento de cáncer vesicular T1b

En ausencia de revisiones sistemáticas, experimentos clínicos, estudios de cohorte y casos y controles, se identificaron 3 estudios primarios correspondientes a series de casos con seguimiento de sobrevida a largo plazo que parecen indicar una menor probabilidad de sobrevida a 5 años después de colectomía simple para los tumores que invaden hasta la capa muscular de la vesícula (T1b) que los que se limitan a la submucosa (T1a). Aunque esta información tiene impacto como generador de hipótesis no confirmada dada las falencias metodológicas de los estudios encontrados, vale la pena considerar, según el juicio clínico del tratante, la realización de cirugía resectiva oncológica extendida en casos particulares de tumores T1b.

Nivel de evidencia 4.

Es necesaria mayor investigación sobre el tema, que permita definir con certeza la necesidad de cirugía resectiva radical en pacientes con cáncer de vesícula T1b.

11.10 Colectomía laparoscópica inicial en el pronóstico de pacientes tratados con cirugía oncológica por cáncer avanzado de vesícula biliar

Se encontró un único estudio primario de cohorte nacional con algunas limitaciones metodológicas que no permitieron la publicación de estimadores de confiabilidad, que indica que la colectomía inicial no modifica negativamente la sobrevida de los pacientes con cáncer vesicular avanzado cuando han recibido el tratamiento oncológico completo. Esta afirmación ayuda a sustentar la creciente aplicación de la laparoscopia en la estadificación y el tratamiento del cáncer vesicular.

Nivel de evidencia 2B.

11.11 Drenaje preoperatorio

Se encontró un metaanálisis de buena calidad en el cual se incluyeron dos experimentos clínicos con gran potencial de sesgo. Con base en los resultados de esta revisión sistemática, el drenaje preoperatorio no puede apoyarse o refutarse. Hasta la aparición de nueva evidencia, debe evitarse la utilización de drenajes biliares preoperatorios en pacientes con obstrucción biliar maligna.

Nivel de evidencia 1A.

Deben realizarse ensayos aleatorios bien diseñados y adecuadamente informados según las guías CONSORT.

11.12 Quimioterapia en el tratamiento del cáncer avanzado irreseccable

Se encontró una revisión sistemática de estudios observacionales (cohorte) en la cual se informan beneficios con magnitud marginal. Con base en los resultados de esta revisión, la quimioterapia no puede apoyarse o refutarse y debe ser utilizada según el juicio clínico y la expectativa particular de cada paciente. En otra revisión (Eckel, 2007), según la evidencia reportada (basada predominantemente en estudios fase II) el tratamiento con gemcitabina combinada con un derivado del platino es por ahora la combinación ideal en el tratamiento de la enfermedad maligna biliar y vesicular. La magnitud del efecto es marginal, razón por la cual deben hacerse consideraciones individuales antes de considerar el uso clínico rutinario de esta terapia.

Evidencia 1B (porque hay mucha heterogeneidad).

Se requieren ensayos aleatorios bien diseñados para verificar la utilidad de esta terapia.

11.13 Stent plástico versus metálico

Se encontró una revisión sistemática de buena calidad que mostró un claro beneficio del stent metálico sobre el plástico en cuanto a la menor tasa de obstrucción a 4 meses y síndrome biliar obstructivo clínico asociado.

Con esta información, se sugiere que el stent metálico es una alternativa costo efectiva en el tratamiento paliativo de los pacientes en quienes se espera una sobrevida igual o mayor de 4 meses.

Evidencia 1A.

12 CONCLUSIONES

- No existe a la fecha ningún marcador tumoral que permita en forma confiable identificar los pacientes con cáncer vesicular en etapa subclínica e indicar la necesidad de colecistectomía.
- La ecotomografía, la tomografía axial computada, la resonancia nuclear magnética y la tomografía por emisión de positrones son métodos complementarios en el diagnóstico y la estadificación preoperatoria del cáncer vesicular.
- En la estadificación preoperatoria del cáncer vesicular, todas las pruebas imagenológicas evaluadas tienen limitado valor en la determinación del estado nodal.
- Probablemente la mejor prueba diagnóstica para determinar la invasión de estructuras vecinas sea la resonancia magnética combinada con colangiografía por resonancia y angiografía por resonancia.
- Probablemente la mejor prueba diagnóstica para determinar preoperatoriamente la presencia de metástasis a distancia sea la tomografía por emisión de positrones.
- La laparoscopia tiene un buen desempeño en la identificación intraoperatoria de enfermedad metastásica y hepática, pero su rendimiento es pobre para establecer el compromiso linfonodal.
- La biopsia rápida es una prueba diagnóstica sin las suficientes características operativas de especificidad como para ser utilizada de rutina en la orientación del tratamiento quirúrgico.
- La colecistectomía simple parece ser un tratamiento insuficiente en el cáncer vesicular incidental que penetra la capa muscular (PT1b).
- La colecistectomía laparoscópica previa parece no empeorar el pronóstico de los pacientes con cáncer vesicular avanzado que son llevados a cirugía radical.
- No está justificado, por ahora, el uso de drenaje biliar preoperatorio en el cáncer vesicular asociado a síndrome biliar obstructivo.
- El tratamiento con gemcitabina combinada con un derivado del platino es, por ahora, la combinación medicamentosa en el tratamiento de la enfermedad maligna biliar y vesicular que logra mejores resultados en cuanto a supervivencia y tasa de respuesta. Su utilización se debe individualizar teniendo en cuenta que la magnitud de los efectos es marginal.

- En el tratamiento paliativo del cáncer de vesícula o vías biliares, los stents metálicos tienen un claro beneficio en cuanto a menor tasa de oclusión y obstrucción biliar secundaria a 4 meses de seguimiento.
- No hay métodos validados para el seguimiento de los pacientes con cáncer de vesícula, aunque podría considerarse la tomografía por emisión de positrones una herramienta útil, pero deben hacerse más estudios.

13 ANEXOS

13.1 Revisiones Sistemáticas Seleccionadas

#	Referencia
1	Dingle BH, Rumble RB, Brouwers MC; Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care's Gastrointestinal Cancer Disease Site Group The role of gemcitabine in the treatment of cholangiocarcinoma and gallbladder cancer: a systematic review. <i>Can J Gastroenterol.</i> 2005 Dec;19(12):711-6.
2	Eckel F and Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. <i>Br J Cancer.</i> 2007 Mar 26; 96(6):896-902. (Medline / Web of Science/EBSCO)
3	Moss AC, Morris E, Leyden J, MacMathuna P. Do the benefits of metal stents justify the costs? A systematic review and meta-analysis of trials comparing endoscopic stents for malignant biliary obstruction. <i>Eur J Gastroenterol Hepatol.</i> 2007 Dec;19(12):1041-2.
4	Mumtaz K, Hamid S, Jafri W. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography with or without stenting in patients with pancreaticobiliary malignancy, prior to surgery. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2007 Jul 18;(3):CD006001.

13.2 Revisiones Excluidas

#	Referencia	Causal de exclusión
	Kiba T, Nishimura T, Matsumoto S, Hatano E, Mori A et al. Single-agent gemcitabine for biliary tract cancers. Study outcomes and systematic review of the literature. <i>Oncology.</i> 2006; 70(5):358-65. (EBSCO)	No es una revisión sistemática.
	Furuse J, Takada T, Miyazaki M, , Miyakawa S, Tsukada K, Nagino M, Kondo S, Saito H, Tsuyuguchi T, Hirata K, Kimura F, Yoshitomi H, Nozawa S, Yoshida M, Wada K, Amano H, Miura F. Guidelines for chemotherapy of biliary tract and ampullary carcinomas. <i>J Hepatobiliary Pancreat Surg.</i> 2008; 15(1):55-62. Epub 2008 Feb 16. (Medline/SpringerLink)	No corresponde a una revisión sistemática.
	Larsson SC, Wolk A <i>Br J Cancer.</i> 2007 May 7;96(9):1457-61. Epub 2007 Mar 20. Obesity and the risk of gallbladder cancer: a meta-analysis. Division of Nutritional Epidemiology, The National Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Box 210, SE-17177 Stockholm, Sweden. susanna.larsson@ki.se	No corresponde a los objetivos de esta revisión.

	Pandey M, Krishnan Nair C. Chemotherapy for gallbladder cancer (Protocol for a Cochrane Review). In: <i>The Cochrane Library</i> , Issue 4, 2007. Oxford: Update Software.	No corresponde a una revisión sistemática.
	Fong Y, Wagman L, Gonen M, Crawford J, Reed W, Swanson R, Pan C, Ritchey J, Stewart A, Choti M. Evidence-based gallbladder cancer staging: changing cancer staging by analysis of data from the National Cancer Database.. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY 10021, USA. FongY@mskcc.org; Ann Surg. 2006 Jun;243(6):767-71; discussion 771-4.	No corresponde a una revisión sistemática.

13.3 Estudios Primarios Seleccionados

#	Referencia
1	Akyürek N, Irkörücü O, Salman B, Erdem O, Sare M, Tatlıcioğlu E. Unexpected gallbladder cancer during laparoscopic cholecystectomy. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2004;11(5):357-61.
2	Aoki T, Tsuchida A, Kasuya K, Inoue K, Saito H, Koyanagi Y. Is frozen section effective for diagnosis of unsuspected gallbladder cancer during laparoscopic cholecystectomy? Surg Endosc. 2002 Jan;16(1):197-200. Epub 2001 Oct 19.
3	Azuma T, Yoshikawa T, Araidá T, Takasaki K. Intraoperative evaluation of the depth of invasion of gallbladder cancer. Am J Surg. 1999 Nov;178(5):381-4.
4	Chaube A, Tewari M, Singh U, Shukla HS. CA 125: a potential tumor marker for gallbladder cancer. J Surg Oncol. 2006 Jun 15;93(8):665-9.
5	Corvera CU, Blumgart LH, Akhurst T, DeMatteo RP, D'Angelica M, Fong Y, Jarnagin WR. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography influences management decisions in patients with biliary cancer. J Am Coll Surg. 2008 Jan;206(1):57-65. Epub 2007 Oct 1
6	de Aretxabala X, Riedeman JP, Roa I, Wenzel C, Inostroza J, Burgos L, Carlos Araya J, Siegel S, Millaqueo L, Espinoza R. [CAA 19-9 and carcinoembryonic antigen in gallbladder cancer]. Rev Med Chil. 1996 Jan;124(1):11-20.
7	Furukawa H, Kosuge T, Shimada K, Yamamoto J, Kanai Y, Mukai K, Iwata R, Ushio K. Small polypoid lesions of the gallbladder: differential diagnosis and surgical indications by helical computed tomography. Arch Surg. 1998 Jul;133(7):735-9.
8	Goere D, Waghlikar GD, Pessaux P, Carrère N, Sibert A, Vilgrain V, Sauvanet A, Belghiti J. Utility of staging laparoscopy in subsets of biliary cancers : laparoscopy is a powerful diagnostic tool in patients with intrahepatic and gallbladder carcinoma. Surg Endosc. 2006 May;20(5):721-5. Epub 2006 Feb 27.

9	Hederström E, Forsberg L. Ultrasonography in carcinoma of the gallbladder. Diagnostic difficulties and pitfalls. <i>Acta Radiol.</i> 1987 Nov-Dec;28(6):715-8.
10	Kalra N, Suri S, Gupta R, Natarajan SK, Khandelwal N, Wig JD, Joshi K. MDCT in the staging of gallbladder carcinoma. <i>AJR Am J Roentgenol.</i> 2006 Mar;186(3):758-62.
11	Kaza RK, Gulati M, Wig JD, Chawla YK. Evaluation of gall bladder carcinoma with dynamic magnetic resonance imaging and magnetic resonance cholangiopancreatography. <i>Australas Radiol.</i> 2006 Jun;50(3):212-7.
12	Kim JH, Kim TK, Eun HW, Kim BS, Lee MG, Kim PN, Ha HK. Preoperative evaluation of gallbladder carcinoma: efficacy of combined use of MR imaging, MR cholangiography, and contrast-enhanced dual-phase three-dimensional MR angiography. <i>J Magn Reson Imaging.</i> 2002 Dec;16(6):676-84.
13	Kim SJ, Lee JM, Lee JY, Choi JY, Kim SH, Han JK, Choi BI. Accuracy of preoperative T-staging of gallbladder carcinoma using MDCT. <i>AJR Am J Roentgenol.</i> 2008 Jan;190(1):74-80.
14	Komatsuda T, Ishida H, Konno K, Hamashima Y, Naganuma H, Sato M, Watanabe S. Gallbladder carcinoma: color Doppler sonography. <i>Abdom Imaging.</i> 2000 Mar-Apr;25(2):194-7.
15	Kwon AH, Imamura A, Kitade H, Kamiyama Y. Unsuspected gallbladder cancer diagnosed during or after laparoscopic cholecystectomy. <i>J Surg Oncol.</i> 2008 Mar 1;97(3):241-5.
16	Nishiyama Y, Yamamoto Y, Fukunaga K, Kimura N, Miki A, Sasakawa Y, Wakabayashi H, Satoh K, Ohkawa M. Dual-time-point 18F-FDG PET for the evaluation of gallbladder carcinoma. <i>J Nucl Med.</i> 2006 Apr;47(4):633-8.
17	Oe A, Kawabe J, Torii K, Kawamura E, Higashiyama S, Kotani J, Hayashi T, Kurooka H, Tsumoto C, Kubo S, Shiomi S. Distinguishing benign from malignant gallbladder wall thickening using FDG-PET. <i>Ann Nucl Med.</i> 2006 Dec;20(10):699-703.
18	Otero JC, Proske A, Vallilengua C, Luján M, Poletto L, Pezzotto SM, Fein L, Otero JR, Celoria G; Gallbladder cancer: surgical results after cholecystectomy in 25 patients with lamina propria invasion and 26 patients with muscular layer invasion, <i>J Hepatobiliary Pancreat Surg.</i> 2006;13(6):562-6. Epub 2006 Nov 30.
19	Ouchi K, Mikuni J, Kakugawa Y; Organizing Committee, The 30th Annual Congress of the Japanese Society of Biliary Surgery. Laparoscopic cholecystectomy for gallbladder carcinoma: results of a Japanese survey of 498 patients. <i>J Hepatobiliary Pancreat Surg.</i> 2002;9(2):256-60.
20	Petrowsky H, Wildbrett P, Husarik DB, Hany TF, Tam S, Jochum W, Clavien PA. Impact of integrated positron emission tomography and computed tomography on staging and management of gallbladder cancer and cholangiocarcinoma. <i>J Hepatol.</i> 2006 Jul;45(1):43-50. Epub 2006 Apr 19.
21	Principe A, Del Gaudio M, Ercolani G, Golfieri R, Cucchetti A, Pinna AD. Radical surgery for gallbladder carcinoma: possibilities of survival.

	Hepatogastroenterology. 2006 Sep-Oct;53(71):660-4.
22	Ritts RE Jr, Nagorney DM, Jacobsen DJ, Talbot RW, Zurawski VR Jr. Comparison of preoperative serum CA19-9 levels with results of diagnostic imaging modalities in patients undergoing laparotomy for suspected pancreatic or gallbladder disease. Pancreas. 1994 Nov;9(6):707-16.
23	Rodriguez Otero JC, Proske A, Vallilengua C, Luján M, Poletto L, Pezzotto SM, Fein L, Otero JR, Celoria G. Gallbladder cancer: surgical results after cholecystectomy in 25 patients with lamina propria invasion and 26 patients with muscular layer invasion. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2006;13(6):562-6. Epub 2006 Nov 30.
24	Shukla VK, Gurubachan , Sharma D, Dixit VK, Usha .Diagnostic value of serum CA242, CA 19-9, CA 15-3 and CA 125 in patients with carcinoma of the gallbladder. Trop Gastroenterol. 2006 Oct-Dec;27(4):160-5.
25	Weber SM, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, Jarnagin WR. Staging laparoscopy in patients with extrahepatic biliary carcinoma. Analysis of 100 patients. Ann Surg. 2002 Mar;235(3):392-9.
26	Yamaguchi K, Chijiiwa K, Saiki S, Shimizu S, Tsuneyoshi M, Tanaka M. Reliability of frozen section diagnosis of gallbladder tumor for detecting carcinoma and depth of its invasion. J Surg Oncol. 1997 Jun;65(2):132-6.
27	Yoshimitsu K, Honda H, Shinozaki K, Aibe H, Kuroiwa T, Irie H, Chijiiwa K, Asayama Y, Masuda K. Helical CT of the local spread of carcinoma of the gallbladder: evaluation according to the TNM system in patients who underwent surgical resection. AJR Am J Roentgenol. 2002 Aug;179(2):423-8.
28	Do yoy Dong, Lee HG, Paik KY, Heo JS, Choi SH, Choi DW. What is an adequate extent of resection for T1 gallbladder cancers? Ann Surg. 2008 May;247(5):835-8.
29	Zhong L, Li L, Yao QY. Preoperative evaluation of pancreaticobiliary tumor using MR multi-imaging techniques. World J Gastroenterol. 2005 Jun 28;11(24):3756-61.

13.4 Estudios Primarios Excluidos

#	Referencia	Causal de exclusión
1	<u>Hirooka Y, Naitoh Y, Goto H, Furukawa T, Ito A, Hayakawa T.</u> Differential diagnosis of gall-bladder masses using colour Doppler ultrasonography. <u>J Gastroenterol Hepatol.</u> 1996 Sep;11(9):840-6.	Imposible extraer datos primarios.
2	<u>Inoue T, Kitano M, Kudo M, Sakamoto H, Kawasaki T, Yasuda C, Maekawa K.</u> Diagnosis of gallbladder diseases by contrast-enhanced phase-inversion harmonic ultrasonography. <u>Ultrasound Med Biol.</u> 2007 Mar;33(3):353-61.	No incluye pacientes con cáncer vesicular.
3	<u>Julka PK, Puri T, Rath GK.</u> A phase II study of gemcitabine and carboplatin combination chemotherapy in gallbladder carcinoma. <u>Hepatobiliary Pancreat Dis Int.</u> 2006 Feb;5(1):110-4.	Incluido en una revisión sistemática.
4	<u>Roa I, Araya JC, Shiraisch T, Yatani R, Wistuba I, Villaseca M, de Aretxabala X.</u> [Gallbladder cancer: immunohistochemical expression of CA-19-9, epithelial membrane antigen, dupan-2 and carcinoembryonic antigen] <u>Rev Med Chil.</u> 1992 Nov;120(11):1218-26.	No informa características operativas.
5	<u>Shih SP, Schulick RD, Cameron JL, Lillemoe KD, Pitt HA, Choti MA, Campbell KA, Yeo CJ, Talamini MA.</u> Gallbladder cancer: the role of laparoscopy and radical resection. <u>Ann Surg.</u> 2007 Jun;245(6):893-901.	No responde la pregunta contestable planteada.