



Universitat Autònoma
de Barcelona

**RADIOTERAPIA ADYUVANTE EN EL CÁNCER
DE VÍAS BILIARES INTERVENIDO DE MANERA
RADICAL:**

**EXPERIENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO
DE GINEBRA (SUIZA) Y REVISIÓN
SISTEMÁTICA CON META-ANÁLISIS DE
ESTUDIOS OBSERVACIONALES**

Tesis Doctoral
Universitat Autònoma de Barcelona, 2009

Marta Bonet Beltrán

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
FACULTAT DE MEDICINA

DEPARTAMENT DE MEDICINA
PROGRAMA DE DOCTORAT EN MEDICINA INTERNA

RADIOTERAPIA ADYUVANTE EN EL CÁNCER DE VÍAS
BILIARES INTERVENIDO DE MANERA RADICAL:

EXPERIENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE
GINEBRA (SUIZA) Y REVISIÓN SISTEMÁTICA CON META-
ANÁLISIS DE ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Septiembre de 2009

Memoria presentada por Marta Bonet Beltrán para la obtención del título de Doctora en Medicina por la Universidad Autónoma de Barcelona y realizada bajo la codirección de los Doctores Abdelkarim S Allal e Ignasi Carrió Gasset.

Los Doctores:

Abdelkarim S Allal, Profesor Asociado del Departamento de Radiología e Informática Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Ginebra, Jefe del Servicio de Oncología Radioterápica del HFR de Fribourg (Suiza) y Facultativo Consultor del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario de Ginebra (Suiza),

e

Ignasi Carrió Gasset, Catedrático de Radiología y Medicina Física de la Universidad Autónoma de Barcelona y Jefe del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona,

CERTIFICAN,

Que la Tesis Doctoral presentada por Marta Bonet Beltrán, bajo el título “Radioterapia adyuvante en el cáncer de vías biliares intervenido de manera radical: Experiencia del Hospital Universitario de Ginebra (Suiza) y revisión sistemática con meta-análisis de estudios observacionales” ha sido realizada bajo su dirección.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado.

(...)

I més d'un cop ens hem reconegut
en alguna antiquíssima soca,
com la reproducció estafeta
d'una pintura antiga,
i hem restat indecisos
com aquell que desconeix la ciutat que visita.
Però la nostra missió és parlar.
Donar llum de paraula
a les coses inconcretes.
Eleva-les a la llum amb els braços de l'expressió viva
perquè triomfem en elles.
Tot això, és clar, sense viure massa prop de les
coses.
Ningú no podrà negar que la tasca és feixuga.

Miquel Martí i Pol,
L'arrel i l'escorça, 1975

Agradecimientos,

Remito mi más sincero agradecimiento a todas a aquellas personas que han contribuído, de una manera directa o indirecta, a que este trabajo pudiera llevarse a término.

Dirijo un agradecimiento especial a mis directores, los Doctores Abdelkarim Allal e Ignasi Carrió por sus provechosos consejos, por haberme transmitido su perseverancia y por haber confiado tanto en el proyecto como en mí.

A los pacientes, tanto a los que ya no están con nosotros como a los que habiendo superado la enfermedad, han contribuido con su participación en nuestro estudio a mejorar el abordaje terapéutico de estos tumores. A sus Cirujanos, a sus Oncólogos Médicos, y a todo el personal paramédico que tan cuidadosamente les atendió. A sus *Médecin traitants*, familiares y al personal del Registro de Tumores de Ginebra.

Al Prof. Dr. Raymond Miralbell, por ofrecerme la oportunidad de colaborar con el equipo de Radio-Oncología del Hospital Universitario de Ginebra. A Carole por su inestimable ayuda en los comienzos, y a las doctoras Christine Rossier y Yodit Seium por su acogida y apoyo incondicional.

Al Dr. Josep Balart por haberme recomendado, por haberme transmitido su disciplina, y por haber valorado como experto el vacío de conocimiento que finalmente ha motivado esta tesis.

Al Dr. Ignasi Gich por su contribución en el análisis estadístico, y a los doctores Joaquín Primo y Jayne F Tierney por sus consejos en la elaboración del meta-análisis.

Al Servicio de Biblioteca y Documentación de la Universitat de Lleida (UdL), en las sedes de Ciències de la Salut i del HU Arnau de Vilanova, por sus consejos y colaboración en la búsqueda bibliográfica avanzada.

A los compañeros del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Arnau de Vilanova de Lleida. En especial a los doctores José Antonio Carceller, Moisés Mira

y Elena García, quienes como jovencísimos especialistas fueron mis primeros Profesores de Oncología Radioterápica en la Facultad de la por aquel entonces recién designada UdL. Por aquellos primeros pasos. A los doctores Esteve Sarroca, Ramon Aldabó y Josep Ricard Recasens, por haberme demostrado su gran compañerismo.

Al Dr. Joan Borràs, Dr. Josep Gumà y Dra. Ana Lafuerza del Hospital Universitari Sant Joan de Reus en representación de su magnífico equipo multidisciplinar, por haberme alentado a no perder la oportunidad de ampliar mi formación en el Hospital de Ginebra. A la Dra. Meritxell Arenas, a Katrin Müller y a Víctor Hernandez, por su fortaleza y extraordinaria generosidad, así como a la Dra. Encarna Mur, con quien tengo la fortuna de compartir este nuevo tramo en el camino.

Al Servicio que me formó, el equipo de Oncología Radioterápica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, por sentar los cimientos de mi vida profesional. Por enseñarme a dirigir con humanidad, sentido común y rigor científico a nuestros pacientes. Con todo ello he enfocado con ilusión y profesionalidad cada una de mis etapas posteriores, y agradezco especialmente al Dr. Jordi Craven sus excelentes consejos y el compartir una de mis grandes aficiones. A la Dra. Fina Fuentes, por guiarme en los primeros pasos de la investigación clínica y por haber sido una excelente directora del trabajo que culminó en mi Suficiencia Investigadora. Al Dr. Josep Isern como tutor de residentes. A la Dra. Gemma Sancho y Dra. Nuria Farré por los buenos momentos y por haberme enseñado a admirar con su trabajo a nuestra especialidad. A los doctores Gerard Gomez de Segura y Manel Vega por haber sido para mí la voz de la experiencia. Al equipo de radiofísica del Hospital Sant Pau, y a sus físicos Teresa Eudaldo, Núria Jornet y Pablo Carrasco con Montserrat Ribas al frente.

Al Dr. Josep María Solé, director de Oncología Radioterápica del Institut Oncològic del Vallés, por pensar en mí para formar parte de un proyecto tan entusiasta.

A mis padres y hermanas, por estar siempre a mi lado y por enseñarme a desenvolverme en la vida con honradez y respeto.

A todos mis amigos y amigas, muy especialmente a Rosa.

Y finalmente a Xavi por su apoyo, enorme paciencia y comprensión.

Financiación y conflicto de intereses:

El presente trabajo, autorizado en una de sus partes como protocolo con número de estudio CER: 05-076R (05-222R) por el Hospital Universitario de Ginebra (Suiza), ha sido realizado sin ningún tipo de financiación externa. Ni la doctoranda ni los directores han sido esponsorizados en la realización de ninguna de las partes del presente trabajo, así como tampoco han pertenecido o mantenido relación directa ni indirecta con ninguna de las compañías relacionadas con el tipo de tratamientos estudiados.

INDICE

	Pág
LISTADO DE ABREVIATURAS	12
ABSTRACTS	15
Abstract parte 1	16
Abstract parte 2	19
INTRODUCCIÓN	22
El cáncer de vías biliares	23
Anatomía de las vías biliares	23
Patología	27
Epidemiología	29
Etiología y factores de riesgo	31
Diagnóstico	32
Historia natural, clasificación y estadiaje	33
Tratamiento	38
Práctica clínica basada en la evidencia	42
Justificación del trabajo	45
OBJETIVOS	48
PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS	50
Experiencia del Hospital Universitario de Ginebra	51
Revisión sistemática	57
Criterios para la selección de los estudios	58
Tipos de estudios	58
Tipos de participantes	59
Tipos de intervención	59
Tipos de medidas de resultados	59

Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios y criterios de selección	61
Selección de los estudios	63
Calidad metodológica	65
Análisis estadístico	66
RESULTADOS	68
Resultados de la serie de pacientes del Hospital Universitario de Ginebra	69
Resultados de la revisión sistemática	74
Estudios de radioterapia adyuvante	76
Estudios de cirugía exclusiva seguida de observación	91
Estudios observacionales de cohortes y meta-análisis de supervivencia	100
DISCUSIÓN	111
Sobre los resultados de la serie de pacientes y los resultados de la revisión sistemática	112
Sobre el Meta-análisis de supervivencia de estudios observacionales	118
Sobre otras alternativas terapéuticas	122
CONCLUSIONES	125
ANEXOS	128
1. Carta de autorización dirigida a los pacientes y declaración escrita del consentimiento del paciente	129
2. Lista de comprobación de la calidad metodológica de Downs y Black	131
3. Pasos para la extracción de datos de las curvas de supervivencia	134
4. Tablas de segundas publicaciones detectadas entre los artículos seleccionados	136
5. Niveles de evidencia de Oxford	138
BIBLIOGRAFIA	142

Listado de abreviaturas:

- 5-FU: 5-fluoracilo
- AJCC: American Joint Committee on cancer
- Amp: cáncer de la ampolla de váter
- BC: Bismuth-Corlette
- BQ: braquiterapia
- CEBM: Centre for Evidence-Based Medicine
- Col: colangiocarcinoma
- CTC: common toxicity criteria (NCI-CTCAE, national cancer institute)
- CTV: *clinical target volume*
- DE: desviación estándar
- EGFR: epidermal Grow factor
- Dx: distal
- fx: fracción
- GTV: *gross tumor volume*
- HGH: factor de crecimiento de hepatocitos
- HR: hazard ratio
- HTA: Health Technology assessment
- HUG: Hopitaux Universitaires de Genève
- IARC: International Agency for Research in Cancer
- IC: intervalo de confianza
- ICD: International Classification of Diseases
- IORT: radioterapia intraoperatoria
- ISCIII: Insituto de Salud Carlos III
- JSBS: Sociedad Japonesa de Cirugía biliar

- lnHR: logaritmo neperiano de la hazard ratio
- Loc: localización
- M1: metástasis a distancia.
- MBE: medicina basada en la evidencia
- MOOSE group: Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology
- MS: mediana de seguimiento en meses
- N: ganglios (N0: ausencia de ganglios afectos; N1 y/o N+: ganglios afectos)
- *ne*: no especificado
- nF: pacientes con recaída (“fallos”)
- nT: pacientes totales
- Obs: observación
- PD: pancreatoduodenectomía
- PET: tomografía por emisión de positrones
- PTV: planning target volume
- Px: proximal
- QT: quimioterapia
- QUORUM: Quality of Reporting of Meta-analyses
- R: márgenes de resección (R0: márgenes libres; R1: márgenes microscópicamente afectos; R2: márgenes macroscópicamente afectos; R+: márgenes afectos micro y/o macroscópicamente)
- RILD: *radiation-induced liver disease*
- RLR: recaída locoregional
- RM: resonancia magnética
- RT: radioterapia
- RTE: radioterapia externa
- RTOG: Radiation Therapy Oncology Group
- SEER: National cancer Institute Surveillance Epidemiology and End Results

- SG: supervivencia global
- SM: supervivencia mediana
- Sv: supervivencia
- Sv3a: supervivencia a 3 años
- Sv5a: supervivencia a 5 años
- TC: tomografía computerizada
- TNF: factor de necrosis tumoral
- TNM: sistema de clasificación *Tumor Nodes Metastasis*
- UICC: *International Union Against cancer*
- VEGFR: *vascular endothelial grow factor*
- Ves: cáncer de vesícula biliar

ABSTRACTS

Abstract parte 1

English abstract

ADJUVANT RADIOTHERAPY FOR EXTRAHEPATIC BILIARY TRACT CANCERS. THE GENEVA UNIVERSITY HOSPITAL EXPERIENCE¹⁶⁴Background and Purpose

Extrahepatic biliary duct cancers (EBDC) are uncommon malignancies and have poor prognosis with high rates of locoregional recurrence. The role of adjuvant radiotherapy (RT) remains unclear. The purpose of the present study is to assess the feasibility and the potential impact of adjuvant RT in a series of patients treated in one institution.

Patients and Methods

Between 1998 and 2004, 38 patients with non-metastatic bile duct cancer received RT. We excluded 12 patients presenting with unresectable disease and 3 with intrahepatic cholangiocarcinoma. The remaining 23 patients treated with surgery with curative intent were evaluated. Four patients had gallbladder cancer, 12 cholangiocarcinoma and 7 ampullary cancers. Surgical margins were negative in 11 (48%), narrow in 2 (9%), and microscopically involved in 8 (35%). Eleven patients (55%) had pathological nodal involvement. All patients received 3D-CRT to a median total dose of 50.4 Gy. In only one patient, a 20 Gy brachytherapy boost was delivered due to gross positive margins. The majority of patients received concurrent chemotherapy based on 5-FU. Median follow-up for all patients was 30 months (range 3-98).

Results

All patients completed the planned RT schedule without interruption. Acute grade 2 (RTOG) abdominal pain and diarrhea was recorded in 2 patients (9%). Nausea or vomiting grade 1 and 2 was observed in 8 (35%) and 2 patients (9%) respectively. One patient developed a major late toxicity potentially RT-related at 11 months post treatment (surgical anastomosis stenosis requiring a partial gastrectomy). At last evaluation 8 patients were alive. The main pattern of recurrence was both locoregional and distant (liver, peritoneum and/or lung). No difference was observed in locoregional control according to the tumor sublocation. The 5-year actuarial loco-regional control rate was of 48.3% (67% and 30% for patients operated on with negative and positive/narrow/unknown margins respectively, $p=0.04$). The 5-year actuarial overall survival was of 35.9% for the entire group (61.4% if negative margins and 16.7% if positive/narrow/unknown margins, $p=0.07$).

Conclusions

Postoperative radiotherapy with 50-60 Gy is feasible with acceptable acute and late toxicities. While patients with positive surgical margins had a lower loco-regional control, some patients seem to have benefited from adjuvant treatment. Prospective randomized trial is needed to confirm definitively the role of RT in this tumor location.

Key words: biliary tract cancer, cholangiocarcinoma, gallbladder cancer, ampullary cancer, adjuvant radiotherapy, adjuvant chemoradiation

RADIOTERAPIA ADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DE LAS NEOPLASIAS DEL TRACTO BILIAR EXTRAHEPÁTICO. LA EXPERIENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GINEBRA

Objetivo

Los cánceres de las vías biliares extrahepáticas son tumores poco frecuentes, de mal pronóstico y con elevadas tasas de recidiva locorregional. Sin embargo, el beneficio de la radioterapia adyuvante (RT) sigue sin estar definido. El propósito del presente estudio es evaluar la viabilidad y el impacto potencial de la RT adyuvante en una serie de pacientes tratados con cirugía radical y radioterapia en una institución.

Pacientes y métodos

Entre 1998 y 2004, 38 pacientes con cáncer de vías biliares no metastásico recibieron RT. Fueron excluidos 12 pacientes con enfermedad irresecable y otros 3 afectados de colangiocarcinoma intrahepático. Los 23 pacientes restantes fueron evaluados (4 con cáncer de la vesícula biliar, 12 con colangiocarcinoma extrahepático y 7 con cáncer de la ampolla de váter). Once pacientes (48%) presentaron márgenes quirúrgicos negativos, 2, (9%) márgenes próximos, y 8 (35%) microscópicos. El 55% de los pacientes presentaba ganglios afectados. Todos los pacientes recibieron RT 3D conformada en dosis media total de 50,4 Gy. Sólo un paciente recibió un boost de 20 Gy con braquiterapia al presentar márgenes macroscópicamente positivos. La mayoría de los pacientes recibió quimioterapia concomitante basada en 5-FU (87%). La mediana de seguimiento fue de 30 meses.

Resultados

Todos los pacientes completaron el tratamiento RT previsto sin interrupciones. La toxicidad aguda consistió en dolor abdominal y diarreas grado 2 (RTOG) en 2 pacientes (9%), náuseas grado 1 en 8 (35%) y vómitos grado 2 en otros 2 pacientes (9%). Sólo un paciente desarrolló toxicidad tardía potencialmente radioinducida a los 11 meses del tratamiento, y consistió en una estenosis de la anastomosis quirúrgica que requirió de una gastrectomía parcial. En la última evaluación, sólo 8 pacientes permanecían vivos. El patrón predominante de recaída fue el mixto (locorregional y distancia en hígado, peritoneo y / o pulmón). El control locorregional a 5 años para toda la cohorte fue del 48,3% (67% para los pacientes con márgenes negativos vs 30% para los pacientes con márgenes positivos/cercanos/o desconocidos, $p = 0,04$). La supervivencia global a 5 años fue del 35,9% para toda la cohorte (61,4% para los pacientes con márgenes negativos vs 16,7% para los pacientes con márgenes positivos/cercanos/o desconocidos, $p = 0,07$).

Conclusiones

La radioterapia postoperatoria en dosis de 50-60 Gy es bien tolerada con un perfil de toxicidad aguda y crónica aceptable. A pesar de que los pacientes con márgenes quirúrgicos positivos tienen un peor control locoregional, estimamos que algunos pacientes podrían haberse beneficiado del tratamiento adyuvante al presentar un intervalo de supervivencia relativamente largo. Sería deseable poder disponer de ensayos aleatorizados prospectivos con que confirmar definitivamente el papel de la RT en estos tumores.

Palabras clave: cáncer del tracto biliar, colangiocarcinoma, vesícula biliar, ampolla de váter, radioterapia adyuvante, quimioradioterapia adyuvante.

Abstract parte 2

English abstract

ADJUVANT RADIOTHERAPY FOR EXTRAHEPATIC BILIARY CANCERS. A SYSTEMATIC-REVIEW WITH A META-ANALYSIS OF OBSERVATIONAL STUDIESObjective

The role for adjuvant radiotherapy (RT) after curative resection in extrahepatic biliary carcinomas remains unknown. Randomized trials are lacking and available data comes from single centre experiences or from recently data-based population studies with inconclusive results. This systematic review has the aim to assess the role of RT in these radically resected patients.

Methods

Eligible studies with data on survival, recurrence and toxicity were retrieved from the MEDLINE, ISI web of science, EMBASE and Cochrane databases from January 1995 to December 2008. In the lack of randomized controlled-studies, all observational cohort studies (longitudinal and historical) were initially considered. The quality and clinical relevance of the studies were evaluated using the checklist of Downs and Black assessment scale.

Results

We retrieved 42 studies following our inclusion criteria: 20 series of resected patients followed by observation, 9 series of adjuvant RT, and 13 retrospective cohort studies (RT *vs* observation) accounting for 458 non irradiated patients and 400 treated with adjuvant RT. A median survival time (MST) of 13 to 34 months and of 16 to 38 months was observed for RT and observation series respectively. A meta-analysis of 10 of the cohort studies showed a pooled hazard ratio (HR) of 0.72 (95% confidence interval 0.56 to 0.98, $p=0.037$) favouring significantly the use of RT for the whole tumor locations, and HR of 0.62 (95% confidence interval 0.48 to 0.78, $p<0.001$) for extrahepatic cholangiocarcinoma. In addition, patients treated with RT had more positive margin rates (69% *vs* 31%, $p<0.0001$) than non irradiated patients.

5-FU chemo-radiation (3D-CRT with or without brachytherapy boost or intraoperative RT) was the most used schedule in the RT cohorts (14 *vs* 5 studies with available data). Chemoradiation could improve results rather than RT alone (not weighted mean MST of 32.5 (SD 4.7) *vs* 21.2 (SD 4.8) months, $p=0.02$), with acceptable reported acute toxicity (mostly RTOG grade 1-2 nausea and vomiting, and overall <11% grade 3 haematological and/or gastrointestinal (GI)) and late toxicities (obstruction or GI bleeding in 2-9%).

Conclusion

In the absence of randomized controlled studies, we found in the present meta-analysis of observational studies that patients treated with adjuvant RT or chemo-radiation have a significant lower risk of dying compared to patients observed only. This observation warrants a confirmation in randomized trial.

Key words: extrahepatic biliary tract cancer, adjuvant radiotherapy, adjuvant chemoradiation, systematic review, observational studies, meta-analysis.

RADIOTERAPIA ADYUVANTE EN EL CÁNCER DE VÍAS BILIARES EXTRAHEPÁTICA. REVISIÓN SISTEMÁTICA MÁS META-ANÁLISIS DE ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Objetivo

El beneficio de la radioterapia (RT) adyuvante tras la resección curativa de los cánceres de vías biliares extrahepáticas sigue siendo desconocido. La ausencia de estudios clínicos aleatorizados hace que los datos disponibles procedan de instituciones aisladas o del análisis retrospectivo de bases de datos poblacionales, sin que éstos aporten resultados concluyentes. Esta revisión sistemática tiene por objetivo el evaluar el papel de la RT adyuvante en el conjunto de estas neoplasias resecaadas de manera radical.

Métodos

Han sido seleccionado todos aquellos estudios con datos sobre supervivencia, recaída y toxicidad, extraídos de las bases de datos MEDLINE, ISI Web of Science, EMBASE y Cochrane desde enero de 1995 hasta diciembre de 2008. Ante la falta de ensayos controlados aleatorizados, fueron inicialmente considerados todos los estudios observacionales de cohortes (longitudinales e históricos). La calidad y la relevancia clínica de los estudios fue evaluada utilizando la lista de verificación de Downs y Black.

Resultados

Fueron obtenidos 42 estudios siguiendo los criterios de inclusión: 20 series de pacientes intervenidos seguidos de observación, 9 series de pacientes tratados con RT adyuvante y 13 estudios retrospectivos de cohortes (RT vs observación), los cuales representan a 458 pacientes seguidos de observación y a 400 tratados con RT adyuvante. La supervivencia mediana (SM) referida en la literatura es de 13 a 34 meses para las series de RT adyuvante, y de 16 a 38 meses para los pacientes seguidos de observación. El meta-análisis de 10 de los estudios de cohortes mostró una *Hazard ratio* (HR) combinada de 0,72 (IC95%: 0,56 a 0,98, $p = 0,037$) favoreciendo de manera significativa el uso de RT para todas las localizaciones tumorales, y una HR de 0,62 (IC95% 0,48 a 0,78, $p < 0,001$) para colangiocarcinoma extrahepático. Además, las series de pacientes tratados con RT presentan mayores tasas de márgenes positivos (69% vs 31%, $p < 0,0001$) que las series de pacientes no irradiados.

La quimioterapia concomitante a la RT basada en 5-FU es el esquema más utilizado (14 vs 5 de los estudios con datos disponibles). La quimioradioterapia parece mejorar los resultados vs la RT sola (media no ponderada de la SM de 32,5 (SD 4,7) vs 21,2 (SD 4,8) meses, $p = 0,02$), con un perfil aceptable de toxicidad aguda (náuseas y vómitos RTOG grado 1-2, <11% toxicidad hematológica grado 3 y / o gastrointestinal (GI)) y tardía (obstrucción o hemorragia gastrointestinal en un 2-9%).

Conclusiones

Ante la falta de estudios randomizados aleatorios, el presente meta-análisis de estudios observacionales muestra que los pacientes tratados con RT adyuvante o quimio-radioterapia tienen un riesgo significativamente inferior de morir en comparación con los pacientes que han seguido solamente observación.

Palabras clave: cáncer de vías biliares extrahepáticas, radioterapia adyuvante, quimioradioterapia adyuvante, revisión sistemática, estudios observacionales, meta-análisis.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. El cáncer de vías biliares

Las vías biliares son un sistema colector cuya función consiste en almacenar y conducir la bilis hasta la segunda porción del duodeno, lugar donde los ácidos biliares participan en la emulsión y absorción de los lípidos.

El término “neoplasia de las vías biliares” comprende en su conjunto al cáncer del conducto biliar intra y extrahepático (colangiocarcinoma), al cáncer de la vesícula biliar y al cáncer de la ampolla de váter^{1,2}. No obstante, la clasificación ICD (International Classification of Diseases) auspiciada por la Organización Mundial de la Salud, clasifica al colangiocarcinoma de recorrido intrahepático junto con los tumores primarios hepáticos (C22.1), separadamente de las neoplasias de la vesícula biliar (C23), del conducto biliar extrahepático (C24.0) y de la ampolla de váter (C24.1)^{3,4}.

1.1. Anatomía de las vías biliares

Las localizaciones antes descritas comparten origen embriológico formándose a partir del *diverticulum* hepático en la cuarta semana de gestación. Dicha saculación al crecer se extiende hacia el mesenterio ventral dividiéndose en dos yemas: la craneal formará el hígado y los conductos biliares intrahepáticos (pars hepática) y la caudal generará la vesícula biliar y el conducto cístico (pars cystica)^{5,6}.

La vesícula biliar, situada en contacto con la superficie inferior del hígado en la línea de división entre los lóbulos hepáticos derecho e izquierdo, se encuentra cubierta por peritoneo en su cara opuesta. El fundus vesicular se relaciona con el duodeno, el ángulo hepático del colon y anteriormente con el músculo recto abdominal derecho, aproximadamente a la altura del noveno cartílago costal. El cuerpo de la vesícula biliar se encuentra en íntimo contacto

con el hígado lo que favorece la extensión tumoral hepática directa. El riego arterial procede de la arteria cística (rama de la arteria hepática derecha) y el drenaje venoso se dirige desde pequeñas venas (no existe una gran vena cística) hacia el hígado o bien hacia las colaterales del conducto común, que termina en la vena porta. El drenaje ganglionar se sitúa junto al drenaje venoso, pudiendo drenar directamente hacia el hígado o bien hacia los ganglios pericísticos, periportales y del conducto biliar común⁶. El conducto hepático común está formado por la unión de los conductos hepáticos izquierdo y derecho, cuya confluencia es de situación extrahepática en el 95% de los casos y se sitúa anteriormente a la bifurcación de la vena porta. El conducto hepático común se dirige inferiormente hacia la porción superior del ligamento hepatoduodenal, anterior a la vena porta y a la arteria hepática derecha. El conducto cístico une el cuello de la vesícula biliar con el conducto hepático común. A su vez, el conducto hepático común se divide en cuatro segmentos: supraduodenal, retroduodenal, pancreático e intraduodenal. La unión del conducto hepático común y el conducto pancreático forman la ampolla de váter. El segmento intraduodenal del conducto hepático común y la ampolla de váter están rodeados por un complejo de cuatro músculos que componen el llamado de esfínter de Oddi.

El aporte vascular de los conductos biliares es segmentario. Los ductos hepáticos y la porción supraduodenal del conducto hepático común se nutren de pequeñas ramas de la arteria cística. La porción retroduodenal del conducto cístico común se nutre de ramas de la arteria retroduodenal y de las arterias pancreaticoduodenales postero-superiores. Las porciones pancreática e intraduodenal lo hacen de las arterias pancreaticoduodenales posteriores y superiores. El drenaje venoso de los conductos hepáticos y de la porción proximal del conducto hepático común es conducido hacia el hígado, junto con el drenaje procedente del conducto cístico y de la vesícula biliar. Las venas de la porción inferior desembocan en la vena porta.

El drenaje linfático de los conductos hepáticos y de la porción proximal del conducto hepático común se inicia en los ganglios de este mismo hacia los de la *porta hepatis*. Parte de la porción distal del conducto hepático común se dirige hacia los ganglios pancreáticos profundos, cerca del origen de la arteria mesentérica superior. Finalmente, todo el drenaje linfático desemboca en los ganglios celíacos⁶.

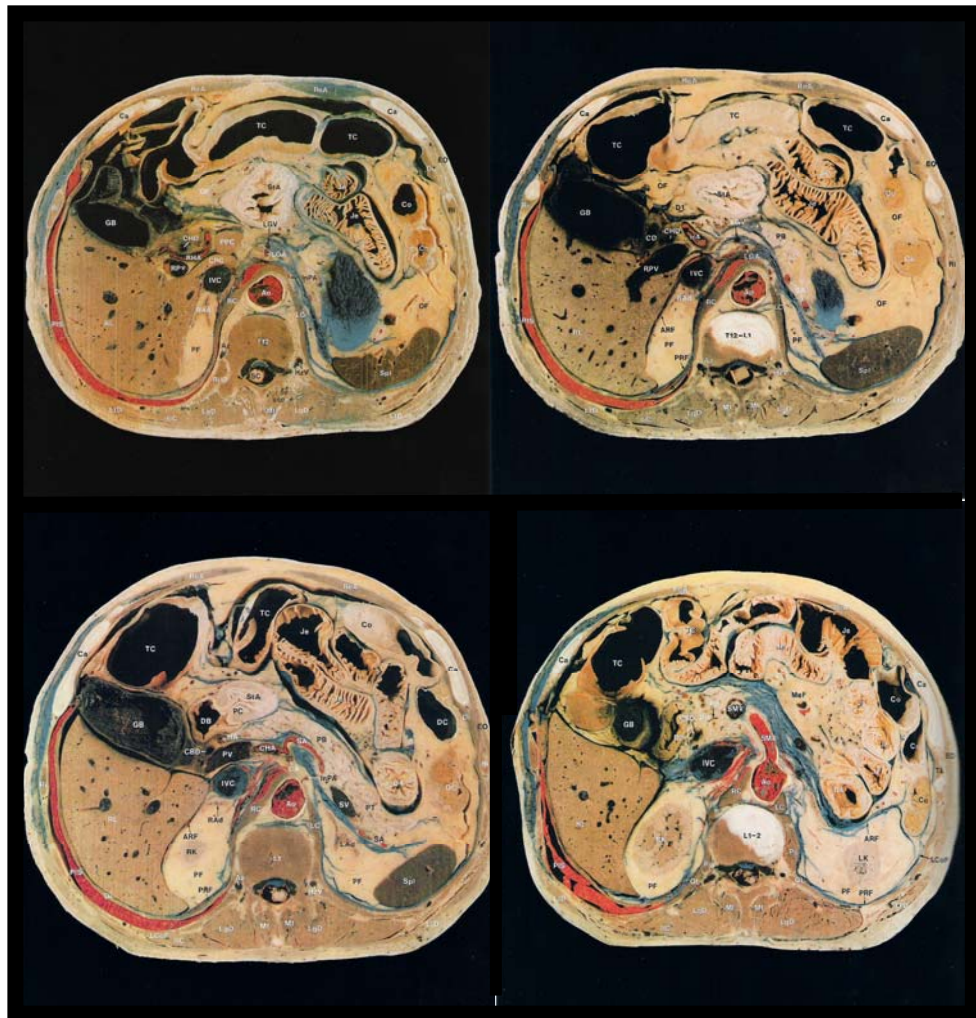


Figura1. Cortes seccionales anatómicos de árbol biliar extrahepático. Modificado de Han Man-Chung y Kim Chu-Wan. Cortes anatómicos correlacionados con RM y TC⁷. CA Tronco celíaco ; CBD Colédoco; CD Conducto cístico ; CHA Arteria hepática ; CHD Conducto hepático común ; CL Lóbulo caudado del hígado ; D4 Cuarta porción del duodeno; DB Bulbo duodenal; DI primera porción del duodeno ; GB Vesícula biliar, GDA Arteria gastroduodenal , HA Arteria hepática común , IVC Vena cava inferior; LGA Arteria gástrica izquierda; LGV Vena gástrica izquierda; PB Cuerpo del páncreas; PD Conducto pancreático ; PV Vena porta ; RHA Arteria hepática derecha ; RPV Rama derecha de la vena porta; SA Arteria esplénica ; SV Vena esplénica.

El aspecto macroscópico así como la naturaleza invasiva del cáncer de vesícula biliar fue descrito por primera vez por Maximillian DeStoll en 1788 basado en la autopsia de dos casos⁸, y la primera resección efectuada data de 1891 por Keen.

El carcinoma del árbol biliar fue descrito por primera vez en 1840 por Durand-Fardel y un siglo más tarde, en 1965, el neoyorquino Gerald Klatskin describió las características clínico-patológicas de colangiocarcinoma hiliar como:

“an unusual tumour with distinctive clinical and pathological features”, desde entonces este tumor es conocido con el epónimo “tumor de Klatskin”⁵.

La primera resección de un carcinoma de la ampolla de vater con intención radical fue efectuada por Halsted en 1898⁹. No fue hasta 1935 en que Whipple describió la primera resección en bloque de todo el duodeno y la cabeza de páncreas¹⁰ (figura 2), intervención que luego se refinó y generalizó al tratamiento del cáncer de esta última localización a partir de 1940.

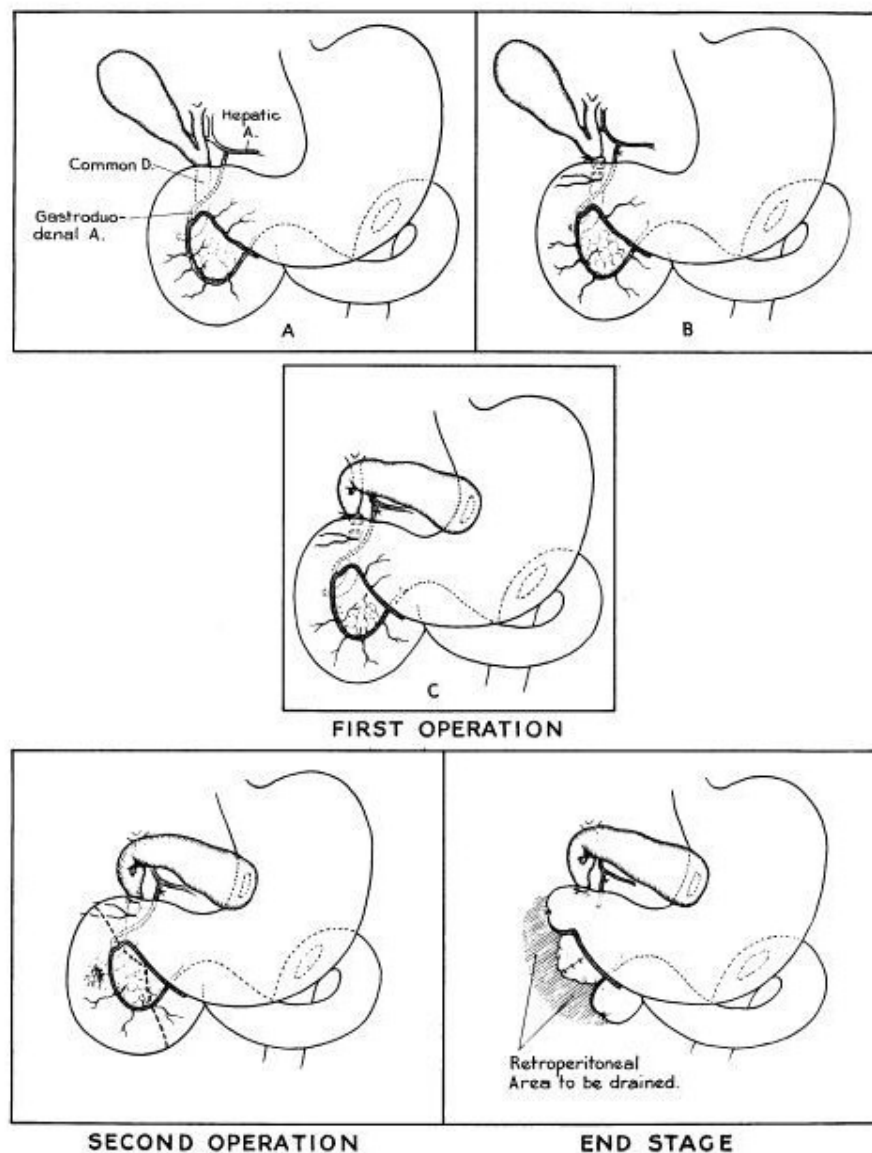


Figura 2. Esquema de una pancreatoduodenectomía como tratamiento del cáncer de la ampolla de vater, por Whipple en el año 1935¹⁰ (texto e imágenes de acceso online libre en <http://journals.lww.com/annalsurgery/pages/default.aspx>)

1.2. Patología

El árbol biliar está tapizado por epitelio columnar, el cual al malignizar degenera principalmente en adenocarcinomas. Esta es la histología predominante en un 95% de los colangiocarcinomas y entre un 80-90% de los cánceres de vesícula biliar¹¹. Son histologías menos frecuentes el carcinoma escamoso, el adenoescamoso, el de célula pequeña y los anaplásicos. A su vez, el colangiocarcinoma tiene varias presentaciones morfológicas. Éstas son la forma nodular (la más frecuente), el tipo escirro, el difusamente infiltrante y el papilar.

Tanto los adenomas como la displasia de la vesícula biliar se consideran lesiones premalignas. Aunque la secuencia adenoma-carcinoma no ha sido confirmada en estos tumores, la progresión a partir de lesiones displásicas hasta cáncer invasivo se puede producir en un período de 10 a 15 años⁵. A parte del adenocarcinoma (78%), se observan otros tipos histológicos de cáncer de vesícula biliar como el carcinoma papilar (5.8%) de mejor pronóstico, el carcinoma mucinoso (4.8%), el adenoescamoso (3.6%), el escamoso (1.7%) y el de célula pequeña (0.5%)¹².

El cáncer ampular se centra topográficamente en la región de la ampolla de váter que está constituida a su vez por tres componentes anatómicos: la ampolla, la porción intraduodenal del conducto biliar y la porción intraduodenal del conducto pancreático. Esto supone que se pueda comportar con una morfología intestinal o pancreatobiliar. El cáncer de la ampolla de váter se considera de pronóstico más favorable con respecto a sus localizaciones vecinas como son el cáncer de páncreas o cuando éste se considera en el conjunto de los tumores “periampulares” que habitualmente engloba a la ampolla de váter, páncreas, conducto biliar distal y duodeno periampular¹³. Una de las razones más probables de este mejor pronóstico es que al presentar un crecimiento mayoritariamente fungoide, la ictericia aparece más precozmente como signo de alarma lo que permite su diagnóstico en estadios iniciales⁹.

Desde el punto de vista molecular, se trata de tumores tradicionalmente poco estudiados debido a su baja incidencia y su frecuente irsecabilidad, lo que genera una dificultad para acceder a suficientes muestras de tejido con las que

poder efectuar estudios de genética molecular si se compara con otros tumores más frecuentes⁵. No obstante, el colangiocarcinoma se ha asociado con la inactivación y/o mutación de genes supresores de tumores como la p53, APC, Smad-4, bcl-2 y p16 ^{*INK4A*}, y también han sido descritas mutaciones en oncogenes como K-ras, c-myc , c-erbB-2 y c-neu ¹. Por otra parte, en el cáncer de vesicular biliar ha sido también observada la pérdida de heterocigosidad de los cromosomas 3p, 8p, 9p (locus del gen p16), y 17p (locus del gen p53) y 18q ⁵, que además, en el contexto de la inflamación crónica como factor predisponente, se ha asociado a la producción de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF), el factor de crecimiento de hepatocitos (hepatocyte growth factor, HGF) y la interleuquina 6. Estas citoquinas parecen inducir una proliferación de colangiocitos y un exceso de síntesis de óxido nítrico, potenciador del daño oxidativo al DNA, lo que impediría su reparación e inhibiría la apoptosis mediante la nitrosilación de la caspasa 9 ¹⁴.

1.2. Epidemiología

Aunque la incidencia del cáncer de vías biliares es relativamente baja en Europa occidental y Norteamérica, existen ciertas áreas geográficas en las que su incidencia es mayor: éstas son Japón, China, Corea, América Central y Suramérica y los países de Europa del este ⁵.

En Estados Unidos, la incidencia del cáncer de vías biliares se estima en 1.43, 0.88, y 0.49 por 100.000 personas ¹⁵ para la vesícula biliar, el colangiocarcinoma extrahepático y el cáncer de la ampolla de vater respectivamente. A su vez y para el colangiocarcinoma, la localización más frecuente es la hiliar o proximal (67%) seguida de la distal (27%) y del colangiocarcinoma intrahepático (6%)⁸.

En Europa occidental los datos de incidencia son similares. Mostramos en la tabla 1 la incidencia de estas neoplasias según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, *International Agency for Research in cancer*)¹⁶ en relación a España y Suiza, por ser este último el país de origen de la serie de pacientes que exponemos más adelante.

		Vesícula biliar C23 Incidencia (%)	Colangioc. extrahepático C24.0 Incidencia(%)	Ampolla de Váter C24.1 Incidencia(%)	Otros/no especificado C24.8-9 Incidencia(%)
Hombres	Albacete	0.6 (55.6)	0.3 (16.7)	0.3 (16.7)	0.1 (11.1)
	Asturias	0.5 (49.1)	0.3 (21.1)	0.1 (14.0)	0.2 (15.8)
	País Vasco	0.7 (30.6)	0.7 (31.1)	0.7 (30.0)	0.2 (8.3)
	Islas Canarias	0.5 (26.3)	0.6 (32.6)	0.6 (30.5)	0.2 (10.5)
	Cuenca	0.5 (35.7)	0.6 (32.1)	0.5 (25.0)	0.1 (7.1)
	Girona	0.9 (34.2)	0.8 (30.1)	0.5 (16.4)	0.6 (19.2)
	Granada	0.8 (38.6)	0.7 (28.9)	0.6 (24.1)	0.2 (8.4)
	Murcia	0.7 (34.9)	0.5 (26.5)	0.4 (20.5)	0.3 (18.1)
	Navarra	1.0 (29.2)	1.1 (33.7)	0.8 (30.3)	0.2 (6.7)
	Tarragona	0.2 (11.1)	0.7 (35.6)	0.2 (11.1)	0.8 (42.2)
	Zaragoza	0.3 (24.1)	0.2 (14.8)	0.4 (29.6)	0.4 (31.5)
	Geneva	0.8 (37.5)	0.6 (28.1)	0.5 (28.1)	0.1 (6.3)
Graubunden and Glarus	0.1 (20.0)	0.6 (50.0)	0.2 (20.0)	0.1 (10.0)	

	Neuchatel	- -	1.2 (46.7)	0.6 (26.7)	0.5 (26.7)	
	St Gall-Appenzell	0.4 (24.2)	0.9 (51.5)	0.3 (18.2)	0.1 (6.1)	
	Ticino	0.3 (15.2)	1.0 (45.5)	0.7 (24.2)	0.4 (15.2)	
	Valais	0.4 (25.0)	0.4 (31.3)	0.7 (43.8)	- -	
	Vaud	0.4 (23.8)	0.4 (26.2)	0.5 (31.0)	0.3 (19.0)	
Mujeres	Albacete	1.9 (61.2)	0.3 (14.3)	0.6 (16.3)	0.1 (8.2)	
	Asturias	0.7 (68.3)	0.2 (11.9)	0.2 (10.9)	0.1 (8.9)	
	País Vasco	1.9 (65.6)	0.4 (13.6)	0.4 (12.6)	0.2 (8.2)	
	Islas Canarias	1.8 (62.0)	0.4 (14.5)	0.4 (15.1)	0.2 (8.4)	
	Cuenca	1.5 (73.0)	0.2 (18.9)	0.0 (2.7)	0.1 (5.4)	
	Girona	1.1 (42.9)	0.5 (20.9)	0.1 (7.7)	0.5 (28.6)	
	Granada	3.3 (73.6)	0.3 (9.5)	0.5 (9.0)	0.3 (8.0)	
	Murcia	1.7 (68.2)	0.3 (13.2)	0.2 (7.9)	0.3 (10.6)	
	Navarra	1.7 (60.3)	0.6 (22.1)	0.6 (13.0)	0.1 (4.6)	
	Tarragona	1.3 (47.0)	0.6 (25.3)	0.3 (7.2)	0.5 (20.5)	
	Zaragoza	1.2 (60.0)	0.2 (9.6)	0.1 (8.7)	0.4 (21.7)	
		Geneva	1.0 (58.5)	0.3 (14.6)	0.4 (19.5)	0.1 (7.3)
		Graubunden and Glarus	1.3 (48.4)	0.6 (29.0)	0.7 (22.6)	- -
		Neuchatel	0.8 (66.7)	0.8 (33.3)	- -	- -
		St Gall-Appenzell	1.2 (51.3)	0.6 (27.6)	0.2 (9.2)	0.3 (11.8)
		Ticino	1.2 (52.5)	0.4 (25.0)	0.2 (10.0)	0.3 (12.5)
		Valais	0.6 (37.9)	0.8 (31.0)	0.2 (13.8)	0.2 (17.2)
		Vaud	0.8 (40.2)	0.5 (20.7)	0.4 (14.6)	0.5 (24.4)

Tabla 1. Incidencia estandarizada por edad por 100.000 habitantes según los registros del Cáncer en España (amarillo) y de Suiza (azul).

La incidencia del cáncer de vías biliares aumenta con la edad, con la mayoría de diagnósticos en edad superior a 65 años, y con un pico de edad entre los 70-75 años. En nuestro medio, el cáncer de vesícula biliar es predominante en mujeres en una ratio de 2-6 mujeres por cada varón⁸, y en países como Chile supone una de las primeras causas de mortalidad por cancer en el sexo femenino⁸

Aunque en países como Japón las neoplasias de vías biliares son la 6^a causa de muerte por cáncer¹⁷, desde la década de los 80 se ha apreciado una disminución de la mortalidad por estas neoplasias tanto en este territorio como en la Unión Europea en su conjunto, Australia, Canadá, los Estados Unidos, Nueva

Zelanda, Israel, China y Venezuela. Sin embargo, todavía se observa una elevada mortalidad en Europa central, Europa del este y en Chile¹⁸.

En España, el Área de Epidemiología Ambiental y cáncer del Centro Nacional de Epidemiología ISCIII (www.isciii.es), registró en el año 2005 a 473 varones y a 820 mujeres que fallecieron por cáncer de vesícula biliar, lo cual se traduce una tasa cruda de mortalidad del 2.2 y 3.7 respectivamente.

1.3. Etiología y factores de riesgo

Debido a la baja incidencia de estos tumores, las causas que lo provocan no se conocen suficientemente y la información de la que se dispone procede de análisis retrospectivos. Sin embargo, se sugiere que la litiasis biliar (en especial como factor etiológico del cáncer de vesícula biliar), el reflujo pancreático, la unión biliopancreática anómala, la colangitis esclerosante primaria, la colecistitis crónica, la “vesícula en porcelana”, la adenomiomatosis y la papilomatosis¹⁹, serían factores relacionados. Otros elementos predisponentes son el género femenino⁵, la edad (>65 años), el tabaco¹ y un elevado índice de masa corporal¹⁷. Los factores de riesgo en el mundo occidental son principalmente la litiasis y la colangitis esclerosante primaria, mientras que en oriente se relaciona principalmente con causas infecciosas crónicas como la *salmonella*, la infección por *Helicobacter pylori* y las parasitarias (*Opisthorcis viverrini* y *Clonorchis sinensis*).

1.4. Diagnóstico

A pesar de que el dolor en hipocondrio derecho y la ictericia son la clínica más característica de este conjunto de neoplasias, los pacientes en estadios iniciales suelen estar asintomáticos y la presencia de síntomas al diagnóstico suele indicar ya enfermedad avanzada⁵.

Los estudios de imagen como la ecografía abdominal, la tomografía computerizada (TC) y la resonancia magnética (RM), incluyendo la colangiopancreatografía por esta última técnica, son unas de las primeras exploraciones en el diagnóstico radiológico no invasivo de esta enfermedad. En el colangiocarcinoma, técnicas directas como la colangiopancreatografía endoscópica o la colangiografía transparietohepática guardan especial interés en el diagnóstico de estos pacientes y permiten a su vez la confirmación histológica mediante la toma de biopsias por cepillado. Otras técnicas como la ultrasonografía endoscópica se aconseja también tanto en el diagnóstico del cáncer de vesícula biliar como en el del cáncer de la ampolla de vater²⁰. La ecografía-doppler es también una técnica útil en la valoración de la afectación vascular, aunque en algunas instituciones aún se utiliza la angioportografía¹.

Exploraciones como la tomografía por emisión de positrones (PET) en su modalidad PET-TC, suponen una ventaja tanto en la detección de metástasis a distancia como en la detección de adenopatías regionales y de la masa tumoral local. Sin embargo, esta técnica todavía es limitada para la definición precisa del tipo de invasión tumoral por contigüidad²³. No obstante, en el cáncer de vesicular biliar la PET ¹⁸FDG aporta una sensibilidad y especificidad de cerca del 80% en casos en los que la radiología convencional es dudosa²⁴.

Finalmente, no existen marcadores tumorales específicos de cáncer de vías biliares, aunque tanto el antígeno carcinoembrionario (CEA), como el antígeno carbohidrato 19.9 (CA 19.9) y el cáncer antígeno 125 (CA 125) se encuentran elevados en un 40-80% de los pacientes²⁰.

1.5. Historia natural, clasificación y estadiaje

Este grupo de tumores se caracteriza por su diseminación ganglionar, afectación vascular y progresión metastásica²¹.

El cáncer de vesícula biliar se disemina por vía linfática, vascular, perineural, intraperitoneal, intraductal y por invasión directa. Tras la diseminación ganglionar, el hígado adyacente es el lugar más frecuente de metástasis por estos tumores, ya sea por invasión directa o por afectación de las venas que drenan de la vesícula hacia el segmento hepático adyacente⁵. La primera clasificación propuesta para el cáncer de vesícula biliar fue la de Nevin (1976), la cual atendía a cinco estadios como sigue: estadio I por afectación intramucosa exclusivamente, estadio II por afectación de la muscularis, estadio III por extensión a través de la serosa, estadio IV por afectación transmural y de los ganglios del cístico y estadio V por extensión directa hacia hígado y/o metástasis a distancia⁵. Sin embargo, ésta es una clasificación en desuso en la actualidad.

El sistema TNM propuesto por la *International Union Against cancer* (UICC) y el *American Joint Committee on cancer* (AJCC) es el más utilizado, del cual la última revisión fue publicada en 2002 en su sexta edición (Figura 4).

Además de la clasificación AJCC-TNM de cuatro estadios más utilizada en nuestro medio, la sociedad japonesa de cirugía biliar dispone también de una clasificación para las neoplasias de vías biliares que, a parte de describir longitudinalmente la extensión del tumor, divide la invasión mural en otros cinco tipos: *m* o invasión limitada a la mucosa, *mp* o invasión limitada a la *muscularis propria*, *ss* o invasión limitada a la subserosa, *se* o invasión limitada a la superficie serosa y *si* o invasión más allá de la serosa afectando a otros órganos o estructuras. Además, también contempla la invasión directa del cancer hacia órganos vecinos como son el parénquima hepático, el parénquima pancreático, el sistema venoso portal y el sistema arterial²².

Para el colangiocarcinoma hiliar, y en especial desde el ámbito quirúrgico, se utiliza también la clasificación de Bismuth-Corlette³¹ (figura 3). Esta clasificación divide el tumor en cuatro tipos en función de su extensión longitudinal, lo que es útil para el abordaje quirúrgico aunque carece de valor

pronóstico. Por este motivo una nueva clasificación fue propuesta desde el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre* basada no sólo en la extensión del tumor, sino también en la afectación vascular y la atrofia hepática lobar, la cual parece correlacionarse mejor con la resecabilidad y la supervivencia^{32,33}.



Fig. 3. Clasificación de Bismuth-Corlette. Modificado de Bismuth H y cols³¹

TNM/AJCC cáncer de vesícula biliar	
Clasificación 5ª edición, 1997 ²⁵	Clasificación 6ª edición, 2002 ²⁶
Tx: No se puede valorar tumor primario T0: No existe evidencia del tumor primario Tis: Carcinoma in situ	ídem
T1: El tumor invade la lámina propia o capa muscular T1a: El tumor invade la lámina propia T1b: El tumor invade la capa muscular	ídem
T2: Invasión de tejido conectivo perimuscular	T2: El tumor invade el tejido conectivo perimuscular; no hay extensión más allá de la serosa ni adentro del hígado
T3: Invasión de serosa (peritoneo visceral) o un órgano adyacente o ambas cosas (invasión hepática por contigüidad < 2 cm)	T3: El tumor perfora la serosa (peritoneo visceral) o invade directamente el hígado u otro órgano adyacente, o alguna estructura como el estómago, duodeno, colon o páncreas, omento o conductos biliares extrahepáticos
T4: Infiltración hepática por contigüidad > 2 cm o invasión de 2 o más órganos adyacentes (estómago, duodeno, páncreas, colon, epiplón, vía biliar extrahepática o hígado)	T4: El tumor invade la vena porta principal o la arteria hepática o invade múltiples órganos extrahepáticos o estructuras adyacentes
Nx: No se pueden valorar los linfáticos regionales N0: No hay metástasis en los linfáticos regionales N1: Metástasis en ganglios: cístico, pericoledocianos y/o del hilio hepático (incluyendo ligamento hepatoduodenal) N2: Metástasis en ganglios: cefalopancreáticos anteriores y posteriores, periduodenales, periportales, celíacos y/o de la arteria mesentérica superior	Nx: No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales N0: No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales N1: Metástasis en ganglios linfáticos regionales
Mx: No se puede valorar la presencia de metástasis a distancia M0: No existen metástasis a distancia M1 : Metástasis a distancia	ídem
Estadio 0: Tis N0 M0	Estadio 0: Tis N0 M0
Estadio I: T1 N0 M0	Estadio IA T1 N0,M0 Estadio IB T2 N0,M0
Estadio II: T2 N0 M0	Estadio IIA T3 N0 M0 Estadio IIB T1 N1 M0 T2 N1 M0 T3, N1, M0
Estadio III: T1 N1 M0; T2N1 M0; T3 N0-N1 M0	Estadio III : T4, cualquier N, M0
Estadio IVA: T4 N0-N1 M0	Estadio IV: Cualquier T, cualquier N, M1
Estadio IVB: Tx N2 M0; Tx Nx M1	-

Figura 4.1. Clasificación AJCC versiones 5ª y 6ª para el cáncer de vesícula biliar.

TNM/AJCC Colangiocarcinoma extrahepático	
Clasificación 5ª edición, 1997 ²⁷	Clasificación 6ª edición, 2002 ²⁸
Tx: No se puede valorar tumor primario T0: No existe evidencia del tumor primario Tis: Carcinoma in situ	ídem
T1: El tumor invade la mucosa o la muscularis. T1a: El tumor invade la mucosa T1b: El tumor invade la muscularis	T1: Tumor restringido histológicamente a la vía biliar
T2: El tumor invade el tejido conectivo perimuscular.	T2: El tumor invade más allá de la pared de la vía biliar
T3: El tumor invade hígado, vesicular biliar, duodeno, estómago, páncreas o colon.	T3: El tumor invade el hígado, vesícula biliar, páncreas o divisiones unilaterales de la vena portal (derecha o izquierda) o la arteria hepática (derecha o izquierda)
<i>No existe T4</i>	T4: El tumor infiltra cualquiera de las siguientes: la vena portal principal o sus divisiones bilateralmente, la arteria hepática común u otras estructuras adyacentes, como el colon, estómago, duodeno o la pared abdominal
Nx: No se pueden valorar los linfáticos regionales N0: No hay metástasis en los linfáticos regionales	Ídem
N1: Metástasis en el conducto cístico o pericoledocal, o en los ganglios hiliares del ligamento hepatoduodenal N2: Metástasis en los ganglios peripancreáticos (sólo de la cabeza), periduodenales, pancreaticoduodenales posteriores, periportales, celiacos o de la mesentérica superior	N1: Metástasis de los ganglios linfáticos regionales No existe N2
Mx: No se puede valorar la presencia de metástasis a distancia M0: No existen metástasis a distancia M1: Metástasis a distancia (incluye metástasis ganglionares más allá de N2)	Mx: No se puede valorar la presencia de metástasis a distancia M0: No existen metástasis a distancia M1: Metástasis a distancia
Estadio 0: Tis N0 M0	Estadio 0: Tis N0 M0
Estadio I: T1 N0 M0	Estadio IA T1 N0 M0 Estadio IB T2 N0 M0
Estadio II: T2 N0 M0	Estadio IIA T3 N0 M0 Estadio IIB T1 N1 M0 T2 N1 M0 T3 N1 M0
Estadio III: T1-2 N1-2 M0	Estadio III: T4, cualquier N, M0
Estadio IVA :T3 N0-2 M0 Estadio IVB: T1-3 N0-2 M1	Estadio IV: Cualquier T, cualquier N, M1

Figura 4.2. Clasificación AJCC versiones 5ª y 6ª, para el colangiocarcinoma extrahepático.

TNM/AJCC Cáncer de la Ampolla de vater	
Clasificación 5ª edición, 1997 ²⁹	Clasificación 6ª edición, 2002 ³⁰
Tx: no puede evaluarse el tumor primario T0: no hay pruebas de tumor primario Tis: carcinoma in situ	ídem
T1: tumor limitado a la ampolla de vater o al esfínter de Oddi	ídem
T2: el tumor invade la pared duodenal	ídem
T3: el tumor invade ≤ 2 cm el páncreas	T3: el tumor invade el páncreas
T4: el tumor invade ≥ 2 cm el páncreas y/o otros órganos adyacentes	T4: el tumor invade tejidos blandos peripancreáticos u otros órganos adyacentes o estructuras.
Nx: No se pueden valorar los linfáticos regionales N0: No hay metástasis en los linfáticos regionales N1 Metástasis en ganglios linfáticos regionales	ídem
Mx No se puede valorar la presencia de metástasis a distancia M0 No existen metástasis a distancia M1 Metástasis a distancia	ídem
Estadio 0: Tis N0 M0	ídem
Estadio I: T1 N0 M0	Estadio IA: T1 N0 M0 Estadio IB: T2 N0 M0
Estadio II: T2-3 N0 M0	Estadio IIA: T3 N0 M0 Estadio IIB: T1-3 N1 M0
Estadio III: T1-3 N1 M0	Estadio III: T4 cualquier N M0
Estadio IV: T4 cualquier N, M0 ó cualquier T, cualquier N, M1	Estadio IV: cualquier T, cualquier N ,M1

Figura 4.3. Clasificación AJCC versiones 5ª y 6ª, para el cáncer de la ampolla de vater.

1.6. Tratamiento

El tratamiento de estas neoplasias ha cambiado drásticamente en los últimos 20 años¹, sin embargo, debido a que es una neoplasia infrecuente y de población heterogénea, el conducir ensayos fase III es altamente complejo en comparación con otras patologías²¹.

La cirugía sigue siendo el único tratamiento potencialmente curativo para estos pacientes, y puesto que estas intervenciones suelen requerir de resecciones hepáticas (hepatectomías) y/o pancreaticoduodenectomías, su indicación exige de una minuciosa evaluación debido a la elevada morbimortalidad de estas intervenciones y procedimientos.

Se estima que tan sólo alrededor de un 20% (10-35%) de los pacientes pueden ser intervenidos con intención curativa¹. La resecabilidad de estos tumores depende del grado de extensión local y de la afectación de vasos (sobretudo de la vena porta), siendo ya más controvertida cuál es la afectación ganglionar limitante²².

El procedimiento y técnica quirúrgicas depende de la localización anatómica dentro del árbol biliar^{34,35}. Para el colangiocarcinoma proximal o hiliar Bismuth-Corlette tipo I-II sin signos de afectación vascular, se recomienda la exéresis local del tumor con linfadenectomía más colecistectomía, exéresis del conducto hepático común y hepaticoyeyunostomías en Y-de-Roux bilaterales. Si el tumor afecta los conductos hepáticos izquierdo o derecho (Bismuth-Corlette tipo IIIa o IIIb) se recomienda el añadir la hepatectomía izquierda o derecha respectivamente¹¹. Además, la exéresis del tumor hiliar puede requerir de la resección del lóbulo caudado, así como de la resección de la vena porta si se ésta se considera invadida. El colangiocarcinoma distal, generalmente más resecable, puede tratarse mediante resección o pancreaticoduodenectomía a la que puede aplicarse una técnica de preservación pilórica³⁶.

A diferencia del colangiocarcinoma, el cáncer de vesícula biliar tiene un modo variable de extensión hacia órganos vecinos que obliga a individualizar aún más el tratamiento quirúrgico. Dichos abordajes comprenden desde una colecistectomía simple en tumores pT1 hasta la colecistectomía extendida,

acompañada de algún tipo de hepatectomía con o sin resección de la vía biliar extrahepática para tumores más avanzados. Por colecistectomía extendida se entiende la resección de los segmentos hepáticos IVB y V, más una linfadenectomía de los ganglios císticos, pericoledocales, portales, celíacos derechos, y pancreatoduodenales posteriores¹¹.

En lo que respecta al cáncer de la ampolla de vater, el procedimiento que se considera estándar es la pancreatoduodenectomía a la que también puede aplicarse una técnica de preservación pilórica.

El último escalón en el tratamiento del colangiocarcinoma es el trasplante hepático ortotópico. Aunque experiencias iniciales se mostraran alentadoras, los resultados actuales así como la falta de donantes hacen que muchos centros occidentales estén planteando el abandono de esta práctica⁵.

Por otra parte, los límites anatómicos de estos tumores están generalmente poco definidos, situación que dificulta su manejo quirúrgico⁵ y por la que se recomienda la confirmación intraoperatoria del estado de los márgenes de resección.

Como factores pronóstico tras la cirugía se considera: el grado de invasión local del tumor, el estado de los márgenes de resección y la presencia de afectación ganglionar, además de otros factores como la presencia de invasión perineural y el grado tumoral²².

A pesar de ser intervenidos con intención radical, más del 50% de los pacientes recae locoregionalmente^{37,38,39,40}, situación que genera que la indicación de un tratamiento adyuvante con radioterapia sea contemplada por muchas instituciones.

Sin embargo, el papel de la radioterapia adyuvante en pacientes intervenidos de cáncer de vías biliares es controvertido y la evidencia disponible procede de series institucionales retrospectivas que intentan dar respuesta a esta cuestión⁴¹.

El uso de quimioterapia en modalidad concomitante a la radioterapia se aplica por analogía a otras neoplasias gastrointestinales del tracto superior. En este contexto, múltiples estudios han utilizado diferentes combinaciones y esquemas de radioquimioterapia tanto en pacientes intervenidos como en

irresecables. Se trata de series pequeñas que no permiten extraer conclusiones definitivas, pero que parecen favorecer el uso de un tratamiento combinado⁴¹.

Sin embargo, no se dispone de evidencia suficiente acerca de cuál es el mejor esquema de quimioterapia adyuvante^{42,21}. La efectividad de la QT ha sido demostrada en el terreno paliativo, en donde combinaciones basadas en 5FU han señalado un aumento tanto de la supervivencia como de la calidad de vida de estos enfermos⁴³. Asimismo, la combinación de fluoropirimidinas (5FU o capecitabina) con cisplatino parece aportar un beneficio con respecto a la monoterapia²¹. Otras fluoropirimidinas como el tegafur o la S1 (combinación de tegafur y 5-cloro-2,4-dihidroxipiridina, inicialmente introducida en Japón), también están siendo utilizadas. De igual modo, otros fármacos como la gemcitabina (tanto en monoterapia como en combinación con 5FU, capecitabina u oxaliplatino) también suponen una alternativa razonable al tratamiento paliativo o de soporte⁴⁴.

Por otra parte, está siendo estudiado el campo de las terapias diana puesto han sido también identificadas en estas neoplasias mutaciones en los receptores de los factores de crecimiento epidérmico y vascular (EGFR y VEGFR). Sin embargo, la experiencia con anticuerpos monoclonales contra el EGFR (cetuximab y lapatinib) el cual aparece mutado en menos de un 15% no ha mostrado por ahora beneficio en ensayos fase II. No obstante, la terapia diana sobre el VEGF con fármacos como el bevacizumab o sorafenib sí parece aportar resultados más alentadores^{45,46}.

Con respecto al uso de quimioterapia ya en el terreno de la adyuvancia, cabe destacar un ensayo randomizado japonés⁴⁷ que incluyó a 508 pacientes tratados desde 1986 hasta 1992. Éstos presentaban un conjunto mixto de neoplasias biliopancreáticas (cáncer de páncreas, colangiocarcinoma, cáncer de vesícula biliar y ampuloma) y fueron randomizados a tratamiento con 5FU-Mitomycin C adyuvante *vs* observación tras la cirugía. Fueron incluidos procedimientos quirúrgicos tanto radicales como no curativos. Después de 5 años de seguimiento, la supervivencia se demostró significativamente mejor en el brazo de la quimioterapia adyuvante, aunque este resultado favorable sólo fue notable para el subgrupo de pacientes afectados de cáncer de vesícula biliar que fueron tratados con procedimientos quirúrgicos no radicales.

Como se describe más adelante en este trabajo, nos hemos focalizado en el estudio del papel de la radioterapia adyuvante tras la cirugía radical de estos pacientes. Los detalles de la misma son por tanto descritos ampliamente en los apartados resultados y discusión.

2. Práctica clínica basada en la evidencia

El término “evidencia” según recoge el diccionario de la Real Academia de la Lengua Española, se define como la certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar, prueba determinante en un proceso y certidumbre de algo, de modo que el sentir o juzgar lo contrario sea tenido por temeridad⁴⁸.

Desde la década de los noventa ha habido un creciente interés por la llamada “medicina basada en la evidencia” (MBE), término acuñado por un equipo de la McMaster University de Oxford, y difundido por su máximo exponente, el epidemiólogo Prof. Dr. David Sackett.

¿Aporta la RT adyuvante un beneficio en el tratamiento del cáncer de vías biliares intervenido de manera radical? La falta de evidencia en el este campo nos ha permitido aplicar los pasos básicos de la práctica de la MBE⁴⁹ e integrarlos en una revisión sistemática de la literatura. Estos pasos consisten en convertir la necesidad de esta información en una pregunta con respuesta, rastrear las mejores evidencias para contestar a esa pregunta, evaluar de forma crítica la validez de esa evidencia, impacto y aplicabilidad, e integrar la valoración crítica con nuestra especialización clínica y los datos de nuestra serie de pacientes.

Las revisiones sistemáticas, en un momento en el que existe un gran volumen de publicaciones científicas (tan sólo MEDLINE contiene ya más de 10 millones de referencias), contribuyen a facilitar la toma de decisiones clínicas en la llamada "paradoja de la información", así como juegan un notable papel en la extensión de la Medicina Basada en la Evidencia. Se trata de estudios pormenorizados, selectivos y críticos, que tratan de analizar e integrar la información esencial de los estudios primarios de investigación sobre un problema de salud específico⁵⁰. Constituye pues, un proceso de investigación que va desde la formulación del objetivo hasta la interpretación de los resultados, incluyendo la fase de análisis estadístico cuando es posible la agregación cuantitativa de los datos.

Por tanto, como procedimiento científico estricto, una revisión sistemática incluye las siguientes etapas:

1. Identificación del problema de salud que necesita una respuesta.

2. Formulación del problema o varias preguntas de investigación (necesidad, eficacia, seguridad, adecuación, equidad, eficiencia...).
3. Especificación de los criterios de inclusión y exclusión de los estudios.
4. Sistematización del plan de búsqueda de la evidencia científica.
5. Selección y obtención de los estudios que cumplen los criterios básicos.
6. Valoración crítica de la calidad científica de los mismos. Lectura crítica de los estudios y valoración del sesgo en cada caso.
7. Combinación de los resultados (incluyendo el meta-análisis cuando es posible).
8. Interpretación de los resultados y formulación de las conclusiones recomendadas.

Como producto del creciente interés por la medicina basada en la evidencia, a partir de los años noventa se desarrolló la Colaboración Cochrane (www.cochrane.org) con el objetivo de preparar revisiones sistemáticas sobre los efectos de la atención sanitaria. Debe su nombre al investigador Británico *Archie Cochrane* (epidemiólogo fallecido en 1988) y es una organización internacional, independiente y sin ánimo de lucro establecida en el Reino Unido. Su principal objetivo es el de asegurar que información actualizada y rigurosa sobre los efectos de las intervenciones sanitarias se encuentre fácilmente disponible para todo el mundo. Ofrece a ese fin la Biblioteca Cochrane plus (o *The Cochrane Library*), una revista electrónica consultable a través de Internet y que se actualiza cada tres meses.

A modo de guía en este trabajo, hemos aplicado el esquema de una revisión Cochrane⁵¹ así como las recomendaciones del grupo MOOSE acerca del meta-análisis de estudios observacionales en epidemiología (*Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology*)⁵² para la redacción de una revisión sistemática y meta-análisis como sigue:

Objetivos

Criterios para la selección de los estudios

Tipos de estudios

Tipos de participantes

Tipos de intervenciones

Tipos de medidas de resultado

Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios

Descripción de los estudios

Calidad metodológica

Resultados

Discusión

Conclusiones de los revisores

Implicaciones para la práctica

Implicaciones para la investigación

3. Justificación del trabajo

La efectividad de la radioterapia (RT) ha sido demostrada en el terreno paliativo y en el de los tumores irresecables, medio en el que aporta un beneficio en términos de supervivencia si se compara con otros tratamientos paliativos o con el tratamiento exclusivo de soporte^{41,53}. Si además se tiene en cuenta que la recaída local tras la cirugía es una de las principales causas de fallo de la enfermedad³⁷, la radioterapia adyuvante aparece como un tratamiento razonable debido a su potencial capacidad de erradicar la enfermedad microscópica. Sin embargo, la falta de ensayos randomizados aleatorizados, el pequeño tamaño de las series publicadas en la literatura así como su naturaleza retrospectiva, hacen que no exista evidencia suficiente sobre cuál es el procedimiento estándar en términos de adyuvancia³⁴.

Existen algunos grupos de consenso que han intentado establecer guías clínicas para el manejo de estas neoplasias. En 2002 el grupo de la Sociedad Británica de Gastroenterología publicó una guía para el colangiocarcinoma⁵⁴. En dicho documento se refería que no existía hasta entonces evidencia suficiente para apoyar el uso de la radioterapia postoperatoria.

En 2004, el grupo australiano *Collaboration for Cancer Outcomes Research and Evaluation*⁵⁵ desaconsejó el recomendar la RT tras el tratamiento quirúrgico radical debido a la falta de evidencia disponible hasta el momento. Más recientemente, un grupo japonés constituido por miembros de la Sociedad Japonesa de Cirugía Biliar, la Sociedad Japonesa de Cirugía Biliopancreática y la Sociedad Japonesa de Oncología Clínica, publicaron el pasado 2008 unas guías de consenso para el manejo de los tumores de vías biliares (colangiocarcinoma, cáncer de vesícula biliar y de la ampolla de váter)³⁴. La indicación de tratamiento adyuvante tras la resección de estos tumores se consideró en nivel de evidencia IV, o lo que es lo mismo, derivada de la epidemiología analítica procedente de estudios de cohortes y de casos-contróles, por lo que en sus conclusiones se apela a la cautela en su aplicación tras las resecciones curativas.

En el último año han sido publicados algunos estudios de bases poblacionales con intención de dar respuesta nuevamente a esta cuestión. Recientemente, un estudio de la SEER (*National cancer Institute Surveillance*

Epidemiology and End Results) de Estados Unidos sugiere que el tratamiento con radioterapia adyuvante no se traduce en un beneficio para los pacientes intervenidos con intención curativa⁵⁶. Sin embargo, en este estudio no se dispuso de información relevante como la radicalidad quirúrgica, el estado de los márgenes de resección o el tipo de radioterapia utilizada.

En cambio, en otro reciente estudio poblacional sobre más de 4000 pacientes afectos de cáncer de vesícula biliar⁵⁷, la radioterapia sí pareció mejorar la supervivencia mediana de estos pacientes (15 vs 8 meses, $p < 0.0001$) y se propuso incluso un modelo predictivo con el que poder estimar el beneficio de la irradiación. No obstante, en este estudio ésta sólo fue administrada a un 18% de los pacientes, tampoco se disponía con detalle del tipo de cirugías realizadas, y la supervivencia global descrita a 5 años resultó inferior a la esperada tras un tratamiento quirúrgico radical. Con la sospecha de que una gran parte de pacientes no irradiados pudiesen estar infraestadiados y/o infratratados, algunos han criticado el beneficio de la RT que ha sido extraído de estos resultados⁵⁸.

Todo lo anterior supone que, en la práctica clínica, la indicación de radioterapia adyuvante (combinada o no a tratamiento sistémico) acostumbra a depender del juicio tanto de los Comités de Tumores de cada institución, como de los equipos de Oncología Radioterápica que recibirán al paciente tras ser operado.

Basados en los resultados favorables descritos por algunas instituciones, la política de tratamiento en el Hospital Universitario de Ginebra es desde hace años, la indicación de RT adyuvante a los pacientes que son considerados con factores de mal pronóstico, a saber: estadios pT3-T4 y/o márgenes positivos y/o ganglios afectos.

Motivado por la colaboración de la doctoranda en el *Service de Radio-Oncologie, Hopitaux Universitaires de Genève*, Ginebra (Suiza) por un período desde abril de 2005 hasta junio de 2006, fue puesto en marcha el proyecto de investigación clínica “*Place de la radiothérapie dans le traitement curatif des carcinomas des voies biliaires*”, nº de réf. CER: 05-076R (05-222R), autorizado por la *Commission centrale d'éthique de la recherche sur l'être humain* y el *Comité départemental d'éthique, NAC*, que fue obtenido el 5 de abril de 2006 y que finalizamos tras la última actualización de datos en el mes de marzo de 2008 (anexo 1).

Hasta la fecha y en nuestro conocimiento, no existe ninguna revisión sistemática siguiendo los criterios MBE que haya comparado los resultados de la radioterapia adyuvante *vs* observación tras el tratamiento quirúrgico radical de los pacientes afectos de cáncer de vías biliares. En este contexto, hemos proseguido el estudio de una revisión sistemática de la literatura. Dicha revisión, que hemos abordado siguiendo los criterios MBE, ha sido iniciada a partir de la aplicación del acrónimo “PICO” (P: paciente y/o problema de interés, I: intervención principal, C: comparación entre intervenciones, O: del inglés “*outcome*”, o resultado) según recomienda el Centro para la Medicina Basada en la Evidencia de Oxford (CEBM)⁵⁹ y que reflejamos en la siguiente tabla (tabla 3).

<i>Population/problem</i>	Pacientes afectos de neoplasia de vías biliares intervenidos quirúrgicamente con intención radical
<i>Intervention/indicator</i>	Radioterapia adyuvante
<i>Comparator</i>	Observación
<i>Outcome</i>	Fallos y supervivencia

Tabla 3. Tabla PICO para el planteamiento inicial de nuestra revisión sistemática.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

Objetivos Generales

1. Analizar las características de una cohorte de pacientes afectados de cáncer de vías biliares, los cuales han sido tratados con cirugía radical y posterior radioterapia adyuvante. Dichos pacientes son procedentes del *Service de Radio-Oncologie* de los *Hôpitaux Universitaires de Genève*, Ginebra, Suiza.
2. Determinar la tolerancia aguda y crónica así como el potencial impacto pronóstico de la radioterapia (RT) adyuvante en dicha cohorte.
3. Conocer, a través de una revisión sistemática de la literatura siguiendo los criterios MBE, cuáles son los resultados obtenidos y publicados en la literatura tras el tratamiento quirúrgico radical de estas neoplasias así como los resultados obtenidos tras un tratamiento con RT adyuvante.

A su vez, son objetivos secundarios de este tercer punto los siguientes:

- 3.1. Determinar las características clínico-patológicas y posibles diferencias entre los pacientes tratados con cirugía exclusiva *vs* los tratados con RT adyuvante a partir de los datos publicados en la literatura.
- 3.2. Describir los esquemas, técnica y tipos de radioterapia adyuvante más ampliamente utilizados en los estudios seleccionados.
- 3.3. Describir la toxicidad aguda y crónica derivada de la radioterapia y/o radioquimioterapia adyuvante en estos estudios.
- 3.4. Definir los patrones de recaída de los pacientes tratados con cirugía radical exclusiva y el de los tratados con radioterapia adyuvante.
- 3.5. Efectuar un meta-análisis de supervivencia a partir de los estudios seleccionados, comparando la cirugía exclusiva *vs* la RT adyuvante.

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

PACIENTES Y MÉTODOS
Experiencia de los HUG

1. PACIENTES Y MÉTODOS

EXPERIENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GINEBRA (SUIZA)¹⁶⁴

Entre 1998 y 2004, 38 pacientes afectos de cáncer de vías biliares extrahepáticas fueron tratados con Radioterapia en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario de Ginebra (*Hôpitaux Universitaires de Genève*, HUG). De éstos 38, excluimos a doce pacientes por presentar enfermedad irresecable y a otros tres por presentar colangiocarcinomas de localización intrahepática. Siguiendo la clasificación del registro ICD^{3,4}, excluimos los pacientes afectos de colangiocarcinoma intrahepático ya que esta entidad se clasifica junto con los tumores primarios hepáticos⁶⁰.

Los 23 pacientes restantes fueron tratados con cirugía curativa y ésta seguida de radioterapia adyuvante (con o sin quimioterapia concomitante), siendo los mismos objeto del presente estudio.

El 5 de abril de 2006, la *Commission centrale d'éthique de la recherche sur l'être humain* y el *Comité départemental d'éthique* de los HUG, aceptó la puesta en marcha de este estudio con número de referencia CER: 05-076R (05-222R). Asimismo, según las recomendaciones del mismo Comité Ético de los HUG, fue requerido un consentimiento informado escrito para la explotación de datos a cada uno de los pacientes supervivientes (anexo 1, "*Participation à un étude retrospective: déclaration écrite du consentement du patient*"), siguiendo la política institucional de privacidad y protección de datos del Hospital Universitario de Ginebra y las recomendaciones del *Comité départemental d'éthique* de los HUG.

Para el estadiaje de la enfermedad, aplicamos la clasificación AJCC (*American Joint Commission on cancer staging system*) - TNM en su 5ª edición^{25,27,29}.

Nuestra serie de 23 pacientes está constituida por 4 afectos de cáncer de vesícula biliar, 12 afectos de colangiocarcinoma y 7 afectos de cáncer de la ampolla de váter. Las características de los pacientes y de la enfermedad las mostramos en las Tabla 4.1 y 4.2.

		Vesícula biliar (n=4)	Colangiocarcinoma extrahepático (n=12)	Ampolla de vater (n=7)
Sexo	Hombres	1	9	4
	Mujeres	3	3	3
Edad		66 (51-77)	62 (45-77)	63 (54-78)
Estadio AJCC	II	2	2	1
	III	2	0	6
	IVA	0	10	0
	Márgenes			
	negativos	2	4	5
	próximos	1	0	1
	positivos	0	7	1
	desconocidos	1	1	0
Ganglios	pN0	2	6	1
	pN1	2	3	6
	pN2	0	1	0
	desconocido	0	2	0

Tabla 4.1. Características del conjunto de pacientes con cáncer de vías biliares extrahepáticas tratados con RT adyuvante en los HUG.

La decisión terapéutica para cada uno de los pacientes fue planteada desde el Comité Multidisciplinar de Tumores Digestivos del HUG, constituido por miembros de la Unidad funcional de Onco-Cirugía (Onco-Chirurgie) del equipo de Cirugía Digestiva, Oncología Médica, Oncología Radioterápica, Patología y Radiología de los HUG. Dicho comité es a su vez de participación abierta a los facultativos “*en ville*” o con ejercicio en centros privados.

Los procedimientos quirúrgicos a los que fueron sometidos los pacientes fueron los siguientes:

- colecistectomía laparoscópica en 2 casos (9 %), uno de los cuales requirió ser abordado nuevamente para poder completar la resección
- resecciones parciales del conducto biliar con o sin hepatectomía en 4 (17%) y 3 (13%) pacientes respectivamente
- pancreaticoduodenectomía (PD) con o sin gastrectomía parcial en 6 (26%) y 7 pacientes (30%) respectivamente

ID	Edad	Loc	sexo	Grado	TNM'97	AJCC	R	Dosis RT	Tipo QT	Sv (m)
1	54	Amp	H	-	T2N1M0	III	R1	50,4	5-FU 500mg/m2 x3d, 1ª y última sem	75*
2	70	Ves	M	2	T3N1M0	III	R0	50,4	5-FU 500mg/m2 x3d, 1ª y última sem	49*
3	66	Ves	H	2	T3N0M0	IVA	R1	55,8	5-FU 500mg/m2 x3d, sólo 1ª sem	30
4	63	Amp	M	2	T2N1M0	III	R0	50,4	5-FU 500mg/m2 x3d, 1ª y última sem	87*
5	66	Col	H	2	T3N1M0	IVA	R0	50,4	5-FU 500mg/m2 x3d, 1ª y última sem	57*
6	62	Ves	M	3	T3N1M0	III	-	55	5-FU 500mg/m2 x3d, 1ª y última sem	13
7	59	Amp	H	-	T3N1M0	III	R0	50,4	5-FU 500mg/m2 x3d, 1ª y última sem	16
8	77	Ves	M	3	T2N0M0	II	R1 ^a	52,2	-	50
9	51	Ves	H	2	T2N0M0	II	R0	50,4	5-FU 500mg/m2 x3d, 1ª y última sem	13
10	56	Amp	H	2	T2N1M0	III	R0	50,4	5-FU - LV	98*
11	63	Col	M	2	T3N0M0	IVA	R0	50,4	5-FU 500mg/m2 x3d, 1ª y última sem	56*
12	78	Amp	H	3	T3N0M0	II	R1 ^a	50,4	5-FU 500mg/m2 x3d, sólo 1ª sem	7
13	65	Amp	M	2	T2N1M0	III	R0	50,4	capecitabina sólo primera semana	71*
14	61	Col	M	3	T4N1M0	IVA	R1	45	5-FU/CDDP ^{ch}	3
15	70	Col	H	2	T3N0M0	IVA	R0	50,4	5-FU 500mg/m2 x3d, 1ª y última sem	30
16	61	Col	H	3	T3N2M0	IVA	R0	50,4	5-FU 500mg/m2 x3d, 1ª y última sem	7
17	67	Col	H	2	T2N0M0	II	-	50	5-FU 500mg/m2 x3d, 1ª y última sem	53
18	57	Col	H	-	T3NxM0	IVA	R2	50,4 (BQ 20Gy)	5-FU 500mg/m2 x3d, 1ª y última sem	16
19	50	Col	H	2	T4N0M0	IVA	R1	50,4	5-FU 500mg/m2 x3d, 1ª y última sem	11
20	45	Col	H	1	T2N0M0	II	R1	60,8	5-FU 500mg/m2 x3d, 1ª y última sem	97*
21	75	Amp	M	3	T3N1M0	III	R0	50,4	5-FU 500mg/m2 x3d, 1ª y última sem	7
22	51	Col	M	2	T3NxM0	IVA	R1	45	CDDP 6mg/m2 CDDP 6mg/m2/d	22
23	77	Col	H	2	T3N1M0	IVA	R1	56	5-FU 500mg/m2 x3d, 1ª y última sem	49

Tabla 4.2. Características individuales de la enfermedad, tratamiento y supervivencia de cada uno de los pacientes. ID: identificación del paciente; Loc: localización; Amp: cáncer de la ampolla de vâter; Col: colangiocarcinoma; Ves: cáncer de vesícula biliar; R: márgenes negativos; R+: márgenes positivos; SV(m): supervivencia en meses; márgenes próximos; ^{ch}: cateterismo hiperselectivo; * pacientes vivos en última actualización por contacto telefónico en marzo de 2008.

Todos los tumores fueron histológicamente adenocarcinomas, siendo la mayoría de alto grado histológico. El 78% de los pacientes presentaba estadios III y IVA, y el 55% con ganglios afectos (los ganglios linfáticos loco-regionales fueron resecaados a 20 pacientes, 87%). Los márgenes de resección quirúrgicos fueron negativos en 11 pacientes (47%), próximos en 2 pacientes (9%), positivos en 8 (35%) y desconocidos en 2 (9%).

Todos los pacientes fueron tratados con radioterapia externa 3D conformada y sólo a un paciente le fue administrado un boost adicional mediante braquiterapia endoluminal. Fue administrada quimioterapia concomitante basada en 5FU a todos los pacientes con la excepción de dos enfermos debido a su edad avanzada o a la presencia de comorbilidades.

El volumen diana del tratamiento RT incluyó el lecho tumoral y las áreas ganglionares regionales de drenaje primario según a ubicación tumoral, principalmente los ganglios de la porta hepatis y del área del tronco celíaco hasta el área de la arteria mesentérica superior.

La RT fue administrada a fraccionamiento estándar de 1.8-2 Gy/día y 5 veces por semana, a una dosis mediana de 45 Gy (36-52 Gy), seguida de un *boost* con campos reducidos hasta alcanzar la dosis mediana total de 50.4 (45-60 Gy). El único paciente que recibió un boost con braquiterapia, fue tratado con una dosis de 20 Gy en 4 fracciones de 5 Gy con fuente de Ir-192 previa cateterización biliar percutánea, tras una dosis de RTE de 50,4 Gy. Este tratamiento fue indicado debido a que el paciente presentó márgenes positivos macroscópicos en contigüidad con el parénquima hepático adyacente.

Como dosis limitante a órganos de riesgo, la dosis de tolerancia hepática fue considerada mediante el histograma dosis-volumen según las recomendaciones publicadas en 1993 (*Journal of Clinical Oncology*) por el grupo de la Universidad de Michigan¹²²: si <33% del parénquima hepático recibe >50% de la dosis en el isocentro, la dosis de prescripción al volumen diana puede alcanzar los 66Gy; y si entre el 33-66% del volumen hepático recibe más del 50% de la dosis prescrita, la dosis total no debe superar los 48Gy.

Para el análisis estadístico hemos utilizado el método de Kaplan-meier para la estimación de la supervivencia global, la supervivencia mediana y el control local de la cohorte.

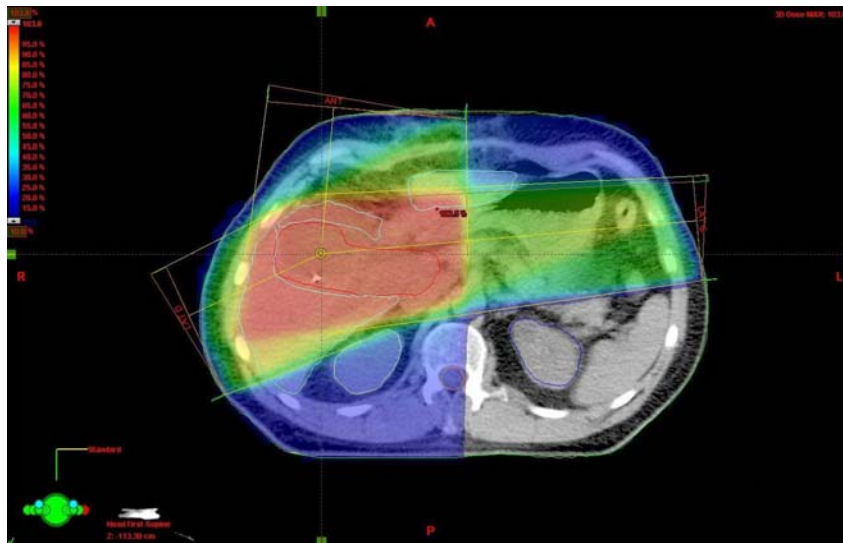


Imagen 1. Dosimetría del un *boost* con RTE a un paciente con un cáncer de vesícula biliar intervenido.

MATERIAL Y MÉTODOS
Revisión sistemática

2. MATERIAL Y MÉTODOS DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA

2.1. Criterios para la selección de los estudios

2.1.1 Tipos de estudios

Los artículos de interés para esta revisión han sido aquellos focalizados en la cirugía curativa de las neoplasias de vías biliares extrahepáticas, siendo ésta seguida de observación o de un tratamiento con radioterapia adyuvante. Dichos estudios, debían proporcionar información acerca de la supervivencia, respuesta local, desarrollo de metástasis y toxicidad.

Por neoplasias de las vías biliares extrahepáticas, hemos considerado estas tres localizaciones: el colangiocarcinoma, el cáncer de la vesícula biliar y el cáncer de la ampolla de váter. Siguiendo la definición clásica y antes referida, hemos excluido al colangiocarcinoma intrahepático (clasificado conjuntamente como un primario hepático), también a los tumores periampulares en conjunto⁶¹, así como a los tumores primarios de páncreas. No hemos considerado tampoco los *case reports*, ni los análisis de bases de datos poblacionales.

En 1999 fue publicado el único ensayo randomizado fase III existente en nuestro conocimiento que incluyó a pacientes con neoplasias de vías biliares⁶². Dicho ensayo randomizó a observación o a radioquimioterapia adyuvante a 103 pacientes en el primer brazo y a 104 en el segundo. De éstos, alrededor del 50% padecía cáncer de páncreas y la otra mitad presentaba cánceres de la región periampular. Como cáncer de la “región periampular” se incluyó tanto a tumores del duodeno, del colédoco común distal y las neoplasias de la ampolla de váter. En las conclusiones, el beneficio de la adyuvancia fue considerado pequeño e insuficiente como para recomendarla como estándar de tratamiento. En consecuencia, respetando los criterios de inclusión y exclusión de nuestro trabajo, este estudio no ha podido ser considerado al incluir en su análisis un conjunto de neoplasias de naturaleza mixta.

En este contexto, y descartando el único ensayo randomizado existente, la falta de posteriores ensayos randomizados específicos en esta cuestión ha hecho precisa la inclusión de estudios observacionales no randomizados en el presente trabajo. Como estudios observacionales hemos considerado a los estudios de cohortes longitudinales e históricas.

2.1.2 Tipos de participantes

Los estudios objeto de la presente revisión sistemática han sido aquellos con referencia a:

- pacientes no metastáticos.
- pacientes intervenidos con intención radical.
- pacientes afectos de cáncer de vías biliares extrahepáticas en sus tres localizaciones (colangiocarcinoma extrahepático, cáncer de vesícula biliar y cáncer de la ampolla de váter) que hayan sido analizadas separadamente.

2.1.3 Tipos de intervención

Han sido analizados y comparados entre sí los dos siguientes tipos de intervención tras la cirugía en intención radical:

- Cirugía radical seguida de observación (cirugía exclusiva)
- Cirugía radical seguida de radioterapia adyuvante (tratamiento postoperatorio)

2.1.4. Tipos de medidas de resultados

Hemos considerado de interés las siguientes medidas de resultado:

- Morbilidad y mortalidad quirúrgica
- Toxicidad Radioinducida:

- Aguda (eventos, tipo y grado)
- Crónica (eventos, tipo y grado)
- Supervivencia mediana (global de la cohorte)
- Supervivencia a 5 años (global de la cohorte)
- Supervivencia mediana de los pacientes con márgenes negativos (R0)
- Supervivencia a 5 años de los pacientes R0
- Supervivencia mediana de los pacientes con márgenes afectos (R1, R2 y/o R+)
- Supervivencia a 5 años de los pacientes R1, R2 y/o R+
- Supervivencia mediana de los pacientes con ganglios negativos (pN0)
- Supervivencia a 5 años de los pacientes pN0
- Supervivencia mediana de los pacientes con ganglios positivos (pN+)
- Supervivencia a 5 años de los pacientes pN+
- Fallos o recaídas (global de la cohorte)
- Fallos o recaída locoregionales
- Eventos metastáticos

2.2. Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios y criterios de selección

Efectuamos una búsqueda exhaustiva en las bases de datos ISI web of science, MEDLINE, EMBASE y Cochrane para los siguientes términos MeSH (medical subject headings) de localización tumoral (tabla 5): *Cholangiocarcinoma, Gallbladder Neoplasms, Bile Duct Neoplasms, Common Bile Duct Neoplasms* (incluye *ampulla of vater*), además de otras palabras clave: *klatskin, ampullary, cáncer, neoplasms, surg* (surgery, surgical), resection, radi* (radiotherapy radiation) and chemoradi* (chemoradiotherapy chemoradiation)*. Excluimos los términos: *intrahepatic, hepatic, cholangiocellular, pancre* (pancreas, pancreatic) y periampullary*. Aquellos estudios publicados en lengua no inglesa han sido también excluidos. Además, fue efectuada una búsqueda manual de las citas y referencias publicadas en artículos originales de revisión.

cáncer OR neoplasms			
AND	AND	AND	AND
Biliary tract	Gallbladder	Cholangiocarcinoma OR klatskin	Ampulla*
NOT			
Intrahepatic OR hepatic OR cholangiocellular OR pancre* OR periampullary			
AND		AND	
Radi* OR chemoradi*		Surg* OR resection	

Tabla 5. Estrategia de búsqueda

Hasta finales de la década de los 1980 - inicio de los 1990, el abordaje multidisciplinar de estos tumores así como la aplicación de radioterapia a partir de técnicas tridimensionales (a excepción de grandes centros académicos), no estaba suficientemente estandarizado ni disponible⁶³. Por otra parte, según un análisis de la SEER⁶⁴ en un período de estudio de 1973 hasta 2002, los avances en

los resultados quirúrgicos del cáncer de vías biliares se tradujeron en un aumento de la supervivencia de más del 20% por cada década estudiada. En España, en la serie quirúrgica publicada por el equipo de Cirugía General de la *Ciutat Sanitària de Bellvitge*⁶⁵, la reseccabilidad del colangiocarcinoma hiliar pasó en dicho centro del 32% de 1989 a 1994, hasta un 40% de 1995 a 1999, principalmente a expensas de un mayor uso de la hepatectomía. Por ello, limitamos el inicio de nuestra revisión sistemática a aquellos artículos publicados a partir de enero del año 1995, incluyendo todos aquellos artículos publicados hasta diciembre de año 2008.

2.3. Selección de los estudios

La búsqueda inicial proporcionó 936 abstracts en ISI web, 677 abstracts en MEDLINE y 373 en la base de datos EMBASE (limitada a *priority articles*). Sólo detectamos un artículo relevante para nuestro estudio en la búsqueda en *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

En la figura 5 se muestra diagrama de flujo de inclusión de los estudios, según el esquema recomendado por la conferencia de calidad en la descripción de meta-análisis QUORUM⁶⁶ (*Quality of Reporting of Meta-analyses*).

Como criterios de exclusión hemos descartado los artículos refiriendo a:

- tumores inoperables o irresecables (paliativos).
- aquellos no focalizados en el resultado de las intervenciones tema como artículos sobre otras técnicas terapéuticas, radiodiagnóstico y/o biología molecular.
- aquellos refiriendo (aún a pesar de los límites aplicados) a tumores hepáticos, al colangiocarcinoma intrahepático, a neoplasias pancreáticas y a los tumores periampulares sin especificar separadamente los resultados del cáncer de la ampolla de váter puro.
- artículos en los que se incluye a pacientes con trasplante hepático, al no ésta una práctica estándar en el tratamiento quirúrgico del cáncer de vías biliares

Asimismo, hemos identificado varias publicaciones procedentes de un mismo centro con lo que hemos realizado un esfuerzo para descartar la duplicación de datos. Contrastando el número de pacientes publicados en cada serie, el período del estudio, los coautores y la patología objeto de la misma, hemos descartado aquellas publicaciones anteriores a la más reciente, y hemos entendido la última publicación como una actualización de los datos de la cohorte previa. En el caso de publicaciones que corresponden a un mismo período de estudio y patología, si sus datos aparecen publicados al mismo tiempo en diferentes revistas, hemos condensado dicha información como procedente de una única publicación (anexo 4).

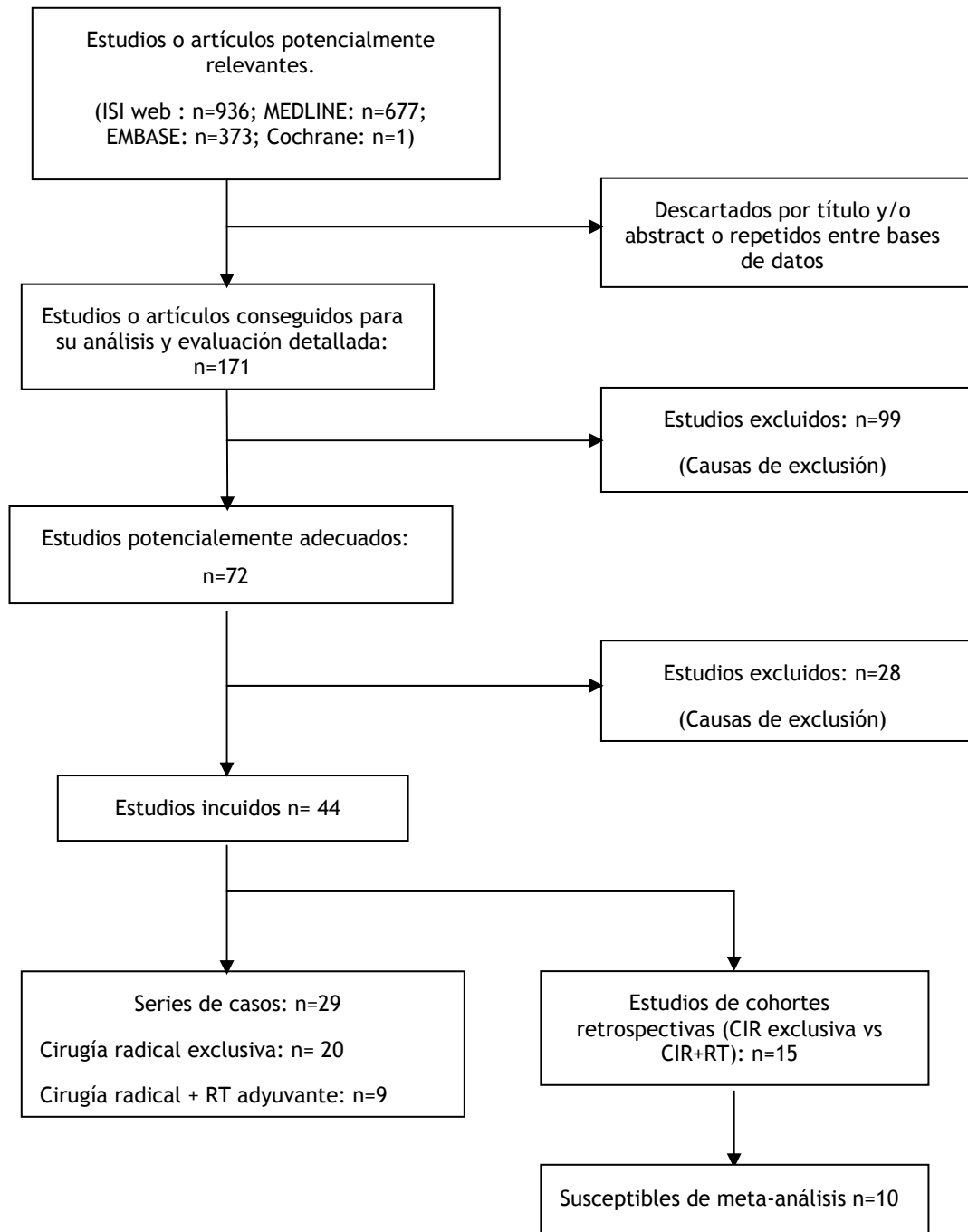


Figura 5. Diagrama de flujo de inclusión de estudios

2.4. Calidad metodológica

Siguiendo las recomendaciones del programa Health Technology assessment (HTA) del National Health Service for Research and Development del Reino Unido para la evaluación de estudios de intervención no randomizados⁶⁷, la calidad metodológica de los 15 estudios de cohortes ha sido asesorada mediante el cuestionario propuesto por Sarah Downs y Nick Black⁶⁸ y modificado por MacLehose y cols⁶⁹. Dicho cuestionario consiste en una lista de ítems (anexo 2) que valora los siguientes apartados: 1) *Reporting* (descripción), 2) Validez externa, 3) Validez interna - sesgo, 4) Confusión - sesgo de selección.

En los apartados de descripción (cuestión sexta) y sesgo de selección (cuestión vigésimo séptima) se recogen los factores de confusión que, a partir de la información obtenida de la literatura, hemos considerado como siguen: *Confounder 1* (estadio TNM), *Confounder 2* (estado de márgenes), *Confounder 3* (afectación ganglionar), *Confounder 4* (quimioterapia concomitante), *Confounder 5* (detalle del tipo de intervención quirúrgica), *Confounder 6* (tipo de radioterapia).

De igual modo, hemos aplicado las recomendaciones del grupo MOOSE (Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology or MOOSE Group)⁵² sobre cómo redactar un meta-análisis de estudios observacionales.

2.4. Análisis estadístico

Como medida de comparación entre estudios para el meta-análisis, hemos utilizado los *Hazard ratio* (HR).

Un *hazard*⁷⁰ se define como la medida teórica de la probabilidad de ocurrir un evento (por ejemplo la muerte) en un momento o período de tiempo t . Su ratio (*Hazard ratio*) es la proporción que permite expresar la diferencia entre dos curvas de supervivencia, y es una medida relativa en la que se asume que la relación es constante en el tiempo.

Para poder combinar en el meta-análisis la información que aportan los HR, hemos obtenido otras medidas como la varianza (medida de dispersión) y su inverso (medida de precisión), así como el logaritmo natural o neperiano de la HR (lnHR, función matemática inversa de la función exponencial), transformación que se aplica a esta medida con el fin de aproximar su distribución a la normal.

En el presente trabajo, hemos realizado el cálculo de las Hazard Ratio (HR) mediante la hoja de cálculo suministrada en el artículo de Tierney y cols^{71,72} (Anexo3), que permite además la estimación de los pacientes en riesgo para cada período de tiempo si esta información no se reporta conjuntamente con las curvas.

Los métodos aplicados en el cálculo del meta-análisis son principalmente dos:

- el método del inverso de la varianza con modelo de efectos fijos, en el que se asume que no existe heterogeneidad entre los estudios combinados.
- el método de efectos aleatorios o de DerSimonian-Laird⁷⁶, el cual supone que los estudios incluidos en el análisis constituyen una muestra aleatoria del universo de estudios posibles. Este segundo método es más conservador, razón por la que se recomienda expresar las HR en este término en situación de heterogeneidad⁷⁷.

Para el cálculo del meta-análisis, hemos utilizado el software validado MIX 1.7^{78,79} y el ofrecido online por Primo y Escrig⁸⁰ desde la red CASPe (*Critical Appraisal Skills Programme* del NHS en Español).

La heterogeneidad entre estudios la hemos referido de dos maneras: mediante el Q test de Cochran (suma ponderada de las desviaciones del efecto determinado en cada estudio con respecto a la media global), cuyo valor adquiere significación cuando la p es <0.10, y mediante la I² que mide del grado de inconsistencia entre los estudios (si 0% no existe heterogeneidad, si <25% la heterogeneidad es baja, entre 25-50% esta es moderada y si es >50% se considera alta).

El sesgo de publicación lo expresamos también de dos maneras: mediante el índice de Rosenthal y mediante el gráfico del embudo⁸¹. El primero equivale al número de estudios adicionales no significativos, no publicados, que modificarían el resultado significativo encontrado en el meta-análisis. El segundo, se basa en el hecho de que la precisión en la estimación del efecto es mayor en estudios con muestras de mayor tamaño, por tanto, en ausencia de sesgo la forma del gráfico debe ser simétrica como la de un embudo, ya que en la parte baja se encontrarían las muestras más pequeñas y por tanto, con menor precisión de estimación.

Por otra parte, debido a que en los estudios incluidos el tamaño muestral es pequeño y la distribución se puede considerar heterogénea, hemos analizado las diferencias entre las medianas de supervivencia de las cohortes mediante test de contraste no paramétricos como son el test de Wilcoxon para muestras apareadas y el de Mann-Witney para muestras independientes. Para el estudio de diferencias entre dos variables, hemos utilizado el test de Fisher-exact el test de Chi cuadrado.

RESULTADOS

RESULTADOS
Serie de pacientes HUG

RESULTADOS

Resultados de la serie de pacientes tratados en los HUG, Ginebra, Suiza¹⁶⁴

Todos los pacientes incluidos en el estudio completaron el tratamiento de RT previsto sin requerir interrupciones por toxicidad.

Evaluamos la toxicidad aguda y tardía radioinducida según los criterios del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) y el *Common Toxicity Criteria* NCI-CTCAE v3.0.

Dos pacientes (9 %) presentaron dolor abdominal y diarrea en grado 2 , ocho pacientes (35%) presentaron náuseas y otros dos (9%) presentaron vómitos en grados igualmente 1-2 de la RTOG. Dicha toxicidad GI alta fue más notable en los pacientes que recibieron quimioterapia concomitante. No obstante, ningún paciente presentó toxicidad aguda en grado 3 o 4.

El seguimiento mediano de todos los pacientes fue de 30 meses (3-98). La supervivencia mediana para todos los pacientes es de 49.1 meses, con una estimación de la supervivencia actuarial global a 5 años del 35.9%, figura 6. Dicha supervivencia fue menor para los pacientes en estadio IVA, siendo ésta de sólo 22 meses (DE 11.4), figura 7.A.

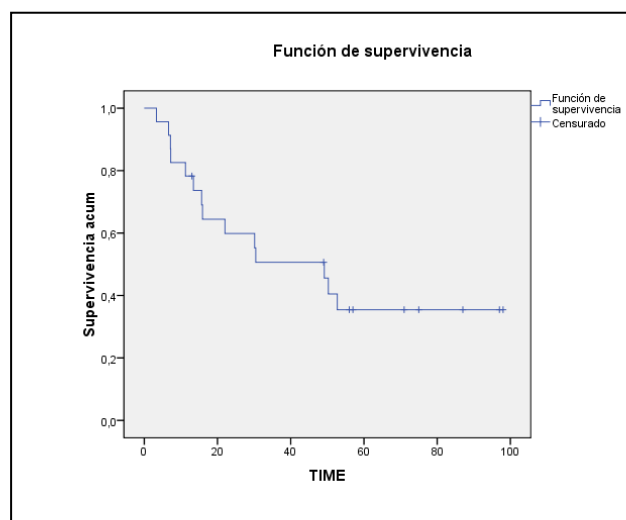
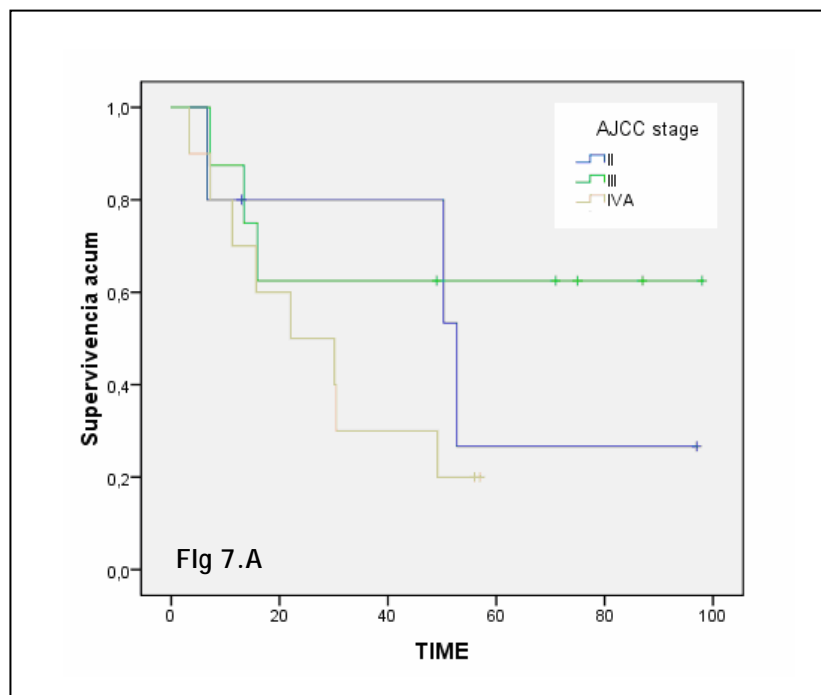


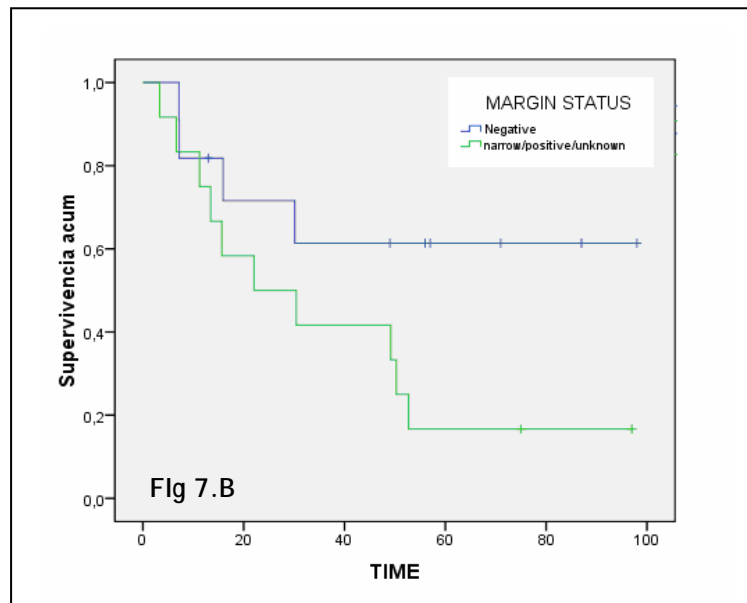
Figura 6. Curva Kaplan-meier de supervivencia global.

En función del estado de márgenes, la supervivencia a 5 años fue del 61.4% para los pacientes con márgenes negativos, y del 16.7% para los pacientes con márgenes positivos/próximos/desconocidos ($p=0.07$), figura 7.B.

Sólo un paciente desarrolló una toxicidad tardía potencialmente atribuible al tratamiento con RT. Dicha clínica apareció a los 11 meses del tratamiento y consistió en una estenosis de la anastomosis quirúrgica por la cual fue necesario un tratamiento quirúrgico con una gastrectomía parcial.

En la última valoración por contacto telefónico efectuada durante el mes de marzo de 2008, sólo 8 pacientes permanecían vivos. De los 23 pacientes iniciales, 14 pacientes fallecieron como consecuencia de la recaída local y/o a distancia de la enfermedad, y uno de los pacientes fue perdido de seguimiento a los 13 meses del tratamiento





Figuras 7. Curvas de supervivencia en función del estadio tumoral (7.A) y del estado de márgenes (7.B).

Por localizaciones existe una ventaja, aunque no significativa, en favor de la supervivencia para el cáncer de la ampolla de váter con respecto al resto de localizaciones tumorales (57% versus el 24.5%, $p=0.33$), figura 8.

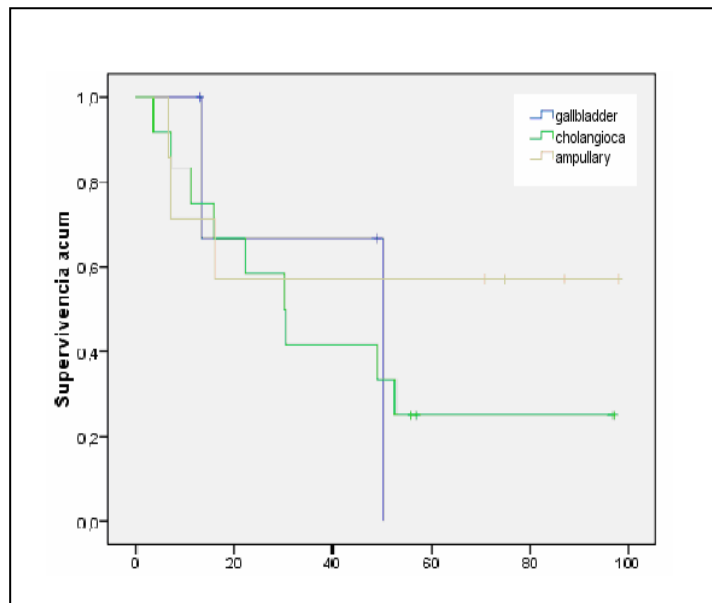


Figura 8. Curvas de supervivencia en función de la localización tumoral.

De los 14 pacientes fallecidos por recaída y progresión de la enfermedad disponemos de información precisa en 12 de los mismos. En el seguimiento, observamos 2 recaídas locales aisladas, 1 metástasis a distancia aislada, 9 pacientes en los que apareció ambos tipos de recaída (locoregional y a distancia) y 2 fallos de los que no logramos disponer de información precisa. La tasa de control loco-regional a 5 años fue del 48.3%, que a su vez fue del 67% y del 30% para pacientes con márgenes negativos y positivos/estrechos/desconocidos respectivamente ($p=0.04$).

El patrón de recaída observado ha sido principalmente mixto (locoregional y a distancia) como se muestra en la tabla 6. Como enfermedad local hemos considerado la presencia de signos de recaída en el lecho quirúrgico. Las metástasis aparecieron a nivel hepático, peritoneal y a distancia (pulmonares y/o cutáneas), tabla 6.

	n	Patrón de recaída			
		local	hepático	Peritoneal	A distancia
VESÍCULA BILIAR (n=3)	1	local		Peritoneal	A distancia
	1		hepático	Peritoneal	
	1				A distancia
COLANGIOCARCINOMA EXTRAHEPÁTICO (n= 6)	1	local			
	3	local		peritoneal	
	1		hepático		
	1		Hepático	peritoneal	
	2	local		Peritoneal	
AMPOLLA DE VATER (n=3)	1		hepático		A distancia

Tabla 6. Patrón de recaída de la serie de pacientes tratados con RT en los HUG.

RESULTADOS
Revisión sistemática

RESULTADOS

2. Resultados de la revisión sistemática

Tras la búsqueda exhaustiva en las bases de datos ISI web of science, MEDLINE, EMBASE y Cochrane database, seleccionamos sólo aquellos estudios que exponen resultados tras el tratamiento quirúrgico radical por un lado, y aquellos en los que los pacientes han recibido además tratamiento con RT adyuvante (figura 5). Hemos incluido exclusivamente los estudios que especifican sus resultados en función de la sublocalización dentro del árbol biliar.

La n (número de pacientes) que exponemos, se corresponde con el número de pacientes valorables en cada serie y con respecto a los cuales cada estudio ofrece la información objeto de esta revisión. Por tanto ha sido preciso en algunos casos el recalcular porcentajes y/o el número de pacientes implicados a partir de la información ofrecida en cada publicación.

Con respecto a los sistemas de clasificación por estadios, hemos respetado el referido por cada uno de los estudios. El sistema de Bismuth-Corlette³¹ es uno de los más utilizados en las series quirúrgicas de colangiocarcinoma, así como el sistema TNM-AJCC en sus versiones 5ª y 6ª²⁵⁻³⁰ para ésta y el resto de localizaciones. Una de las principales diferencias entre la quinta (AJCC 1997) y la sexta edición (AJCC 2002), es que en la editada en 2002 se subdivide a los estadios I y II en IA-IB y IIA-IIB, y reclasifica al T3N0 como estadio IIA. Con el fin de poder agrupar y comparar entre estudios, hemos asumido que los estadios I+II de la 5ª edición equivalen a los estadios IA+IB de la 6ª edición, y que los estadios III+IV (no metastático) de la 5ª edición equivalen a los estadios IIA-B+III de la 6ª.

Con la finalidad de facilitar la localización de los estudios al lector, hemos aplicado el orden alfabético para listar los artículos en las tablas.

2.1. Estudios de RT adyuvante:

Tras la búsqueda exhaustiva en las bases de datos antes mencionadas, seleccionamos 30 artículos de RT adyuvante los cuales cumplieron los criterios de inclusión antes descritos.

En cinco de los mismos, hemos detectado la posibilidad de superposición y/o duplicación de datos de las cohortes como se muestra en Anexo 4. Esta situación afecta a tres trabajos en un caso y a dos en otro, los cuales proceden del mismo y centro y comparten los mismos coautores. Tras ser revisados, redujimos a 27 los artículos de nuestra selección al considerar sólo la información complementaria. De éstos 27, excluimos otros dos estudios^{82,83} por no aportar separadamente sus resultados en función de la localización/sublocalización dentro del árbol biliar, así como otro estudio más por incluir en su análisis a un 29% de pacientes tratados con trasplante hepático⁶⁵.

Los 24 estudios restantes (9 series de pacientes tratados con RT adyuvante, y 15 estudios de cohortes retrospectivas) ofrecen datos recogidos durante un período mediano de 12,5 años (4-23 años) con una media de 32 pacientes por estudio y una mediana de seguimiento promedio de 34,2 (17-69) meses. La mayor parte de los artículos seleccionados (85%) han sido publicados a partir del año 2000, y sólo ocho de los estudios recogen a pacientes tratados antes de 1985. En su mayoría hacen referencia al colangiocarcinoma (70%) seguido del cáncer de la ampolla de váter (18.5%) y del de la vesícula biliar (11.5%).

El tipo de cirugía descrita depende de la localización tumoral. Según se refiere en la literatura seleccionada, los procedimientos habituales son los siguientes: la resección con o sin hepatectomía más linfadenectomía para el colangiocarcinoma proximal; la pancreaticoduodenectomía con o sin técnica de preservación pilórica más linfadenectomía para el colangiocarcinoma distal y el cáncer de la ampolla de váter; y la colecistectomía con o sin cuña hepática más linfadenectomía para el cáncer de vesícula biliar.

El tipo de radioterapia descrita es la RTE externa exclusiva (RTE) en 14 series, en 6 se aplica además un *boost* con braquiterapia a algunos de los pacientes, y en 4 se utiliza la radioterapia intraoperatoria (IORT) combinada o no

a RTE. En 16 instituciones se utiliza además la quimioterapia concomitante (en nueve la QT se aplica a todos sus pacientes) utilizándose esquemas basados en 5-FU. La dosis y el tipo de radioterapia aplicadas en los estudios seleccionados se detalla en 21 de los mismos como mostramos en la tabla 7.

La radioterapia externa en estos estudios ha sido administrada mediante aceleradores lineales, aunque sólo en un estudio fue utilizada la telecobaltoterapia⁸⁴. La técnica utilizada es de múltiples campos, habitualmente de 3 a 4. La energía habitualmente utilizada con RTE son fotones de 10-18 MV (4 - 24 MV).

La RT se inicia generalmente a partir de la sexta semana tras la cirugía para permitir la recuperación del paciente, o bien en el momento en que las condiciones del enfermo lo permiten.

El volumen CTV (*clinical target volume*) se define en los estudios seleccionados como el lecho del tumor primario (habitualmente marcado con clips, o la anastomosis bilioentérica para el colangiocarcinoma) y los ganglios locoregionales. En algunas insituciones se administra contraste oral para facilitar la delineación de volúmenes. Como ganglios locoregionales se considera a los *porta hepatis* y celíacos para todas las localizaciones, y en función de la sublocalización además los siguientes:

- los ganglios pericoledocales y pancreátoduodenales en el cáncer de vesícula biliar.
- los ganglios peripancreáticos y del ligamento hepatoduodenal en el colangiocarcinoma, así como los para-aórticos de T1/T11 hasta L2/3 en el colangiocarcinoma de localización distal.
- los ganglios peripancreáticos, de la raíz de la arteria mesentérica superior y los para-aórticos desde T11/T12 hasta L2/L3 en el cáncer de la ampolla de váter.

Para la obtención del primer PTV (*planning target volume*), se añade un margen de 1.5-2 cm al CTV. Éste se sigue de un *boost* sobre el GTV preoperatorio más un margen de 2-3cm si el tratamiento se continua con RTE, o según las instituciones, se efectua dicho *boost* mediante braquiterapia (BQ) intraluminal en diferentes esquemas como mostramos en la tabla 7.

Estudio	Loc	N	Tipo de RT	Dosis
Bhatia S y cols. IJROBP 2006 ⁸⁵	Am p	29	RTE ^{QT>50}	45 Gy + <i>boost</i> 5,4Gy (Fx 1,8 Gy)
Borghero Y y cols. Ann surg Oncol 2008 ⁸⁶	Col	42	RTE ^{QT} (+/- BQ/IORT)	45Gy + <i>boost</i> 10 Gy <i>Boost</i> con braquiterapia Ir-192 (n 4/42) 20Gy <i>Boost</i> con IORT (n 1/42) 15 Gy
Cheng Q y cols. Eur J Surg Oncol 2007 ⁸⁷	Col	23	RTE	50 Gy (Fx: 1Gy x3 fx/día, 5 fx/sem)
Czito BG y cols. IJROBP 2005 ⁸⁸	Ves	22	RTE ^{QT>50} (+1 BQ)	45 Gy fx estándar <i>Boost</i> con braquiterapia Ir-192(n 1/22) 50Gy
Dinant S y cols. Ann Surg Oncol 2006 ⁸⁹ (+ Gerhards world J Surg 1999 ⁹⁰)	Col	99	RTE	55Gy En caso de drenaje biliar percutáneo: RTE pre-op 3x3,5Gy
Gerhards MD y cols. World J Surg 2003 ⁹¹ (+ Gerhards world J Surg 1999 ⁹⁰)	Col	41	RTE+/-BQ	42-46Gy (Fx: 1.1 Gy x3/d, 5d/sem) <i>Boost</i> con braquiterapia Ir-192 (n 41/71)10Gy Ir-192 En caso de drenaje biliar percutáneo (30%): RTE pre-op 3x3,5Gy
Heron DE eta. Am J Clin Oncol 2003 ⁹² (+ Stein DE Am J Clin Oncol 2005 ⁹³)	Col	36	RTE ^{QT<50} (+3 BQ)	46-53 Gy frx estándar Boost braquiterapia (n 3/36) HDR Ir192
Hughes MA y cols. IJROBP 2007 ⁹⁴	Col	34	RTE ^{QT}	50,4 Gy (Fx: 1.8-2.5 Gy)
Itoh H y cols. Dig Dis Sci 2005 ⁹⁵	Col / Ves	16	RTE	45-52,3 Gy (Fx: 1.8-2 Gy)
Kim S y cols. IJROBP 2002 ⁹⁶	Col	72	RTE ^{QT}	40Gy (Fx: 2Gy/d) en <i>split course</i> (20 + 20Gy separados 2 sem) (n 61/72) 40-45Gy (Fx: 2Gy/d) (n 11/72)
Kresl JJ y cols. IJROBP 2002 ⁹⁷	Ves	21	RTE ^{QT} (+1 IORT)	45 Gy + <i>boost</i> 5.4-9 Gy Gy (Fx: 1.8-2 Gy) <i>Boost</i> IORT (n 1/21) 15Gy
Krishnan S y cols. IJROBP 2008 ⁹⁸	Am p	54	RTE ^{QT>50}	45 Gy preop (n 25/54p) 50,4 Gy postop (n 29/54)
Lee HJ y cols. IJROBP 2000 ⁹⁹	Am p	13	RTE	48,6 Gy
Mahantshetty UM y cols. J Can Res Ther 2006 ¹⁰⁰	Ves	40	RTE ^{QT<50}	50 Gy (Fx: 1,8-2,5 Gy/d, 5/sem)
Mehta VK y cols. Arch Surg 2001 ¹⁰¹	Am	12	RTE ^{QT}	45 Gy (Fx: 1,8 Gy)
Oh, D y cols. Am J Clin Oncol 2007 ¹⁰²	Col	60	RTE ^{QT<50}	45-54Gy (Fx:1,8 Gy/d)

Pitt HA y cols. Ann Surg 1995 ¹⁰³	Col	14	RTE+/-BQ	RTE 46 Gy (Fx:1,8-2 Gy/d) Boost braquiterapia Ir-192,13 Gy
Sagawa N y cols. Sug Today 2005 ¹⁰⁴	Col	39	RTE exclusiva / RTE+braqui	RTE 37,5 Gy(mean) (8/39p) (fx: 2-2.5 Gy/d, 5/sem) Boost con braquiterapia Ir-192 (n 31/39) 36,9 Gy
Sikora SS y cols.EJSO 2005 ⁸⁴	Amp	49	RTE ^{QT}	50.4 Gy (fx: 1.8 Gy)
Todoroki T y cols. Br J Surg 2001 ¹⁰⁵	Col (Dx)	13	RTE +/- IORT	47.2 Gy (fx: 1.8Gy) Boost IORT (n 3/13) 25-30 Gy dosis única
Todoroki T y cols. IJROBP 2000 ¹⁰⁶	Col (Px)	42	RTE exclusiva/ IORT exclusiva/ IORT+RTE	43,6 Gy (mean) (n 30/42). (Fx: 1.8-3 Gy) IORT (12/42p) 21 Gy (15-35Gy) IORT+RTE (n 22/42)

Tabla 7. Características de la radioterapia aplicada en los 21 estudios seleccionados con información detallada acerca de técnica y dosis. Loc: localización; Amp: cáncer de la ampolla de vater; Col: colangiocarcinoma; Ves: cáncer de vesícula biliar; Px: proximal; Dx: distal RTE: radioterapia externa. BQ: braquiterapia. IORT: radioterapia intraoperatoria. Fx: fracción. ^{QT} QT utilizada en todos los pacientes; ^{QT>50} QT utilizada en >50% de los pacientes; ^{QT<50} QT utilizada en <50% de los pacientes.

Los principales órganos de riesgo referidos en la literatura seleccionada son hígado, intestino delgado (duodeno) y riñón. Las dosis limitantes que se determinan en estos estudios son las siguientes⁹⁴:

- <17.5 Gy al 50% parénquima renal funcionando ($V_{17.5}<50\%$)
- < 30 Gy al 50% del parénquima hepático ($V_{30}<50\%$)
- <50 Gy a médula espinal limitando la dosis a <1.9 Gy/día

Para el tratamiento con braquiterapia (BQ) las instituciones utilizan como fuente el iridio 192. La vía de administración más habitual es bajo control fluoroscópico a través de un catéter colocado generalmente a nivel de la anastomosis hepaticoyeyunal a la cual se accede por endoscopia⁹¹, y dicho tratamiento es administrado en sesión única.

Las series que utilizan radioterapia intraoperatoria (IORT) la reservan a aquellos pacientes en los que se prevé preoperatoriamente una alta probabilidad de márgenes positivos residuales. La energía utilizada es la procedente de electrones de entorno a los 9 MeV, y son usados aplicadores de entre 4-5 cm para su administración¹⁰⁶.

De todas las series hemos extraído la información que los estudios aportan acerca del estadio tumoral (TNM, BC o disponible), el estado de los márgenes de resección, la afectación ganglionar, la supervivencia (mediana y a 1,3 y 5 años) y el fallo o recaída de la enfermedad. En la tabla 8 se muestra la distribución de los estadios, la afectación ganglionar y el estado de márgenes referido por las series.

Estudio	Loc	Tipo de estadiaje	Estadio T-TNM	Ganglios negativos (%)	Ganglios positivos (%)	Márgenes negativos (%)	Márgenes positivos (%)
Bhatia S y cols. IJROBP 2006 ⁸⁵	Amp	TNM <i>ne</i>	45% T3-T4	17	83	100	0
Borghero Y y cols. Ann surg Oncol 2008 ⁸⁶	Col	TNM 2002	33% EI, 66% EII, 0% III-IV	-	52	6	64
Czito BG y cols. IJROBP 2005 ⁸⁸	Ves	TNM <i>ne</i>	86% E III-IV	-	59	-	-
Dinant S y cols. Annals of Surgical Oncology 2006 ⁸⁹	Col	Bismuth-Corlette	12% EI, 32% EII, 30 % EIIIa, 19% IIIb, 6% IV	74	26	30	68 (21% R2)
Gerhards MD y cols. World J Surg 2003 ⁹¹	Col	Bismuth-Corlette	10% EI, 44% EII, 41% EIII, 5% EIV	-	-	12	-
Hernandez J y cols. Ann surg Oncol 2008 ¹⁰⁸	Col	TNM 2002	16.5% EI, 55.5% EIIA, 28% EIIB	-	-	67	33,3 (5,5%R2)
Heron DE y cols. Am J Clin Oncol 2003 ⁹²	Col		48.5% T1, 41.5% T2-T3, 10% T4	-	14	-	-
Hughes MA y cols. IJROBP 2007 ⁹⁴	Col	TNM 2002	56% EII, 44% EIII	18	82	74	9 (R2?)
Itoh H y cols. Digestiva Diseases Sciences 2005 ⁹⁵	Col	TNM 2002	0% E IV. Resto <i>nv</i>	-	-	18	82 (18% R2)
	Ves	TNM 2002	0% EIII-IV. Resto <i>nv</i>	-	-	40	60
Kim S y cols. IJROBP 2002 ⁹⁶	Col	TNM <i>ne</i>	36% EI-II, 64% EIII-IV	68	32	65	34
Krishnan S y cols. IJROBP 2008 ⁹⁸	Amp	TNM <i>ne</i>	22% T1, 27% T2, 47% T3, 4% T4	-	60	78	-
Lee HJ y cols. IJROBP 2000 ⁹⁹	Amp	TNM 1997	8% EI, 46% EII, 46% EIII	53	47	100	0
Madariaga JR y cols. Ann Surg	Col	TNM 1992	0% EI , 11% EII, 11% EIII, 71%	-	-	-	-

1998 ¹⁰⁹			EIVA				
Mahantshetty UM y cols. J Can Res Ther 2006 ¹⁰⁰	Ves	TNM 1997	20% EI, 46.5% EII, 32% EIII, 1.5% E IV	-	-	90	10
Mehta VK at al. Arch Surg 2001 ¹⁰¹	Amp		<i>Desfavorable</i> (como mínimo 1 factor: N+, R+, alto grado, >2cm, PNI+)	-	83	-	-
Oh, D y cols. American Journal of Clinical Oncology 2007 ¹⁰²	Col	TNM <i>ne</i>	36.7% EI, 40% EII, 23.3% EIII	52	43	40	60 (21,6%R2)
Pitt HA y cols. Ann Surg 1995 ¹⁰³	Col	Bismuth-Corlette	26% EI, 48% EII, 26% EIII	-	-	87	13 (R2?)
Sagawa N y cols. Sug Today 2005 ¹⁰⁴	Col	TNM 1997	20.5% EI, 28% EII, 33.5% EIII, 18% EIVA	-	-	54	46
Sikora SS y cols. EJSO 2005 ⁸⁴	Amp	TNM 2002	53% T1-T2, 47% T3	55	45	-	-
Todoroki T y cols. IJROBP 2000 ¹⁰⁶	Col	TNM 1997	100% IVA (1005 T3)	-	-	0	100 (33%R2)
Zervos EE y cols. Am J Surg 2005 ¹¹⁰ James A Haley VA Hospital	Col	TNM 2002	9.5% EI, 24% EII, 2.5% EIII, 64% EIV	-	-	61	38 (16,6%R2)
Zervos EE y cols. Am J Surg 2004 ¹¹¹ Tampa General Hospital	Col	TNM 2002	57.5% EI, 14% EII, 28.5% EIII	-	-	48	51,7 (9,7 R2)

Tabla 8. Distribución de estadios según la clasificación referida, afectación ganglionar y estado de márgenes en las series seleccionadas. Loc: localización; Col: colangiocarcinoma; Ves: vesícula biliar; Amp: ampolla de vater; N0: ganglios negativos; N+: ganglios positivos; R0: márgenes negativos; R+: márgenes positivos; R2: márgenes positivos macroscópicos; Sv: Supervivencia; m: meses; *ne*: no especificado.

En tabla 9 se muestran los datos de supervivencia de los pacientes, siendo ésta disponible en sólo 20 de los estudios. Esto se debe a que en dos estudios no hemos podido obtener dicha información ya que ha sido extraída de series en las que no se especifica separadamente la supervivencia de los pacientes en función del tratamiento o no con RT^{85,106}. También hemos excluido otros dos estudios por haber incluido en un caso a un 33% de pacientes en estadio IV por metástasis⁹⁷ y en el otro por no dar información suficiente acerca del estadio, afectación ganglionar y estado de márgenes de los pacientes irradiados⁸⁷.

En el 57% de los estudios seleccionados se ha utilizado la radioquimioterapia con esquemas basados en 5FU. Dichos esquemas de radioquimioterapia son similares a los utilizados en el tratamiento de otras neoplasias gastrointestinales altas como son el cáncer gástrico y el cáncer de páncreas¹⁰⁷. Si comparamos las series en las que el uso de quimioterapia concomitante se especifica en >80% de los pacientes con respecto a las series en las que esta no se utiliza, o no se especifica, o se aplica a sólo menos del 20%, observamos que los estudios con quimioradioterapia reportan mejores resultados en términos de SM que el resto (SM media de 32.5 meses (DE 4.7) vs 21.2 meses (DE 4.8), $p= 0.02$). Sin embargo, debemos tomar estos resultados con cautela, debido a que las series son de pequeño tamaño y de n variable, y a que la información disponible es limitada ya que desconocemos si en los estudios en los que no se especifica el uso de QT ésta no ha sido realmente administrada. Asimismo tampoco hemos efectuado un cálculo ponderado en función del tamaño muestral.

Hemos observado que en la mitad de los estudios seleccionados, más del 50% de los pacientes presenta ganglios afectos (N+). En un 25% la proporción entre ganglios negativos (N0) y N+ es similar, y sólo en otro 25% la proporción de N+ es inferior al 50%. Aunque en la mayoría de los estudios más del 50% de los pacientes presenta márgenes positivos (R+), cabe notar que hemos incluido dos trabajos^{85,99} en los que se estudia sólo a una cohorte seleccionada en la que todos los pacientes son R-.

En este contexto, la supervivencia mediana globalmente descrita por los estudios varía de 13 hasta 34 meses (promedio de la mediana de seguimiento de 34.2 meses para todos los estudios).

La mediana de supervivencia más alta se observa en el estudio de Mehta y cols¹⁰¹ el cual, a pesar de que todos los pacientes incluidos fueron etiquetados con factores de riesgo desfavorable, hace referencia al cáncer de la ampolla de váter, localización que se asocia generalmente a una mayor supervivencia que el resto de tumores del área pancreatobiliar^{99,151,40}. Sólo hemos incluido en este apartado un estudio que hace referencia al cáncer de vesícula biliar. En éste, la supervivencia mediana de toda la cohorte es de sólo 13 meses.

Estudio	Loc	Sv mediana (m)	SG a 5a (%)
Borghero Y y cols. Ann surg Oncol 2008 ⁸⁶	Col	32	-
Czito BG y cols. IJROBP 2005 ⁸⁸	Ves	-	37
Dinant S y cols. Annals of Surgical Oncology 2006 ⁸⁹	Col	30 (Gerhards'03 ⁹¹)	27
Gerhards MD y cols. World J Surg 2003 ⁹¹	Col	21	-
Hernandez J y cols. Ann surg Oncol 2008 ¹⁰⁸	Col	33	-
Heron DE y cols. Am J Clin Oncol 2003 ⁹²	Col	24	-
Hughes MA y cols. IJROBP 2007 ⁹⁴	Col	36,9 (media)	35
Itoh H y cols. Digestiva Diseases Sciences 2005 ⁹⁵	Col	17	21
	Ves	13	40
Kim S y cols. IJROBP 2002 ⁹⁶	Col	-	31
Krishnan S y cols. IJROBP 2008 ⁹⁸	Amp	(T3/T4: 32m)	-
Lee HJ y cols. IJROBP 2000 ⁹⁹	Amp	-	(Sv3a: 81%)
Madariaga JR y cols. Ann Surg 1998 ¹⁰⁹	Col	24	8
Mahantshetty UM y cols. J Can Res Ther 2006 ¹⁰⁰	Ves	-	25
Mehta VK at al. Arch Surg 2001 ¹⁰¹	Amp	34	(Sv3a: 44%)
Oh, D y cols. American Journal of Clinical Oncology 2007 ¹⁰²	Col	19	12,3
Pitt HA y cols. Ann Surg 1995 ¹⁰³	Col	20	-
Sagawa N y cols. Sug Today 2005 ¹⁰⁴	Col	23	24
Sikora SS y cols.EJSO 2005 ⁸⁴	Amp	24,5	-
Zervos EE y cols. Am J Surg 2005 ¹¹⁰ James A Haley VA Hospital	Col	30	-
Zervos EE y cols. Am J Surg 2004 ¹¹¹ Tampa General Hospital	Col	31	-

Tabla 9. Datos de supervivencia según las series de RT adyuvante. Loc: localización; Col: colangiocarcinoma; Ves: vesícula biliar; Amp: ampolla de váter; Sv: supervivencia; SG: supervivencia global; Sv3a: supervivencia a 3 años.

En la tabla 10 mostramos los datos de supervivencia referidos en los estudios en función del estado de márgenes y de la afectación ganglionar, información que hemos podido obtener en sólo diez de los estudios.

Globalmente, la supervivencia de los pacientes con ganglios afectados y/o márgenes positivos es inferior. La mediana de supervivencia que se sitúa entorno a los 30 meses. La supervivencia mediana mayor es la referida en el trabajo de Zervos y cols¹¹¹ sobre colangiocarcinoma, en la que para los pacientes irradiados R0 y/o con márgenes microscópicos positivos alcanza los 51.7 meses. Sin embargo esta es la serie más pequeña que hemos incluido (n=7), con lo que consideramos este resultado poco valorable. Se sigue de una supervivencia mediana de 41 meses en la serie de Hughes y cols⁹⁴, también sobre colangiocarcinoma, para los pacientes N0. En la serie de Bhatia y cols⁸⁵ la supervivencia mediana es de 40.8 meses en la cual, aunque un 83% presenta ganglios positivos, todos los pacientes tienen márgenes libres. Las supervivencias medianas más cortas se refieren en las series de Dinant y cols⁸⁹ y Sagawa y cols¹⁰⁴, también sobre colangiocarcinoma. Ésta es de 16 meses para los pacientes del primer estudio y de 7 meses para todos los pacientes del segundo (éste último contiene un 68% de pacientes con márgenes positivos además de un 21% de R2 macroscópico). Ningún paciente con márgenes macroscópicos positivos (R2) ha sobrevivido a cinco años en ninguno de los estudios.

Estudio	Loc	n	N0	N+	R0	R+	Sv mediana N0 (m)	Sv N+ (mediana-5a)	Sv R0 (mediana- 5a)	Sv R0/R1 (mediana-5a)	Sv 5 a R2
Bhatia S y cols. IJROBP 2006 ⁸⁵	Amp	29	17%	83%	100%	0%	-	40,8m	-	-	-
Dinant S y cols. Annals of Surgical Oncology 2006 ⁸⁹	Col	99	74%	26%	30%	68% (21% R2)	-	Sv5a: 22%	Sv5a 35%	7m Sv5a: 33%	0%
Hernandez J y cols. Ann surg Oncol 2008 ¹⁰⁸	Col	18	-	-	67%	33,3% (5,5% R2)	-	-	35m	41m	-
Hughes MA y cols. IJROBP 2007 ⁹⁴	Col	34	18%	82%	74%	9% (R2?)	41m Sv5a 100%	Sv5a: 24%	-	-	-
Kim S y cols. IJROBP 2002 ⁹⁶	Col	72	68%	32%	65%	34%	Sv5a 37%	Sv5a: 19%	-	25m Sv5a:36%	0%
Oh, D y cols. American Journal of Clinical Oncology 2007 ¹⁰²	Col	60	52%	43%	40%	60% (21,6% R2)	-	-	21,5m	-	-
Sagawa N y cols. Sug Today 2005 ¹⁰⁴	Col	39	-	-	54%	46%	-	-	38m	R+: 16m	-
Sikora SS y cols.EJSO 2005 ⁸⁴	Amp	49	55	45%	-	-	30,7m	20,3m	-	-	-
Todoroki T y cols. IJROBP 2000 ¹⁰⁶	Col	42	-	-	0%	100% (33%R2)	-	-	-	32m Sv5a 33.9%	-
Zervos EE y cols. Am J Surg 2004 ¹¹¹	Col	7	-	-	48	51,7 (9,7 R2)	-	-	31m	R+ 51,7m	-

Tabla 10. Supervivencia en función del estado de márgenes y afectación ganglionar en los estudios seleccionados. Loc: localización; Col: colangiocarcinoma; Ves: vesícula biliar; Amp: ampolla de váter; MS: mediana de seguimiento en meses. N0: ganglios negativos. N+: ganglios positivos. R0: márgenes negativos. R+: márgenes positivos. R2: márgenes positivos macroscópicos; Sv: Supervivencia; m: meses.

En la tabla 11 se muestran los datos que hemos extraído de los estudios acerca de la recaída de la enfermedad, entendidos en términos de recaída locoregional y metástasis a distancia. Dicha información sólo se expresa de forma directa o indirecta en 11 de los estudios. Con la excepción del cáncer de la ampolla de váter, los fallos o recaídas pueden alcanzar el 70%, con nuevamente una mayor proporción de los mismos en las series con un mayor número de pacientes en estadios avanzados y/o con márgenes positivos.

En cuatro estudios se especifica el patrón de recaída local y locoregional, siendo ésta definida como aquella localizada en el lecho quirúrgico o la anastomosis, en los ganglios regionales (principalmente los porta hepatis y de la arteria y vena mesentérica superior), y en el árbol biliar extrahepático, duodeno y páncreas ^{88,94,95,99}. En cinco estudios se especifica la distribución de las metástasis a distancia ^{94 96,99,101,102} apareciendo éstas más frecuentemente en hígado, cavidad peritoneal y pulmón.

Aunque la valoración de estas recaídas se ve limitada por tanto el bajo número de estudios como por la escasa información disponible en los mismos, observamos que de un 17% hasta un 67% de las recaídas descritas tras la RT son de componente locoregional, y que de un 33% hasta el 100% según las series desarrollan metástasis a distancia.

Con respecto a la toxicidad aguda a la radioquimioterapia, ésta se reporta en los estudios como aceptable ya que en su mayoría se presenta en grados 1-2 de la RTOG. Los síntomas gastrointestinales más frecuentes son las náuseas, vómitos y la diarrea. Otro tipo de toxicidad aguda descrita es la mucositis, la toxicidad hematológica post quimioterapia y la fatiga, los cuales raramente alcanzan el grado 3 de la RTOG ^{84,92}. Los datos sobre la toxicidad atribuible a la radioterapia según la literatura seleccionada los mostramos en la tabla 12.

Sin embargo, como toxicidad crónica, existe riesgo de presentar úlceras gastrointestinales con sangrado y estenosis de la anastomosis con necesidad de cirugía. Esta clínica se reporta para un 10% de los pacientes ^{85,86,87}, especialmente en el estudio de Gerhards y cols⁹¹ en el que fue administrado un boost con braquiterapia a un subgrupo de pacientes tras la RTE, y donde además la aparición de íleo y de colangitis fue descrita en un 25.8% y un 49% de pacientes respectivamente.

Estudio	Loc	MS (m)	% EI/I-II ó T1-T2	%EII/II I-IV ó T3-T4	%NO	%N+	%R0	%R+	% Fallo	% RLR (nT)	% RLR (nF)	% RLR+ M1 (nT)	% RLR+ M1 (nF)	% M1 (nT)	% M1 (nF)
Borghero Y Ann surg Oncol 2008 ⁸⁶	Col	31	33	66	-	52	6	64	66	14	21	24	36	24	36
Czito BG IJROBP 2005 ⁸⁸	Ves	46,8	-	86	-	59	-	-	-	35	-	27	-	75	-
Gerhards MD World J Surg 2003 ⁹¹	Col	28,8	54% BC I-II	46% BC III-IV	-	-	12	-	-	37	-	-	-	51	-
Hughes MA IJROBP 2007 ⁹⁴	Col	41	-	100	18	82	74	9 R2?	70	12	17	6	8	53	75
Itoh H Dig Dis Sci 2005 ⁹⁵	Col	32	-	0	-	-	18	82 (18% R2)	55	27	50	9	17	18	33
	Ves	32	-	0	-	-	40	60	60	60	100	-	0	0	0
Kim S IJROBP 2002 ⁹⁶	Col	23	36	64	68	32	65	34	-	47	-	15	-	11	-
Lee HJ IJROBP 2000 ⁹⁹	Amp	45	54	46	53	47	100	0	23	15	67	-	0	8	33
Mehta VK Arch Surg 2001* ¹⁰¹	Amp	24	-	-	-	83	-	-	33,3	-	0	-	0	33,3	100
Oh, D Am J Clin Oncol 2007 ¹⁰²	Col	17	36,7	63,3	51,6	42,7	40	60 (22% R2)	71,7	25	35	18,3	26	41,6	58
Sikora SS EJSO 2004 ⁸⁴	Amp	-	53	47	55	45	-	-	-	28	-	-	-	34,6	-
Todoroki T IJROBP 2000 ¹⁰⁶	Col	30	0	100	-	-	0	100 (33% R2)	-	3.5% en R1	-	14% en R1	-	50% en R1	-

Tabla 11. Datos sobre recaída local-locoregional (LRL) y metástasis a distancia (M1). Loc: localización; Col: colangiocarcinoma; Ves: vesícula biliar; Amp: ampolla de vater; MS: mediana de seguimiento en meses. NO: ganglios negativos. N+: ganglios positivos. R0: márgenes negativos. R+: márgenes positivos. R2: márgenes positivos macroscópicos. RLR: recaída locoregional. nT: pacientes totales. nF: pacientes con fallo. M1: metástasis a distancia. *Todos los pacientes en estado "desfavorable" (≥1 factor: N+, R+, alto grado, >2cm, PNI+).

Estudio	Loc	N	MS	RT	Dosis	Tox ag G3 (n)	Tipo de toxicidad ag G3	Tox crón (n)	N y Tipo de toxicidad crónica
Bhatia S y cols. IJROBP 2006 ⁸⁵	Amp	29	28,8	RTE _{QT>50}	45 Gy + <i>boost</i> 5,4Gy (Fx 1,8 Gy)	2	Hematológica e infecciosa	-	
Borghero Y y cols. Ann surg Oncol 2008 ⁸⁶	Col	42	31	RTE ^{QT} (+/- BQ /IORT)	45Gy + <i>boost</i> 10 Gy <i>Boost</i> con braquiterapia Ir-192 (n 4/42) 20Gy <i>Boost</i> con IORT (n 1/42) 15 Gy,	6	3 gastrointestinal 3 hematológica	3	2 úlceras gastrointestinales altas no complicadas 1 estenosis biliar resuelta con stent
Cheng Q y cols. Eur J Surg Oncol 2007 ⁸⁷	Col	23	21	RTE	50 Gy (Fx: 1Gy x3 fx/día, 5 fx/sem)		náuseas-vómitos	5	3 estenosis hepatoeyunostomía 2 sangrado gastroduodenal
Czito BG y cols. IJROBP 2005 ⁸⁸	Ves	22	46,8	RTE _{QT>50} (+1 BQ)	45 Gy fx estándar <i>Boost</i> con braquiterapia Ir-192(n 1/22) 50Gy		mayoría náuseas y anorexia minoría vómitos	2	2 dolor abdominal y retortijones (1 úlcera gástrica)
Gerhards MD y cols. World J Surg 2003 ⁹¹ (+ Gerhards world J Surg 1999 ⁹⁰)	Col	71	28,8	RTE+/- BQ	<i>Boost</i> con braquiterapia Ir-192 (n 41/71)10Gy Ir-192	<i>nv</i>	28 disconfort/dolor abdominal 12 náuseas 9 fiebre 5 diarrea	39	26 colangitis 25 dolor abdominal 21 íleo 9 sangrado GI alto 5 estenosis Y de Roux (cirugía)
					42-46Gy (Fx: 1.1 Gy x3/d, 5d/sem)	<i>nv</i>	9 disconfort/dolor abdominal 2 náuseas 1 fiebres 1 diarrea	<i>nv</i>	9 colangitis 16 dolor abdominal 8 íleo 4 sangrado gastrointestinal alto 1 estenosis Y de Roux (cirugía)

Kim S y cols. IJROBP 2002 ⁹⁶	Col	72	23	RTE ^{QT}	40Gy (Fx: 2Gy/d) en <i>split course</i> (20 + 20Gy separados 2 sem) (n 61/72) 40-45Gy (Fx: 2Gy/d) (n 11/72)	0		-	
Mehta VK y cols. Arch Surg 2001 ¹⁰¹	Am	12	24	RTE ^{QT}	45 Gy (Fx: 1,8 Gy)	1	Nauseas-vómitos	-	
Oh, D y cols. Am J Clin Oncol 2007 ¹⁰²	Col	60	17	RTE ^{QT<50}	45-54Gy (Fx:1,8 Gy/d)	2	náuseas-vómitos	-	
Sikora SS y cols.EJSO 2005 ⁸⁴	Amp	49	-	RTE ^{QT}	50.4 Gy (fx: 1.8 Gy)	6	3 hematológico 2 diarrea 1 obstrucción	22	20 diarrea persistente o molestias abdominales 2 obstrucción intestinal por necrosis radioinducida de la hepaticoyeyunostomía y pancreaticoyeyunostomía
Todoroki T y cols. IJROBP 2000 ¹⁰⁶	Col (Dx)	13	30	RTE +/- IORT	47.2 Gy (fx: 1.8Gy) Boost IORT (n 3/13) 25-30 Gy dosis única	4	1 necrosis hepática a los 3m*	-	

Tabla 12. Sólo se expresa la toxicidad aguda en grado 3. Loc: localización; MS: mediana de seguimiento; RT: radioterapia; RTE: RT externa; Fx: fracción; IORT: RT intraoperatoria; Tox: toxicidad; ag: aguda; GI: gastrointestinal; Col: colangiocarcinoma; Ves: vesícula biliar; Amp: ampolla de vâter; N0: ganglios negativos; N+: ganglios positivos; R0: márgenes negativos; N+: márgenes positivos; *ne*: no valorable; Px: proximal; Dx: distal. *paciente tratado con IORT en dosis única de 27.5 Gy, a partir de entonces la dosis en dicha institución fue reducida a 20Gy con menor energía y diámetro del aplicador de electrones.

2.2. Estudios de cirugía exclusiva (seguida de observación):

Tras la búsqueda exhaustiva en las bases de datos antes mencionadas, seleccionamos inicialmente 56 publicaciones referentes a cirugía exclusiva.

De éstas, descartamos 23 trabajos como sigue: dos estudios^{112,113} por contener un 15% y 17,5% de pacientes transplantados respectivamente; diez estudios por contener desde pocos hasta un 50% de pacientes irradiados incluidos en la cohorte quirúrgica que no son analizados separadamente (^{114,115,116,117,105,118,37,119, 87,120, 121,123,100}) un estudio por no analizar separadamente las sublocalizaciones anatómicas dentro del árbol biliar⁸², otro por incluir pacientes con colangiocarcinoma intrahepático¹²⁴; otros cuatro por analizar conjuntamente a pacientes no resecaos y/o en estadio IV por metástasis^{125,126,127,128}; otros tres estudios por referir el uso de quimioterapia adyuvante exclusiva en algunos de sus pacientes que tampoco son analizados separadamente^{129,130,87}, y por mala calidad metodológica también excluimos finalmente un último estudio¹³¹.

Los 33 estudios restantes (20 series quirúrgicas y 13 estudios retrospectivos de cohortes) publican datos recogidos durante un período mediano de 14 años (5 - 26 años) con una media de 58 pacientes por estudio (desde 10 hasta 106 ¹³²) y una mediana de seguimiento promedio de 31 (21-152) meses.

La mayor parte de los artículos seleccionados (68%) son relativamente recientes y han sido publicados a partir del año 2004. En cambio, la amplitud del período de recogida de datos se extiende desde los años 1976 y 2003, hasta de 1987 y 2006. Sólo dos estudios^{106,133} recogen a pacientes intervenidos antes de 1980.

En su mayoría hacen referencia al colangiocarcinoma (45%) seguido del cáncer de la ampolla de vater (32.5%) y del de la vesícula biliar (22.5%). En un estudio¹³⁴ se aplica la clasificación de la Sociedad Japonesa de Cirugía biliar (JSBS), en la que el estadio IV según la JSBS, a diferencia de la clasificación TNM-AJCC, representa al tumor no metastático que invade hígado (desde incipientemente y hasta <2cm) con invasión del margen derecho del ligamento hepatoduodenal y con afectación ganglionar más allá de los grupos del conducto cístico y/o pericoledocal.

Así como referido en las series de RT adyuvante, el tipo de cirugía descrita depende de la localización tumoral: son practicadas resecciones con o sin hepatectomía más linfadenectomía para el colangiocarcinoma proximal, pancreaticoduodenectomía con o sin técnica de preservación pilórica más linfadenectomía para el colangiocarcinoma distal y el cáncer de la ampolla de váter, y colecistectomía (colecistectomía simple en los T1-T2) con o sin cuña hepática más linfadenectomía para el cáncer de vesícula biliar.

La morbilidad descrita en las series se sitúa en un 31% de media (DE 18.21) y la mortalidad entorno al 5% (0-15%, DE 5.26).

No hemos observado diferencias entre la supervivencia mediana de los estudios en función del año de inicio de recogida de datos (coeficiente de correlación lineal= 0.03, figura 9). La ausencia de diferencias significativas entre los estudios quirúrgicos en función del año de inclusión, nos permite descartar por tanto un factor de confusión inducido por una posible mejoría de los resultados de la cirugía a lo largo del tiempo en las series seleccionadas.

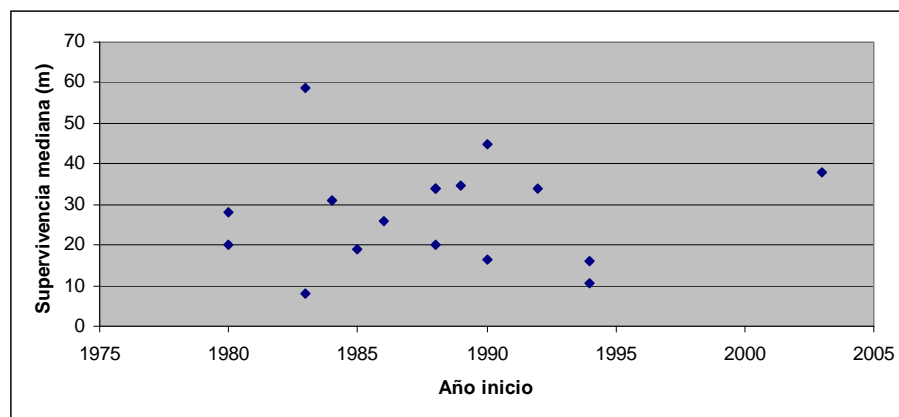


Figura 9. Diagrama de dispersión entre el año de inicio de recogida de datos de los estudios y la supervivencia mediana referida por los mismos.

Disponemos de información sobre el estadio tumoral conjuntamente con datos de supervivencia en 21 de los artículos (tabla 13). En ellos observamos que la proporción entre estadios limitados y avanzados aparece balanceada, pero que en cambio, más del 60% de los pacientes incluidos en cada uno de los estudios presenta márgenes negativos R0 (en 8 de los 21 estudios esta cifra es de >80%), con la excepción de los trabajos de Sagawa y cols¹⁰⁴ y Todoroki y cols¹⁰⁶.

La supervivencia mediana descrita por los estudios varía desde los 16 hasta los 38 meses, y la supervivencia a 5 años del 12 al 67%. Esta cifra de supervivencia mayor se observa para el estudio de Kim RD¹³⁹ en el que la enfermedad afecta a la ampolla de vater. Le sigue con un 50% de supervivencia a 5 años el estudio de Itoh y cols⁹⁵ referente al colangiocarcinoma.

Estas cifras de supervivencia mediana, cuando los estudios subanalizan a los pacientes con ganglios y/o márgenes negativos, varía de 30 hasta 60 meses. En cambio, la supervivencia mediana reportada por los estudios en los que los pacientes presentan márgenes positivos no supera los 22 meses.

El porcentaje de fallos de la enfermedad expresado en términos de de recaída locoregional (LR) y de metástasis a distancia, puede alcanzar hasta el 74% según las series (tabla 15)

El componente locoregional de este fallo varía de un 12% (serie de Krishnan y cols⁹⁸ sobre cáncer de la ampolla de vater con múltiples parámetros favorables) hasta un 100% de pacientes, y el componente metastático se observa en más de un 60% de la mayoría de las series. Sin embargo, uno de los principales problemas de los estudios a la hora de reportar sus datos sobre recaída es que estos se expresan de manera equívoca. El porcentaje de recaída LR y a distancia se presenta de manera confusa, ya que nos siempre se especifica si éste se calcula a partir del número total de pacientes de la serie o está en función de los pacientes en fallo, así como tampoco si éste aparece de manera mixta o aislada. Por tanto, hemos asumido al exponer estos datos en nuestras tablas que los porcentajes corresponden al número total de fallos observados y no al total de pacientes incluidos en cada estudio.

Estudio	Loc	n	MS	Tipo estadiaje	Estadio T-TNM	%NO	% N+	% RO	% R+	SM	SG 5a (%)	Sv (otros)
Beger HG Arch Surg 1999 ¹³⁵	Amp	12 6		TNM 1992	44.4% EI-II, 55.5% EIII-IV	45.2	54.7	-	-	-	-	Sv5a pT1-2:79% Sv5a pT3-4: 24%
Borghero Y Ann surg Oncol 2008 ⁸⁶	Col	26	31	TNM 2002	48% EI, 52% EII, 0% EIII	87	13	100	0	31	42	Sv 5ª EI-II: 42%
Chan SY J Surg Oncol 2008 ¹³⁶	Ves	23	30	TNM 2002	52% EI, 48% EII-III	69.5	30.4	-	-	33.9	Sv1a:85% Sv3a:55%	
De Castro SMM J Gastrointest Surg 2004 ⁴⁰	Amp	86	47	TNM 1997	58.1% EI-II, 41.8% EIII-IV	58.1	41.8	100	0	-	37	Sv5a pT2: 55% Sv5a T2-T3N0: 69% Sv5a T2-3N1: 22%
	Col	31	47	TNM 1997	51,6% T1-T2, 48,3% T3, T4 0%	71	29	100	0	-	12	
Demetriades H World J Surg Oncol 2006 ¹³⁷	Amp	12	85	<i>ne</i>	100% pT1-2	-	-	-	-	-	33.3	
Fong Y Ann Surg 2000 ¹³⁸	Ves	10 0		TNM 1997	38% T1-T2, 62% T3-T4	-	2	-	-	26	38	
Hernandez J Ann surg oncol 2008 ¹⁰⁸	Col	70		TNM 2002	38.5% EI, 61.4% EII-III	-	-	75	25	19	-	
Itoh H Dig Dis Sci 2005 ⁹⁵	Col	10	32	<i>ne (Prob 2002)</i>	36.8% EI, 62.7% EII-III	-	-	75	25	16	50	
	Ves	13	32	<i>ne (Prob 2002)</i>	48% EI, 52% EII, 0% EIII	-	-	81.8	18.2	34	Sv3a:61%	
Kim RD J Am Coll Surg 2006 ¹³⁹	Amp	43	23.9	TNM 1997?	42% EI-II, 58% EIII-IV	42	58	-	-	-	67.4	
Konstadoulakis Am J Surg 2008 ¹⁴⁰	Col	59	28.5	TNM 2002	20.6% EI, 79.4% EII-III	-	-	60	40	-	34.9	Sv a 5 a EI-II: 60% Sv 5ª IIIA: 46.7% Sv5a IIIB:25%

Krishnan S IJROBP 2008 ⁹⁸	Amp	42	31	TNM 2002	>60% T1-T2	76	24	100	0	16.5	-	Sv1a:86%	Sv3a pT3-4: 20%
Lee JH IJROBP 2000 ⁹⁹	Amp	22	45	TNM 1997	70% EI-II, 30% EIII	69	31	91.3	8.7	34	-		Sv5a EI: 66% SV5a EIII: 23%
Sagawa N Surg Today 2005 ¹⁰⁴	Col	30	32	TNM 1997	53.3% EI-II, 46.6% EIII-IVA	-	-	43	57	20	30	Sv3a:33.3%	
Sakamoto Y Surgery 2005 ¹⁴¹	Col	51	30*	TNM 2002	35.2% EI, 64.7% EII-III	47	53	84	14	38	24	Sv1a:78% Sv3a:52%	Sv 5a EI: 37%
Scheingraber S World J Surg Oncol 2007 ¹⁴²	Ves	21		TNM 2002	33.5% EI, 66.5% EII-III	43	-	-	-	10.5	-		
Shimizu H JHPS 2007 ¹³⁴	Ves	79	152	JSBS	5% EI, 16% EII, 24% EIII, 55% EIV	-	-	65.8	-	-	-		Sv EIV: 9.1%
Sikora SS EJSO 2005 ⁸⁴	Amp	55		TNM 2002	78% EI, 22% EII	91	9	-	-	34.6	-		
Todoroki T Ann Surg Oncol 2003 ¹³³	Amp	55	30.5	TNM 1997	60% EI-II, 40% EIII-IV	60	40	100	0	-	-		
Todoroki T IJROBP 2000 ¹⁰⁶	Col	21	30	TNM 1997	100% E IVA	-	-	5	90	-	-		
Yagi H J Hepatobiliary Pancreat Surg 2006 ¹⁴³	Ves	63	46	TNM 1992	74.5% EI-II, 25.5% EIII-IV	-	-	-	-	-	-		Sv 5 a EI: 84% Sv %a EIII:25% Sv5a EIV: 15%
Zervos EE Am J Surg 2004 ¹¹¹	Col	17		TNM 1997	46.6% EI-II, 53.4% EIII-IVA	-	-	58.8	41.2	18.7*	-		

Tabla 13. Series con información sobre las características de los pacientes (TNM, afectación ganglionar y márgenes) y supervivencia. Loc: localización; Col: colangiocarcinoma; Ves: vesícula biliar; Amp: ampolla de vater; N0: ganglios negativos; N+: ganglios positivos; R0: márgenes negativos; N+: márgenes positivos; SM: supervivencia mediana; SV5a: supervivencia a 5 años; m: meses; *: media.

Estudio	Loc	N	%N0	%N+	%R0	%R+	SM N0	%Sv5a N0	SM N+	%Sv5a N+	%Sv5a R0	SM R+	%Sv5a R+
Allen P HPB 2008 ¹³²	Col	196		33.3	81	19						22m (Burke'98)	
Bhatia S IJROBP 2006 ⁸⁵	Amp	96		33	100	0			19.2				
Beger HG Arch Surg 1999 ¹³⁵	Amp	126	45.2	54.7				63		21			
Borghero Y Ann surg Oncol 2008 ⁸⁶	Col	26	87	13	100	0					31m si R0+N0		
de Aretxabala X J Gastrointest Surg 2006 ¹⁴⁴	Ves	139		18.8				70		45			
De Castro SMM J Gastrointest Surg 2004 ⁴⁰	Amp	86	58.1	41.8	100	0		63		40	48		
Hasegawa S World J Surg 2007 ¹⁴⁵	Col	49	65.3	34.6	77.6	22.4		46.4	24.48	26.7	45.3 (R0+N0:49.8 % / 59.52m)	14.2	23.1
Howe JR Ann Surg 1998 ⁹	Amp	101	54.5	45.5	88	4	69.7		23.6			11.3	
Konstadoulakis Am J Surg 2008 ¹⁴⁰	Col	59			60	40					36.7		
Sagawa N Sug Today 2005 ¹⁰⁴	Col	30			43	57						EI-II: 20m EIII-IV:21m	21
Sakamoto Y Surgery 2005 ¹⁴¹	Col	51	47	53	84	14	38	42	27	16	34	17	0

Sasaki R World J Surg 2006 ¹⁴⁶	Ves			41.5	83			76.2	46.8		17
Sasaki R Surgery 2001 ¹⁴⁷	Col	59	54.2	28.8				53	0		
Shimizu H J Hepatobiliary Pancreat Surg 2007 ¹³⁴	Ves	79				65.8		22,3 (EIV)	0 (EIV)	13,7 (EIV)	
Sikora SS EJSO 2005 ⁸⁴	Amp	55	91	9			34.6		22.5		
Todoroki T Ann Surg Oncol 2003 ¹³³	Amp	55	60	40	100	0		66	31.2	29.2	52.6 T2- T3N0:58%, T2-3N1: 30.8%
Yagi H J Hepatobiliary Pancreat Surg 2006 ¹⁴³	Ves	63							12		
Zervos EE Am J Surg 2004 ¹¹¹	Col	17				58.8	41.2				1.3

Tabla 14. Series con información sobre las características de los pacientes (TNM, afectación ganglionar y márgenes) y supervivencia en función de la afectación ganglionar y del estado de márgenes. Loc: localización; Col: colangiocarcinoma; Ves: vesícula biliar; Amp: ampolla de váter; N0: ganglios negativos; N+: ganglios positivos; R0: márgenes negativos; N+: márgenes positivos; SM: supervivencia mediana; SV5a: supervivencia a 5 años; m: meses.

Estudio	Loc	n	Estadio	%NO	%N+	%RO	%R+	% Fallos	N Fallos	%RLR	%RLR aisladas	% RLR+M1	%M1	%M1 aisladas
Borghero Y Ann surg Oncol 2008 ⁸⁶	Col	26	48% EI, 52% EII, 0% EIII	87	13	100	0	30	8	-	13	44.5	-	9
Chan SY J Surg Oncol 2008 ¹³⁶	Ves	23	52% EI, 48% EII-III	69.5	30.4	-	-	52	11	73	-	-	-	27
De Castro SMM J Gastrointest Surg 2004 ⁴⁰	Amp	86	58.1% EI-II, 41.8%EIII-IV	58.1	41.8	100	0	50	43	-	30	-	66	-
	Col	31	51,6%T1-T2 48,3%T3, 0%T4	71	29.0	100	0	74	23	-	35	-	65	-
Gerhards MD World J Surg 2003 ⁹¹	Col	20	-	-	-	10.0	-	-	-	27	-	-	67	-
Hasegawa S World J Sur 2007 ¹⁴⁵	Col	49	-	65.3	34.6	77.6	22.4	-	-	40	-	-	60	-
Itoh H Dig Dis Sci 2005 ⁹⁵	Col	10	36.8% EI, 62.7% EII-III	-	-	75	25	-	-	100	-	-	-	-
Kim RD J Am Coll Surg 2006 ¹³⁹	Amp	43	42% EI-II, 58% EIII-IV	42	58	-	-	-	-	14	-	7	-	28
Krishnan S IJROBP 2008 ⁹⁸	Amp	42	>60% T1-T2	76	24	100	0	-	-	12	0	-	-	17
Lee JH IJROBP 2000 ⁹⁹	Amp	22	70% EI-II, 30% EIII	69	31	91.3	8.7	-	-	15	-	-	26	-

Sakamoto Y Surgery 2005 141	Col	51	35.2% EI, 64.7% EII-III	47	53	84	14	-	-	-	11,7% *	-	-	-
Sasaki R Surgery 2001 147	Col	59	-	54.2	28.8	-	-	39	23	-	5.5	-	-	-
Sikora SS EJSO 2005 84	Amp	55	78% EI, 22% EII	91	9	-	-	25.5	14	50	-	-	50% **	-
Todoroki T Ann Surg Oncol 2003 133	Amp	55	60% EI-II, 40% EIII-IV	60	40	100	0	44	24	26	0	26	74	-
Todoroki T IJROBP 2000 106	Col	21	100% E IVA	-	-	5	90	-	19/19 R1	-	R1:5p	R1:6p	R1:18p	-
Yagi H J Hepatob Pancreat Surg 2006 143	Ves	63	74.5% EI-II, 25.5%EIII-IV	-	-	-	-	41	26	-	23	-	77	-

Tabla 15. Series con información sobre las características de los pacientes (TNM, afectación ganglionar y márgenes) y fallos de la enfermedad (recaída locoregional y a distancia). * recaída hepática por contigüidad, ** puede incluir recaídas asociadas. Loc: localización; Col: colangiocarcinoma; Ves: vesícula biliar; Amp: ampolla de váter; N0: ganglios negativos; N+: ganglios positivos; R0: márgenes negativos; N+: márgenes positivos; RLR: recaída locoregional; M1: metástasis a distancia

2.3. Estudios observacionales de cohortes y meta-análisis de supervivencia

Quince estudios de cohortes cumplieron los criterios de inclusión iniciales. De éstos, hemos descartado dos estudios^{87,100} por no ofrecer información suficiente acerca del estadio TNM/AJCC, o carecer de información suficiente acerca de la supervivencia de ambas cohortes.

Los 13 artículos restantes comprenden a un total de 858 pacientes (400 recibieron RT adyuvante y 458 sólo fueron seguidos con observación).

Dichos estudios han sido publicados entre los años 1995 y 2008 (ambos incluidos) en revistas con una media de impact factor actual, según la base Thomson Reuters, de 2.954 (mínimo 0.679 para *Surgery Today* y máximo de 7.446 para *Annals of Surgery*).

La calidad metodológica ha sido valorada mediante el cuestionario de Downs y Black⁶⁸ modificado por MacLehose y cols⁶⁹, habiéndose obtenido una puntuación media de 23.7 (DE 2.94), como se muestran en la tabla 16, que globalmente refleja una correcta calidad metodológica de los estudios.

	Descripción (reporting)	Validez externa	Validez interna		Total
			Sesgo de medida	Sesgo de selección	
Bhatia S IJROBP 2006 ⁸⁵	12	2	6	4,44	24,44
Borghero Y Ann surg Oncol 2008 ⁸⁶	16	0,75	6	4,55	27,30
Gerhards MD World J Surg 2003 ⁹¹	13	1,5	6	3,22	23,72
Hernandez J Ann surg Oncol 2008 ¹⁰⁸	11	1,75	6	4,66	23,41
Heron DE Am J Clin Oncol 2003 ⁹²	12	1,5	6	2,66	22,16
Itoh H Dig Dis Sci 2005 ⁹⁵	13	1,75	6	4,66	25,41
Krishnan S IJROBP 2008 ⁹⁸	13	1,5	6	4,88	25,38
Lee HJ IJROBP 2000 ⁹⁹	14	2	6	4,88	26,88
Pitt HA Ann Surg 1995 ¹⁰³	9	1,75	5	4	19,75
Sagawa N Eur J Surg Oncol 2005 ¹⁰⁴	13	1,75	6	4,44	25,19
Sikora SS Eur J Surg Oncol 2005 ⁸⁴	13	1,25	6	4,44	24,69
Todoroki T IJROBP 2000 ¹⁰⁶	15	0,5	6	2,88	24,38
Zervos EE Am J Surg 2004 ¹¹¹	8	1,75	4	2,66	16,41

Tabla 16. Puntuación de la escala de Downs y Black⁶⁸ para la valoración de la calidad metodológica.

La media de la mediana de seguimiento referida por los estudios es de 37.2 meses, con una mediana de 31.5 meses (28.8-95 m).

El uso de quimioterapia concomitante se refiere en siete de los estudios. En otros tres ésta no se aplica, y no se especifica su uso en otros tres estudios más, situación que no permite efectuar un análisis estadístico fiable en función de los resultado derivados del uso o no de quimioterapia.

Las medianas de supervivencia (SM) se refieren de manera explícita en el texto y para ambas cohortes en sólo diez de los estudios. De éstos, 8 hacen referencia al colangiocarcinoma extrahepático, uno al cáncer de vesícula biliar y otro al cáncer de la ampolla de vater. Los datos referentes a la supervivencia mediana de cada una de las cohortes y según el estado de márgenes y/o la afectación ganglionar, los mostramos en la tabla 17.

	Loc	N	Tto	SM	SM R0	SM R1	SM R+	SM N0	SM N+
Bhatia S 2006 ⁸⁵	Am p	29	RT ^{QT}	-	-	-	-	-	40,8
	Am p	96	Obs	-	-	-	-	-	19,2
Borghero Y 2008 ^{a 86}	Col	42	RT ^{**Q} T	32	-	-	-	-	-
	Col	23	Obs	31	-	-	-	-	-
Gerhards MD 2003 ^{b 91}	Col	28	RT	30	-	-	-	-	-
	Col	15	Obs	8	-	-	-	-	-
Hernandez J 2008 ^{b 108}	Col	18	RT	33	35	41	-	-	-
	Col	73	Obs	19	19	21	-	-	-
Heron DE 2003 ⁹²	Col	36	RT ^{***} QT	24 Px	-	-	-	-	-
	Col	22	Obs	13 Px, 65.2 Dx (4pts in situ)	-	-	-	-	-
Itoh H Dig Dis Sci 2005 ^{a 95}	Col	11	RT	17	-	-	-	-	-
	Col	10	Obs	16	-	-	-	-	-
	Ves	5	RT	13	-	-	-	-	-

Krishnan S 2008 ⁹⁸	Ves	13	Obs	34	-	-	-	-	-
	Am p	54	RT ^{QT}	-	-	-	-	-	-
	Am p	42	Obs	-	-	-	-	-	-
Lee HJ IJROBP 2000 ^{a 99}	Am p	13	RT	-	-	-	-	-	-
	Am p	22	Obs	34	-	-	-	-	-
Pitt HA Ann Surg 1995 ^{a 103}	Col	14	RT	20	-	-	-	-	-
	Col	17	Obs	20	-	-	-	-	-
Sagawa N 2005 ^{a 104}	Col	39	RT***	23	38	-	16	-	-
	Col	30	Obs	20	20	-	21	-	-
Sikora SS 2004 ^{a 84}	Am p	49	RT ^{QT}	24,5	-	-	-	30,7	20,3
	Am p	55	Obs	34,6	-	-	-	34,6	22,5
Todoroki T 2000 ¹⁰⁶	Col	42	RT*	-	-	32	-	-	-
	Col	21	Obs	-	-	13,5	-	-	-
Zervos EE 2004 ¹¹¹	Col	7	RT ^{QT}	31	31	-	51,7	-	-
	Col	17	Obs	11,6	13,5	-	1,3	-	-

Tabla 17. Supervivencia mediana según los estudios seleccionados para el conjunto de la cohorte y según el estado de márgenes y de la afectación ganglionar. Tto: tratamiento; RT: radioterapia externa adyuvante; Obs: observación; Loc: localización. SM: supervivencia mediana en meses. ^{QT}: quimioterapia ***= +/-BQ, *= +/-IORT, **= +/-BQ+/-IORT. ^a no significativo, p>0.05, ^b significativo, p<0.05. Px: proximal; Dx: distal.

Para poder efectuar un análisis estadístico mediante la agregación de datos de supervivencia, hemos procedido a un meta-análisis de los estudios en los que nos ha sido posible el cálculo de las Hazard ratio (HR) como medida de estudio.

Al no ser ofrecida la información individual de cada uno de los pacientes directamente por los estudios, hemos extraído las HR a partir de las curvas de supervivencia publicadas aplicando el método detallado por Tierney JF y cols^{71,72} (Anexo 3). No obstante, la extracción de dicha información no ha sido posible en tres de los estudios por publicar las curvas de supervivencia sin diferenciar a los pacientes irradiados de los observados^{87,100,108}, expresar como medida la supervivencia libre de enfermedad y no la global¹⁰⁰, y en un estudio el

documento (tanto el formato PDF como en la impresión) presenta una curva de supervivencia de deficiente calidad para su adecuada lectura¹⁰³.

Diez artículos han sido finalmente objeto de meta-análisis, los cuales a su vez dan lugar a 12 entradas. Se debe a que dos de los artículos aparecen desdoblados: en uno el colangiocarcinoma se subdivide a su vez en proximal y distal⁹², y en otro son descritas dos localizaciones diferentes (colangiocarcinoma y cáncer de vesícula biliar)⁹⁵.

Podemos asumir un sesgo de publicación bajo, ya que la gráfica del embudo o *funnel Plot* (calculada a partir del inverso de la desviación estándar del lnHR, figura 10) sigue globalmente una distribución de campana, y el índice de Rosenthal (número de ensayos negativos que sería necesario incorporar al meta-análisis para invalidar los resultados actualmente obtenidos) es de 78 estudios. No obstante, indicamos el resultado HR global calculado mediante el método de efectos aleatorios, más conservador, debido a que el índice I^2 de los estudios indica una heterogeneidad moderada-alta ($I^2=49.3\%$, IC95% de 2-74%), y a que la Q de Cochran (suma ponderada de las desviaciones del lnHR con respecto a la media global) es significativa ($p<0.10$).

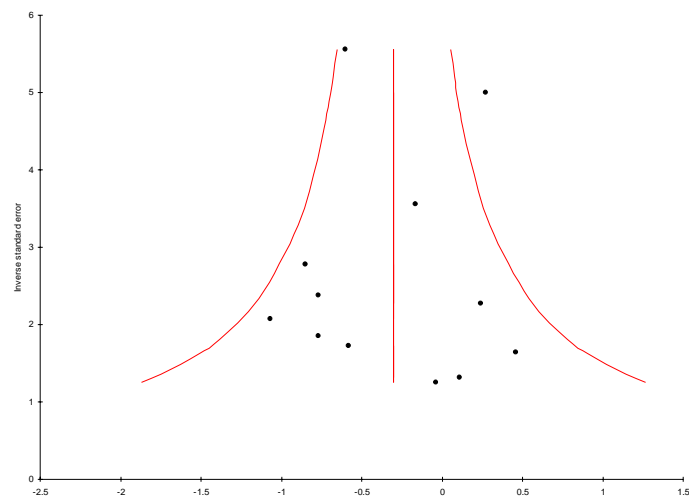


Figura 10. Gráfica del embudo o Funnel Plot (lnHR en las ordenadas)

La HR combinada para el conjunto de los estudios, se muestra favorable al tratamiento con RT adyuvante con un resultado de 0.72, significativo (IC95% 0.53-0.98, $p=0.037$) con lo que podemos interpretar que el riesgo de muerte que se podría esperar debido al uso de la RT es de 0.72 veces por cada vez que esto ocurre en los pacientes observados. El gráfico (*forest Plot*) se muestra en la figura 11.

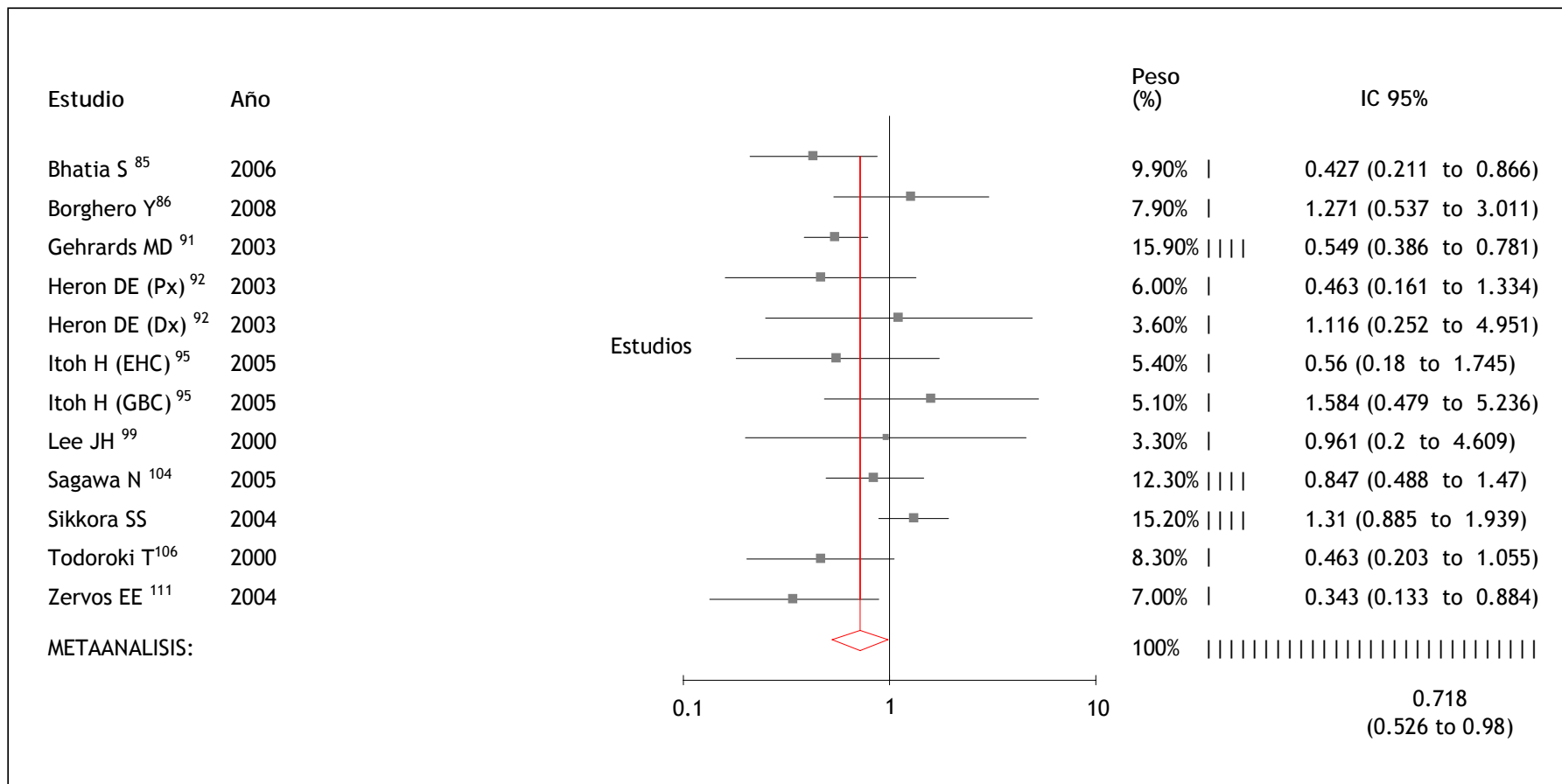


Figura 11. Forest Plot para la HR global de los estudios incluidos.

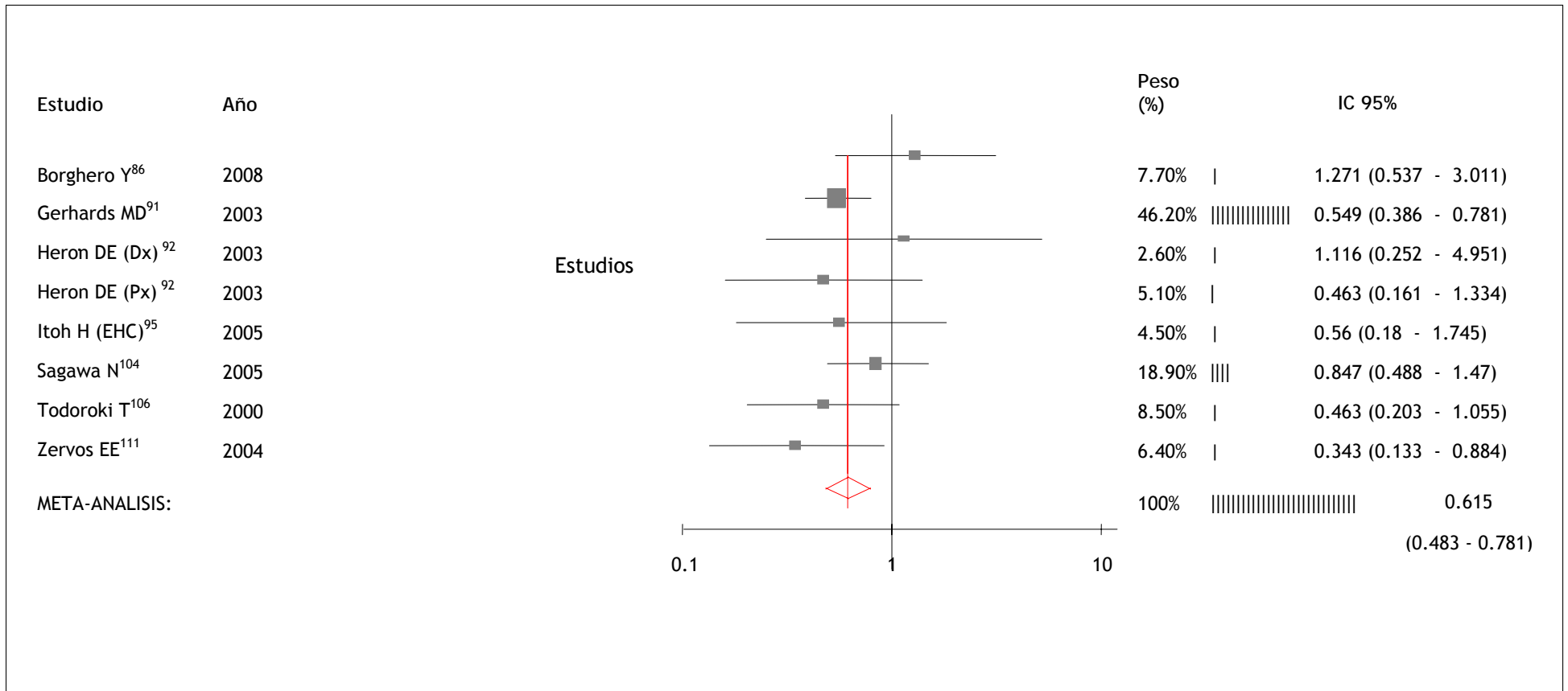


Figura 12. Forest Plot para la HR de los estudios referentes al colangiocarcinoma

Al subanalizar los resultados HR por localizaciones, ocho de las entradas corresponden al colangiocarcinoma. Entre estos estudios existe una mínima y menor heterogeneidad (I^2 de 4%, IC95% 0-69% y Q de Cochran no significativa) con respecto al análisis sobre el conjunto de localizaciones.

El meta-análisis de los estudios referentes al colangiocarcinoma extrahepático también resulta favorable al tratamiento con RT adyuvante, con una HR obtenida de 0.62 y con una mayor significación estadística (IC95% 0.48-0.78, $p < 0.001$). El gráfico (*forest Plot*) se muestra en la figura 12.

Hemos efectuado un análisis de proporciones en el que no observamos diferencias significativas en la distribución de los estadios (limitados vs avanzados, $p = 0.1448$) entre los pacientes irradiados y los que no. En cambio, sí observamos que los pacientes irradiados presentan una mayor proporción de márgenes positivos (R+, micro y macroscópicos) con respecto a los no irradiados (69 vs 31%, $p < 0.001$). En la Tabla 18 mostramos las características del conjunto de pacientes incluidos en los estudios seleccionados referentes al colangiocarcinoma: estadio, afectación ganglionar y el estado de márgenes.

Estudio		n	%E I/I-II (T1-T2)	%EII/III-IV (T3-T4)	%N0	%N+	%R0	%R+
Borghero Y Ann surg Oncol 2008 ⁸⁶	RT	42	33	66	-	52	6	64
	Obs	23	48	52	87	13	100	0
Gerhards MD World J Surg 2003 ⁹¹	RT	41	-	-	-	-	12	-
	Obs	20	-	-	-	-	10	-
Heron DE Am J Clin Oncol 2003 ⁹² (Px + Dx)	RT	36	-	-	-	14	-	-
	Obs	22	-	-	-	9	-	-
Itoh H Dig Dis Sci 2005 ⁹⁵	RT	11	-	-	-	-	18	82
	Obs	10	37	63	-	-	75	25
Sagawa N Sug Today 2005 ¹⁰⁴	RT	39	49	52	-	-	54	46
	Obs	30	53	47	-	-	43	57
Todoroki T IJROBP 2000 ¹⁰⁶	RT	42	0	100	-	-	0	100
	Obs	21	0	100	-	-	5	90
Zervos EE Am J Surg 2004 ¹¹¹	RT	7	58	43	-	-	48	52
	Obs	17	47	53	-	-	59	41

Tabla 18. Características de las series seleccionadas referentes al colangiocarcinoma. RT: radioterapia; OBS: observación; N0: ganglios negativos, N+: ganglios positivos; R0: márgenes negativos; R+: márgenes positivos

Teniendo en cuenta lo anterior, hemos efectuado el test no paramétrico de Mann-whitney tomando las supervivencias medianas reportadas por los trabajos incluidos, ajustando por el número de pacientes valorables de cada estudio mediante tres aproximaciones diferentes: en una primera aproximación hemos tomado como unidad de análisis el número de estudios, en una segunda el número total de pacientes evaluados (n) y en una tercera ha sido aplicada una corrección de $n/10$. Esto nos ha permitido comparar el valor extraído directamente de los estudios y por tanto, más objetivo, como es la supervivencia mediana en función del estado de márgenes (R0, R1 microscópicos) y evaluar de otro modo el beneficio del tratamiento adyuvante RT. A pesar de que se dispone de esta información en sólo cuatro de los estudios^{108,104,106,111}, los resultados obtenidos mediante este análisis son favorables al uso de la RT tanto para R0 como para R1 ($p < 0.001$).

PRIMERA APROXIMACIÓN	Sv mediana (m)	Sv mediana R0 (meses)	Sv mediana R1	Sv mediana R+
Sig. asintót. (bilateral)	,338	,050	,121	,439

SEGUNDA APROXIMACIÓN	Sv mediana (m)	Sv mediana R0 (meses)	Sv mediana R1	Sv mediana R+
Sig. asintót. (bilateral)	,000	,000	,000	,468

TERCERA APROXIMACIÓN	Sv mediana (m)	Sv mediana R0 (meses)	Sv mediana R1	Sv mediana R+
Sig. asintót. (bilateral)	,158	,000	,001	,913

Tabla 19. Significación estadística para las tres aproximaciones estadísticas. Estadístico de contraste: variable de agrupación RT para la Sv mediana (global, R0, R1 y R+).

Estos resultados, según los grados de evidencia fijados por el Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford (Anexo 5), sitúan nuestros resultados

en un nivel de evidencia 2a (basado en revisiones sistemáticas de estudios de cohortes homogéneos) y un grado de recomendación B para el tratamiento con RT adyuvante del colangiocarcinoma extrahepático.

Sólo tres estudios seleccionados hacen referencia al cáncer de la ampolla de vater. Para esta localización sin embargo, la heterogeneidad entre los estudios es alta (I^2 de 73%, IC95% 9-92% con una Q de Cochran significativa, $p=0.0243$) y el sesgo de publicación elevado (Figura 13) con índice de Rosenthal de tan sólo dos estudios.

Esta condición no nos permite valorar el meta-análisis de los estudios referentes al cáncer de la ampolla de vater¹⁴⁸, cálculo que por otra parte no muestra diferencias con una HR no significativa ($p>0.6$) y que contiene el 1 en su intervalo de confianza (HR=1 por efectos fijos y HR=0.82 por efectos aleatorios, IC95% 0.35-1.91).

En la Tabla 20 se muestra las características de los pacientes referidas en los artículos, respecto a estadio, afectación ganglionar y estado de márgenes de resección para el cáncer de la ampolla de vater.

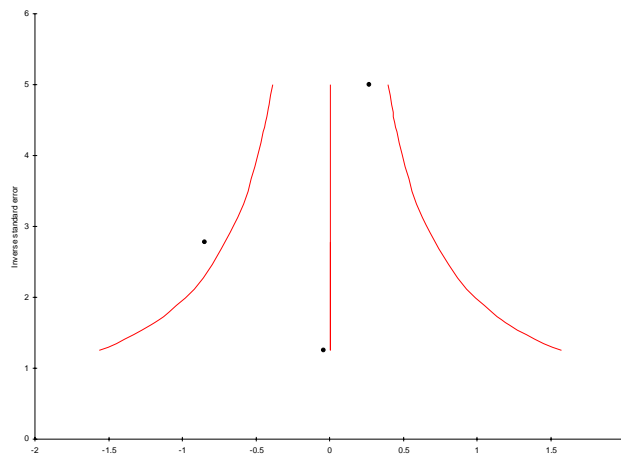


Figura 13. Gráfica del embudo o Funnel Plot (LnHR en las ordenadas) para el cáncer de la ampolla de vater.

Estudio		n	%E I/I-II (T1-T2)	%EII/III-IV (T3-T4)	%N0	%N+	%R0	%R+
Bhatia S IJROBP 2006 ⁸⁵	RT	29	-	45	17	83	100	0
	Obs	96	-	-	-	33	100	0
Lee HJ, IJROBP 2000 ⁹⁹	RT	13	54	46	53	47	100	0
	Obs	22	70	30	69	31	91	9
Sikora SS EJSO 2005 ⁸⁴	RT	49	53	47	55	45	-	-
	Obs	55	78	22	91	9	-	-

Tabla 20. Características de las series seleccionadas referentes al cáncer de la ampolla de vater. RT: radioterapia; OBS: observación; N0: ganglios negativos, N+: ganglios positivos; R0: márgenes negativos; R+: márgenes positivos.

Sólo un estudio seleccionado refiere al cáncer de vesícula biliar⁹⁵. En este, la HR obtenida es de 1.58 (IC95% 0.48-5.24, p=0.450), que aunque no es significativa, incumbe a un mayor número de pacientes con márgenes positivos tratados con radioterapia (60%), vs a los manejados únicamente con observación (18%), y que hace que ambas cohortes no sean suficientemente homogéneas para su comparación.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

1. Sobre los resultados de nuestra serie de pacientes y los resultados de la revisión sistemática

Las neoplasias de vías biliares son una entidad poco frecuente que se sigue además de un pronóstico desfavorable. Según datos del Registro de Cáncer de Ginebra (Suiza), la incidencia es de 4.5 casos por 100.000 habitantes y está asociada a una mala supervivencia a 5 años de tan sólo un 12% para este grupo de neoplasias¹⁵⁰. Un reciente estudio japonés¹⁴⁹ ha estimado la supervivencia a 5 años de estos pacientes en un 85%, 75%, 36%, 20%, y 0% para los estadios UICC IA, IB, IIA, IIB, y III respectivamente.

Nuestra serie de 23 pacientes de localización mixta se corresponde a los tratados con RT adyuvante en los HUG en un período de 6 años. Dicha cifra es concordante con el número de pacientes por período recogidos en la literatura, ya que los estudios presentan a 32 pacientes de media por cohorte recogidos en un período mediano de 12.5 años.

Hemos considerado en un mismo conjunto al colangiocarcinoma, al cáncer de la vesícula biliar y al cáncer de la ampolla de vater, en concordancia con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud^{2,60}. Sin embargo, algunos autores abogan por tratar separadamente a esta tercera localización, puesto que la supervivencia a 5 años del cáncer de la ampolla de vater se ha descrito superior y de presentarse en estadios iniciales con ganglios negativos y/o márgenes negativos puede alcanzar el 80%^{99,151,40}. En nuestra serie también hemos observado una mejor supervivencia representada por los pacientes afectos de cáncer de la ampolla de vater, aunque dicha diferencia no ha sido estadísticamente significativa.

La cirugía sigue suponiendo para estos pacientes la única posibilidad curativa de la enfermedad. A pesar de los avances en el ámbito quirúrgico, menos del 50% de los pacientes pueden ser operados en intención radical^{95,152,138,113}. A esto se añade que sólo en otro 50% es posible el obtener márgenes negativos.

Los abordajes quirúrgicos más radicales (combinación de hepatectomías con la pancreaticoduodenectomía y linfadenectomías radicales hasta el grupo

peripancreático y portal) así como los cuidados y el soporte perioperatorio, han permitido aumentar la supervivencia tras cirugías más extensas¹¹⁶ como así lo recoge un análisis de la base de datos poblacional SEER englobando las tres últimas décadas^{153,154}. Sin embargo, en la presente revisión, no hemos observado una correlación entre el año de inicio de recogida de datos y una mejoría del resultado referido por los estudios en términos de supervivencia mediana desde 1976 a 2003. Esta observación nos ha permitido descartar un factor de confusión derivado de una mejoría de los resultados de la cirugía a lo largo del tiempo. No obstante, cabe constatar que todos los estudios incluidos en nuestra revisión hacen referencia a cohortes de pacientes intervenidos con cirugías radicales, por tanto potencialmente curativas, y que los análisis poblacionales antes descritos engloban todos los procedimientos quirúrgicos en su conjunto, tanto paliativos como radicales.

Puesto que tras la resección el pronóstico es también desfavorable, el tratamiento adyuvante con radioterapia en estos pacientes es contemplado tradicionalmente por algunas instituciones. Sin embargo, debido a la rareza de este cáncer es casi imposible el reclutamiento de un número suficiente de pacientes para efectuar ensayos clínicos randomizados prospectivos, con lo que el beneficio de la radioterapia adyuvante en este término no ha podido ser demostrado. La limitación de la mayoría de los estudios publicados radica en el pequeño tamaño de las series y en el hecho de que existe habitualmente un desequilibrio al comparar cohortes entre sí. Existe una dificultad para confrontar los estudios de pacientes irradiados con las series únicamente quirúrgicas, ya que los pacientes tratados con RT acostumbran más probablemente a presentar márgenes de resección positivos y otros factores histológicos adversos como hemos observado en la presente revisión.

En el caso del cáncer de la ampolla de vater, existe la excepción del un ensayo fase III de la EORTC publicado en 1999⁶². En dicho estudio, bajo el término “periampular” se incluyó a un conjunto de tumores tanto del duodeno, como del conducto biliar distal y adenocarcinomas puros de la ampolla de vater. En este ensayo, el tratamiento adyuvante no demostró aportar un beneficio claro, pero es importante tener en cuenta la naturaleza mixta de los tumores incluidos, ya que casi el 60% eran estadios iniciales T1/T2 y/o con ganglios negativos, y que además un 30% de los pacientes no recibió el tratamiento adyuvante asignado.

Por otra parte, el impacto de la radioterapia adyuvante tras la cirugía del cáncer de vesícula biliar ha despertado un notable y reciente interés en los últimos años en Estados Unidos, el cual ha sido objeto diversos de análisis de la base de datos poblacional SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results* del *National Cancer Institute*). Entre 2007 y 2008 destacamos tres trabajos publicados los cuales han intentado dar respuesta a esta cuestión. En el primero, publicado por Mojica y cols¹⁵⁵, fueron analizados 3187 pacientes diagnosticados entre 1997 y 2002, de los cuales un 17% había sido tratado con radioterapia. En este estudio se observó un aumento de la supervivencia mediana con tratamiento adyuvante de 14 versus 8 meses ($p < 0.001$) al analizar el subgrupo de pacientes con enfermedad localmente avanzada por infiltración hepática y afectación ganglionar. El segundo fue publicado por la revista *Journal of Clinical Oncology* el pasado año⁵⁷, en el que fue analizada una cohorte de 4180 pacientes de la SEER entrados desde 1988 hasta 2003, de los cuales 780 pacientes (18%) recibieron radioterapia adyuvante. A pesar de no disponer de información suficiente referente al estado de los márgenes, de la técnica quirúrgica empleada y/o del uso de quimioterapia, el uso de radioterapia adyuvante supuso nuevamente un beneficio en términos de supervivencia global, especialmente para los pacientes con ganglios positivos. El tercer estudio¹⁵⁶, publicado también el pasado año 2008, estableció como factores independientes pronósticos la edad, el sexo, el tratamiento con radioterapia, el grado histológico, la extensión tumoral y la afectación ganglionar. En este análisis sí se tuvo en cuenta la extensión y la técnica quirúrgica, así como fue subanalizado el conjunto de pacientes con estudio histológico ganglionar. El uso de la radioterapia confirmó una HR de 0.78 (IC 95% 0.70-0.87, $p < 0.01$) para toda la cohorte y de 0.65 (IC 95% 0.54-0.79, $p < 0.01$) para los pacientes con afectación ganglionar confirmada histológicamente.

La mayoría de los estudios de RT adyuvante seleccionados en esta revisión, presentan más de un 50% de pacientes con ganglios afectados y/o con márgenes positivos. La supervivencia mediana referida varía de 13 a 34 meses, siendo los estudios sobre cáncer de la ampolla de vater los que presentan la supervivencia más alta. En los estudios con resultados focalizados en el colangiocarcinoma con márgenes de resección negativos, la supervivencia mediana se sitúa entorno a los 30 meses. En nuestra serie de pacientes, el 48% presentó márgenes de resección negativos y el 30% de las localizaciones se corresponden a la ampolla de vater,

con lo que la supervivencia mediana observada es de 49 meses, cifra concordante con la literatura. Analizada la supervivencia en función del estado de márgenes, hemos observado una supervivencia global a 5 años del 61.4% para el grupo de pacientes con márgenes negativos y del 16.7% si éstos son positivos y/o en estado desconocido. Ninguno de los estudios incluidos en esta revisión reporta supervivientes a 5 años con márgenes positivos macroscópicos (R2).

Las recaídas de la enfermedad se describen entorno al 50%-70%^{95,139,96;102,91,94,37,38}, cuyo riesgo guarda relación con el estadio inicial de la enfermedad. Murakami y cols¹⁴⁹ describen recientemente en su trabajo una tasa de recaídas del 9%, 20%, 60%, 83% y 100% para los estadios IA, IB, IIA, IIB y III respectivamente.

Se sugiere que tanto la recaída locoregional como las complicaciones relacionadas con la misma (la obstrucción biliar y fallo hepático), podrían ser los últimos responsables de la muerte del paciente. Sin embargo, no existe una definición uniforme de lo que se considera recaída local en la literatura. En ocasiones la recaída local (o “componente locoregional”) se define conjuntamente con el fallo metastático, hecho que puede estar infraestimando su incidencia y el impacto real del fallo locoregional, así como también el papel que juega la persistencia de enfermedad local en el desarrollo de metástasis a distancia⁷⁵. Por otra parte, se reporta en ocasiones de manera equívoca, de modo que es difícil conocer si el porcentaje de recaída LR y a distancia se calcula a partir del número total de pacientes de cada serie o está en función de los pacientes con recaída en general. El fallo locoregional se considera por algunos autores como limitado al lecho quirúrgico y áreas ganglionares^{37,136,98} mientras que otros⁹⁶ incluyen también la recaída a nivel peritoneal e intrahepática en esta definición. En nuestra serie, hemos considerado a la recaída a nivel peritoneal como metástasis a distancia, y la recaída locoregional que hemos observado bajo esta definición es de cerca del 50%, hallazgo de nuevo concordante con la literatura.

La cifra de recaídas locales guarda relación con los factores histológicos. El estadio tumoral avanzado (T3 y T4), el grado histológico, la presencia de ganglios metastáticos y la invasión linfocelular, se han mostrado como factores pronóstico independiente en el cáncer de la ampolla de váter¹¹⁸. Además, se ha sugerido que una linfadenectomía óptima debería contener más de 16 ganglios, lo

cual podría aumentar la supervivencia enfermedad específica a 5 años. En el cáncer de vesícula biliar, también factores como la extensión tumoral (estadio T), la afectación ganglionar, la invasión venosa linfática, el grado tumoral y la invasión del ligamento hepatoduodenal parecen ejercer un impacto en la supervivencia de estos pacientes^{157,138, 84,114}.

La toxicidad aguda al tratamiento con radioterapia y/o radioquimioterapia se considera globalmente aceptable, siendo en su mayoría de grados RTOG 1-2 y menos frecuentemente de grado 3. En nuestro estudio no observamos ninguna toxicidad aguda en grado 3 o superior, lo cual es de nuevo concordante con la literatura. Por otra parte, cabe tener en cuenta el riesgo de toxicidad crónica especialmente si se utiliza la braquiterapia como *boost*, tras lo que existe una probabilidad no despreciable de aparición de úlceras gastrointestinales sangrantes, estenosis de la anastomosis, íleo y episodios de colangitis. Contrariamente, a pesar de que en nuestro estudio sólo un paciente fue tratado con braquiterapia, éste no fue el mismo que desarrolló la única estenosis de la anastomosis que observamos. En el estudio de Gerhards y colaboradores⁹¹, en el cual fueron comparados los resultados tras cirugía sin RT vs tras RTE y vs RTE más braquiterapia, se concluye en aconsejar el tratamiento adyuvante con radioterapia externa, pero en desaconsejar el uso de un *boost* con braquiterapia debido a una mayor toxicidad y a al no observarse un aumento de la supervivencia con respecto a la RTE exclusiva.

Si bien las series hacen referencia al hígado como uno de los órganos de riesgo, en ninguna de ellas se especifica si ha existido toxicidad radioinducida, un ítem por otra parte de interés en los planteamientos terapéuticos de los tumores hepáticos. La afectación hepática más común (*radiation-induced liver disease*, RILD) consiste en un síndrome de ascitis anictérica con hepatomegalia y elevación de las enzimas hepáticas (sobre todo de las fosfatasas alcalinas) que puede ocurrir habitualmente a las 2-3 semanas del fin de la radioterapia. Clínicamente simula un síndrome venoclusivo del hígado, y aunque la patofisiología de este trastorno es poco conocida, se atribuye principalmente a un daño en las células endoteliales. El hígado presenta un volumen umbral bajo para la RILD. Se ha descrito que para tumores hepáticos, si el volumen efectivo de hígado irradiado es de menos del 25 %, pueden administrarse dosis altas de RT con bajo riesgo de toxicidad hepática. Las dosis medias que suponen un riesgo del 5 % de RILD para el cáncer hepático y metastático son¹⁵⁸ de 28 Gy y 32 Gy respectivamente, a un

fraccionamiento de 2 Gy por sesión. El tratamiento de la RILD es el soporte del paciente, la administración de diuréticos y el uso de esteroides. Aunque habitualmente es un trastorno transitorio, en algunos casos puede producirse el fallo hepático. En nuestra serie, no hemos estudiado tampoco dicho fenómeno, pero sí que fue tenido en cuenta como órgano de riesgo en la planificación del tratamiento, y no fueron sobrepasadas las dosis limitantes establecidas¹²².

2. Sobre el Meta-análisis de supervivencia de estudios observacionales

En la jerarquía del diseño de estudios, los ensayos randomizados y controlados ocupan el lugar más alto. Sin embargo, existen situaciones en las que el diseño y la aplicación de estos ensayos no es posible y solo disponemos por tanto de la información procedente de estudios observacionales⁵². Dichos estudios observacionales pueden ser de tipo de corte transversal, de series de casos, de estudios de casos-controles, de estudios con controles históricos o estudios de cohortes.

Concato J y cols¹⁵⁹ publicaron en la revista *New England Journal of Medicine* del año 2000 un estudio en el que fueron comparados los resultados publicados en la literatura tras cinco intervenciones de salud distintas. Estos resultados habían sido obtenidos por un lado a partir de ensayos controlados y por el otro mediante estudios observacionales. El riesgo relativo observado a partir de ambos métodos fue similar e incluso la amplitud del intervalo de confianza, cuando referido a partir de estudios observacionales, fue menor. Los autores concluyeron en desmitificar la creencia popular de que sólo a partir de ensayos controlados pueden obtenerse resultados fiables y propusieron firmemente evadir la idea de que todos los estudios de observacionales son engañosos.

Los metanálisis suponen, por tanto, una alternativa razonable a los grandes ensayos randomizados y aleatorizados cuando estos no son viables. Constituyen una manera de poder lograr un resultado más concluyente al recopilar y combinar diferentes estudios, que aunque clínicamente puedan ser relevantes, no llegan a ser estadísticamente significativos debido a su pequeño tamaño y/o a la variabilidad de los resultados. Esta es la situación de partida de nuestro trabajo, el campo del tratamiento adyuvante tras cirugía radical en cáncer de vías biliares, en el que se combina la rareza de estas neoplasias por un lado, el bajo porcentaje de intervenciones potencialmente curativas por el otro, y la inexistencia de ensayos randomizados diseñados al respecto.

El concepto matemático de combinar estudios de pequeña potencia para poder conseguir resultados significativos se remonta a inicios del siglo XX, aunque no fue hasta los años setenta cuando se acuñó el término meta-análisis⁸¹. Desde su origen es una técnica que se ha acompañado de gran polémica. Por un lado

existen diversos sesgos potenciales y por el otro, la calidad de los estudios originales y su heterogeneidad es también determinante.

Los sesgos potenciales a destacar en el presente trabajo son: el sesgo de accesibilidad, el sesgo del idioma, el sesgo de publicación, el sesgo de selección, el sesgo de información y el sesgo de duplicación¹⁶⁰. Hemos pretendido minimizar el sesgo de accesibilidad mediante una búsqueda en las tres principales bases de datos MEDLINE, EMBASE e ISI web of science. Hemos asumido un sesgo del idioma al haber tenido en cuenta tan sólo aquellos trabajos publicados en lengua no inglesa. Con respecto al sesgo de publicación, también conocido como “fenómeno del iceberg”, debemos asumir el supuesto de que los estudios “positivos” tienen mayor probabilidad de ser publicados que los “negativos”. Para ello hemos aplicado el índice de *Rosenthal* y el *funnel Plot* que han indicado un sesgo de publicación globalmente bajo. De todos modos, somos conscientes de la potencial existencia de “literatura gris” en el campo de nuestra revisión que ha podido ser obviada. El sesgo de selección, en cambio, se ve minimizado por el hecho de haber considerado desde un inicio a todos los trabajos con información tras cirugías radicales de las vías biliares. Dichos trabajos proceden de los ámbitos quirúrgicos y radio-oncológicos, y de ellos ha sido extraída información sobre la supervivencia como objetivo principal del metanálisis. Sin embargo, sí podría haberse producido un sesgo de información puesto nos hemos visto obligados a descartar estudios en los que la información sobre la supervivencia no se ofrece o no se detalla suficientemente. Por último, hemos realizado especial hincapié para minimizar el sesgo de duplicación de artículos así como el derivado de la actualización de datos de una misma serie, como se muestra en el Anexo 4. A los sesgos antes descritos, y por el hecho de analizar estudios observacionales, se añade la posibilidad de un sesgo inherente a los propios artículos, derivado de defectos en el diseño que pueden tender a deformar la magnitud y/o la dirección de las asociaciones entre los efectos⁵².

Una de las limitaciones principales de este trabajo es que, excepto para los estudio de Zervos¹¹¹, Borghero⁸⁶ y Sagawa¹⁰⁴, no disponemos de información más concisa que la que se ofrece en las curvas de supervivencia publicadas. Por tanto, ha sido necesario calcular dicha medida a partir de la información ofrecida en el texto y su extracción a partir de las curvas de supervivencia, siguiendo la metodología detallada por Tierney y cols⁷¹ (Anexo 3). Existen, por tanto, algunas dificultades a la hora de estimar la HR a partir de las curvas de

supervivencia publicadas. Un punto importante y aunque obvio, es que en ocasiones las curvas publicadas son demasiado pequeñas para leerlas con exactitud, lo que limita la elección de la amplitud de los intervalos de tiempo. Los intervalos son un componente importante en la aproximación para el cálculo de las HR a partir de las curvas de supervivencia⁷², que para obtener mejores resultados deberían contener un número de sucesos relativamente pequeño dentro del mismo (se aconseja <20% de sucesos con respecto al inicio del intervalo). Sin embargo, como reconoce Parmar y cols⁷², no siempre es posible de definir. También es importante establecer correctamente el intervalo final, el cual debería corresponder con la duración final del seguimiento. Al tratarse de series retrospectivas en nuestro caso, ciertas cohortes RT presentan un seguimiento mayor o menor con respecto a sus homólogas de seguimiento con observación. Otro aspecto es que, si junto con las tablas no se ofrece el número de pacientes en riesgo (*patients at risk*) para cada período, el método estima en su cálculo que los pacientes aparecen censurados de una manera uniforme a lo largo del tiempo, y que la información que éstos aportan es mínima. Esta premisa no se corresponde siempre con la situación real.

Por tanto, los resultados obtenidos a partir de métodos basados en las curvas de supervivencia deben ser considerados con prudencia, ya que se ven limitados por el método utilizado para el ajuste de los pacientes censurados⁷¹ y también por la duración del seguimiento de los pacientes que es referida por los estudios.

Con la cautela que requiere la interpretación de nuestros resultados, la HR calculada englobando a las tres localizaciones tumorales (colangiocarcinoma, cáncer de la vesícula biliar y cáncer de la ampolla de váter), es favorable al tratamiento con radioterapia con un valor significativo de 0.72 (IC95% 0.53-0.98, $p=0.037$), pero cabe constar una heterogeneidad moderada entre los estudios. Analizándolos por localizaciones, sólo nos ha sido posible considerar los estudios referentes al colangiocarcinoma extrahepático. La heterogeneidad observada entre los estudios referentes al cáncer de la ampolla de váter ha sido alta, con una HR que tampoco ha sido significativa. Además, sólo un estudio seleccionado hace referencia al cáncer de vesícula biliar donde la HR obtenida tampoco es significativa y no puede ser representativa. Para el colangiocarcinoma por tanto, se ha obtenido una HR global significativa de 0.62 (IC95% 0.48-0.78, $p<0.001$). Estos resultados sin embargo, están en discordancia con los datos recientemente

publicados por Yu JB y cols⁵⁶, en los que a partir de la base de datos poblacional SEER no se observa beneficio, sino que un detrimento en la supervivencia a 3 años, de los pacientes con cáncer de las vías biliares extrahepáticas tratados con RT adyuvante (31% vs 39.6%, $p=0.04$). No obstante, los mismos autores recuerdan que dicha base no recoge entre otros parámetros, la radicalidad de la cirugía. En esta situación podría existir un sesgo no ponderado, más aún si tenemos en cuenta, por nuestras observaciones anteriores, que los pacientes que mayoritariamente reciben RT presentan habitualmente más factores adversos.

Entre los estudios incluidos en nuestro meta-análisis, aunque la proporción de pacientes con márgenes positivos entre los que han recibido RT adyuvante es significativamente mayor, el subanálisis realizado a partir de las supervivencias medianas ha puesto de manifiesto que el beneficio que aporta la RT está presente tanto para los pacientes con márgenes negativos (R0) como microscópicamente afectados (R1). Sin embargo, este último resultado ha sido estimado partir de sólo cuatro de los estudios y ponderado mediante una aproximación sobre la n , lo que nos obliga nuevamente a interpretarlos con cautela.

3. Sobre otras alternativas terapéuticas

Aunque hemos limitado nuestra revisión al tratamiento adyuvante postoperatorio en los tumores de vía biliares, el tratamiento neoadyuvante también está siendo aplicado en algunas instituciones en analogía a otras localizaciones tumorales digestivas. Sin embargo, la experiencia que existe en este terreno es aún escasa y la consisten series de pocos pacientes procedentes de instituciones individuales.

La radioquimioterapia preoperatoria se basa en el supuesto de aportar ventajas como el poder actuar sobre un área aún no manipulada y mejor perfundida, la potencial reducción del volumen tumoral de lesiones al límite de la reseabilidad, la reducción de la siembra tumoral locoregional durante la intervención, y la selección de los pacientes dirigidos a cirugía en función de la respuesta al tratamiento.

Una de las primeras experiencias en tratamiento neoadyuvante fue publicada a finales de los años noventa y corresponde a un grupo del MD Anderson Cancer Center⁷³. En dicha institución fue tratada con quimioradioterapia neoadyuvante una pequeña serie de nueve pacientes afectos de colangiocarcinoma, tras lo cual fue posible obtener márgenes de resección libres en todos ellos e incluso fueron observadas tres respuestas patológicas completas y no fue descrita toxicidad relevante. Otros han observado incluso una reducción del riesgo de dehiscencia pancreática y de la morbimortalidad asociada a esta complicación en los pacientes con tratamiento preoperatorio⁷⁴.

Recientemente, un grupo del Duke University Medical Center de Durham⁷⁵ ha publicado su experiencia con una serie de 12 pacientes tratados con radioquimioterapia neoadyuvante basada en fluoropirimidinas. En este estudio se obtuvo un 25% de respuestas patológicas completas y hasta un 92% de márgenes negativos. Estos pacientes, en ser comparados con los tratados postoperatoriamente de manera histórica en el mismo centro, mostraron una supervivencia similar (con tendencia a superior), a pesar de tratarse de pacientes en estadios clínicos más avanzados que los postoperatorios, y para los que se hubiera desestimado el tratamiento quirúrgico de entrada. En cuanto a la toxicidad, en el grupo neoadyuvante no se observó un aumento de la mortalidad

y la estancia hospitalaria fue similar en ambos grupos. No hubo tampoco muertes perioperatorias. La necesidad de reintervención o reingreso por algún tipo de complicación postoperatoria en el grupo de tratamiento preoperatorio fue del 17% para los pacientes con tratamiento neoadyuvante vs un 33%, aunque no significativo.

Otras estrategias como el trasplante hepático acompañando al tratamiento neoadyuvante, también han sido estudiadas. Sin embargo, este procedimiento es más difícilmente generalizable debido a la complejidad tanto quirúrgica como a la obtención de donantes. Un grupo de la clínica Mayo¹⁶¹ recogió su experiencia con trasplante hepático en 38 pacientes con colangiocarcinoma irreseccable (la mayoría con colangitis esclerosante primaria de base) los cuales presentaban como requisito, una respuesta completa clínica en la laparotomía exploradora realizada tras el tratamiento neoadyuvante. El 42% de estos pacientes seleccionados presentó respuestas patológicas completas y la supervivencia descrita a 5 años fue del 82%.

Así como en el resto de tumores sólidos, debido al mal pronóstico de estas neoplasias y a que hasta un 60% de los pacientes con recaída presenta metástasis a distancia según los datos extraídos de nuestra revisión, se hace recomendable el ensayo de nuevos agentes sistémicos citotóxicos y/o la integración de terapias biológicas. De igual modo, consideramos de interés el poder valorar su posible combinación a nuevas técnicas de irradiación que permitan una escalada de dosis más segura. El uso de técnicas como la IMRT (*Intensity Modulated Radiotherapy*, RT con modulación de intensidad), la tomoterapia, la SBRT (*Stereotactic Body Radiotherapy*) con IGRT (*Image guided Radiotherapy*, RT guiada por imagen), así como sistemas de compensación de los movimientos respiratorios en las modalidades 4D, se está ensayando en algunas instituciones^{162,163} en el tratamiento del hepatocarcinoma, principio que podría ser aplicable al cáncer de vías biliares en un intento de minimizar la toxicidad a órganos vecinos y aumentar la precisión del tratamiento.

Debido a la dificultad para el reclutamiento de pacientes afectos de neoplasias poco frecuentes, existen iniciativas como la red internacional *Rare Cancer Network*. El objetivo de esta red es el de recoger, analizar y publicar datos en última instancia de cualquiera de los tipos de cáncer infrecuente, con

especial hincapié en aquellas enfermedades en las que la radioterapia tiene un papel, auspiciando en la realización de estudios multicéntricos retrospectivos. Las neoplasias de vías biliares en general, así como las tratadas con cirugía curativa en especial, podrían ser una entidad que suscitase el interés por un estudio retrospectivo de estas características, el cual permitiese a su vez el efectuar un meta-análisis a partir de la información individual de cada uno de los pacientes. Al disponer de mayor número muestral y de su información individual, si las conclusiones obtenidas se situaran en la misma dirección que nuestros resultados, se conseguiría superar el nivel de evidencia obtenido con nuestro trabajo.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Sobre nuestra serie de pacientes:

- De los resultados de nuestra serie de pacientes se deriva que el tratamiento con radioterapia externa adyuvante en dosis de 50-60 Gy es bien tolerado con un perfil de toxicidad aguda y crónica que consideramos aceptable, y que a pesar de no disponer de una cohorte control, ha podido beneficiar a algunos de nuestros pacientes ya que han presentado un intervalo de supervivencia largo, en el contexto de este grupo de neoplasias.

2. Sobre la revisión sistemática:

- Este es el primer estudio en nuestro conocimiento en el que se efectúa una revisión sistemática más meta-análisis para evaluar el beneficio del tratamiento adyuvante con RT en el conjunto de las neoplasias biliares, siguiendo las recomendaciones MBE y del grupo MOOSE.
- La mayoría de las series con tratamiento RT adyuvante publicadas en la literatura hacen principalmente referencia a pacientes en estadios más avanzados y/o con mayor proporción de márgenes positivos que las series de cirugía seguida de observación.
- En la series de tratamiento RT adyuvante la supervivencia mediana (SM) observada es de alrededor de 30 meses, la cual puede alcanzar los 40 meses cuando los estudios se centran en la ampolla de vater como localización del tumor primario o si se refiere para márgenes negativos en el resto de localizaciones.
- En las series quirúrgicas, la SM observada no supera en conjunto los 38 meses, sin embargo puede situarse entorno 60 meses cuando son analizados los pacientes en los que tanto los márgenes como la afectación ganglionar son negativos. La supervivencia también en

superior para los estudios centrados en la ampolla de vater como localización primaria del tumor, pudiendo alcanzar según las series, hasta un 67% de supervivencia a 5 años.

- El tratamiento RT se aplica, en la mayoría de las insituciones, en combinación a quimioterapia concomitante basada en esquemas de 5FU. La toxicidad aguda al tratamiento descrita en la literatura se considera asimismo aceptable, sin embargo, se describe un riesgo de toxicidad crónica de un 10% en forma de úlcera gastrointestinal con sangrado y estenosis de la anastomosis que se asocia principalmente al uso de un *boost* con braquiterapia.

3. Sobre el meta-análisis de supervivencia:

- El meta-análisis de supervivencia demuestra un beneficio significativo a favor de la radioterapia adyuvante, con una HR que es de 0.72 (IC 95% 0.53-0.98, $p < 0.001$) para el conjunto de localizaciones y de 0.62 (IC 95% 0.48-0.78, $p < 0.001$) para el colangiocarcinoma.
- Debido a que los resultados obtenidos proceden de una revisión sistemática de estudios de cohortes retrospectivas, definimos un nivel de evidencia 2a (CEBM) y un grado de recomendación B en favor del tratamiento adyuvante con radioterapia de estos tumores, hasta el momento considerado en un nivel de evidencia 4.

ANEXOS

ANEXO 1

1.2. CARTA DE AUTORIZACIÓN DIRIGIDA A LOS PACIENTES



DIVISION DE RADIO-ONCOLOGIE
Département de Radiologie.
1211 Genève 14

Genève, le 15.12.2005

Chère Madame, Cher Monsieur,

Il y a quelques temps, en raison de votre affection au niveau des voies biliaires, vous avez bénéficié d'un traitement par radiothérapie postopératoire. Afin de connaître l'impact de cette thérapie sur l'évolution de cette maladie, nous effectuons actuellement une étude rétrospective. Pour cela nous souhaitons avoir votre autorisation pour pouvoir utiliser vos données médicales pour cette recherche. Bien entendu le traitement de vos données se fera de façon confidentielle et votre identité ne sera en aucun cas révélée dans aucun rapport.

Si vous êtes d'accord de nous donner votre autorisation nous vous laissons le soin de signer et dater la feuille de consentement annexée et vous demandons de bien vouloir nous l'adresser dans l'enveloppe prévue à cet effet. Si vous avez des questions ou vous souhaitez de plus amples informations concernant cette étude vous pouvez contacter les responsables de l'étude dont les coordonnées se trouvent ci-bas.

En vous remerciant de votre précieuse collaboration, nous vous prions d'agréer, Chère Madame, Monsieur, nos salutations les meilleures.

Dr Abdelkarim ALLAL
Médecin adjoint agrégé
Service de Radio-Oncologie
Hôpital Cantonal de Genève
1211 Genève 14
Tel: 0223827114/090

Dresse Marta Bonet
Médecin interne
Service de Radio-Oncologie
Hôpital Cantonal de Genève
1211 Genève 14
Tel: 0223827124/090

1.3 DECLARACIÓN ESCRITA DEL CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE



**Participation à une étude clinique rétrospective:
déclaration écrite de consentement du patient**

- *Veillez lire attentivement ce formulaire.*
- *Pour toute explication ou toute information complémentaire, n'hésitez pas à poser des questions.*

Numéro de l'étude: 05-076 (05-222R)	
Intitulé de l'étude: Place de la radiothérapie dans le traitement curatif des carcinomes des voies biliaires	
Service (s) participant (s) à l'étude : Service de Radio-oncologie / Service de Chirurgie Viscérale Hôpital Universitaire de Genève	
Investigateurs Dr Abdelkarim Allal / Dr Marta Bonet	
Patient Nom et prénom:	
Date de naissance: (facultatif)	Sexe: (facultatif)

- Le médecin signataire m'a informé(e) oralement et/ou par écrit du but de l'étude portant sur la radiothérapie post-opératoire des carcinomes des voies biliaires.
- J'ai lu et compris la note d'information du patient pour l'étude susnommée. J'ai reçu des réponses satisfaisantes aux questions concernant ma participation à cette étude.
- J'ai eu suffisamment de temps pour prendre ma décision.
- J'accepte le fait que les spécialistes responsables de l'étude, les représentants des autorités et des commissions d'éthique aient un droit de regard sur les données originales me concernant pour procéder à des vérifications, ces informations restant toutefois strictement confidentielles.
- Je participe volontairement à cette étude. Je peux à tout moment retirer mon accord de participation à cette étude sans avoir à donner de raisons. Aucun inconvénient pour mon suivi médical ultérieur ne doit découler de cette décision.

Lieu, date	Signature du patient
Lieu, date	Signature de l'investigateur

ANEXO 2**Lista de comprobación de la calidad metodológica de Downs y Black⁶⁸
(modificada por MacLehose RR y cols⁶⁹).**

(Factores de confusión adaptados al presente estudio)

Reporting

1. Is the hypothesis/aim/objective of the study clearly described? (Yes = 1, no = 0)
2. Are the main outcomes to be measured clearly described in the introduction or methods section? (yes = 1, no = 0)
3. Are the characteristics of the patients included in the study clearly described? (Yes = 1, no = 0)
4. Are the inclusion and exclusion criteria clearly stated in the introduction or methods section? (Yes = 1, no = 0)
5. Are the interventions of interest clearly described? (Yes = 1, no = 0)
6. Are the distributions of principal confounders in each group of participants to be compared clearly described?
The confounders were assessed for each group, scoring 1 point if present and 0 points if not present or not reported:
Confounder 1 (TNM status)
Confounder 2 (margin status)
Confounder 3 (lymph node status)
Confounder 4 (concurrent chemotherapy)
Confounder 5 (description of surgical procedures)
Confounder 6 (type of radiotherapy)
7. Was a power calculation reported for the primary outcome? (Yes = 1, no = 0, unable to determine = 0)
8. If no, was a primary outcome identified? (Yes = 1, no = 0)
9. Are the main findings of the study clearly described? (Yes = 1, no = 0)
10. Does the study provide estimates of the random variability in the data for the main outcomes? (Yes = 1, no = 0)
11. Have all important adverse events that may be a consequence of the intervention been reported? (Yes = 1, no = 0)
12. Have the characteristics of patients lost to follow up been described? (Yes = 1, no = 0)
13. Have actual probability values been reported (e.g. 0.035 rather than <0.05) for the main outcomes, except where the probability value is less than 0.001? (Yes = 1, no = 0)

External validity

(All the following criteria attempt to address the representativeness of the findings of the study and whether they may be generalized to the population from which the study participants were derived.)

14. Were those asked to participate in the study representative of the entire population from which they were recruited? (Yes = 1, no = 0, unable to determine = 0)

15. Were the staff, places and facilities where the patients were treated representative of the treatment the majority of such patients received? (Representative = 1, or 0.75, or 0.5, or 0.25, not representative = 0).

Internal validity: bias (in measurements)

16. Was an attempt made to blind study participants to the intervention they received? (Yes = 1, no = 0, unable to determine = 0)

17. Was an attempt made to blind those measuring the main outcomes of the intervention? (Yes = 1, no = 0, unable to determine = 0)

18. If any of the results of the study were based on 'data dredging', was this made clear? (Yes = 1, no = 0)

19. Were any analyses that were planned at the outset subject to bias? (No = 1, not applicable = 0, yes = 0)

20. Was the duration of follow up the same for all groups being compared? (Yes = 2, no but accounted for = 1, no and not accounted for = 0, unable to determine = 0)

21. Were the statistical tests used to assess the main outcomes legitimate? (Yes = 1, no = 0, unable to determine = 0)

22. What proportion of patients in each group completed the allocated treatment regimen or how many completed the allocated treatment regimen? The proportion was assessed for each group. (more than 95% = 2, 85% to 95% = 1, less than 85% = 0, unable to determine = 0)

23. Were the main outcome measures used accurate (valid and reliable)? (Yes = 1, no = 0, unable to determine = 0)

Internal validity: confounding (selection bias)

24. Were the patients in different intervention groups (trials and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited from the same population? (Yes = 1, no = 0, unable to determine = 0)

25. Were study participants in different intervention groups (trials and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited over the same period of time? (Yes = 1, no = 0, unable to determine = 0)

26. Were study participants randomised to intervention groups? (truly random and concealed or group randomised study = 1, truly random but not concealed = 0.5, not-random/cohort/case-control = 0)

27. Was there adequate adjustment for confounding in the analyses from which the main findings were drawn? The resolution of the adjustment was assessed for each confounder. (no adjustment = 0, low resolution = 0.11, high resolution = 0.22)

Confounder 1 (TNM status)

Confounder 2 (margin status)

Confounder 3 (lymph node status)

Confounder 4 (concurrent chemotherapy)

Confounder 5 (description of surgical procedures)

Confounder 6 (type of radiotherapy)

Type of study (no RCTs = 0; RCTs with less than 50 patients per treatment group = 1; RCTs with more than 49 patients per treatment group = 2)

28. Are the main conclusions of the study based on intention-to-treat analysis rather than on an analysis of treatments actually received? (Yes = 1, no = 0, unable to determine = 0)

29. How many patients were lost to follow up? (The score was assessed for each outcome, with less than 5% = 2, 5% to 15% = 1, more than 15% = 0, unable to determine = 0)

30. If substantial losses to follow up occurred (i.e. more than 5%) was a comparison made of the characteristics of those lost to follow up and those followed up? (Yes = 1, no = 0, unable to determine = 0)

ANEXO 3**PASOS PARA LA EXTRACCIÓN DE DATOS DE LAS CURVAS DE SUPERVIVENCIA****EXTRACTION OF CURVE DATA FROM TRIAL REPORTS⁷¹**

Report presents Kaplan-Meier curve and information on follow-up:

- Step 1. Numbers event-free at the start of the current interval:

Event free at start of current interval = Event free at start of prior interval - Events in prior interval - Censored during prior interval.

- Step 2. Numbers censored during the current interval

$$\text{At risk during current interval} \times \left(\frac{1}{2} \times \frac{(\text{End of time interval} - \text{Start of time interval})}{(\text{Maximum follow up} - \text{Start of time interval})} \right)$$

- Step 3. Numbers at risk during the current interval, adjusted for Censoring

At risk during current interval, adjusted for censoring = Event free at start of current interval - Censored during current interval

- Step 4. Number of events during the current interval

$$\text{Events in current interval} = \text{At risk during current interval} \times \left(\frac{\% \text{ Event free at start} - \% \text{ Event free at end}}{\% \text{ Event free at start}} \right)$$

- Step 5. Estimate the HR, V and O-E for the current interval

$$\text{HR} = \left(\frac{\text{Events research} / \text{At risk research}}{\text{Events control} / \text{At risk control}} \right)$$

$$V = \frac{1}{[(1/\text{Events research}) - (1/\text{At risk research}) + (1/\text{Events control}) - (1/\text{Events control})]}$$

- Step 6. Combining all time intervals

$$\text{HR} = \exp \left[\frac{\sum O - E}{\sum V} \right]$$

Ejemplo de la hoja de cálculo facilitada por Tierney y cols⁷¹.

C. Curve generated from data in B

B. Curve data and follow-up input screen

Research(2) vs CT														Control(1) vs CT				Outcomes							
236.1														114.2				258.5				104.6			
T	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	
t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₄	t ₅	t ₆	t ₇	t ₈	t ₉	t ₁₀	t ₁₁	t ₁₂	t ₁₃	t ₁₄	t ₁₅	t ₁₆	t ₁₇	t ₁₈	t ₁₉	t ₂₀	t ₂₁	t ₂₂	t ₂₃	t ₂₄	
0 to 0	0	100	491.0	491.0	74.7	0.00	100	415.0	415.0	14.4	0.00	0.00	0.00	0.13	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
3 to 6	3	97	476.3	476.3	24.6	0.00	57	470.5	470.5	24.3	0.00	0.00	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	12.56	
6 to 9	6	92	451.7	451.7	29.5	0.00	52	446.2	446.2	36.8	0.00	0.00	0.00	-0.29	0.06	-0.21	0.06	-0.21	0.06	-0.21	0.06	-0.21	0.06	18.19	
9 to 12	9	86	422.3	422.3	39.3	0.00	46	407.4	407.4	43.7	0.00	-0.14	0.04	-0.14	0.04	-0.14	0.04	-0.14	0.04	-0.14	0.04	-0.14	0.04	22.96	
12 to 15	12	79	393.0	393.0	24.6	0.00	37	363.6	363.6	24.3	0.00	-0.54	0.00	-0.54	0.00	-0.54	0.00	-0.54	0.00	-0.54	0.00	-0.54	0.00	19.05	
15 to 18	15	73	359.4	359.4	24.0	0.00	30	339.5	339.5	33.2	0.00	-0.98	0.07	-0.98	0.07	-0.98	0.07	-0.98	0.07	-0.98	0.07	-0.98	0.07	15.17	
18 to 21	18	68	328.4	328.4	14.1	7.7	23	298.7	298.7	13.9	7.9	-0.08	0.14	-0.08	0.14	-0.08	0.14	-0.08	0.14	-0.08	0.14	-0.08	0.14	7.32	
21 to 24	21	65	304.7	304.7	13.7	7.5	16	277.8	277.8	9.0	6.8	0.33	0.18	0.33	0.18	0.33	0.18	0.33	0.18	0.33	0.18	0.33	0.18	5.66	
24 to 27	24	62	283.5	283.5	6.9	7.3	9	262.6	262.6	6.5	6.8	-0.07	0.22	-0.07	0.22	-0.07	0.22	-0.07	0.22	-0.07	0.22	-0.07	0.22	4.56	
27 to 30	27	60	267.2	267.2	6.7	7.3	5	246.4	246.4	6.6	6.7	-0.07	0.22	-0.07	0.22	-0.07	0.22	-0.07	0.22	-0.07	0.22	-0.07	0.22	4.46	
30 to 33	30	58	251.3	251.3	24.4	8.4	7.2	54	231.1	231.1	24.4	8.3	6.7	-0.07	0.23	-0.07	0.23	-0.07	0.23	-0.07	0.23	-0.07	0.23	4.34	
33 to 36	33	55	235.6	235.6	22.8	8.2	7.2	52	216.1	216.1	20.5	4.0	6.6	0.42	0.36	0.42	0.36	0.42	0.36	0.42	0.36	0.42	0.36	2.77	
36 to 42	36	54	220.3	220.3	7.6	14.4	28	203.5	203.5	7.5	13.4	-0.06	0.25	-0.06	0.25	-0.06	0.25	-0.06	0.25	-0.06	0.25	-0.06	0.25	3.94	
42 to 48	42	52	198.3	198.3	3.5	14.8	45	184.5	184.5	10.5	10.6	-1.16	0.37	-1.16	0.37	-1.16	0.37	-1.16	0.37	-1.16	0.37	-1.16	0.37	3.72	
48 to 54	48	51	179.9	179.9	6.4	15.9	16	169.3	169.3	6.4	14.1	-0.10	0.30	-0.10	0.30	-0.10	0.30	-0.10	0.30	-0.10	0.30	-0.10	0.30	3.89	
54 to 60	54	49	157.8	157.8	14.0	16.9	44	139.8	139.8	2.8	15.0	-14.08	100000.34	-14.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
60 to 60	60	49	149.7	149.7	0.0	0.00	43	123.9	123.9	0.0	0.00	-0.14	1999999.98	-0.14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	

E. Curve generated from data in D

D. Curve data and no.s at risk input screen

Research(2) vs CT														Control(1) vs CT				Outcomes								
229.2														168.8				258.3				154.7				
T	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z		
t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₄	t ₅	t ₆	t ₇	t ₈	t ₉	t ₁₀	t ₁₁	t ₁₂	t ₁₃	t ₁₄	t ₁₅	t ₁₆	t ₁₇	t ₁₈	t ₁₉	t ₂₀	t ₂₁	t ₂₂	t ₂₃	t ₂₄		
0 to 12	0	100	491	494.0	106.7	12.3	100	469	469.0	120.0	10.0	113.9	-7.2	56.06	-0.13	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
12 to 24	12	78	372	364.9	74.9	14.1	75	365	345.1	78.2	19.8	78.7	-9.8	38.24	-0.10	0.03	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
24 to 36	24	62	293	258.2	31.3	19.7	59	257	236.3	28.5	41.5	32.3	1.0	15.43	0.07	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
36 to 48	36	54	260	174.3	0.7	51.3	51	187	167.7	16.4	38.6	15.3	-3.6	4.53	-0.56	0.15	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
48 to 60	48	49	51	139	110.3	4.6	41.4	40	132	109.6	7.1	44.9	0.1	-1.5	2.94	-0.30	0.14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
60 onwards	60	49	93	na	na	na	43	80	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	

F. Results output screen

Method	1	2a	2b	2c	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Data	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Summary data													
HR	0.05	na	na	na	na	0.95	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.90
Lower 95% CI	0.71	na	na	na	na	0.71	0.71	0.71	0.71	0.71	0.71	0.71	0.74
Upper 95% CI	1.02	na	na	na	na	1.02	1.02	1.02	1.02	1.02	1.02	1.02	1.05
ln(HR)	-0.16	na	na	na	na	-0.16	-0.16	-0.16	-0.16	-0.16	-0.16	-0.16	-0.12
se(ln(HR))	na	na	na	na	na	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09
Variance	na	na	na	na	na	117.07	119.87	121.25	121.25	126.67	121.28	121.28	125.01
O-E	na	na	na	na	na	-19.03	-19.44	-19.71	-19.70	-19.57	-19.61	-19.60	-19.14
Data Entered													
Lower CI (95%)	0.71					0.71							
Upper CI (95%)	1.02					1.02							
P-value	0.025									0.075	0.025	0.075	
Advantage to R or CT	R									R	R	R	
Obs events Research	256	na					256			256			
Exp events Control	na	na					229			229			
Exp events Control	na	na											
Total events	405						405	405	405	405	405	405	
Pts analysed Research	451									451		451	
Pts analysed Control	492									492		492	

135

ANEXO 4

SEGUNDAS PUBLICACIONES DETECTADAS ENTRE LOS ARTÍCULOS SELECCIONADOS

3.1. Segunda publicación para actualización de datos en de series de pacientes irradiados:

Autores, institución y país de origen	Revista	Año	Localización	Año fin estudio	Año inicio estudio	Período (años)	n
Sander Dinant, Michael F. Gerhards , E. A. J. Rauws, Olivier R. C. Busch, Dirk J. Gouma , Thomas M. van Gulik ⁸⁹ Academic Medical Center Amsterdam, The Netherlands	Ann Surg Oncol	2006	Colangiocarcinoma hiliar (klatskin)	2003	1988	15	99
Michael F. Gerhards , Thomas M. van Gulik , Dioniso González González, Erik A.J. Rauws, Dirk J. Gouma ⁹¹ Academic Medical Center Amsterdam, The Netherlands	World J Surg	2003	Colangiocarcinoma hiliar (klatskin)	1998	1983	15	71
Michael F. Gerhards , Thomas M. van Gulik , Anne Bosma, Helgard ten Hoopen-Neumann, Paul C.M. Verbeek, Dionisio Gonzalez Gonzalez, Laurens T. de Wit, Dirk J. Gouma ⁹⁰ Academic Medical Center Amsterdam, The Netherlands	World J Surg	1999	Colangiocarcinoma hiliar (klatskin)	1991	1983	8	45
David E. Stein , Dwight E. Heron , Ernest L. Rosato , Pramila Rani Anne , Allan K. Topham ⁹³ University of Pittsburg, Pennsylvania, USA	Am J Clin Oncol	2005	Colangiocracinoma hiliar	1997	1983	14	23
Dwight E. Heron , David E. Stein , David J. Eschelman, Allan K. Topham, Frank M Waterman, Ernest L. Rosato , Mark Alden, Pramila Rani Anne ⁹² University of Pittsburg, Pennsylvania, USA	Am J Clin Oncol	2003	Colangiocarcinoma extrahepático	1997	1983	14	36

3.2. Segunda publicación para actualización de datos en de series de pacientes intervenidos y no irradiados:

Autores, institución y país de origen	Revista	Año	Localización	Año fin	Año inicio	Período (años)	n
Michael F. Gerhards, Thomas M. van Gulik, Dioniso González González, Erik A.J. Rauws, Dirk J. Gouma ⁹¹ Academic Medical Center Amsterdam, The Netherlands	World J Surg	2003	Colangiocarcinoma hiliar	1998	1983	15	20
Michael F. Gerhards, Thomas M. van Gulik, Anne Bosma, Helgard ten Hoopen-Neumann, Paul C.M. Verbeek, Dioniso Gonzalez Gonzalez, Laurens T. de Wit, Dirk J. Gouma ⁹⁰ Academic Medical Center Amsterdam, The Netherlands	World J Surg	1999	Colangiocarcinoma hiliar	1991	1983	8	19
Palat Balachandran, Sadiq S. Sikora, Shalini Kapoor, Narendra Krishnani, Ashok Kumar, Rajan Saxena, Vinay K. Kapoor ¹²³ Sanjay Gandhi Post-graduate Institute of Medical Sciences, Lucknow, india	Pancreas	2006	Ampolla de vater	2003	1989	14	-
S.S. Sikora, P. Balachandran, K. Dimrib, N. Rastogib, A. Kumar, R. Saxena, V.K. Kapoor ⁸⁴ Sanjay Gandhi Post-graduate Institute of Medical Sciences, Lucknow, india	EJSO	2005	Ampolla de vater	2000	1989	11	55
Peter J Allen, Anne S Reiner, Mithat Gonen, David K Klimstra, Leslie H Blumgart, Murray F Brennan, Michael D'Angelica, Ronald DeMatteo, Yuman Fong, William R Jarnagin ¹³² Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA	HPB	2008	Colangiocarcinoma	2005	1987	19	204
Edmund C. Burke, William R. Jarnagin, Steven N. Hochwald, Peter W. T. Pisters, Yuman Fong, Leslie H. Blumgart ³³ Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA	Ann Surg	1998	Colangiocarcinoma hiliar	1997	1991	6	30

ANEXO 5

Niveles de evidencia según el Centro para la Medicina Basada en la Evidencia de Oxford⁵⁹

Level	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis/symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1 ^a	SR (with homogeneity*) of RCTs	SR (with homogeneity*) of inception cohort studies; CDR† validated in different populations	SR (with homogeneity*) of Level 1 diagnostic studies; CDR† with 1b studies from different clinical centres	SR (with homogeneity*) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity*) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval‡)	Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR† validated in a single population	Validating** cohort study with good††† reference standards; or CDR† tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up****	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
1c	All or none§	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts††	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value analyses ††††
2 ^a	SR (with homogeneity*) of cohort studies	SR (with homogeneity*) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity*) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity*) of 2b and better studies	SR (with homogeneity*) of Level >2 economic studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR† or validated on split-sample§§§ only	Exploratory** cohort study with good††† reference standards; CDR† after derivation, or validated only on split-sample§§§ or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including

					multi-way sensitivity analyses
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3 ^a	SR (with homogeneity*) of case-control studies		SR (with homogeneity*) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations.
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies§§)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies***)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or "first principles"

Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. Updated by Jeremy Howick March 2009.

Notes

Users can add a minus-sign "-" to denote the level of that fails to provide a conclusive answer because: *EITHER* a single result with a wide Confidence Interval *OR* a Systematic Review with troublesome heterogeneity.

Such evidence is inconclusive, and therefore can only generate Grade D recommendations.

*	By homogeneity we mean a systematic review that is free of worrisome variations (heterogeneity) in the directions and degrees of results between individual studies. Not all systematic reviews with statistically significant heterogeneity need be worrisome, and not all worrisome heterogeneity need be statistically significant. As noted above, studies displaying worrisome heterogeneity should be tagged with a "-" at the end of their designated level.
†	Clinical Decision Rule. (These are algorithms or scoring systems that lead to a prognostic estimation or a diagnostic category.)
‡	See note above for advice on how to understand, rate and use trials or other studies with wide confidence intervals.
§	Met when all patients died before the Rx became available, but some now survive on it; or when some patients died before the Rx became available, but none now die on it.
§§	By poor quality cohort study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both exposed and non-exposed individuals and/or failed to identify or appropriately control known confounders and/or failed to carry out a sufficiently long and complete follow-up of patients. By poor quality case-control study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both cases and controls and/or failed to identify or appropriately control known confounders.
§§§	Split-sample validation is achieved by collecting all the information in a single tranche, then artificially dividing this into "derivation" and "validation" samples.
††	An "Absolute SpPin" is a diagnostic finding whose Specificity is so high that a Positive result rules-in the diagnosis. An "Absolute SnNout" is a diagnostic finding whose Sensitivity is so high that a Negative result rules-out the diagnosis.
‡‡	Good, better, bad and worse refer to the comparisons between treatments in terms of their clinical risks and benefits.
†††	Good reference standards are independent of the test, and applied blindly or objectively to applied to all patients. Poor reference standards are haphazardly applied, but still independent of the test. Use of a non-independent reference standard (where the 'test' is included in the 'reference', or where the 'testing' affects the 'reference') implies a level 4 study.
††††	Better-value treatments are clearly as good but cheaper, or better at the same or reduced cost. Worse-value treatments are as good and more expensive, or worse and the equally or more expensive.
**	Validating studies test the quality of a specific diagnostic test, based on prior evidence. An exploratory study collects information and trawls the data (e.g. using a regression analysis) to find which factors are 'significant'.
***	By poor quality prognostic cohort study we mean one in which sampling was biased in favour of patients who already had the target outcome, or the measurement of outcomes was accomplished in <80% of study patients, or outcomes were determined in an unblinded, non-objective way, or there was no correction for confounding factors.
****	Good follow-up in a differential diagnosis study is >80%, with adequate time for alternative diagnoses to emerge (for example 1-6 months acute, 1 - 5 years chronic)

"Extrapolations" are where data is used in a situation that has potentially clinically important differences than the original study situation.

Grades of Recommendation

A	consistent level 1 studies
B	consistent level 2 or 3 studies <i>or</i> extrapolations from level 1 studies
C	level 4 studies <i>or</i> extrapolations from level 2 or 3 studies
D	level 5 evidence <i>or</i> troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

- *Usually Level 1 studies are systematic reviews or large, high-quality randomised controlled studies.*
- *Usually Level 2 studies are systematic reviews without consistent findings, small randomised controlled trials, randomised controlled trials in which large numbers of participants are lost to follow-up, or cohort studies.*
- *Usually Level 3 studies are systematic reviews of case-control studies or individual case-control studies.*

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFIA

1. Bridgewater J, Imber C. New advances in the management of biliary tract cancer. *HPB (Oxford)*. 2007;9(2):104-11.
2. Cheng SH, Huang AT. "Liver and Hepatobiliary Tract" en Halperin EC, Perez CA, Brady LW. *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*. 5th Edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, USA. 2008.
3. de Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF, Gunderson LL, Nagorney DMN. Biliary tract cancers. *New Engl J Med*. 1999 Oct 28;341(18):1368-78.
4. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision Version for 2007. Chapter II. Neoplasms (C00-D48) Malignant neoplasms (C00-C97) Digestive organs (C15-C26).
5. Cleary SP, Dawson LA, Knox JJ, Gallinger S. Cancer of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. *Curr Probl Surg*. 2007 Jul;44(7):396-482.
6. Diane MS, Chapter 99 "Gallbladder and biliary tract". En Yamada T, Alpers D, Kaplowitz N, Laine L, Owyang C, Powell DW. *Textbook of gastroenterology*, volume two. Fourth edition. Lippincott Williams and Wilkins. 2003. Philadelphia, USA.
7. Han Man-Chung and Kim Chu-Wan. Sectional Human Anatomy. Correlated with CT and MRI. Second edition. Ilchokak Publishers, Seoul, Korea and Igaku-Shoin, New York, US and Tokio, Japan, 1989. Edición española, Cortes anatómicos correlacionados con RM y TC. Ediciones Doyma SA. Barcelona, España. 1990. p. 122-130.
8. Bartlett DL, Ramanathan R, Deutsch M. Chapter 29.4. "Cancers of the Gastrointestinal Tract". Section 5. Cancer of the biliary tree. Pages 1009-1035. In De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer Principles and Practice of Oncology*. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia USA 2005. p. 1009-1035.
9. Howe JR, Klimstra DS, Moccia RD, Conlon KC, Brennan MF. Factors predictive of survival in ampullary carcinoma. *Ann Surg*. 1998 Jul;228(1):87-94.
10. Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg* 1935; 102: 763-779.
11. Oddstomir M, Hunter JG. Chapter 31 "Gallbladder and the extrahepatic biliary system". En Brunicaudi C, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE. *Schwartz's principles of Surgery*, eight Edition. The McGraw-Hill Companies, Inc. 2005. p. 1187-1219.
12. Henson DE, Albores-Saavedra J, Corle D. Carcinoma of the gallbladder. Histologic types, stage of disease, grade, and survival rates. *Cancer*. 1992 Sep 15;70(6):1493-7.
13. Holzheimer RG, Mannick JA. *Surgical Treatment - Evidence-Based and Problem-Oriented*. Munich: Zuckschwerdt Publishers; 2001.
14. Wise C, Pihanathanond M, Perry BF, Alpini G, McNeal M, Glaser SS. Mechanisms of biliary carcinogenesis and growth. *World J Gastroenterol*. 2008 May 21;14(19):2986-9.
15. Henson DE, Schwartz AM, Nsouli H, Albores-Saavedra J. Carcinomas of the pancreas, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and ampulla of vater share a field for carcinogenesis: a population-based study. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 Jan;133(1):67-71.

16. Cancer Mondial [en línea], *International Agency for Resarch in Cancer*, <http://www-dep.iarc.fr> [consulta: 16 de febrero de 2009],
17. Ishiguro S, Inoue M, Kurahashi N, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S. Risk factors of biliary tract cancer in a large-scale population-based cohort study in Japan (JPHC study); with special focus on cholelithiasis, body mass index, and their effect modification. *Cancer Causes Control*. 2008 Feb;19(1):33-41.
18. Randi G, Malvezzi M, Levi F, Ferlay J, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C. Epidemiology of biliary tract cancers: an update. *Ann Oncol*. 2009 Jan;20(1):146-59.
19. Miyazaki M, Takada T, Miyakawa S, Tsukada K, Nagino M, Kondo S, Furuse J, Saito H, Tsuyuguchi T, Chijiiwa K, Kimura F, Yoshitomi H, Nozawa S, Yoshida M, Wada K, Amano H, Miura F; Japanese Association of Biliary Surgery; Japanese Society of Hepato-Pancreatic Surgery; Japan Society of Clinical Oncology. Risk factors for biliary tract and ampullary carcinomas and prophylactic surgery for these factors. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2008;15(1):15-24.
20. Tsukada K, Takada T, Miyazaki M, Miyakawa S, Nagino M, Kondo S, Furuse J, Saito H, Tsuyuguchi T, Kimura F, Yoshitomi H, Nozawa S, Yoshida M, Wada K, Amano H, Miura F; Japanese Association of Biliary Surgery; Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery; Japan Society of Clinical Oncology. Diagnosis of biliary tract and ampullary carcinomas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2008;15(1):31-40.
21. Hezel AF, Zhu AX. Systemic therapy for biliary tract cancers. *Oncologist*. 2008 Apr;13(4):415-23.
22. Kondo S, Takada T, Miyazaki M, Miyakawa S, Tsukada K, Nagino M, Furuse J, Saito H, Tsuyuguchi T, Yamamoto M, Kayahara M, Kimura F, Yoshitomi H, Nozawa S, Yoshida M, Wada K, Hirano S, Amano H, Miura F; Japanese Association of Biliary Surgery; Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery; Japan Society of Clinical Oncology. Guidelines for the management of biliary tract and ampullary carcinomas: surgical treatment. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2008;15(1):41-54.
23. Li J, Kuehl H, Grabellus F, Müller SP, Radunz S, Antoch G, Nadalin S, Broelsch CE, Gerken G, Paul A, Kaiser GM. Preoperative assessment of hilar cholangiocarcinoma by dual-modality PET/CT. *J Surg Oncol*. 2008 Nov 1;98(6):438-43.
24. 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.
25. Gallbladder. In: American Joint Committee on Cancer.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 5th ed. New York, NY: Springer, 1997. p. 80-82.
26. Gallbladder. In: American Joint Committee on Cancer.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002. p. 84-86.
27. Extrahepatic bile ducts. In: American Joint Committee on Cancer.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 5th ed. New York, NY: Springer, 1997. p.83-85.
28. Extrahepatic bile ducts. In: American Joint Committee on Cancer.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002. p. 87-89.
29. Ampullary Cancer. In: American Joint Committee on Cancer Manual for Staging of Cancer. 5th Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. p. 86-88.
30. Ampullary Cancer. In: American Joint Committee on Cancer.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002. p. 90-92.

31. Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 1992 Jan;215(1):31-8.
32. Blechacz B, Gores GJ. Cholangiocarcinoma: advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Hepatology.* 2008 Jul;48(1):308-21.
33. Burke EC, Jarnagin WR, Hochwald SN, Pisters PW, Fong Y, Blumgart LH. Hilar Cholangiocarcinoma: patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system. *Ann Surg.* 1998 Sep;228(3):385-949.
34. Miyakawa S, Ishihara S, Takada T, Miyazaki M, Tsukada K, Nagino M, Kondo S, Furuse J, Saito H, Tsuyuguchi T, Kimura F, Yoshitomi H, Nozawa S, Yoshida M, Wada K, Amano H, Miura F; Japanese Association of Biliary Surgery; Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery; Japan Society of Clinical Oncology. Flowcharts for the management of biliary tract and ampullary carcinomas. *J Hepatobiliary. Pancreat Surg.* 2008;15(1):7-14.
35. Seyama Y, Makuuchi M Current surgical treatment for bile duct cancer. *World J Gastroenterol.* 2007 Mar 14;13(10):1505-15.
36. Ishihara S, Miyakawa S, Takada T, Takasaki K, Nimura Y, Tanaka M, Miyazaki M, Nagakawa T, Kayahara M, Horiguchi A. Status of surgical treatment of biliary tract cancer. *Dig Surg.* 2007;24(2):131-6.
37. Jarnagin WR, Ruo L, Little SA, et al. Patterns of initial disease recurrence after resection of gallbladder carcinoma and hilar cholangiocarcinoma: Implications for adjuvant therapeutic strategies. *Cancer* 2003;98:1689-1700.
38. Park S, Park Y, Chung J, et al. Patterns and relevant factors of tumor recurrence for extrahepatic bile duct carcinoma after radical resection. *Hepatogastroenterology* 2004;51:1612-1618.
39. Kim JK, Ha HK, Han DJ, et al. CT analysis of postoperative tumor recurrence patterns in periampullary cancer. *Abdom Imaging* 2003;28:384-391.
40. de Castro SM, Kuhlmann KF, van Heek NT, et al. Recurrent disease after microscopically radical (R0) resection of periampullary adenocarcinoma in patients without adjuvant therapy. *J Gastrointest Surg* 2004;8:775-784.
41. Czito BG, Anscher MS, Willett CG. Radiation therapy in the treatment of cholangiocarcinoma. *Oncology (Williston Park).* 2006 Jul;20(8):873-84.
42. 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; Japanese Association of Biliary Surgery; Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery; Japan Society of Clinical Oncology. Guidelines for chemotherapy of biliary tract and ampullary carcinomas. *J Hepatobiliary yPancreat Surg.* 2008;15(1):55-62.
43. Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996;7:593- 600.
44. 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. *Can J Gastroenterol* 2005;19:711-716.
45. Clark JW, Meyerhardt JA, Sahani DV et al. Phase II study of gemcitabine, oxaliplatin in combination with bevacizumab (GEMOX-B) in patients with unresectable or

- metastático biliary tract and gallbladder cancers. *J Clin Oncol* 2007;25(suppl 18S):Abstract 4625.
46. El-Khoueiry AB, Rankin C, Lenz HJ et al. A phase II study of sorafenib (BAY 43-9006) as single agent in patients (pts) with unresectable or metastatic gallbladder cancer or cholangiocarcinomas. *J Clin Oncol* 2007; 25(suppl 18S):Abstract 4639.
47. Takada T, Amano H, Yasuda H, Nimura Y, Matsushiro T, Kato H, et al. Study Group of Surgical Adjuvant Therapy for Carcinomas of the Pancreas and Biliary Tract. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 2002;95:1685- 95.
48. Real Academia Española. [online]. http://buscon.rae.es/draeI/SrvltConsulta?TIPO_BUS=3&LEMA=cultura accedida el 4 de abril de 2009. [Consulta: 4 de abril de 2009]
49. Straus SE, Scott Richardson W, Glasziou P, Brian Haynes R. *Medicina basada en la evidencia: cómo ejercer y enseñar la MBE*. Elsevier España, Madrid 2006. p. 3-4.
50. José María Martín Moreno. Introducción. Págs 27-38. Revisión sistemática en las ciencias de la vida. El concepto de la salud a través de la síntesis de la Evidencia Científica. FISCAM - Fundación para la Investigación Sanitaria en Castilla-LaMancha 2006.
51. Clarke M, Oxman AD, editores. *Manual del Revisor Cochrane 4.1.6*. En: The Cochrane Library, Número 1, 2003. Oxford: Update Software.
52. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 2000 Apr 19;283(15):2008-12.
53. Saito H, Takada T, Miyazaki M, Miyakawa S, Tsukada K, Nagino M, Kondo S, Furuse J, Tsuyuguchi T, Kimura F, Yoshitomi H, Nozawa S, Yoshida M, Wada K, Amano H, Miura F; Japanese Association of Biliary Surgery; Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery; Japan Society of Clinical Oncology. Radiation therapy and photodynamic therapy for biliary tract and ampullary carcinomas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2008;15(1):63-8.
54. Khan SA, Davidson BR, Goldin R, Pereira SP, Rosenberg WM, Taylor-Robinson SD, Thillainayagam AV, Thomas HC, Thursz MR, Wasan H; British Society of Gastroenterology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document *Gut*. 2002 Nov;51 Suppl 6:V11-9.
55. Delaney G, Barton M, Jacob S. Estimation of an optimal radiotherapy utilization rate for gastrointestinal carcinoma: a review of the evidence. *Cancer*. 2004 Aug 15;101(4):657-70. Erratum in: *Cancer*. 2006 Aug 1;107(3):660.
56. Yu JB, Decker RH, Knisely JP. The Role of Postoperative Radiation Therapy (PORT) in the Treatment of Extrahepatic Bile Duct Cancer: A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Population-Based Investigation. *J Gastrointest Cancer*. 2008;39(1-4):11-21.
57. Wang SJ, Fuller CD, Kim JS, Sittig DF, Thomas CR Jr, Ravdin PM. Prediction model for estimating the survival benefit of adjuvant radiotherapy for gallbladder cancer. *J Clin Oncol*. 2008 May 1;26(13):2112-7.
58. Arroyo GF, Lemoine G. Prediction model for adjuvant radiation therapy for gallbladder cancer: not Reddy to be used. *Clin Oncol*. 2008 Sep 20;26(27):4522-3; author reply 4524-6.

59. Centro para la Medicina Basada en la Evidencia de Oxford (CEBM) [en línea] <http://www.cebm.net/index.aspx?o=2311> [consulta: 3 de marzo de 2009]
60. World Health Organization. Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Revision. v.3. [en línea]. <http://www3.who.int/icd/vol1htm2003/fr-icd.htm> [consulta: 8 de mayo de 2006]
61. Fisher W, Bakey M: Differences between Ampullary, Periapillary and Pancreatic Cancer. *World J Surg* 2007, 31:144-146.
62. Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Sahmoud T, van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH, Arnaud JP, Gonzalez DG, de Wit LT, Hennipman A, Wils J. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg*. 1999 Dec;230(6):776-82.
63. Abrams RA. Cholangiocarcinoma--what level of evidence should we have? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Jan 1;73(1):1-2.
64. Nathan H, Pawlik TM, Wolfgang CL, Choti MA, Cameron JL, Schulick RD. Trends in survival after surgery for cholangiocarcinoma: a 30-year population-based SEER database analysis. *J Gastrointest Surg*. 2007 Nov;11(11):1488-96.
65. Figueras J, Llado L, Valls C, Serrano T, Ramos E, Fabregat J, Rafecas A, Torras J, Jaurrieta E. Changing strategies in diagnosis and management of hilar cholangiocarcinoma. *Liver Transpl*. 2000 Nov;6(6):786-94.
66. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. QUOROM Group. *Br J Surg*. 2000 Nov;87(11):1448-54.
67. Deeks JJ, Dinnes J, D'Amico R, Sowden AJ, Sakarovich C, Song F, Petticrew M, Altman DG; International Stroke Trial Collaborative Group; European Carotid Surgery Trial Collaborative Group. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health Technol Assess*. 2003;7(27):iii-x, 1-173.
68. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality of both randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health* 1998, 52:377-384.
69. MacLehose RR, Reeves BC, Harvey IM, Sheldon TA, Russell IT, Black AM. A systematic review of comparisons of effect sizes derived from randomised and non-randomised studies. *Health Technol Assess*. 2000;4(34):1-154.
70. Porta M. Dictionary of epidemiology. International Epidemiological Association. Associate editors Sander Greenland y John M Last. Oxford University press. 5ª edición. 2008.
71. Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, Burdett S, Sydes MR. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials*. 2007 Jun 7;8:16.
72. Parmar MK, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Stat Med*. 1998 Dec 30;17(24):2815-34. Erratum in: *Stat Med*. 2004 Jun 15;23(11):1817.
73. McMasters K, Tuttle T, Leach S, et al. Neoadjuvant chemoradiation enhances margin-negative resection rates for extrahepatic cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 1997;174:605-609.

74. Cheng TY, Sheth K, White RR, et al. Effect of neoadjuvant chemoradiation on operative mortality and morbidity for pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol* 2006;13:66-74.
75. Nelson JW, Ghafoori AP, Willett CG, Tyler DS, Pappas TN, Clary BM, Hurwitz HI, Bendell JC, Morse MA, Clough RW, Czito BG. Concurrent chemoradiotherapy in resected extrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Jan 1;73(1):148-53.
76. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials* 1986;7(3):177-88.
77. Sutton AJ, Higgins JP. Recent developments in meta-analysis. *Stat Med*. 2008 Feb 28;27(5):625-50.
78. Bax L, Yu LM, Ikeda N, Tsuruta H, Moons KGM: Development and validation of MIX: comprehensive free software for meta-analysis of causal research data. *BMC Medical Research Methodology* 2006, 6(50).
79. Bax L, Yu LM, Ikeda N, Tsuruta H, Moons KGM: MIX: comprehensive free software for meta-analysis of causal research data. Version 1.7. <http://mix-for-meta-analysis.info>, 2008.
80. Primo J, Escrig J. *MetaSurv: calculadora Excel para metaanálisis de supervivencia*. 2008. [en línea]. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/herramientas/descargas/MetaSurv.xls> .
81. Molinero LM. Metaanálisis: claves para interpretar una herramienta de investigación controvertida. *Hipertensión* 2001. 18(5): 232-240.
82. Zlotecki RA, Jung LA, Vauthey JN, Vogel SB, Mendenhall WM. Carcinoma of the extrahepatic biliary tract: surgery and radiotherapy for curative and palliative intent. *Radiat Oncol Investig*. 1998;6(5):240-7.
83. Ben-David MA, Griffith KA, Abu-Isa E, Lawrence TS, Knol J, Zalupski M, Ben-Josef E. External-beam radiotherapy for localized extrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Nov 1;66(3):772-9.
84. Sikora SS, Balachandran P, Dimri K, Rastogi N, Kumar A, Saxena R, Kapoor VK Adjuvant chemo-radiotherapy in ampullary cancers. *Eur J Surg Oncol*. 2005 Mar;31(2):158-63.
85. Bhatia S, Miller RC, Haddock MG, Donohue JH, Krishnan S. Adjuvant therapy for ampullary carcinomas: the Mayo Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Oct 1;66(2):514-9.
86. Borghero Y, Crane CH, Szklaruk J, Oyarzo M, Curley S, Pisters PW, Evans D, Abdalla EK, Thomas MB, Das P, Wistuba II, Krishnan S, Vauthey JN. Extrahepatic bile duct adenocarcinoma: patients at high-risk for local recurrence treated with surgery and adjuvant chemoradiation have an equivalent overall survival to patients with standard-risk treated with surgery alone. *Ann Surg Oncol*. 2008 Nov;15(11):3147-56.
87. Cheng Q, Luo X, Zhang B, Jiang X, Yi B, Wu M. Predictive factors for prognosis of hilar cholangiocarcinoma: postresection radiotherapy improves survival. *Eur J Surg Oncol*. 2007 Mar;33(2):202-7.
88. Czito BG, Hurwitz HI, Clough RW, Tyler DS, Morse MA, Clary BM, Pappas TN, Fernando NH, Willett CG. Adjuvant external-beam radiotherapy with concurrent chemotherapy after resection of primary gallbladder carcinoma: a 23-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Jul 15;62(4):1030-4.

89. Dinant S, Gerhards MF, Rauws EA, Busch OR, Gouma DJ, van Gulik TM. Improved outcome of resection of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor). *Ann Surg Oncol*. 2006 Jun;13(6):872-80.
90. Gerhards MF, van Gulik TM, Bosma A, ten Hoopen-Neumann H, Verbeek PC, Gonzalez Gonzalez D, de Wit LT, Gouma DJ. Long-term survival after resection of proximal bile duct carcinoma (Klatskin tumors). *World J Surg*. 1999 Jan;23(1):91-6.
91. Gerhards MF, van Gulik TM, González González D, Rauws EA, Gouma DJ. Results of postoperative radiotherapy for resectable hilar cholangiocarcinoma. *World J Surg*. 2003 Feb;27(2):173-9.
92. Heron DE, Stein DE, Eschelman DJ, Topham AK, Waterman FM, Rosato EL, Alden M, Anne PR. Cholangiocarcinoma: the impact of tumor location and treatment strategy on outcome. *Am J Clin Oncol*. 2003 Aug;26(4):422-8.
93. Stein DE, Heron DE, Rosato EL, Anné PR, Topham AK. Positive microscopic margins alter outcome in lymph node-negative cholangiocarcinoma when resection is combined with adjuvant radiotherapy. *Am J Clin Oncol*. 2005 Feb;28(1):21-3.
94. Hughes MA, Frassica DA, Yeo CJ, Riall TS, Lillemoe KD, Cameron JL, Donehower RC, Laheru DA, Hruban RH, Abrams RA. Adjuvant concurrent chemoradiation for adenocarcinoma of the distal common bile duct. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 May 1;68(1):178-82.
95. Itoh H, Nishijima K, Kurosaka Y, Takegawa S, Kiriya M, Dohba S, Kojima Y, Saitoh Y. Magnitude of combination therapy of radical resection and external beam radiotherapy for patients with carcinomas of the extrahepatic bile duct and gallbladder. *Dig Dis Sci*. 2005 Dec;50(12):2231-42.
96. Kim S, Kim SW, Bang YJ, Heo DS, Ha SW. Role of postoperative radiotherapy in the management of extrahepatic bile duct cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Oct 1;54(2):414-9.
97. Kresl JJ, Schild SE, Henning GT, Gunderson LL, Donohue J, Pitot H, Haddock MG, Nagorney D. Adjuvant external beam radiation therapy with concurrent chemotherapy in the management of gallbladder carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Jan 1;52(1):167-75.
98. Krishnan S, Rana V, Evans DB, Varadhachary G, Das P, Bhatia S, Delclos ME, Janjan NA, Wolff RA, Crane CH, Pisters PW. Role of adjuvant chemoradiation therapy in adenocarcinomas of the ampulla of Vater. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Mar 1;70(3):735-43.
99. Lee JH, Whittington R, Williams NN, Berry MF, Vaughn DJ, Haller DG, Rosato EF. Outcome of pancreaticoduodenectomy and impact of adjuvant therapy for ampullary carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Jul 1;47(4):945-53.
100. Mahantshetty UM, Palled SR, Engineer R, Homkar G, Shrivastava SK, Shukla PJ. Adjuvant radiation therapy in gall bladder cancers: 10 years experience at Tata Memorial Hospital. *J Cancer Res Ther*. 2006 Apr-Jun;2(2):52-6.
101. Mehta VK, Fisher GA, Ford JM, Poen JC, Vierra MA, Oberhelman HA, Bastidas AJ. Adjuvant chemoradiotherapy for "unfavorable" carcinoma of the ampulla of Vater: preliminary report. *Arch Surg*. 2001 Jan;136(1):65-9.
102. Oh D, Lim do H, Heo JS, Choi SH, Choi DW, Ahn YC, Park W, Huh SJ. The role of adjuvant radiotherapy in microscopic tumor control after extrahepatic bile duct cancer surgery. *Am J Clin Oncol*. 2007 Feb;30(1):21-5.

103. Pitt HA, Nakeeb A, Abrams RA, Coleman J, Piantadosi S, Yeo CJ, Lillemore KD, Cameron JL. Perihilar cholangiocarcinoma. Postoperative radiotherapy does not improve survival. *Ann Surg.* 1995 Jun;221(6):788-97.
104. Sagawa N, Kondo S, Morikawa T, Okushiba S, Katoh H. Effectiveness of radiation therapy after surgery for hilar cholangiocarcinoma. *Surg Today.* 2005;35(7):548-52.
105. Todoroki T, Kawamoto T, Koike N, Fukao K, Shoda J, Takahashi H. Treatment strategy for patients with middle and lower third bile duct cancer. *Br J Surg.* 2001 Mar;88(3):364-70.
106. Todoroki T, Ohara K, Kawamoto T, Koike N, Yoshida S, Kashiwagi H, Otsuka M, Fukao K. Benefits of adjuvant radiotherapy after radical resection of locally advanced main hepatic duct carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Feb 1;46(3):581-7.
107. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/pancreatic.pdf [consulta: 3 de marzo de 2009].
108. Hernandez J, Cowgill SM, Al-Saadi S, Villadolid D, Ross S, Kraemer E, Shapiro M, Mullinax J, Cooper J, Goldin S, Zervos E, Rosemurgy A. An aggressive approach to extrahepatic cholangiocarcinomas is warranted: margin status does not impact survival after resection. *Ann Surg Oncol.* 2008 Mar;15(3):807-14.
109. Madariaga JR, Iwatsuki S, Todo S, Lee RG, Irish W, Starzl TE. Liver resection for hilar and peripheral cholangiocarcinomas: a study of 62 cases. *Ann Surg.* 1998 Jan;227(1):70-9.
110. Zervos EE, Osborne D, Goldin SB, Villadolid DV, Thometz DP, Durkin A, Carey LC, Rosemurgy AS. Stage does not predict survival after resection of hilar cholangiocarcinomas promoting an aggressive operative approach. *Am J Surg.* 2005 Nov;190(5):810-5.
111. Zervos EE, Pearson H, Durkin AJ, Thometz D, Rosemurgy P, Kelley S, Rosemurgy AS. In-continuity hepatic resection for advanced hilar cholangiocarcinoma. *Am J Surg.* 2004 Nov;188(5):584-8.
112. Neuhaus P, Jonas S, Bechstein WO, Lohmann R, Radke C, Kling N, Wex C, Lobeck H, Hintze R. Extended resections for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 1999 Dec;230(6):808-18.
113. Klempnauer J, Ridder GJ, Werner M, Weimann A, Pichlmayr R. What constitutes long-term survival after surgery for hilar cholangiocarcinoma? *Cancer.* 1997 Jan 1;79(1):26-34.
114. Bartlett DL, Fong Y, Fortner JG, Brennan MF, Blumgart LH. Long-term results after resection for gallbladder cancer. Implications for staging and management. *Ann Surg.* 1996 Nov;224(5):639-46.
115. Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, Gonen M, Burke EC, Bodniewicz BS J, Youssef BA M, Klimstra D, Blumgart LH. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 2001 Oct;234(4):507-17.
116. Dixon E, Vollmer CM Jr, Sahajpal A, Cattral M, Grant D, Doig C, Hemming A, Taylor B, Langer B, Greig P, Gallinger S. An aggressive surgical approach leads to improved survival in patients with gallbladder cancer: a 12-year study at a North American Center. *Ann Surg.* 2005 Mar;241(3):385-94.
117. Nakeeb A, Tran KQ, Black MJ, Erickson BA, Ritch PS, Quebbeman EJ, Wilson SD, Demeure MJ, Rilling WS, Dua KS, Pitt HA. Improved survival in resected biliary malignancies. *Surgery.* 2002 Oct;132(4):555-63.

118. Falconi M, Crippa S, Domínguez I, Barugola G, Capelli P, Marcucci S, Beghelli S, Scarpa A, Bassi C, Pederzoli P. Prognostic relevance of lymph node ratio and number of resected nodes after curative resection of ampulla of Vater carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2008 Nov;15(11):3178-86.
119. Talamini MA, Moesinger RC, Pitt HA, Sohn TA, Hruban RH, Lillemoe KD, Yeo CJ, Cameron JL. Adenocarcinoma of the ampulla of Vater. A 28-year experience. *Ann Surg*. 1997 May;225(5):590-9.
120. Casavilla FA, Marsh JW, Iwatsuki S, Todo S, Lee RG, Madariaga JR, Pinna A, Dvorchik I, Fung JJ, Starzl TE. Hepatic resection and transplantation for peripheral cholangiocarcinoma. *J Am Coll Surg*. 1997 Nov;185(5):429-36.
121. Iwatsuki S, Todo S, Marsh JW, Madariaga JR, Lee RG, Dvorchik I, Fung JJ, Starzl TE. Treatment of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumors) with hepatic resection or transplantation. *J Am Coll Surg*. 1998 Oct;187(4):358-64.
122. Robertson JM, Lawrence TS, Dworzanin LM, Andrews JC, Walker S, Kessler ML, DuRoss DJ, Ensminger WD. Treatment of primary hepatobiliary cancers with conformal radiation therapy and regional chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1993 Jul;11(7):1286-93.
123. Balachandran P, Sikora SS, Kapoor S, Krishnani N, Kumar A, Saxena R, Kapoor VK. Long-term survival and recurrence patterns in ampullary cancer. *Pancreas*. 2006 May;32(4):390-5.
124. Ristagno N, Knuth A, Pestalozzi BC. Is an aggressive surgical approach worthwhile in biliary cancer? *Int Semin Surg Oncol*. 2007 Oct 23;4:26.
125. Kai M, Chijiwa K, Ohuchida J, Nagano M, Hiyoshi M, Kondo K. A curative resection improves the postoperative survival rate even in patients with advanced gallbladder carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2007 Aug;11(8):1025-32.
126. Kosuge T, Yamamoto J, Shimada K, Yamasaki S, Makuuchi M. Improved surgical results for hilar cholangiocarcinoma with procedures including major hepatic resection. *Ann Surg*. 1999 Nov;230(5):663-71.
127. Sasaki R, Takeda Y, Funato O, Nitta H, Kawamura H, Uesugi N, Sugai T, Wakabayashi G, Ohkohchi N. Significance of ductal margin status in patients undergoing surgical resection for extrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Surg*. 2007 Sep;31(9):1788-96.
128. Pichlmayr R, Weimann A, Klempnauer J, Oldhafer KJ, Maschek H, Tusch G, Ringe B. Surgical treatment in proximal bile duct cancer. A single-center experience. *Ann Surg*. 1996 Nov;224(5):628-38.
129. Memon MA, Anwar S, Shiwani MH, Memon B. Gallbladder carcinoma: a retrospective analysis of twenty-two years experience of a single teaching hospital. *Int Semin Surg Oncol*. 2005 Mar 17;2(1):6.
130. Park JS, Yoon DS, Kim KS, Choi JS, Lee WJ, Chi HS, Kim BR. Factors influencing recurrence after curative resection for ampulla of Vater carcinoma. *J Surg Oncol*. 2007 Mar 15;95(4):286-90.
131. Nishio H, Nagino M, Nimura Y. Surgical management of hilar cholangiocarcinoma: the Nagoya experience. *HPB (Oxford)*. 2005;7(4):259-62.
132. Allen PJ, Reiner AS, Gonen M, Klimstra DK, Blumgart LH, Brennan MF, D'Angelica M, Dematteo R, Fong Y, Jarnagin WR. Extrahepatic cholangiocarcinoma: a comparison of patients with resected proximal and distal lesions. *HPB (Oxford)*. 2008;10(5):341-6.

133. Todoroki T, Koike N, Morishita Y, Kawamoto T, Ohkohchi N, Shoda J, Fukuda Y, Takahashi H. Patterns and predictors of failure after curative resections of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg Oncol*. 2003 Dec;10(10):1176-83.
134. Shimizu H, Kimura F, Yoshidome H, Ohtsuka M, Kato A, Yoshitomi H, Nozawa S, Furukawa K, Mitsuhashi N, Takeuchi D, Suda K, Yoshioka I, Miyazaki M. Aggressive surgical approach for stage IV gallbladder carcinoma based on Japanese Society of Biliary Surgery classification. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007;14(4):358-65.
135. Beger HG, Treitschke F, Gansauge F, Harada N, Hiki N, Mattfeldt T. Tumor of the ampulla of Vater: experience with local or radical resection in 171 consecutively treated patients. *Arch Surg*. 1999 May;134(5):526-32.
136. Chan SY, Poon RT, Lo CM, Ng KK, Fan ST. Management of carcinoma of the gallbladder: a single-institution experience in 16 years. *J Surg Oncol*. 2008 Feb 1;97(2):156-64.
137. Demetriades H, Zacharakis E, Kirou I, Pramateftakis MG, Sapidis N, Kanellos I, Betsis D. Local excision as a treatment for tumors of ampulla of Vater. *World J Surg Oncol*. 2006 Mar 8;4:14.
138. Fong Y, Jarnagin W, Blumgart LH. Gallbladder cancer: comparison of patients presenting initially for definitive operation with those presenting after prior noncurative intervention. *Ann Surg*. 2000 Oct;232(4):557-69.
139. Kim RD, Kundhal PS, McGilvray ID, Cattral MS, Taylor B, Langer B, Grant DR, Zogopoulos G, Shah SA, Greig PD, Gallinger S. Predictors of failure after pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2006 Jan;202(1):112-9.
140. Konstadoulakis MM, Roayaie S, Gomatos IP, Labow D, Fiel MI, Miller CM, Schwartz ME. Aggressive surgical resection for hilar cholangiocarcinoma: is it justified? Audit of a single center's experience. *Am J Surg*. 2008 Aug;196(2):160-9.
141. Sakamoto Y, Kosuge T, Shimada K, Sano T, Ojima H, Yamamoto J, Yamasaki S, Takayama T, Makuuchi M. Prognostic factors of surgical resection in middle and distal bile duct cancer: an analysis of 55 patients concerning the significance of ductal and radial margins. *Surgery*. 2005 Apr;137(4):396-402.
142. Scheingraber S, Justinger C, Stremovskaia T, Weinrich M, Igna D, Schilling MK. The standardized surgical approach improves outcome of gallbladder cancer. *World J Surg Oncol*. 2007 May 21;5:55.
143. Yagi H, Shimazu M, Kawachi S, Tanabe M, Aiura K, Wakabayashi G, Ueda M, Nakamura Y, Kitajima M. Retrospective analysis of outcome in 63 gallbladder carcinoma patients after radical resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2006;13(6):530-6.
144. de Aretxabala X, Roa I, Burgos L, Losada H, Roa JC, Mora J, Hepp J, Leon J, Maluenda F. Gallbladder cancer: an analysis of a series of 139 patients with invasion restricted to the subserosal layer. *J Gastrointest Surg*. 2006 Feb;10(2):186-92.
145. Hasegawa S, Ikai I, Fujii H, Hatano E, Shimahara Y. Surgical resection of hilar cholangiocarcinoma: analysis of survival and postoperative complications. *World J Surg*. 2007 Jun;31(6):1256-63.
146. Sasaki R, Itabashi H, Fujita T, Takeda Y, Hoshikawa K, Takahashi M, Funato O, Nitta H, Kanno S, Saito K. Significance of extensive surgery including resection of the pancreas head for the treatment of gallbladder cancer--from the perspective of mode of lymph node involvement and surgical outcome. *World J Surg*. 2006 Jan;30(1):36-42.

147. Sasaki R, Takahashi M, Funato O, Nitta H, Murakami M, Kawamura H, Suto T, Kanno S, Saito K. Prognostic significance of lymph node involvement in middle and distal bile duct cancer. *Surgery*. 2001 Jun;129(6):677-83.
148. Escrig Sos J, Miralles Tena JM, Martínez Ramos D, Rivadulla Serrano I. Confidence intervals: why use them?. *Cir Esp*. 2007 Mar;81(3):121-5.
149. Murakami Y., Uemura K., Hayasidani Y., Sudo T., Hashimoto Y., Ohge H., et al. Indication for Postoperative Adjuvant Therapy in Biliary Carcinoma Based on Analysis of Recurrence and Survival After Surgical Resection. *Dig.Dis.Sci*. 2008 Oct;31.
150. Faivre J, Forman D, Esteve J, Obradovic M, Sant M, EURO CARE Working Grp. Survival of patients with primary liver cancer, pancreatic cancer and biliary tract cancer in Europe. *Eur.J.Cancer* 1998 Dec;34(14):2184-2190.
151. Czito B, Clough R, Pappas T, Tyler D, White R, Hurwitz H, et al. Carcinoma of the ampulla of vater: Patterns of failure after resection and possible benefit of adjuvant radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2008;72(1):S277-S277.
152. Mahe M, Stampfli C, Romestaing P, Salerno N, Gerard JP. Primary-Carcinoma of the Gallbladder - Potential for External Radiation-Therapy. *Radiotherapy and Oncology* 1994 Dec;33(3):204-208.
153. Kiran RP, Pokala N, Dudrick SJ. Incidence pattern and survival for gallbladder cancer over three decades: an analysis of 10301 patients. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(2): 827-32.
154. Donohue JH, Stewart AK, Menck HR. The national cancer data base report on carcinoma of the gallbladder, 1989-1995. *Cancer* 1998; 83(12): 2618-28.
155. Mojica P, Smith D, Ellenhorn J. Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival for gallbladder carcinoma with regional metastatic disease. *J Surg Oncol*. 2007 Jul 1;96(1):8-13.
156. Zaydfudim V, Feurer ID, Kelly Wright J, Wright Pinson C. The impact of tumor extent (T stage) and lymph node involvement (N stage) on survival after surgical resection for gallbladder adenocarcinoma. *HPB (Oxford)*. 2008;10(6):420-7.
157. Reid KM, Ramos-De la Medina A, Donohue JH. Diagnosis and surgical management of gallbladder cancer: a review. *J Gastrointest Surg* 2007; 11(5): 671-81.
158. Dawson LA, Ten Haken RK. Partial volume tolerance of the liver to radiation. *Semin Radiat Oncol*. 2005 Oct;15(4):279-83.
159. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med*. 2000 Jun 22;342(25):1887-92.
160. Aviles Merens R, Morales Morejon M, Sao Avilés A, Cañedo Andalia R. Los metanálisis: aproximaciones útiles para su comprensión. <http://eprints.rclis.org/archive/00002680/01/aci04404.pdf> consultado el 27 de junio de 2009.
161. Heimbach JK, Gores GJ, Haddock MG, et al. Predictors of disease recurrence following neoadjuvant chemoradiotherapy and liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Transplantation* 2006;82:1703-1707.
162. Guckenbeger M, Sweeney RA, Wilbert J, Krieger T, Richter A, Baier K, Mueller G, Sauer O, Flentje M. Image-guided radiotherapy for liver cancer using respiratory-

correlated computed tomography and cone-beam computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 May 1;71(1):297-304.

163. Lee MT, Kim JJ, Dinniwell R, Brierley J, Lockwod G, Wong R, Cummings B, Ringash J, Tse RV, Knox JJ, Dawson LA. Phase I Study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. *J Clin Oncol* 2009 Apr; 27(10): 1585-1591
164. Bonet M, Roth AD, Menhta G, Allal AS. Adjuvant radiotherapy for extrahepatic biliary tract cancers. The Geneva University hospital experience. *Strahlenther Onkol*, received on 1st april 2009. First reviewed, acceptable with corrections on 20th august 2009.