

Utilidad de la resección de metástasis pulmonares en pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal

Utility of pulmonary metastases
resection for colorectal cancer
Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRODUCTOS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

Utilidad de la resección de metástasis pulmonares en pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal

Utility of pulmonary metastases
resection for colorectal cancer
Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Carlos Gil, Ana María

Utilidad de la resección de metástasis pulmonares en pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal. Ana María Carlos Gil, Juan Máximo Molina Linde, María Piedad Rosario Lozano, José Expósito Hernández, Florencio Quero Valenzuela, Soledad Benot López. — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2017.

135 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

ISBN: 978-84-946228-4-7

1. Cáncer colorrectal 2. Pulmón / cirugía 3. Metastasectomía. I. Molina Linde, Juan Máximo II. Rosario Lozano, María Piedad III. Expósito Hernández, José IV. Quero Valenzuela, Florencio V. Benot López, Soledad VI. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias VII. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad VIII. España. Ministerio de Economía y Competitividad

Autores: Ana María Carlos-Gil, Juan Máximo Molina-Linde, María Piedad Rosario-Lozano, José Expósito-Hernández, Florencio Quero-Valenzuela, Soledad Benot-López.

Este documento ha sido financiado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, en el marco del plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial de 13 de abril de 2016

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Consejería de Salud

JUNTA DE ANDALUCIA

Avda. de la Innovación s/n, Edificio Arena 1, s/n. Planta baja.

41020 Sevilla

España-Spain

Teléfono: 955 006 309 Fax: 955 006 327

Mail: aetsa.csbs@juntadeandalucia.es

Web: <http://www.aetsa.org/>

ISBN: 978-84-946228-4-7

NIPO: en tramitación

Para citar este informe: Carlos-Gil AM, Molina-Linde JM, Rosario-Lozano MP, Expósito-Hernández J, Quero-Valenzuela F, Benot-López S. Utilidad de la resección de metástasis pulmonares en pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS; 2017.

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

Utilidad de la resección de metástasis pulmonares en pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal

Utility of pulmonary metastases
resection for colorectal cancer
Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Autoría

Ana María Carlos Gil. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

Juan Máximo Molina Linde. Licenciado en Psicología. Máster en Bioestadística Aplicada en Ciencias de la Salud. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

María Piedad Rosario Lozano. Licenciada en Documentación. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

José Expósito Hernández. Director Unidad de Gestión Clínica de Oncología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada). Instituto de Investigación Biosanitaria (ibs. GRANADA).

Florencio Quero Valenzuela. Facultativo Especialista de Área de Cirugía Torácica del Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada).

Soledad Benot López. Doctora en Medicina y Cirugía. Experta en Evaluación de Tecnologías Sanitarias y en Gestión de Servicios Sanitarios. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

Contribución de los autores

- Planificación y diseño de la investigación: Ana María Carlos Gil, Juan Máximo Molina Linde, María Piedad Rosario Lozano y Soledad Benot López.
- Documentación: María Piedad Rosario Lozano.
- Obtención de los datos: Ana María Carlos Gil y Juan Máximo Molina Linde.
- Análisis y presentación de resultados: Juan Máximo Molina Linde y Ana María Carlos Gil.
- Elaboración del manuscrito: Juan Máximo Molina Linde, Ana María Carlos Gil, Soledad Benot López, José Expósito Hernández y Florencio Quero Valenzuela.
- Revisión final del documento: Ana María Carlos Gil, Juan Máximo Molina Linde, Soledad Benot López, María Piedad Rosario Lozano, José Expósito Hernández y Florencio Quero Valenzuela.

Este manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores.

Revisores

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones de:

Dr. Raúl Embun Flor. Facultativo Especialista del Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitario Miguel Servet y Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Profesor Asociado de Cirugía de la Universidad de Zaragoza. Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) de Aragón.

Dra. Carmen Rubio Rodríguez. Jefe de Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario HM Sanchinarro-Puerta del Sur. Madrid.

Dr. Nicolás Moreno Mata. Jefe de Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y los autores agradecen a los revisores de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus valiosas aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo al eximente habitual en el caso de los revisores.

Índice

Índice de tablas y figuras	15
Abreviaturas	17
Resumen ejecutivo	19
Executive summary	21
Justificación	23
Introducción	25
Objetivos	29
Metodología	31
1. Tipo de estudio	31
2. Búsqueda	31
3. Criterios de selección	31
Criterios de inclusión	32
Criterios de exclusión	32
4. Extracción de los datos	33
5. Evaluación de la calidad metodológica	33
6. Nivel de evidencia	34
7. Síntesis de los resultados	34
8. Lagunas de conocimiento	34
Resultados	35
1. Descripción de la evidencia disponible	35
Resultado de la búsqueda	35
Descripción y calidad de los artículos	36
Descripción de los estudios primarios incluidos	37
Evaluación de la calidad de los estudios	46
2. Resultados de eficacia, efectividad y seguridad	47
Resultados de eficacia	47
Resultados efectividad	48
Resultados de seguridad	58
3. Estudios en marcha	60
Discusión	61
Lagunas de conocimiento	64
Conclusiones	67
Referencias bibliográficas	69
Anexos	73
Anexo I. Clasificación TNM	73

Anexo II. Estrategias de búsqueda.....	74
Anexo III. Sitios WEB consultados de agencias no incluidas en INAHTA.....	83
Anexo IV. Ficha para lectura crítica de series de casos (Osteba).....	84
Anexo V. Niveles de evidencia científica del SIGN	89
Anexo VI. Lagunas de conocimiento y líneas de investigación	90
Anexo VII. Motivos de exclusión de los estudios no seleccionados tras ser analizados a texto completo	92
Anexo VIII. Tablas de evidencia de estudios primarios	100
Anexo IX. Calidad de los estudios.....	108

Índice de tablas y figuras

Tabla 1: Característica de los estudios	42
Tabla 2. Características de la población	44
Tabla 3. Resultados de supervivencia	48
Tabla 4: Factores pronósticos significativos después de los análisis uni- y multivariante	49
Tabla 5. Resumen de los factores pronósticos de supervivencia (análisis multivariante)	56
Tabla 6. Resumen de los factores pronósticos de recurrencia pulmonar (análisis multivariante)	57
Tabla 7: Resumen de los factores pronósticos de complicaciones postquirúrgicas (análisis multivariante)	57
Tabla 8: Resumen de los factores pronósticos del intervalo libre de enfermedad (análisis multi-variante).....	58
Tabla 9: Seguridad	58
Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección para la revisión de efectividad y seguridad	36

Abreviaturas y acrónimos

AECC: Asociación Española Contra el Cáncer.

AETSA: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

CEA: Antígeno carcinoembrionario (*Carcinoembryonic antigen*).

CDC: *Centers for Disease Control and Prevention*.

CRD: *Center for Reviews and Dissemination*.

EQ-5D: *EuroQol five dimensions questionnaire*.

EunetHTA: *European network for Health Technology Assessment*.

FACT-An: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Anemia*.

FACT-L: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Lung*.

GRADE: *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*.

HR: *Hazard ratio*.

INAHTA: *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*.

NICE: *National Institute for Health and Clinical Excellence*.

PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyse*.

PulMiCC: *Pulmonary Metastectomy in Colorectal Cancer*.

Resección “R0”: Indica la remoción completa de todo el tumor con el examen microscópico de los márgenes que no muestran células tumorales.

Resección “R1”: Indica que los márgenes de las piezas resecaadas demuestran células tumorales cuando se observan al microscopio.

Resección “R2”: Indica que porciones de tumor visible a simple vista no se eliminaron.

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica.

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.

SIGN: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.

STAI: Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (*State-Trait Anxiety Cuestionario*).

SNS: Sistema Nacional de Salud.

SUVmax: Valor de captación estándar máximo.

TNM: Método de estadiaje de neoplasias desarrollado por la AJCC (American Joint Committee on Cancer) en colaboración con la UICC (Union Internacional Contra Cancer), donde la “T” se refiere tumor primario, la “N” a ganglios linfáticos regionales y la “M” a metástasis distante.

VATS: Video-cirugía toracoscópica asistida (*Video-Assisted Thoracoscopic Surgery*).

Resumen ejecutivo

Título: Utilidad de la resección de metástasis pulmonares en pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal.

Autores: Ana María Carlos-Gil, Juan Máximo Molina-Linde, María Piedad Rosario-Lozano, José Expósito-Hernández, Florencio Quero-Valenzuela y Soledad Benot-López.

INTRODUCCIÓN /JUSTIFICACIÓN

El cáncer colorrectal es una de las neoplasias más comunes y representa una de las principales causas de muerte por cáncer en todo el mundo. Al igual que en otras neoplasias, las metástasis son la principal causa de mortalidad de estos pacientes y están presentes en aproximadamente el 20-25 % de casos en el momento del diagnóstico inicial.

La metastasectomía es una técnica quirúrgica utilizada desde hace 20 para el tratamiento de las metástasis localizadas en pulmón para pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal sin embargo este tratamiento presenta controversias en cuanto a su eficacia y efectividad.

OBJETIVOS

Evaluar la utilidad en términos de eficacia, seguridad y efectividad de la metastasectomía como tratamiento de metástasis pulmonares, tanto únicas como múltiples, en pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de la literatura y para ello se consultaron en las principales bases de datos biomédicas, páginas web de Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias nacionales e internacionales y POP Database (EUnetHTA) hasta abril del 2016.

Además, se establecieron alertas en MedLine (mediante Pubmed), con el objetivo de identificar documentos publicados desde que se finalizó la búsqueda bibliográfica hasta la terminación del informe (diciembre 2016).

Se realizó la lectura crítica y valoración del riesgo de sesgos de los estudios incluidos, así como una síntesis cualitativa de los resultados.

RESULTADOS PRINCIPALES

Se localizaron 693 referencias (292 en MEDLINE, 160 en EMBASE, 121 en *Pubmed ahead of prints*, 98 en la *Web Of Science*, 19 en la *Cochrane Library* y 3 en el CRD). El número final de documentos incluidos fue de 7 (2 de ellos procedentes de un mismo estudio: Rodríguez Fuster *et al.* 2015 y Embun *et al.* 2016).

Los estudios incluidos para la elaboración de este informe mostraron variabilidad en cuanto a la supervivencia de los pacientes tras la metastasectomía pulmonar con un rango entre el 16 % y el 82 %.

En relación con los factores pronósticos estudiados señalar que se evaluaron mediante un análisis univariante y multivariante diferentes posibles variables como edad, género, afectación ganglionar, recurrencia, número de tumores, número de metástasis, segundo tumor, presencia de otras metástasis, tratamiento mediante quimioterapia, lateralidad, tamaño tumoral y diferenciación histológica.

De todos ellos, las variables que presentaron diferencias estadísticamente significativas en el análisis multivariante y aparecían en más de una publicación fueron la presencia de ganglios linfáticos hiliares o mediastínicos infiltrados y niveles elevados de CEA (antígeno carcinoembrionario) pretoracotomía.

CONCLUSIONES

No se localizaron estudios que evaluaran la eficacia de la metastasectomía en pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal de forma comparada o en términos de análisis de supervivencia.

La evidencia localizada sobre efectividad pareció mostrar disminución de mortalidad en pacientes tratados mediante metastasectomía de las metástasis pulmonares de cáncer colorrectal, aunque la evidencia que lo apoya es de baja calidad metodológica y alto riesgo de sesgos.

La evidencia localizada sobre seguridad no mostró mortalidad asociada a la intervención.

Los factores pronósticos con significación estadística que más frecuentemente se identificaron en la literatura fueron la presencia de ganglios linfáticos hiliares o mediastínicos infiltrados y niveles elevados de CEA pretoracotomía.

Executive summary

Title: Utility of pulmonary metastases resection for colorectal cancer.

Authors: Ana María Carlos-Gil, Juan Máximo Molina-Linde, María Piedad Rosario-Lozano, José Expósito-Hernández, Florencio Quero-Valenzuela and Soledad Benot-López.

INTRODUCTION

Colorectal cancer is one of the most common neoplasms and it is one among the main causes of death cancer worldwide. As well as other neoplasms, the metastases are the main cause of mortality. Distant metastases are in 20-25 % of patients with colorectal cancer at the moment of the initial diagnosis. Metastasectomy is a surgical treatment for the lung metastases in patients with colorectal cancer since 20 years ago, however, the treatment effectiveness remains unclear.

OBJECTIVE

The aims was to evaluate the utility in terms of efficacy, effectiveness and safety of metastasectomy in treatment of pulmonary metastases, (single or multiple) for colorectal cancer.

MATERIAL AND METHODS

A systematic literature review was undertaken in the biomedical dabatases, national and international agencies for health technology assessment and POP Database (EUnetHTA) until April 2016. E- mail alerts were set up from Medline (through Pubmed), with the aim of ensure that new papers are identified from the end of the bibliographic search to the publication of this report (December 2016). Critical appraisal and risk of bias assessment were performed, as well as a qualitative synthesis of the results. Critical reading and risk assessment of the included studies, as well as a qualitative synthesis of the results were carried out.

MAIN RESULTS

A total of 693 references were found (292 in MEDLINE, 160 in EMBASE, 121 in Pubmed ahead of prints, 98 in *Web Of Science*, 19 in *Cochrane Library* y 3 in CRD). The final number of included references was 7 (2 of them regarding to the same clinical study: Rodríguez Fuster *et al.*, 2015 and Embun *et al.*, 2016). The included studies in this report showed variability in patient survival after the pulmonary metastasectomy, with a range between 16 % and 82 %.

The prognostic factors studied by univariate and multivariate analysis were age, gender, lymph node involvement, recurrence, number of tumors, second tumor, number of metastases, other metastases, chemotherapy, laterality, tumor size and histological differentiation.

The most frequent variables with statistical significant difference were: the presence of infiltrated mediastinal lymph nodes and high prethoracotomy levels of CEA (carcinoembryonic antigen).

CONCLUSIONS

No studies were found with comparative efficacy evaluation of metastasectomy in terms of survival.

The evidence about effectiveness seems to show a decrease of mortality, although the quality of evidence was low and the risk of bias was high.

The evidence about safety did not show associated mortality with the intervention.

The prognostic factors most frequently identified in the literature were: the presence of mediastinal lymph nodes infiltration and high prethoracotomy level of carcinoembryonic antigen (CEA).

Justificación

La metastasectomía es una técnica quirúrgica utilizada como tratamiento de las metástasis pulmonares en pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal desde hace 20 años, sin embargo, la efectividad de este tratamiento presenta controversias¹. Por este motivo la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía propone su evaluación desde la perspectiva de la utilidad clínica, en términos de eficacia (supervivencia) y los factores pronósticos que puedan facilitar la identificación de pacientes candidatos a recibir tratamiento mediante metastasectomía, así como de los pacientes que no se beneficiarían de dicho tratamiento.

Este informe de evaluación ha sido realizado a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación, dependiente del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, en el marco del plan anual de trabajo de la Red de Agencias.

Introducción

Descripción del problema de salud

El cáncer colorrectal es una de las neoplasias más comunes y representa una de las principales causas de muerte por cáncer en todo el mundo^{2,3}. Es considerado, el primer tumor maligno en incidencia, considerando ambos sexos, con más de 25.500 nuevos casos anuales en España y el segundo en mortalidad con 14.000 personas fallecidas cada año⁴.

En pacientes con cáncer colorrectal, al igual que otras neoplasias, las metástasis son la principal causa de mortalidad relacionada con el cáncer⁴. En el momento del diagnóstico inicial están presentes en el 20-25 % de los pacientes (estadio IV según la clasificación TNM) y hasta un 50 % las desarrollarán en algún momento de su vida^{5,6}.

La localización más frecuente de las metástasis es el hígado, seguido del pulmón⁵⁻⁷. Las metástasis pulmonares pueden presentarse de forma aislada (2-7 %) o de forma sincrónica, junto con metástasis hepáticas (10 %) ⁸.

La supervivencia de los pacientes con estadio IV, es decir, con diseminación o metástasis a distancia presentan una tasa relativa de supervivencia a 5 años de aproximadamente 11 % y en el caso del recto, del 12 % según datos de la *American Cancer Society*⁹, aunque las cifras oscilan cuando se consultan registros de otras poblaciones. En el caso de AECC, el porcentaje de supervivencia a los 5 años del estadio D de la clasificación de Dukes sería inferior al 8 %¹⁰ (las escalas TNM y Dukes utilizadas para el estadiaje del cáncer de colon en este informe se adjuntan en el Anexo I).

El diagnóstico del cáncer de colon y su estadiaje se realiza a través de determinadas pruebas, como el enema de bario, la determinación de marcadores tumorales, la sigmoidoscopia flexible, la colonografía por TAC, la colonoscopia virtual o la capsula endoscópica, entre otros. Sin embargo, para establecer el diagnóstico definitivo se requiere un examen de tejido, que generalmente se obtiene mediante colonoscopia^{11,12}.

El tratamiento del cáncer de colon puede incluir, en función del estadio que presente el tumor y las características del paciente un abordaje quirúrgico, radioterápico y quimioterápico adyuvante y neoadyuvante. Además, en el caso de pacientes que además presentan metástasis localizadas en órganos diana, como hígado o pulmón, puede considerarse la opción del tratamiento quirúrgico de las metástasis, también llamada metastasectomía.

Descripción de la técnica

La metastasectomía pulmonar consiste en la extirpación de las metástasis localizadas en pulmón. Desde que se realizara por primera vez en 1882 ha sufrido una evolución importante, aunque sobre ella aún existen controversias en cuanto a su efectividad^{1,13}.

Esta técnica quirúrgica surge al plantearse la posibilidad de producir mejora en términos de supervivencia en pacientes con diseminación del tumor primario (metástasis).

En relación con los pacientes candidatos a recibir tratamiento mediante metastasectomía, parece ser que existen ciertas consideraciones en torno a la indicación quirúrgica¹⁴:

- la enfermedad primaria debe estar bajo control,
- no debe existir metástasis a otro nivel; aunque existen grupos de trabajo que aceptan casos con metástasis única en hígado y suprarrenales,
- la función pulmonar y el riesgo quirúrgico deben ser aceptables,
- la reseabilidad de todas las lesiones.

En relación a la vía de abordaje quirúrgica, las más utilizadas son la toracotomía y la videotoracosopia, aunque existen otras menos empleadas que permiten abordar ambos hemitórax a la vez, como la esternotomía media o transversa tipo Clamshell. Las intervenciones más frecuentes son¹⁵:

- la resección en cuña,
- la segmentectomía,
- la lobectomía,
- y menos frecuente la neumonectomía.

Todas ellas podrían ir acompañadas o no, de una linfadenectomía.

Algunos autores señalan que los porcentajes de supervivencia global a los 5 años tras una resección completa de las metástasis pulmonares se estima entre el 27 % y el 68 %, con una mediana de supervivencia que varía de 18 a 72 meses¹⁶ y una supervivencia media a los 5 años, del 14 % al 50 %¹⁴. Sin embargo, los beneficios de la metastasectomía pulmonar en el cáncer colorrectal son controvertidos, dada la escasez de resultados sobre la supervivencia en pacientes de forma comparada con pacientes no sometidos a resección pulmonar. Además, algunos autores han señalado la falta de consenso de los profesionales con respecto al tratamiento de las metástasis pulmonares del cáncer colorrectal¹⁷.

Factores pronósticos

La aparición de metástasis se ve influida por múltiples factores como el tipo histológico o la localización del tumor primario. Algunos autores han señalado la mayor predisposición a sufrir metástasis pulmonares en pacientes afectados por cáncer colorrectal si son tumores epiteliales o mesenquimales¹⁴.

Otros autores han identificado diferencias en cuanto a la localización del tumor primario, observando diferencias entre pacientes afectados de cáncer rectal y afectados por cáncer colorrectal, presentando un mayor riesgo de metástasis pulmonares sincrónicas y metacrónicas los pacientes con cáncer en recto^{6,7}. Esto podría deberse a la dispersión directa de cáncer rectal en la circulación sistémica a través de las venas hemorroidales¹⁸.

Aunque no hay consenso sobre cuál de estos factores podrían ser pronósticos de mayor supervivencia, algunos autores han señalado que los niveles de antígeno carcinoembrionario y la presencia de afectación ganglionar torácica podrían ser de utilidad en la identificación de pacientes candidatos a recibir tratamiento mediante metastasectomía pulmonar¹⁹.

Conocer los factores pronósticos podría facilitar la toma de decisiones e identificar aquellos pacientes que más podrían beneficiarse del tratamiento mediante metastasectomía, por este motivo se propone la evaluación de la metastasectomía en pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal.

Objetivos

Con este trabajo se pretende dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿Es útil en términos de eficacia, seguridad y efectividad de la metastasectomía como tratamiento de metástasis pulmonares, tanto únicas como múltiples, en pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal?

Los objetivos específicos se centran en:

- Valorar la eficacia del tratamiento de las metástasis en términos de morbimortalidad.
- Valorar su efectividad, en términos de supervivencia obtenida en los pacientes tras la realización de la metastasectomía pulmonar.
- Valorar la seguridad de la metastasectomía pulmonar, así como las complicaciones derivadas de la propia técnica y las inherentes a la realización de un procedimiento quirúrgico, ya sea mediante cirugía convencional (toracotomía) o mediante VATS (*Video-Assisted Thoracic Surgery*).
- Identificar factores pronósticos asociados a mejor supervivencia tras realizar la metastasectomía.

Metodología

1. Tipo de estudio

Para la realización de este informe se elaboró una revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA²⁰.

Además, se siguieron las recomendaciones de la Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS²¹.

2. Búsqueda

Se elaboraron estrategias de búsquedas bibliográficas utilizando términos *Mesh* y *Emtree*, así como lenguaje libre, las estrategias utilizadas se muestran en el Anexo II.

Las bases de datos referenciales consultadas hasta abril del 2016 fueron las siguientes: MedLine (a través de la plataforma OvidSP), EMBASE, *Science Citation Index Expanded (web of Science)* y PreMedLine (a través de *Pubmed*). Además se consultó la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA) a través de la base de datos del *Center for Reviews and Dissemination (CRD)*, en el *International Information Network on New and Emerging Health Technologies (EuroScan)*, en la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y el registro de ensayos clínicos norteamericano *ClinicalTrials.gov* (<http://clinicaltrial.gov/>).

Se realizó una revisión manual en los sitios WEB de agencias no incluidas en INAHTA que se muestran en el Anexo III, así como los *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, *Colaboración Cochrane*, *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* y *POP Database (EunetHTA)*, así como la revisión cruzada a partir de las referencias bibliográficas de los artículos recuperados.

Por último, se establecieron alertas en MedLine (mediante *Pubmed*), con el objetivo de identificar documentos publicados desde que se finalizó la búsqueda bibliográfica hasta terminación del informe (diciembre 2016).

3. Criterios de selección

La selección de las referencias localizadas se realizó por dos investigadores de manera independiente y las discrepancias se resolvieron por consenso.

Los criterios de inclusión y exclusión para la selección de los estudios se describen a continuación:

Criterios de inclusión

Se seleccionaron para su inclusión, aquellas referencias que respondieran la pregunta de investigación formulada siguiendo el formato PICOd (Población, Intervención, Comparación, Resultados/Outcomes y Diseño de los estudios).

- **Población:** Pacientes adultos con diagnóstico de cáncer colorrectal y metástasis pulmonar. Se incluyeron pacientes sometidos a resección pulmonar única y de repetición. Así mismo, se incluyeron pacientes que presentaran, además de la metástasis pulmonar, metástasis hepáticas tanto concomitantes (simultáneas o sincrónicas) como no concomitantes (metacrónicas).
- **Intervención:** Tratamiento habitual más metastasectomía.
- **Comparación:** Tratamiento habitual sin metastasectomía.
- **Resultados:** Supervivencia (global, media), mortalidad operatoria, mortalidad intraoperatoria, factores pronósticos, complicaciones postquirúrgicas, morbilidad postquirúrgica.
- **Diseño:** Revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios de seguimiento prospectivos y retrospectivos que incluyeran resultados sobre resección quirúrgica de las metástasis pulmonares de origen colorrectal.

Criterios de exclusión

Se consideraron los siguientes criterios para la exclusión de las referencias localizadas:

- Estudios fetales, en neonatos o niños.
- Estudios preliminares o con población contenida en otro estudio. Cuando un estudio generó diversas publicaciones, se utilizó el estudio más reciente para la extracción de los datos.
- Estudios con fecha de publicación anterior al año 2000 y/o periodo de reclutamiento de pacientes anterior al año 2000, al considerarse que incluir publicaciones de hace más de 16 años podría infraestimar el efecto de la técnica.
- Estudios que únicamente comparasen diferentes técnicas quirúrgicas.
- Estudios que evaluaran el tratamiento mediante radiofrecuencia y técnicas esterotáxicas.
- Estudios con notificación inferior a 100 pacientes, por considerarse este número podría facilitar el control del sesgo asociado poblaciones pequeñas y permitir obtener mayor potencia estadística de los resultados.
- Estudios publicados en idioma diferente a inglés, español, portugués, italiano y francés.

- Estudios de cáncer colorrectal no metastásico, con cáncer primario no controlado, estudios sobre prevención o detección de cáncer colorrectal; estudios de potenciales biomarcadores en muestras de pacientes; estudios *in vitro*, preclínicos o estudios de fase I.
- Estudios no originales: revisiones narrativas, cartas al director, editoriales y notas de campo.
- *Abstracts* de congresos.

Para la selección y clasificación de la documentación localizada en la búsqueda bibliográfica se utilizó el programa de gestión de referencias *Mendeley Desktop* versión 1.8.3. Todas las referencias localizadas se recopilaron en una tabla *ad hoc*, clasificándolas como incluidas, excluidas o duplicadas.

4. Extracción de los datos

La extracción de información de los artículos incluidos se realizó por dos investigadores de manera independiente, resolviéndose las discrepancias por discusión y consenso.

Para la extracción de los datos se elaboró una hoja de recogida de variables creada *ad hoc*. Se seleccionaron las variables que aportaran información general de los documentos incluidos para la síntesis de resultados. Estas variables fueron el autor y el año de publicación, el país donde se desarrolló el estudio, los objetivos planteados, las características de los pacientes incluidos, así como datos de la intervención evaluada y el periodo de seguimiento.

Como variables específicas se incluyeron variables que evaluaran la eficacia (en términos de validez diagnóstica y precisión), seguridad y efectividad (en términos de disminución de incidencia y morbilidad).

5. Evaluación de la calidad metodológica

Se realizó un análisis crítico de la calidad metodológica de los estudios incluidos en la presente revisión considerando el tipo de diseño. Se utilizó la herramienta para la lectura crítica y evaluación de la calidad diseñada por OSTEBA²² para las series de casos (Anexo IV).

6. Nivel de evidencia

Los niveles de evidencia se establecieron siguiendo los criterios definidos por la SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*)²³. Estos criterios están basados en el tipo de diseño del estudio y en el riesgo de sesgos que pueda presentar cada estudio en concreto. La escala se encuentra disponible en el Anexo V.

7. Síntesis de los resultados

La síntesis de los resultados se realizó por dos investigadores y de forma cualitativa debido a la heterogeneidad de los estudios incluidos, principalmente en lo relativo a las poblaciones y al tipo de estudio, que impedía la obtención de estimadores agregados. Por este mismo motivo y por el tipo de los estudios localizados, se descartó utilizar el sistema GRADE para asignar niveles de evidencia y elaborar recomendaciones.

8. Lagunas de conocimiento

Para la identificación de lagunas de conocimiento se utilizaron las tablas de elaboración propuestas por Puñal-Riobóo *et al.*²¹ Estas tablas se adaptaron siguiendo los principales apartados propuestos, haciendo especial énfasis en las líneas de investigación futura y en las áreas no incluidas en este informe pero que, a juicio de los autores del informe, podrían ser de interés para los profesionales del SNS. Así mismo se señalan aquellas áreas relacionadas con el tema de estudio que a pesar de haberse propuesto, no han podido ser evaluadas al no haberse localizado estudios que así lo realizaran.

En el Anexo VI se incluyen las tablas con la información identificada que permiten y justifica la elaboración del apartado lagunas de conocimiento.

Resultados

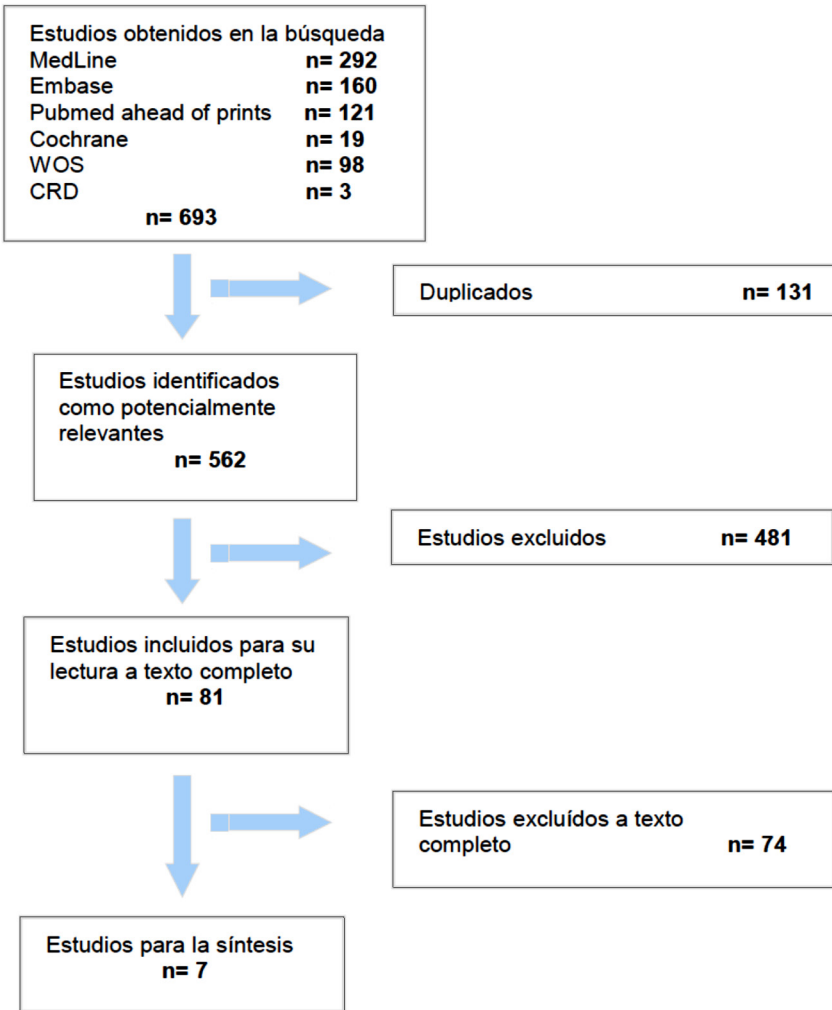
1. Descripción de la evidencia disponible

Resultado de la búsqueda

Como resultado de la búsqueda bibliográfica de eficacia y seguridad se localizaron un total de 693 referencias (292 en MEDLINE, 160 en EMBASE, 121 en *Pubmed ahead of prints*, 98 en la *Web Of Science*, 19 en la *Cochrane Library* y 3 en el CRD), 131 de las cuales fueron excluidas por encontrarse duplicadas. Tras la eliminación de los duplicados, el número final de referencias fue de 562. Una primera lectura por título y resumen permitió descartar 481 referencias que no cumplían los criterios de inclusión establecidos para la revisión sistemática. Tras el cribado inicial, se identificaron 81 documentos potencialmente elegibles, que fueron revisados posteriormente a texto completo. El número final de documentos incluidos en la revisión sistemática fue de 7²⁴⁻³⁰ (2 de ellos procedentes de un mismo estudio: Rodríguez Fuster *et al.*²⁶ y Embun *et al.*³⁰) de estos 81 documentos. Los motivos de exclusión de los 74 documentos excluidos a texto completo se detallan en el Anexo VII.

En la Figura 1 se muestra el diagrama de flujo que resume el proceso de selección de documentos.

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de documentos para la revisión de efectividad y seguridad



Descripción y calidad de los artículos

Los estudios incluidos en este informe fueron 7 series de casos. A continuación, se describen sus principales características mediante una síntesis cualitativa de los datos de los estudios incluidos. Además, se han identificado los principales resultados obtenidos en tablas de evidencia que se adjuntan en el Anexo VIII.

Descripción de los estudios primarios incluidos

Los 7 estudios incluidos se describen ordenados cronológicamente, por orden de publicación:

1. Hwang *et al.* (2010)²⁴ evaluaron los factores pronósticos de supervivencia global y de la recurrencia temprana intrapulmonar (en un plazo inferior a 6 meses desde la metastasectomía). El tipo de estudio empleado fue el de serie de casos y se realizó con una población de 50 mujeres (40 %) y 75 hombres (60 %). Todos los pacientes presentaron metástasis pulmonares de adenocarcinoma colorrectal confirmado por anatomía patológica. La mediana de seguimiento fue de 46 meses (rango de 21 a 99). Las metastasectomías se realizaron siguiendo las directrices de las guías de práctica clínica de la *National Comprehensive Cancer Network*. El intervalo medio de la resección del tumor primario a la metastasectomía pulmonar fue de 25 meses (rango de 1 a 87 meses).

28 pacientes presentaron estadio I o II, 56 tumores presentaron un estadio III, y 38 tumores un estadio IV.

El nivel medio de CEA pretoracotomía fue de 3,2 ng / ml (rango = 0,5-51 ng / ml).

Tras la resección (metastasectomía pulmonar), el diámetro medio de observado en la lesión fue de 1,8 cm (rango= 0,5 a 7,0 cm).

94 pacientes (75,2 %) presentaron lesión metastásica pulmonar única.

69 pacientes (55,2 %) presentaron recurrencia, siendo pulmonar en 46 pacientes (66,7 %). En 13 pacientes (18,8 %) sucedió en los 6 meses posteriores a la cirugía (metastasectomía). La mediana del tiempo hasta la recurrencia fue de 11,85 meses (rango= 1 a 49 meses).

La tasa de supervivencia global de los pacientes con recidiva temprana intrapulmonar fue menor que la de los pacientes con recurrencia tardía intrapulmonar o sin recurrencia pulmonar ($p < 0,001$).

Los pacientes fueron divididos en grupos de acuerdo a los factores de riesgo: el grupo 1 ($n = 63$) no presentaron metastasectomía extrapulmonar ni metástasis pulmonares bilaterales, el grupo 2 ($n = 56$) presentaron ya sea metastasectomía extrapulmonar o metástasis pulmonares bilaterales, y el grupo 3 ($n = 6$) presentaron tanto metastasectomía extrapulmonar como metástasis pulmonares bilaterales. La tasa de recurrencia temprana intrapulmonar fue del 3,2 % en el grupo 1, el 14,3 % en el grupo 2, y el 50 % en el grupo 3 ($p = 0,001$).

Siguiendo los criterios propuestos por SIGN²³ el estudio presentaba un nivel de evidencia 3 (estudio de series de casos).

2. Blackmon *et al.* (2012)²⁵ identificaron predictores preoperatorios de supervivencia y recurrencia de metástasis pulmonares en pacientes

sometidos a resección de estas lesiones con cáncer colorrectal primario. Para ello realizaron un estudio retrospectivo sobre una base de datos prospectiva. En el estudio participaron 119 hombres (56,3 %) y 100 mujeres (43,7 %). La mediana de seguimiento fue de 37,2 meses. El tamaño de las metástasis pulmonares fue de 1,5 cm de mediana (rango = 0,2-14,5 cm). 18 pacientes (7,9 %) estaban en el estadio I, 49 (21,4 %) en el estadio II, 86 (37,6 %) en el estadio III, 64 (27,9 %) en el estadio IV y 12 (5,2 %) datos ausentes. En el momento de realizar la metastasectomía pulmonar había 115 (50,2 %) metástasis hepáticas concomitantes. Se realizaron un total de 356 metastasectomías en 229 pacientes con una mediana de seguimiento de 37,2 meses. Los pacientes que se sometieron a toracotomía bilateral por etapas, el tiempo medio entre las resecciones fue de 1,5 meses (rango, 0 a 6 meses; 1 paciente tuvo metástasis bilaterales y se le realizó una toracotomía en el mismo día). En 196 pacientes con enfermedad recurrente el tiempo medio entre la primera y segunda metastasectomía fue de 19 meses (mediana de 17,1 meses y rango de 1,77 a 66,1 meses). La mediana del tiempo en los pacientes a los que se les practicó una resección completa hasta la recurrencia pulmonar fue de 19,42 meses.

Los pacientes con tres factores de riesgo (edad > 60 años, género masculino y > 3 metástasis pulmonares) tuvieron una supervivencia a 3 años del 38,9 %. Por el contrario, los pacientes con ninguno o algunos de estos riesgos tenían porcentajes de supervivencia a 3 años de 92 % y 88 %, respectivamente. No hubo diferencias en la supervivencia entre los pacientes que se sometieron a metastasectomías de repetición.

Ochenta y cuatro pacientes (42,9 %) presentaron metástasis pulmonares recurrentes después de la metastasectomía pulmonar inicial. La tasa de recurrencia actuarial a 5 años en este grupo fue del 51,1 %. La media y mediana del tiempo hasta la recurrencia fueron de $19,4 \pm 27,2$ y 30,2 meses (rango, 0,9 a 129,7 meses).

Siguiendo los criterios propuestos por SIGN²³ el estudio presentaba un nivel de evidencia 3 (estudio de series de casos).

3. Rodríguez-Fuster *et al.* (2015)²⁶ evaluaron la morbilidad y mortalidad postquirúrgica de la metastasectomía de metástasis pulmonares del carcinoma colorrectal. Se identificaron factores de riesgo para las complicaciones postquirúrgicas y la mortalidad. Se realizó un estudio observacional prospectivo con una serie de casos multicéntrica. Los pacientes tenían que cumplir las siguientes condiciones: control primario del cáncer colorrectal, ausencia de metástasis extrapulmonares excepto las metástasis hepáticas sincrónicas susceptibles de tratamiento radical, viabilidad técnica para lograr una completa resección de todas las lesiones pulmonares y capacidad cardiorrespiratoria para realizar las resecciones pulmonares

planificadas (evaluadas antes de la intervención según lo recomendado por las directrices europeas). Los pacientes se agruparon en dos grupos, A y B, de acuerdo con la presencia o ausencia de complicaciones postquirúrgicas respectivamente. El grupo A incluyó 83 pacientes y el B 449. El 64,5 % (343) de los participantes fueron hombres, 59 (71,1 %) en el grupo A y 284 (63,3 %) en el grupo B. La variable dependiente fue el resultado clínico del postoperatorio a corto plazo (30 días), incluyendo la morbilidad, la tasa de reintervención y mortalidad. Por histología del tumor primario, 524 (98,5 %) fueron adenocarcinomas, 1 (0,2 %) carcinomas adenoescamosos, 2 (0,4 %) carcinomas no diferenciados y 5 (0,9 %) no presentaron datos. Según la clasificación TNM, 43 pacientes (8,08 %) presentaron estadio I, 140 (26,31%) estadio II, 200 pacientes presentaron estadio III (37,59 %), 140 pacientes (26,31 %) presentaron estadio IV y de 9 pacientes (1,69 %) no presentaron datos disponibles. El número total de lesiones pulmonares, observadas en la tomografía computarizada de tórax previa a la intervención fue de 1002, sin embargo, se resecaron 1133 ganglios, siendo el 17,7 % (n = 201) > 3 cm. El tiempo promedio entre la resección del cáncer colorrectal primario y la metastasectomía fue de 28 meses (rango=0–189). De las lesiones resecaadas, 948 (84 %) fueron metástasis pulmonares de cáncer colorrectal. Estas metástasis tuvieron un tamaño medio < 3 cm en 438 (82,3 %) pacientes y ≥ 3 cm en 94 (17,7 %) y una distribución unilateral en 456 (86 %) casos y bilateral en 76 (14 %). Con unos márgenes microscópicos R0 en 506 (95,1 %) casos, 24 (4,5 %) con R1 y sin datos en 2 casos (0,3). Se realizó linfadenectomía en el 48% de los pacientes (254) y muestreo ganglionar en el 38% de ellos.

Siguiendo los criterios propuestos por SIGN²³ el estudio presentaba un nivel de evidencia 3 (estudio de series de casos).

4. Hunt et al. (2015)²⁷ trataron de determinar si la resección quirúrgica de las metástasis pulmonares de pacientes con cáncer colorrectal podría tener influencia en la supervivencia de los pacientes. Para ello realizaron un estudio retrospectivo con datos recogidos prospectivamente en una base de datos. El tamaño de las lesiones resecaadas fue de 8-110 mm (mediana = 24).

En el estudio participaron 110 hombres y 80 mujeres. De acuerdo con la práctica quirúrgica torácica contemporánea, los autores señalan que hubo una tendencia de los últimos 2 años hacia la VATS como procedimiento de elección.

Es un estudio observacional descriptivo de una serie de casos por lo que la calidad de la evidencia aportada por el mismo viene marcada por las limitaciones de validez interna del diseño.

Siguiendo los criterios propuestos por SIGN²³ el estudio presentaba un nivel de evidencia 3 (estudio de series de casos).

5. Hachimaru *et al.* (2016)²⁸ investigaron los factores pronósticos de la repetición de la metastasectomía pulmonar en pacientes con cáncer colorrectal. Estos pacientes son un subgrupo dentro de nuestra población objeto de estudio que tienen más probabilidades de beneficiarse de la metastasectomía pulmonar de repetición. Si bien esta subpoblación escapa de nuestro foco de interés, se trata del único estudio, de los incluidos en este informe, que se centra en ella de manera intensiva. Se realizó un estudio observacional retrospectivo con una serie de casos unicéntrica. De los 138 pacientes que se sometieron a resección pulmonar completa por primera vez debido a la metástasis de cáncer colorrectal, 71 tuvieron una recidiva después de la primera resección pulmonar y 35 presentaron recurrencia en los pulmones. De estos, 33 se sometieron a metastasectomía pulmonar de repetición. El estudio se centró en esta cohorte compuesta por 14 mujeres y 19 hombres con edades comprendidas entre los 28 y 82 años con una mediana de 65 años. Estos pacientes mostraron un CEA elevado antes de la segunda resección pulmonar en 16 casos (por encima de 5 ng / ml), normal en otras 16 y desconocido en 1. Por otra parte, en 12 pacientes el cáncer primario se situó en el colon y en 21 en el recto. En el estadio A-B de Dukes se encontraban 6 pacientes, 28 en el C-D y de 9 se desconocía su estadiaje. El número de metástasis fue de 1 en 12 pacientes, de 2 en 10 y de 3-6 en 11 pacientes. Se observó morbilidad postoperatoria en 6 pacientes (4 fugas aéreas prolongadas, 1 derrame pleural y 1 arritmia). Ningún paciente falleció como consecuencia directa de la repetición de la cirugía. Se realizó VATS en 31/33 (94 %) de los pacientes y metastasectomía de repetición en 21/31 (68 %) pacientes. El número de metástasis osciló de 1 a 6, con una mediana de 2. El método quirúrgico para la resección pulmonar de repetición fue la resección en cuña en 20 pacientes, segmentectomías en 5, lobectomías en 7 y neumonectomía en 1. Todos las metastasectomías pulmonares de repetición fueron resecciones con intención curativa. El intervalo de tiempo medio entre las resecciones pulmonares iniciales y las de repetición fue de 12 meses (rango = 5-37 meses). De los 33 pacientes, 9 estaban vivos sin evidencia de enfermedad y 9 estaban vivos con signos de enfermedad al final del período de seguimiento del estudio (mediana = 51 meses), un paciente falleció por otra enfermedad y 14 desarrollaron recurrencias y fallecieron por la enfermedad.

Siguiendo los criterios propuestos por SIGN²³ el estudio presentaba un nivel de evidencia 3 (estudio de series de casos).

6. Maeda *et al.* (2016)²⁹ trataron de identificar factores pronósticos en pacientes que se sometieron a un abordaje videotoracoscópico para la resección de metástasis pulmonares de cáncer colorrectal. Para ello realizaron un estudio retrospectivo. En el estudio participaron 72 hombres y 59 mujeres y a todos se les realizó una metastasectomía mediante VATS. A 7 pacientes que a priori se les iba a realizar la intervención mediante

VATS, se optó por realizar toracotomía por dificultad en detectar bien las lesiones. Estos pacientes no se analizaron estadísticamente ni se mostraron sus características. La mediana del período de seguimiento fue de 30 meses (rango 4-96 meses). Los niveles CEA se mostraron elevados en 52 pacientes mientras que en 6 no se conocieron. De los 131 pacientes, 66 presentaron recidiva después de la primera resección pulmonar, de los cuales 31 mostraron recurrencia pulmonar, y dos en los ganglios linfáticos mediastínicos.

Siguiendo los criterios propuestos por SIGN²³ el estudio presentaba un nivel de evidencia 3 (estudio de series de casos).

7. Embun et al. (2016)³⁰ analizaron la supervivencia específica por enfermedad oncológica en pacientes con metástasis pulmonares de cáncer colorrectal e incluidos en un registro español. Este registro lo realizó *The Spanish Group of Lung Metastases of Colo-Rectal Cancer* (GECMP-CCR; the Spanish Group). El estudio fue multicéntrico y se obtuvieron datos procedentes de 32 centros. Se incluyeron 522 pacientes con una primera metástasis pulmonar que recibieron tratamiento con metastasectomía entre marzo de 2008 y febrero de 2010. El periodo de seguimiento se realizó hasta febrero de 2013.

Los criterios que se consideraron fueron: (1) intención radical de la intervención quirúrgica, sin evidencia de enfermedad residual al finalizar el procedimiento quirúrgico y (2) al menos una de las lesiones extirpadas debe ser compatible con metástasis pulmonar de cáncer colorrectal.

De los 522 pacientes incluidos, se excluyeron del análisis de supervivencia 2 pacientes (0,38 %) por mortalidad postoperatoria y 64 pacientes por pérdida de datos de seguimiento (12 %). El número de fallecimientos registrados debidos a la enfermedad oncológica fue de 179 (39 %) tras un periodo con una media de seguimiento de 26,8 meses (DS 12,8). Un total de 18 pacientes (3,9 %) fallecieron por otras causas, estos pacientes formaron parte un grupo de pacientes censurados (n = 277).

Se realizó un análisis bivalente y multivalente de la supervivencia mediante modelos de regresión de Cox (hazard ratio con un intervalo de confianza del 95 %). Además, se realizó un análisis de supervivencia basado en el coeficiente de determinación (R²). En este modelo se analizaron las variables: estadio del tumor primario, intervalo libre de enfermedad (< 12 vs. > 12 meses), CEA, lateralidad de las metástasis pulmonares y presencia de ganglios linfáticos torácicos. El análisis de las tasas de supervivencia se realizó a partir de la fecha de la primera metastasectomía pulmonar.

Siguiendo los criterios propuestos por SIGN²³ el estudio presentaba un nivel de evidencia 3 (estudio de series de casos).

En las Tablas 1 y 2 se muestra detalladamente la información relacionada con las características de la población y de la intervención de los estudios primarios analizados.

Tabla 1. Características de los estudios							
Autor y año	Periodo de reclutamiento	N.º de pacientes	Edad (años) / media	Vía de acceso	Procedimiento quirúrgico	Tratamiento quimioterápico neoadyuvante / adyuvante	
Hwang <i>et al.</i> 2010 ²⁴	Agosto 2001-Diciembre 2007	125	60 años (rango=32-80)	VATS =18 (14,4 %) Toracotomía = 107 (85,6 %)	Resección no anatómica (resección en cuña) = 117 (93,6 %) Resección anatómica (segmentaria, lobectomía o neumonectomía) = 8 (6,4 %)	Con quimioterapia adyuvante = 84 (67,2 %)	
Blackmon <i>et al.</i> 2012 ²⁵	Enero 2000-Diciembre 2010	229	60 años (mediana) (rango = 24-82) 60,1 (media) ± 11,3	VATS = 37 (16.2 %) Toracotomía técnica clamshell = 20 (8,7 %) Toracotomía abierta = 168 (73,4 %) Miscelánea = 4 (1,7 %) con resección transdiafragmática de una metástasis del lado derecho sincrónica con una resección hepática	Resección en cuña simple o múltiple= 166 (72 %) Segmentectomía = 28 (12 %) Lobectomía anatómica = 35 (15 %)	Con quimioterapia neoadyuvante = 114 (49,8 %) Sin quimioterapia neoadyuvante = 115 (50,2 %)	
Rodríguez-Fuster <i>et al.</i> 2014 ²⁶	Marzo 2008- Febrero 2010	532	Grupo A-con morbilidad = 68 años (10 d.t.) Grupo B-sin morbilidad = 67 años (10 d.t.); p = ns.230 (43 %) de los pacientes eran mayores de 70 años	Toracotomía = 492 Esternotomía = 12 VATS = 102, en 94 pacientes	En cuña=927 (88,3 %) Segmentectomía=19 (1,8 %) Lobectomía = 100 (9,5 %) Pneumonectomía= 4 (0,4 %)	Con quimioterapia neoadyuvante = 113 (21,2 %) Sin quimioterapia neoadyuvante = 419 (78,8 %)	

Tabla 1. Características de los estudios (continuación)							
Autor y año	Periodo de reclutamiento	N.º de pacientes	Edad (años) / media	Vía de acceso	Procedimiento quirúrgico	Tratamiento quimioterápico neoadyuvante / adyuvante	
Hunt <i>et al.</i> 2015 ²⁷	Marzo 2008-Febrero 2014	190	65 años (rango= 36-87 años)	Toracotomía = 92 VATS = 98	Resección en cuña = 128 (67 %) Lobectomía = 62 (33 %)	NR	
Hachimaru <i>et al.</i> 2016 ²⁸	Enero 2004-Diciembre 2013	138	NR	NR	NR	NR	
Maeda <i>et al.</i> 2016 ²⁹	Enero 2004-Diciembre 2013	138	67 años (mediana) (rango = 28-85 años)	VATS = 131 VATS convertida en toracotomía = 7	Resección en cuña = 103 (78,6 %) Lobectomía o segmentectomía = 28 (21,4 %)	NR Casi todos los pacientes fueron sometidos a quimioterapia pre o post-quirúrgica, aunque los detalles de los regímenes variaron entre los pacientes.	
Embun <i>et al.</i> 2016 ³⁰	Marzo 2008-Febrero 2010	522	268 (52 %) < de 65 años 251 (48) > de 65 años	Abierta 429 (82 %) VATS 93 (18 %)	Menor: 418 (80 %) Mayor: 104 (20 %)	Sin quimioterapia inducción: 411 (79 %) Con quimioterapia inducción: 111 (21 %) Sin quimioterapia adyuvante: 206 (39 %) Con quimioterapia adyuvante: 316 (61 %)	

^a: al menos lobectomía. HR: Hazard ratio.

Tabla 2. Características de la población						
Autor y año	Localización del tumor primario	Repetición de la resección pulmonar (pacientes)	Resección hepática previa a resección pulmonar (pacientes)	Metástasis sincrónica o metacrónica	N.º de metástasis	Intervalo libre de enfermedad (meses)
Hwang <i>et al.</i> 2010 ²⁴	Colon = 35 Recto = 90	14 (2 (15,4 %) con recurrencia intrapulmonar precoz y 12 (36,4 %) recurrencia intrapulmonar tardía)	NR	Sincrónicas con el CCR=Metacrónicas con el CCR= 87 (69,6 %)	77 (61,6 %) con una única lesión metastásica pulmonar	NR
Blackmon <i>et al.</i> 2012 ²⁵	Colon = 130 (56,8 %) Recto = 85 (37,1 %) Ambos = 14 (6,1 %)	176 (76,9 %) con una metastasectomía 34 (14,8 %) con dos 17 (7,4 %) con tres 2(0,9 %) con cuatro	NR	Sincrónicas con el CCR= 27 (11,8 %) Metacrónicas con el CCR= 200 (87,3 %) Datos ausentes= 2 (0,9 %)	2 (mediana) (rango= 1-16) 2,2 (media) ± 1,84 ≤ 3= 197 > 3= 32	7,3 ± 0,36 meses (desde la fecha de la última resección extratorácica a la fecha de la metástasis pulmonar)
Rodríguez-Fuster <i>et al.</i> 2014 ²⁶	Colon = 258 (48,5 %) Recto = 241 (45,3 %) Colon-Recto = 33 (6,20 %)	NR	23 (4,32 %)	Sincrónicas con el CCR= 81 (15,2 %) Metacrónicas con el CCR = 451 (84,8 %) Metástasis hepáticas y pulmonares sincrónicas = 44 (8,1 %)	1,78 ± 1,91 (rango = 1-25)	NR
Hunt <i>et al.</i> 2015 ²⁷	NR	24 (13 %) de los pacientes fueron sometidos a más de un procedimiento (2 [n = 19], 3 [n = 3], 4 [n = 2])	15 pacientes (8 %)	NR	158 pacientes (83 %) con una sola metástasis; 32 pacientes (17 %) con lesiones múltiples (2 [n = 15], 3 [n = 10] y 4 [n = 7])	0 a 126 meses con una media de 23,5 (intervalo de meses entre el diagnóstico del cáncer colorrectal primario y la identificación de la primera metástasis pulmonar)

Tabla 2. Características de la población (continuación)							
Autor y año	Localización del tumor primario	Repetición de la resección pulmonar (pacientes)	Resección hepática previa a resección pulmonar (pacientes)	Metástasis sincrónica o metacrónica	N.º de metástasis	Intervalo libre de enfermedad (meses)	
Hachimaru <i>et al.</i> 2016 ³⁸	NR	33	NR	NR	NR	NR	
Maeda <i>et al.</i> 2016 ³⁹	Colon = 60 (45,8 %) Recto = 71 (54,2 %)	30 pacientes	NR	Sincrónicas con el CCR = 16 (12,2 %) Metacrónicas con el CCR = 115 (87,8 %)	77 (58,77 %) con una única lesión 54 (41,22 %) con ≥ 2 lesiones	De 0 meses a 11 años, incluyendo 16 casos con detección simultánea del tumor primario y metástasis pulmonar ≤ 24 meses = 73 pacientes > 24 meses = 58 pacientes	
Embun <i>et al.</i> 2016 ³⁰	Recto 267 (51 %) Colon 252 (49 %)	NR	NR	NR	Pacientes con metástasis única = 343 (66 %). Pacientes con más de 3 metástasis = 42 (8 %)	Intervalo libre de enfermedad de 12 meses o menos HR = 1,807; IC al 95 % 1,34–2,435 < 0,001	

Evaluación de la calidad de los estudios

La evidencia procedente de fuentes primarias se limitó a los resultados de series de casos, que por su diseño representan uno de los niveles más bajos de evidencia científica.

Ninguno de los estudios primarios identificados se consideró de calidad alta.

En el Anexo IX se recogen los resultados tras realizar una lectura crítica de los artículos seleccionados, con el fin de identificar los problemas metodológicos que pudieran influir en la validez interna y externa de los estudios.

Calidad global

Respecto a la calidad global de las 7 series de casos, determinada mediante la herramienta de lectura crítica desarrollada por Osteba, ésta se consideró media en los 7 estudios, si bien debido al propio diseño de los estudios no fue posible el control de los posibles sesgos.

Diseño

De los 7 estudios²⁴⁻³⁰, 5 de ellos presentaron un diseño retrospectivo^{24,25,27-29} a pesar de que en dos de ellos^{25,27} se identifica que las bases de datos se completaron de forma prospectiva, aunque con análisis retrospectivo. En todos ellos se observó riesgo de sesgos con limitadas posibilidades de opciones de control (debido al propio diseño). Estas series de casos basadas en estudios retrospectivos de bases de datos posiblemente estén cumplimentadas por varios profesionales diferentes. Además, debido a que se tratan de estudios retrospectivos de casos quirúrgicos, los pacientes incluidos en el análisis probablemente fueron cuidadosamente seleccionados y las muestras podrían no representar un corte transversal de los pacientes con metástasis pulmonares por cáncer colorrectal (limitada extrapolación).

Las 2 series restantes^{26,30} presentaron un diseño prospectivo, lo que pudo reducir *a priori* el riesgo de sesgo respecto a los 5 estudios que se llevaron a cabo de forma retrospectiva.

Pregunta de investigación

La pregunta de investigación, en términos de población, intervención y efectos a evaluar, quedó claramente definida en todos los estudios.

Limitaciones metodológicas

Las principales limitaciones proceden del diseño de los estudios. Excepto los estudios de Rodríguez Fuster *et al.*²⁶, y Embun *et al.*³⁰, que cuentan con más de 500 pacientes, el resto de series de casos varía de 125 a 229

sujetos, por lo que son susceptibles de mostrar resultados que no se deben generalizar máxime cuando los periodos de inclusión alcanzan la década de diferencia.

Las series de casos, debido a su diseño, presentan sesgo de selección derivado de la inclusión de pacientes que pudieran no ser representativos de la población general y sesgo de confusión derivado de las posibles variables confusoras.

Además de los anteriormente señalados, hay que destacar la posibilidad de que se produzca el sesgo de publicación debido a la tendencia a mostrar y, por tanto, publicar únicamente resultados favorables y dejando de publicarse aquellos que no son favorables o son inciertos.

Resultados

En general, la presentación de los resultados fue adecuada en todos los estudios; no obstante, en ningún estudio se pudieron verificar los resultados obtenidos a partir de los datos individuales de los pacientes.

Conclusiones

En la mayoría de las ocasiones, las conclusiones presentadas por los autores respondieron de forma adecuada a los objetivos planteados, reconociendo las limitaciones inherentes al diseño del estudio. No obstante, en el estudio de Hunt *et al.*²⁷, aparte de apuntar sucintamente la posible limitación por realizar la inclusión de pacientes altamente seleccionados, se señala que queda poco claro si la supervivencia es el resultado de la intervención.

Conflicto de intereses

La ausencia de conflicto de intereses se hizo explícita en 4 de los 7 estudios considerados²⁶⁻²⁹. En el resto de estudios^{24,25,30} no aparece reflejado el posible conflicto de intereses.

Validez externa

En cuanto a la validez externa de los estudios, ésta se consideró como moderada para series de casos en todos los estudios excepto en el caso de Rodríguez Fuster *et al.*²⁶, y Embun *et al.*³⁰, que fue considerada buena.

2. Resultados de eficacia, efectividad y seguridad

Resultados de eficacia

No se localizaron estudios aleatorizados, comparativos que evaluaran la eficacia de la metastasectomía en pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal en términos de análisis de supervivencia.

Resultados efectividad

No se localizaron estudios de cohortes, prospectivos que permitieran obtener resultados de calidad metodológica y con bajo riesgo de sesgos sobre la utilidad de la metastasectomía.

Se localizaron 7 series de casos, de baja calidad metodológica y bajo control del riesgo de sesgos. En la Tabla 3 se muestran detalladamente los resultados sobre supervivencia obtenidos en los 7 estudios incluidos.

Autor y año	Mediana supervivencia (meses)	Supervivencia global		
		1 año	3 años	5 años
Hwang <i>et al.</i> 2010 ^{a24}	37	92 %	52 %	16 %
Blackmon <i>et al.</i> 2012 ^{a25}	70,1	NR	NR	55,4 %
Rodríguez-Fuster <i>et al.</i> 2014 ^{a26}	NR	NR	NR	NR
Hunt <i>et al.</i> 2015 ^{a27}	NR	92 %	87 %	82 %
Hachimaru <i>et al.</i> 2016 ^{a28}	NR	NR	NR	61,7 %
Maeda <i>et al.</i> 2016 ^{a29}	NR	NR	NR	62,8 %
Embun <i>et al.</i> 2016 ^{a30}	54,9	NR	69,4 % (65 % a 73,8 IC 95 %)	46,1 % (38,5 % a 53,7 % IC 95 %)

^a Análisis de supervivencia realizado mediante el método de Kaplan-Meier

Cabe destacar que en el estudio realizado por Hachimaru *et al.*²⁸, se observó que en pacientes con niveles elevados de CEA preoperatorio (pretoracomtomía) la supervivencia fue significativamente inferior que en los pacientes con niveles de CEA normales, como muestra el 46,9 % vs. 90,0 % ($p = 0,002$).

En la Tabla 4 se muestra los factores pronósticos de los estudios analizados en relación a la supervivencia, recurrencia pulmonar y complicaciones postquirúrgicas. En el pie de la Tabla 4 se incluye una leyenda donde se identifica mediante símbolos si los resultados corresponden al análisis de la supervivencia, la recurrencia o de las complicaciones respectivamente. En dicha tabla se distribuyen los resultados en función si el análisis se realizó de forma univariante o multivariante y si los resultados presentaron diferencias con significación estadística (en la tabla aparece como SI) o sin significación estadística (en la tabla parece como NO).

Tabla 4. Factores pronósticos significativos después de los análisis uni- y multivariante

	Univariante		Multivariante	
	SI	NO	SI	NO
Hwang et al. 2010 ^{a#24}	<p>Metastasectomía extrapulmonar (negativa= 58 %; positiva= 13,7 %) ($p < 0,0001$)</p> <p>CEA pretoracotomía (< 5 ng/ml = 51,2 %; ≥ 5 ng/ml = 38,3 %) ($p = 0,007$)</p> <p>Número de tumores ($\leq 3 = 51,6$; $> 3 = 24,3$) ($p = 0,016$)</p> <p>Ganglios linfáticos hiliares o mediastínicos infiltrados en el tumor (negativo = 53,3 %; positivo = 19,6 %) ($p < 0,001$)</p> <p>Recurrencia intrapulmonar (≤ 6 meses = 0 %; > 6 meses o no = 52,6 %) ($p < 0,001$)</p>	<p>Edad ($p = 0,153$)</p> <p>Género ($p = 0,077$)</p> <p>Localización del tumor primario ($p = 0,201$)</p> <p>CEA prelaparotomía ($p = 0,287$)</p> <p>Estadio del tumor primario ($p = 0,346$)</p> <p>Tipo histológico del tumor primario ($p = 0,476$)</p> <p>Quimioterapia adyuvante ($p = 0,260$)</p> <p>Sincronía/metasincronía de la metástasis pulmonar ($p = 0,171$)</p> <p>Valor de captación estándar máxima (SUVmax) ($p = 0,192$)</p> <p>Diámetro máximo del tumor (cm) ($p = 0,781$)</p> <p>Distribución de las metástasis ($p = 0,264$)</p> <p>Método de resección pulmonar ($p = 0,980$)</p>	<p>Metastasectomía extrapulmonar (HR = 4,134; IC del 95 % = 2,024-8,444; $p < 0,0001$)</p> <p>CEA pretoracotomía (HR = 2,125; IC del 95 % = 1,051-4,299; $p = 0,036$)</p> <p>Ganglios linfáticos hiliares o mediastínicos infiltrados en el tumor (HR = 3,696; IC del 95 % = 1,791-7,627; $p < 0,0001$)</p> <p>Recurrencia intrapulmonar precoz (HR = 2,716; IC del 95 % = 1,027-7,182; $p = 0,044$)</p>	Número de tumores
Hwang et al. 2010 ^{b#24}	<p>Metastasectomía extrapulmonar (Grupo A = negativa: 6,8 %, positiva: 18,9 %; Grupo B = negativa: 93,2 %, positiva: 81,1 %) ($p = 0,043$)</p> <p>Número de tumores (Grupo A = ≤ 3: 8,3 %, > 3: 25,0 %; Grupo B = ≤ 3: 91,7 %, > 3: 75,0 %) ($p = 0,040$)</p> <p>Distribución de las metástasis (Grupo A = unilateral: 6,4 %, bilateral: 22,6 %; Grupo B = unilateral: 93,6 %, bilateral: 77,4 %) ($p = 0,010$)</p>	<p>Edad > 60 años ($p = 0,431$)</p> <p>Género masculino ($p = 0,473$)</p> <p>Localización del tumor primario ($p = 0,085$)</p> <p>CEA prelaparotomía ($p = 0,172$)</p> <p>estadio del tumor primario ($p = 0,754$)</p> <p>Tipo histológico del tumor primario ($p = 0,289$)</p> <p>Quimioterapia adyuvante ($p = 0,570$)</p> <p>Intervalo entre la resección primaria y pulmonar (meses) ($p = 0,761$)</p> <p>Sincronía/metasincronía de la metástasis pulmonar ($p = 0,976$)</p> <p>CEA pretoracotomía ($p = 0,532$)</p>	<p>Según la regresión logística binaria, la metastasectomía extrapulmonar (OR = 4,840; IC del 95 % = 1,314-17,821; $p = 0,018$) y las metástasis pulmonares bilaterales (OR = 6,228; IC del 95 % = 1,689-22,960; $p = 0,006$) se correlacionaron con recurrencia pulmonar precoz</p>	NR

Tabla 4. Factores pronósticos significativos después de los análisis uni- y multivariante (continuación)

	Univariante		Multivariante	
	SI	NO	SI	NO
Hwang <i>et al.</i> 2010 ^{b,c#24}		Valor de captación estándar máxima (SUVmax) ($p = 0,210$) Diámetro máximo del tumor (cm) ($p = 0,466$) Método de resección pulmonar ($p = 0,841$) Ganglios linfáticos hiliares o mediastínicos infiltrados en el tumor ($p = 0,651$)		
Blackmon <i>et al.</i> 2012 ^{a,c#25}	*Edad (> 60 años) [Hazard Ratio (HR) = 1,018; IC del 95 % = 0,997-1,039; $p = 0,09$] *Género (masculino) (HR = 2,239; IC del 95 % = 1,347-3,721; $p = 0,002$) *Tipo de resección ($p < 0,03$) = Secuencial por etapas (referencia) Esternotomía mediana (HR = 0,683; IC del 95 % = 0,298-1,567; $p = 0,37$) Aproximación unilateral (HR = 0,638; IC del 95 % = 0,373-1,089; $p = 1,00$) *Quimioterapia pulmonar prequirúrgica (sí) (HR = 1,910; IC del 95 % = 1,199-3,044; $p = 0,006$) *Tamaño amplio metástasis pulmonares (cm) (HR = 1,173; IC del 95 % = 1,025-1,342; $p = 0,02$) *Nº de metástasis pulmonares (> 3) (HR = 1,185; IC del 95 % = 1,073-1,308; $p = 0,001$)	*Historia de tabaquismo (sí) (HR = 1,314; IC del 95 % = 0,0832-2,073; $p = 0,24$) *Muestreo del ganglio linfático (HR = 1,349; IC del 95 % = 0,852-2,135; $p = 0,20$) *Diagnóstico de segundo cáncer (sí) (HR = 0,647; IC del 95 % = 0,340-1,231; $p = 0,19$) Con una $p > 0,25$ = estadio del cáncer colorrectal, intervalo libre de enfermedad previo a la metastasectomía, lateralidad, enfermedad sincrónica, duración de las metástasis pulmonares, metástasis hepáticas previas, y abordaje quirúrgico	Edad (> 60 años) (HR = 1,028; IC del 95 % = 1,005-1,052; $p = 0,02$) Género (masculino) (HR = 1,836; IC del 95 % = 1,089-3,094; $p = 0,02$) N.º de metástasis pulmonares (> 3) (HR = 1,146; IC del 95 % = 1,024-1,282; $p = 0,02$)	Quimioterapia pulmonar prequirúrgica (sí) Metástasis pulmonares de gran tamaño (cm) Historia de tabaquismo (sí) Tipo de resección Muestreo del ganglio linfático Diagnóstico de segundo cáncer (sí)

Tabla 4. Factores pronósticos significativos después de los análisis uni- y multivariante (continuación)

	Univariante		Multivariante	
	SI	NO	SI	NO
Blackmon <i>et al.</i> 2012 ^{b,c25}	<p>*Historia de tabaquismo (sí) (HR = 0,742; IC del 95 % = 0,477-1,156; $p = 0,19$)</p> <p>*Tipo de resección ($p < 0,03$) = Secuencial por etapas (referencia) Esternotomía mediana (HR = 1,274; IC del 95 % = 0,627-2,590; $p = 0,50$) Aproximación unilateral (HR = 1,622; IC del 95 % = 0,985-2,671; $p = 0,07$) Lateralidad (bilateral) (HR = 1,622; IC del 95 % = 0,985-2,671; $p = 0,06$)</p> <p>*Aproximación ($p < 0,04$) = Transdiafragmática/Toracotomía (referencia) VATS (HR = 1,363= IC del 95 % = 0,771-2,409; $p = 0,29$) Esternotomía mediana/Clamshell (HR = 2,158; IC del 95 % = 1,157-4,026; $p = 0,02$)</p> <p>*Quimioterapia prequirúrgica pulmonar (HR = 1,655; IC del 95 % = 1,074-2,553; $p = 0,02$)</p> <p>*N.º de metástasis pulmonares (HR = 1,191; IC del 95 % = 1,078-1,317; $p = 0,001$)</p>	<p>*Muestreo del ganglio linfático (HR = 0,758; IC del 95 % = 0,493-1,165; $p = 0,21$)</p> <p>*Metástasis hepáticas previas (sí) (HR = 1,32; IC del 95 % = 0,858-2,030; $p = 0,21$)</p> <p>*Diagnóstico segundo cáncer (HR = 0,606; IC del 95 % = 0,321-1,143; $p = 0,12$)</p> <p>Con una $p > 0,25$= género (masculino), edad, tamaño amplio metástasis pulmonares, enfermedad sincrónica, duración de la metástasis pulmonares y estadio del cáncer colorrectal</p>	<p>N.º total de metástasis en la primera metastasectomía (HR = 1,191; IC del 95 % = 1,078-1,317; $p = 0,001$)</p> <p>Intervalo libre de enfermedad previo a la metastasectomía (HR = 0,985; IC del 95 % = 0,973-0,996; $p = 0,01$)</p>	<p>Historia de tabaquismo</p> <p>Tipo de resección</p> <p>Aproximación (técnica quirúrgica)</p> <p>Quimioterapia prequirúrgica pulmonar</p> <p>Muestreo del ganglio linfático</p> <p>Metástasis hepáticas previas (sí)</p> <p>Diagnóstico segundo cáncer</p>

Tabla 4. Factores pronósticos significativos después de los análisis uni- y multivariante (continuación)

	Univariante		Multivariante	
	SI	NO	SI	NO
Blackmon <i>et al.</i> 2012 ^{b,c,25}	*Intervalo libre de enfermedad previo a la metastasectomía (desde la resección extratorácica más reciente hasta la metástasis pulmonar) (HR = 0,985; IC del 95 % = 0,973-0,996; $p = 0,01$)			
Rodríguez-Fuster <i>et al.</i> 2014 ^{c,26}	Comorbilidad ($p = 0,01$) Comorbilidad respiratoria ($p < 0,01$) Comorbilidad cardiovascular ($p = 0,01$) VATS ($p < 0,01$) Resección pulmonar menor ($p < 0,01$) Resección pulmonar mayor ($p < 0,01$) Tamaño del tumor de 30 mm o mayor ($p = 0,02$)	Edad ($p = 0,46$) Género ($p = 0,17$) Hipertensión arterial ($p = 0,46$) Diabetes mellitus ($p = 0,07$) Comorbilidad renal ($p = 0,23$) Otras comorbilidades ($p = 0,07$) Otras neoplasias ($p = 0,06$) Quimioterapia previa a la metastasectomía pulmonar (0,28) Sutura con agrafes ($p = 0,15$) Linfadenectomía ($p = 0,42$) Test de función respiratoria = FEV ₁ ($p = 0,06$); FVC ($p = 0,57$) y KCO (DLCO/VA) ($p = 0,26$)	Comorbilidad respiratoria [Odds Ratio (OR) = 2,3; IC del 95 % = 1,1-4,6; $p = 0,01$] Comorbilidad cardiovascular (OR = 2; IC del 95 % = 1,1-3,8; $p = 0,02$) Resección pulmonar mayor (OR = 1,9; IC del 95 % = 1,04-3,3; $p = 0,03$) VATS vs. toracotomía mostró un efecto protector (OR = 0,3; IC del 95 % = 0,1-0,8; $p = 0,01$).	Edad (OR = 1; IC del 95 % = 0,9-1; $p = 0,7$) Género (OR = 1,3; IC del 95 % = 0,8-2,2; $p = 0,3$) Lesiones ≥ 30 mm (OR = 1,3; IC del 95 % = 0,7-2,4; $p = 0,4$)
Hunt <i>et al.</i> 2015 ²⁷	NR	NR	NR	NR
Hachimaru <i>et al.</i> 2016 ²⁸	NR	NR	NR	NR

Tabla 4. Factores pronósticos significativos después de los análisis uni- y multivariante (continuación)

	Univariante		Multivariante	
	SI	NO	SI	NO
Maeda et al. 2016 ²⁹	CEA ($p = 0,024$) Diferenciación histológica ($p = 0,046$) Número de metástasis pulmonares ($p < 0,001$)	Edad ($p = 0,484$) Género ($p = 0,236$) Hábitos tabáquicos ($p = 0,464$) FEV ₁ /FVC (%) ($p = 0,92$) Lugar del cáncer primario ($p = 0,103$) Cáncer colorrectal y metástasis pulmonares metacrónicas o sincrónicas ($p = 0,326$) Intervalo libre de enfermedad (meses) ($p = 0,502$) Lateralidad del tumor ($p = 0,191$) Tipo de resección ($p = 0,446$) Tamaño máximo del tumor ($p = 0,746$)	NR	NR
Maeda et al. 2016 ³⁰	CEA ($p < 0,001$) Diferenciación histológica ($p = 0,035$) Número de metástasis pulmonares ($p = 0,002$)	Edad ($p = 0,558$) Género ($p = 0,887$) Hábitos tabáquicos ($p = 0,856$) FEV ₁ /FVC (%) ($p = 0,661$) Lugar del cáncer primario ($p = 0,494$) Cáncer colorrectal y metástasis pulmonares metacrónicas o sincrónicas ($p = 0,597$) Intervalo libre de enfermedad (meses) ($p = 0,061$) Lateralidad del tumor ($p = 0,442$) Tipo de resección ($p = 0,432$) Tamaño máximo del tumor ($p = 0,451$)	CEA (elevado como factor desfavorable) (HR = 2,915; IC del 95 % = 1,698-5,025; $p < 0,001$) Número de metástasis pulmonares (≥ 2 como factor desfavorable) (HR = 1,876; IC del 95 % = 1,124-3,135; $p = 0,016$)	Diferenciación histológica (pobre o moderadamente diferenciadas como factor pronóstico desfavorable) (HR = 1,325; IC del 95 % = 0,747-2,347; $p = 0,337$)

Tabla 4. Factores pronósticos significativos después de los análisis uni- y multivariante (continuación)

	Univariante		Multivariante	
	SI	NO	SI	NO
Embun <i>et al.</i> 2016 ³⁰	Presencia de metástasis unilaterales 429 (84 %) HR 2,034 IC al 95 % 1,434–2,887 $p < 0.001$ vs. Bilateral 82 (16 %).			
	Número de metástasis: 1 metástasis 343 (66 %) HR = 1,465 IC del 95 % 1,088–1,973 $p = 0.012$ >1 metástasis 179 (34 %) 2 metástasis 439 (84 %) HR = 1,782 IC del 95 % 1,249–2,543 $p = 0.001$ > 2 metástasis 83 (16 %)	Tamaño del tumor (mm): ≤ 10 mm 147 (29 %) HR = 1,119 IC del 95 % 0,797–1,57 $p = 0.516$ > 10 mm 359 (71 %) ≤ 30 mm 436 (86 %) HR = 0,971 IC del 95 % 0,616–1,533 $p = 0.901$ > 30 mm 70 (14 %)	Intervalo libre de enfermedad HR 1,761 IC al 95 % 1,219–2,543 $p = 0,003$ CEA HR 1,505 IC al 95 % 1,044–2,171 $p = 0,028$	Estadaje del tumor HR 1,348; IC del 95 %, 0,88 a 2,066; $p = 0,17$.
	3 metástasis 480 (92 %) HR = 1,872 IC del 95 % 1,175–2,982 $p = 0.008$ > 3 metástasis 42 (8 %)	Quimioterapia adyuvante: No: 206 (39 %). Si: 316 (61 %) HR:0,958 IC al 95 % 0,709–1,294 $p = 0,779$	Lateralidad de las metástasis pulmonares HR 1,818 IC al 95 % 1,202–2,751 $p = 0,005$ Ganglios linfáticos torácicos HR 2,717 IC al 95 % 1,44–5,128 $p = 0.002$	
	Presencia de ganglios linfáticos torácicos -No/incierto: 493 (95 %) HR = 2,006 IC del 95 % 1,182–3,406 $p = 0.01$ -Si: 25 (5 %) Quimioterapia de inducción: No: 411 (79 %) Si: 111 (21 %) HR = 1,815 IC al 95 % 1,305–2,526 $p < 0,001$	Técnica: Abierta 429 (82 %) vs. VATS 93 (18 %) HR 0,767 IC al 95 % 0,53–1,11 $p = 0,16$		

Tabla 4. Factores pronósticos significativos después de los análisis uni- y multivariante (continuación)

	Univariante		Multivariante	
	SI	NO	SI	NO
Embun <i>et al.</i> 2016 ^{a,b,c,d}	Tipo de cirugía Menor: 418 (80 %) vs. Mayor: 104 (20 %) HR = 0,635 IC al 95 % 0,419–0,963 $p = 0,032$			

^a Factores pronósticos de supervivencia

^b Factores pronósticos de recurrencia pulmonar

^c Los factores relacionados con la supervivencia se analizaron con el modelo de riesgos proporcionales de Cox

^d Los pacientes fueron divididos en dos grupos en función del tiempo de recurrencia pulmonar: grupo A (con una recurrencia menor a 6 meses de la metastasectomía), y el grupo B (con una recurrencia después de 6 meses o no tenían recurrencia pulmonar)

* Variables incluidas en el análisis multivariante por considerar todas aquellas con una $p < 0,25$

^e Factores pronósticos de complicaciones postquirúrgicas

^f Factores pronósticos del intervalo libre de enfermedad

Cabe destacar que en el estudio realizado por Hachimaru *et al.*²⁸ realizaron un análisis univariante. Este análisis se realizó únicamente sobre un subgrupo de pacientes, por lo que, del total de 138 pacientes, solo se consideraron 33 para dicho análisis, aquellos con metastasectomía de repetición. Como resultado principal se obtuvo que la tasa de supervivencia a los 5 años de los pacientes con metastasectomía de repetición fueron significativamente diferentes entre los pacientes con un alto nivel de CEA preoperatorio y el nivel de CEA normal del 46,9 % al 90,0 %, respectivamente ($p = 0,002$), por lo que los autores del estudio señalaron que el nivel de CEA pretoracotomía podría considerarse como factor pronóstico para la identificación de pacientes candidatos a metastasectomía de repetición.

En el estudio realizado por Embun *et al.*³⁰ se realizó un análisis multivariante mediante la elaboración de submodelos de supervivencia basado en sus respectivos coeficientes de determinación (R^2). El submodelo elegido incluyó el estadio del tumor primario, intervalo libre de enfermedad (< 12 vs. > 12 meses), CEA, lateralidad de las metástasis pulmonares y la presencia de ganglios linfáticos torácicos. Se ignoró del análisis multivariante el estadiaje del tumor debido a la ausencia de significación estadística (HR = 1,348; IC del 95 % = 0,88 a 2,066; $p = 0,17$).

De todos los factores pronósticos que han sido considerados estadísticamente significativos en el análisis univariante destacamos aquellos que son independientes tras el estudio multivariante. En las Tablas 5-8 se presentan un resumen de esos factores pronósticos.

Tabla 5. Resumen de los factores pronósticos de supervivencia (análisis multivariante)

	Hwang <i>et al.</i> 2010 ²⁴	Blackmon <i>et al.</i> 2012 ²⁵	Rodríguez Fuster <i>et al.</i> 2014 ²⁶	Hunt <i>et al.</i> 2015 ²⁷	Hachimaru <i>et al.</i> 2016 ²⁸	Maeda <i>et al.</i> 2016 ²⁹	Embun <i>et al.</i> 2016 ³⁰
Metastasec- tomía extra- pulmonar	Realizada como factor desfavorable	NR	NR	NR	NR	NR	NR
CEA preora- cotomía	Elevado \geq 5 ng/mL como factor desfavorable	NR	NR	NR	NR	NR	Elevado \geq 5 ng/mL como factor desfavorable
Ganglios linfáticos hiliares o mediastínicos infiltrados en el tumor	Presentes como factor desfavorable	No	NR	NR	NR	NR	Presentes como factor desfavorable
Recurrencia intrapulmonar precoz	Como factor desfavorable	No	NR	NR	NR	NR	NR
Edad	NR	> 60 años como factor desfavorable	NR	NR	NR	NR	NR
Sexo	NR	Masculino como factor desfavorable	NR	NR	NR	NR	NR
N.º de metástasis pulmonares	No	> 3 como factor desfavorable	NR	NR	NR	NR	NR
Intervalo libre de enfermedad	NR	NR	NR	NR	NR	NR	\leq 12 meses como factor desfavorable
Enfermedad pulmonar bilateral	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Presente como factor desfavorable

Tabla 6. Resumen de los factores pronósticos de recurrencia pulmonar (análisis multivariante)

	Hwang <i>et al.</i> 2010 ²⁴	Blackmon <i>et al.</i> 2012 ²⁵	Rodríguez Fuster <i>et al.</i> 2014 ²⁶	Hunt <i>et al.</i> 2015 ²⁷	Hachimaru <i>et al.</i> 2016 ²⁸	Maeda <i>et al.</i> 2016 ²⁹	Embun <i>et al.</i> 2016 ³⁰
Metastasectomía extrapulmonar	Presentarla como factor desfavorable	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Metástasis pulmonares bilaterales	Presentes como factor desfavorable	NR	NR	NR	NR	NR	NR
N.º total de metástasis en la primera metastasectomía	NR	> 3 como factor desfavorable	NR	NR	NR	NR	NR
Intervalo libre de enfermedad previo a la metastasectomía	NR	< 3 años como factor desfavorable	NR	NR	NR	NR	NR

Tabla 7. Resumen de los factores pronósticos de complicaciones postquirúrgicas (análisis multivariante)

	Hwang <i>et al.</i> 2010 ²⁴	Blackmon <i>et al.</i> 2012 ²⁵	Rodríguez Fuster <i>et al.</i> 2014 ²⁶	Hunt <i>et al.</i> 2015 ²⁷	Hachimaru <i>et al.</i> 2016 ²⁸	Maeda <i>et al.</i> 2016 ²⁹	Embun <i>et al.</i> 2016 ³⁰
Comorbilidad respiratoria	NR	NR	Presentarla como factor desfavorable	NR	NR	NR	NR
Comorbilidad cardiovascular	NR	NR	Presentarla como factor desfavorable	NR	NR	NR	NR
Resección pulmonar mayor	NR	NR	Lobectomía o resección pulmonar mayor como factor desfavorable	NR	NR	NR	NR
VATS	NR	NR	Como factor favorable frente a la toracotomía	NR	NR	NR	NR

Tabla 8. Resumen de los factores pronósticos del intervalo libre de enfermedad (análisis multivariante)

	Hwang <i>et al.</i> 2010 ²⁴	Blackmon <i>et al.</i> 2012 ²⁵	Rodríguez Fuster <i>et al.</i> 2014 ²⁶	Hunt <i>et al.</i> 2015 ²⁷	Hachimaru <i>et al.</i> 2016 ²⁸	Maeda <i>et al.</i> 2016 ²⁹	Embun <i>et al.</i> 2016 ³⁰
CEA	NR	NR	NR	NR	NR	CEA elevado como factor desfavorable	NR
N.º de metástasis pulmonares	NR	NR	NR	NR	NR	≥ 2 como factor desfavorable	NR

De todos los factores analizados, los únicos que presentaron significación estadística en más de un estudio fueron ganglios linfáticos hiliares o mediastínicos infiltrados y niveles elevados de CEA pretoracotomía.

Resultados de seguridad

A continuación, en la Tabla 9 se presentan los resultados relativos a la seguridad (complicaciones y mortalidad) que mostraron los 7 estudios incluidos.

Tabla 9. Seguridad

Autor y año	N.º y tipo de complicaciones postquirúrgica	Morbilidad postquirúrgica	Mortalidad	
			Intraoperatoria	Postoperatoria
Hwang <i>et al.</i> 2010 ²⁴	NR	NR	NR	Sin mortalidad postoperatoria
Blackmon <i>et al.</i> 2012 ²⁵	3 neumonías en 229 pacientes (1,3 %) y 1 paciente de 229 (0,4 %) catéter torácico al alta hospitalaria Ninguno de los pacientes experimentó síndrome de distrés respiratorio adulto o parada respiratoria	NR	Sin mortalidad intraoperatoria	Sin mortalidad postoperatoria durante los primeros 30 días

Tabla 9. Seguridad (continuación)

Autor y año	N.º y tipo de complicaciones postquirúrgica	Morbilidad postquirúrgica	Mortalidad	
			Intraoperatoria	Postoperatoria
Rodríguez-Fuster <i>et al.</i> 2014 ^{a26}	100 complicaciones= 18 fugas aéreas prolongadas (3,4 %), 13 atelectasias (2,4 %), 13 neumonías (2,4 %), 12 íleo paralítico (2,3 %), 9 arritmias (1,7 %), 4 síndromes de dificultad respiratoria aguda (0,8 %) y 31 otras complicaciones (5,8 %) = 16 cámaras pleurales; 5 infecciones urinarias; 3 insuficiencias renales; 2 parálisis frénicas; 2 insuficiencias cardíacas congestivas; 1 edema post-neumonectomía y 1 fístula broncopleurales. Precisaron 5 reintervenciones (0,9 %) = 4 por fugas aéreas prolongadas (0,8 %) y 1 lobectomía por isquemia del segmento pulmonar (0,2 %).	NR	NR	2 (0,4 %) = 1 sepsis y 1 fibrilación ventricular.
Hunt <i>et al.</i> 2015 ²⁷	NR	NR	Sin mortalidad intraoperatoria	NR
Hachimaru <i>et al.</i> 2016 ²⁸	NR	NR	NR	NR
Maeda <i>et al.</i> 2016 ²⁹	NR	NR	Sin mortalidad intraoperatoria	Sin mortalidad postoperatoria hasta el momento del alta
Embun <i>et al.</i> 2016 ³⁰	NR	NR	NR	NR

^a Algunos pacientes presentaron más de una complicación (100 complicaciones en 83 pacientes)

3. Estudios en marcha

A Randomised Trial of Pulmonary Metastasectomy in Colorectal Cancer (PulMiCC).

Identificador en ClinicalTrials.gov: NCT01106261.

El objetivo de este ensayo aleatorizado es investigar el valor de la metastasectomía pulmonar en pacientes que han sido tratados con éxito para el cáncer colorrectal. Las variables de resultado son la supervivencia global, la supervivencia libre de recaída, la función pulmonar (medida por FEV1), la calidad de vida (STAI, FACT-An-L y cuestionarios EQ-5D) y evaluación económica.

Fecha de comienzo del estudio: abril de 2010.

Fecha estimada de finalización del estudio: junio de 2025.

Estado actual: reclutando pacientes.

Discusión

A pesar de los avances con la quimioterapia para el cáncer colorrectal metastásico³¹, la resección quirúrgica de la metástasis de pulmón todavía se considera como el tratamiento óptimo cuando sea posible³².

La principal limitación de la evidencia localizada sobre la utilidad, ya sea como **eficacia** o **efectividad** de la metastasectomía pulmonar en el cáncer colorrectal, es el diseño de los estudios publicados ya que está constituida por series de casos de menos de 100 pacientes y derivados de un solo centro, por este motivo la robustez de los resultados obtenidos es muy limitada, así como la extrapolación o generalización de los mismos. No se han localizado evaluaciones comparadas (que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión establecidos) que evaluara resultados de supervivencias en pacientes tratados mediante metastasectomía y aquellos no sometidos a ella para evaluar el efecto de la intervención (metastasectomía) sobre la supervivencia. Podría ocurrir que la evolución de estos pacientes hubiera sido satisfactoria o no con o sin intervención quirúrgica y que su situación clínica favorable los haya hecho adecuados candidatos para la cirugía. Además, el hecho de proceder la evidencia localizada de estudios no comparativos hace que se vea limitada la posibilidad del control del riesgo de sesgos, de balancear las poblaciones, de identificar la misma intervención... en definitiva, de controlar los factores que disminuyen la confianza en la robustez de los resultados obtenidos y extrapolables al resto de los pacientes y permita establecer conclusiones que permitan tomar decisiones sin cautela, con confianza en que los resultados se mantendrán a pesar de que aparezcan nuevas publicaciones al respecto. La única evaluación comparada (comparación directa) de pacientes sometidos o no a metastasectomía, es el ensayo controlado aleatorizado FACS (*Follow-up After Colorectal Surgery*)³³, este estudio evaluó el efecto de la detección precoz del cáncer colorrectal metastásico en el aumento del porcentaje de metastasectomía pulmonar. Este ensayo no mostró un efecto sobre la supervivencia de estos pacientes. No se evaluó la misma en los pacientes incluidos en el estudio, por lo que no se dispone de trabajos con diseño adecuado y que permitan obtener resultados robustos con confianza y que permitan extraer conclusiones que puedan trasladarse a la práctica clínica.

A todo lo anteriormente expuesto, hay que añadir que hay factores relacionados con el centro hospitalario y los profesionales sanitarios que pueden condicionar de manera relevante los resultados obtenidos (por ejemplo, la selección individualizada del tipo de enfermos que llega a un centro, el excelente cuidado de los pacientes, la mayor experiencia

en determinados tratamientos, etc.). Así, en el mismo sentido es posible que pueda ocurrir que una variable que tenga valor pronóstico para la población global pueda tener un significado distinto, de menor magnitud en poblaciones concretas, en situaciones locales. Para evitar esta circunstancia podría analizarse muestras de distintos centros hospitalarios, de este modo, si se identificaran variables con valor pronóstico podríamos tener mayor certeza (mayor consistencia del modelo) de que las variables encontradas no son específicas de un determinado centro.

En relación con los documentos publicados y localizados en la búsqueda bibliográfica realizada se observó una gran heterogeneidad entre los estudios^{19,34-36} por lo que la extrapolación a una población concreta de sus resultados se vería limitada, al no identificarse claramente la población diana con beneficios en salud y candidata a recibir la intervención (metastasectomía). La heterogeneidad entre los estudios está relacionada no solo con las variaciones en la práctica quirúrgica sino también a las diferencias en la recopilación de datos entre estudios. Se ha observado variabilidad relacionada por múltiples factores como las características de las metástasis, el tipo de resección empleado, la presencia de afectación ganglionar, histología y localización del tumor, etc... Sin embargo, a pesar de la variabilidad observada, se detectó que las cifras de supervivencia de los pacientes incluidos en los estudios serían superiores a las identificadas en pacientes con cáncer colorrectal y metástasis pulmonares no tratadas, según los datos publicados por las sociedades y asociaciones consultadas como la *American Cancer Society*⁹ y la AECC¹⁰. Estas sociedades identifican la supervivencia a los 5 años en torno al 11 % o inferior. Los estudios incluidos para la elaboración de este informe mostraron variabilidad en cuanto a la supervivencia de los pacientes tras la metastasectomía pulmonar con un rango entre el 16 % y el 82 %²⁴⁻³⁰. Esta no pudo explicarse por un factor concreto como la presencia de metástasis de repetición, histología, etc., por lo que probablemente pueda ser debida a la heterogeneidad señalada anteriormente que afecta incluso a la administración del tratamiento quimioterápico, ya que a lo largo de los últimos 16 años el tipo de tratamiento las dosis administradas..., ha sufrido una evolución importante y podría afectar a los resultados. A pesar del intento por identificar factores comunes y discrepantes entre estudios con diferentes resultados de supervivencia, no fue posible realizar ningún tipo de análisis ante la ausencia de información publicada en los estudios sobre características basales de los pacientes.

En cuanto a la **seguridad** de la técnica cabe señalar que en una publicación localizada se identificó un alto riesgo de morbilidad postquirúrgica asociada a cualquier resección pulmonar principal (entre 15 y 47 %), así como de mortalidad (entre 1 y 12 %)³⁷. Las complicaciones más frecuentes identificadas fueron las respiratorias, cardiovasculares y las

relacionadas con la realización de la técnica quirúrgica. Sin embargo, cuando se realiza la resección pulmonar, en particular para metástasis pulmonares, por lo general, se percibe como mucho más segura. En el documento publicado por Pfannschmidt *et al.*³⁴, se informó de porcentajes de baja morbilidad (0-22 %) y mortalidad (0-2,5 %) para metastasectomía pulmonar del cáncer colorrectal. En esa misma línea se encuentran los datos de un estudio realizado en nuestro medio por Rodríguez-Fuster *et al.*²⁶ con una mortalidad < 1 % y un porcentaje de morbilidad postquirúrgica del 15,6 %.

Señalar además, que los **métodos** estadísticos empleados deberían acercarnos a la realidad de los pacientes. Por este motivo, sería aconsejable emplear métodos para calcular la supervivencia por causa específica (supervivencia neta o supervivencia esperada como el método de Hakulinen)³⁸, evitando los modelos como el *Kaplan-Meier* que muestran datos censurados. Por otra parte, existen distintos factores que podrían repercutir en las curvas de supervivencia mediante el modelo de *Kaplan-Meier* utilizado en distintos estudios^{24,25,28,29}. Así, por ejemplo, hay que tener presente que la variable dependiente es el tiempo hasta que ocurre un suceso y está definida por el intervalo que transcurre entre el momento en el que empieza la observación y el momento en el que ocurre el evento. En todos los estudios analizados, la observación de los pacientes no comienza a la vez, esto podría afectar a los resultados obtenidos de los casos que entraron más tarde al análisis (menor tiempo de observación). De esta forma, en estos últimos casos si no ocurre el evento, no se sabrá si no ocurre porque existe poca probabilidad de que suceda o porque no se ha observado el suficiente tiempo para que ocurra.

En cuanto a los posibles factores pronósticos identificados, conocerlos podría suponer un valor añadido, al no existir un consenso establecido^{30,34}. En este sentido los autores de los estudios localizados identificaron posibles factores pronósticos mediante análisis univariante y bivariante de los resultados obtenidos de series de casos. Este diseño no sería el más adecuado para tal fin, siendo lo más apropiado el diseño de estudios de cohortes que nos permite determinar si los pacientes con cáncer colorrectal y metástasis presentan una mayor o menor supervivencia al exponerse a los factores estudiados. Los estudios localizados e incluidos para la síntesis de este informe son fundamentalmente retrospectivos por lo que miden de forma indirecta el riesgo, si al menos hubiesen presentado un carácter prospectivo permitiría plantear hipótesis sobre la etiología de enfermedades y estimar el riesgo que podría representar cada una de las variables en la génesis de la enfermedad y evitaría el sesgo de memoria de los estudios retrospectivos, por ello, sería necesario proponer la realización de estudios que permitirían elaborar recomendaciones explícitas en cuanto al manejo más adecuado y determinación de los factores pronósticos de las metástasis pulmonares.

Este aspecto es especialmente relevante ya que la identificación de factores pronósticos es clínicamente muy útil para la definición del subconjunto de pacientes que tienen más probabilidades de beneficiarse de la resección quirúrgica. En este sentido la incidencia de afectación de los ganglios linfáticos del mediastino en las metástasis pulmonares del carcinoma colorrectal varía de 7 a 30 %²⁶, oscilando la supervivencia en estos pacientes con afectación del mediastino de entre 0 y 30 % a los 5 años^{34,39}. En la serie de Rodríguez-Fuster *et al.*²⁶, a 254 (48 %) pacientes se les practicó algún tipo de linfadenectomía no presentando complicaciones postquirúrgicas. Esto mismo se puede aplicar al tratamiento quimioterápico neoadyuvante. Así, un total de 113 (21 %) de los pacientes del estudio de Rodríguez-Fuster *et al.*²⁶ recibió quimioterapia inmediatamente antes de la metastasectomía pulmonar no encontrándose un aumento de la morbilidad postquirúrgica.

Como parte del proceso de alertas de búsquedas bibliográficas se localizaron dos estudios que cumplían los criterios de inclusión propuestos en este informe. Ambos estudios no se incluyen en el apartado resultados al haberse localizado con fecha posterior al de finalización de la búsqueda bibliográfica, sin embargo, se incluyen en este apartado con el objetivo de mostrar la evidencia más reciente por si pudiera modificar lo publicado con anterioridad o fuese de mejor calidad metodológica y permitiera aumentar la robustez de los resultados obtenidos previamente. Las alertas realizadas mostraron dos estudios^{40,41} con similar diseño y, por tanto, calidad y elevado riesgo de sesgos (serie de casos), en relación con los resultados de ambos estudios señalar que ambos presentan cifras de supervivencia similares a las publicadas por los estudios incluidos en este informe²⁴⁻³⁰. En el caso de Guerrero *et al.*⁴⁰, a los 5 años, la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad fue del 53 % (IC del 95 %: 44-60 %) y del 33 % (IC del 95 %: 25-42 %), respectivamente; en el caso de Pagès *et al.*⁴¹, a los 5 años, la supervivencia global fue del 64,3 ± 3,99 %.

La presencia de estos estudios refuerza la tendencia identificada hacia un beneficio de la metastasectomía, que sin embargo, no puede confirmarse al haber sido identificada mediante estudios con un diseño menos apropiado para la evaluación de la utilidad diagnóstica y la identificación de factores pronósticos. En este sentido cabe destacar la localización de un ensayo clínico que evaluará la eficacia de la metastasectomía en pacientes con cáncer colorrectal y que presenta como objetivo conocer la eficacia de esta técnica en términos de supervivencia global, la supervivencia libre de recaída, función pulmonar y calidad de vida, así como la evaluación desde la perspectiva económica. Este estudio, que presenta como fecha de finalización el año 2025, podría generar resultados que permitan establecer con un menor riesgo de sesgos y, por tanto, con mayor confianza, la utilidad de la metastasectomía en términos de eficacia. Algunos autores como Migliore

*et al.*⁴² señalan que hasta que se complete este ensayo clínico (PulMiCC) la metastasectomía parece ser una opción viable para el tratamiento de las metástasis pulmonares del cáncer colorrectal, teniendo en cuenta los factores pronósticos.

Lagunas de conocimiento

Tras la elaboración del informe, los autores identificaron y propusieron diversas líneas de investigación futura que podrían generar evidencia científica que ayudase a la toma de decisiones en la práctica clínica. La principal línea detectada se centró en el tipo de estudio, enfocada en el diseño de los mismos, dado que a pesar de localizarse un número muy importante de publicaciones, no presentaron un diseño que permitiera obtener resultados robustos, por este motivo serían necesarios ensayos controlados aleatorizados, ensayos controlados no aleatorizados, ensayos clínicos pragmáticos y estudios observacionales comparativos (como estudios de cohortes prospectivos) que evaluaran la eficacia y efectividad comparadas en nuestro entorno de la metastasectomía pulmonar en pacientes con cáncer de colon.

Sería necesario que se evaluara con robustez aquellas variables de resultado propuesta en el informe y de las que no se han localizado estudios. Sobre todo, en lo referente a la calidad de vida de los pacientes intervenidos, la mortalidad operatoria, mortalidad intraoperatoria y morbilidad postquirúrgica, sobre todo en nuestro entorno sanitario (SNS) tras recibir tratamiento mediante metastasectomía.

Así mismo se ha considerado necesaria la evaluación de la realización de metastasectomía mediante radiofrecuencia y/o técnicas esterotáxicas, ya que las publicaciones localizadas están reflejando su incorporación a la práctica clínica y en este informe se ha considerado límite marginal, encontrándose fuera, por tanto, de los objetivos del informe.

Sería de interés para los profesionales, poder contar estudios que identificasen biomarcadores asociados al cáncer colorrectal y que permitieran identificar a los pacientes que más podrían beneficiarse por la intervención quirúrgica de las metástasis pulmonares. Así mismo, sería de interés la realización de estudios que comparasen resultados de diferentes técnicas quirúrgicas y evaluaran la inclusión de los factores pronóstico identificados en este informe en la toma de decisiones relativa a la selección de pacientes con cáncer de colon y candidatos a metastasectomía pulmonar.

Por último, sería conveniente que los estudios realizados identificasen adecuadamente los parámetros considerados con el objetivo de permitir analizar los proyectos evitando heterogeneidad en cuanto a técnica, características de pacientes, tratamiento quimioterápico..., que limiten la extrapolación de resultados.

Conclusiones

- No se localizaron estudios que evaluaran la eficacia de la metastasectomía en pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal de forma comparada o en términos de análisis de supervivencia.
- La evidencia localizada sobre efectividad pareció mostrar disminución de mortalidad en pacientes tratados mediante metastasectomía de las metástasis pulmonares de cáncer colorrectal, aunque la evidencia que lo apoya es de baja calidad metodológica y alto riesgo de sesgos.
- La evidencia localizada sobre seguridad no mostró mortalidad asociada a la intervención. Se identificaron eventos adversos respiratorios (neumonías, atelectasias, cámaras pleurales, isquemia, fugas, fístula broncopleural, parálisis frénica), cardíacos (arritmias, insuficiencia cardíaca, edema), renales (insuficiencia renal) y digestivos (íleo paralítico).
- Los factores pronósticos con significación estadística que más frecuentemente se identificaron en la literatura fueron la presencia de ganglios linfáticos infiltrados hiliares o mediastínicos y niveles elevados de CEA pretoracotomía.

Referencias bibliográficas

1. Dickinson KJ, Blackmon SH. Results of Pulmonary Resection: Colorectal Carcinoma. *Thorac Surg Clin.* 2016;26:41-7.
2. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19:1893-907.
3. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:69-90.
4. Andreu M, Marzo M, Mascort J, Quintero E, García-Alfonso P, López-Ibor C, et al. Alianza para la Prevención del Cáncer de Colon en España. *Gastroenterol Hepatol.* 2009;32:137-9.
5. Cáceres M. Tratamiento del cáncer colorrectal con metástasis irresecables con quimioterapia sin resección del primario: análisis de las complicaciones relacionadas con el tumor. *Cir Esp.* 2014;92:30-7.
6. Kobayashi H, Mochizuki H, Sugihara K, Morita T, Kotake K, Teramoto T, Kameoka S, Saito Y, Takahashi K, Hase K, et al. Characteristics of recurrence and surveillance tools after curative resection for colorectal cancer: a multicenter study. *Surgery.* 2007;141:67-75.
7. Mitry E, Guiu B, Coscinea S, Jooste V, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study. *Gut.* 2010;59:1383-8.
8. Johnston FM, Kneuert PJ, Pawlik TM. Resection of non-hepatic colorectal cancer metastasis. *J Gastrointest Oncol.* 2012;3:59-68.
9. American Cancer Society. What Are the Survival Rates for Colorectal Cancer, by Stage?. [Internet]. Atlanta (GA): American Cancer Society; 2016 [citado 4 Oct 2016]. URL: <https://www.cancer.org/cancer/colorectal-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
10. Asociación Española Contra el Cáncer. Fases del cáncer de colon. [Internet]. Madrid: AECC; 2014 [citado 4 Oct 2016]. URL: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/cancerdecolon/Paginas/fases.aspx>
11. Martín-López JE, Márquez-Peláez S, Adam-Blanco D, Navarro-Caballero JA, Rodríguez-López R, Beltrán-Calvo C. Eficacia, seguridad y eficiencia de la colonografía por tomografía computerizada frente a la colonoscopia como prueba de cribado del cáncer colorrectal. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA); 2013.

12. Macrae FA, Bendell J. Clinical presentation, diagnosis, and staging of colorectal cancer. [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2017 [citado 16 Oct 2016]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-staging-of-colorectal-cancer>
13. Davidson RS, Nwogu CE, Brentjens MJ, Anderson TM. The surgical management of pulmonary metastasis: current concepts. *Surg Oncol.* 2001;10:35-42.
14. Armas Pérez BA, Reyes Balseiro ES, García Rodríguez ME, Rubino de la Rosa J, Dumenigo Arias O. Metastasectomía pulmonar: experiencia de once años. *Metastasectomía pulmonar: experiencia de once años. Rev Cubana Cir.* 2009;48:0-0.
15. Hernández J, Molins L, Fibla JJ, Heras F, Embun R, Rivas JJ; Grupo Español de Metástasis Pulmonares de Carcinoma Colo-Rectal (GECMP-CCR) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Role of major resection in pulmonary metastasectomy for colorectal cancer in the Spanish prospective multicenter study (GECMP-CCR). *Ann Oncol.* 2016;27:850-5.
16. Gonzalez M, Poncet A, Combescure C, Robert J, Ris HB, Gervaz P. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:572-9.
17. Fiorentino F, Treasure T. Pulmonary metastasectomy for colorectal carcinoma: making the case for a randomized controlled trial in the zone of uncertainty. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145:748-52.
18. Kirke R, Rajesh A, Verma R, Bankart MJ. Rectal cancer: incidence of pulmonary metastases on thoracic CT and correlation with T staging. *J Comput Assist Tomogr* 2007; 31:569-71.
19. Fiorentino F, Hunt I, Teoh K, Treasure T, Utley M. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: a systematic review and quantitative synthesis. *J R Soc Med.* 2010;103:60-6.
20. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc).* 2010;135:507-11.
21. Puñal-Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz MA, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, et al. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; 2016.

22. López de Argumedo M, Reviriego E, Andrió E, Rico R, Sobradillo N, Hurtado de Saracho I. Revisión externa y validación de instrumentos metodológicos para la Lectura Crítica y la síntesis de la evidencia científica. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba); 2006.
23. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook [Internet]. Edinburgh: SIGN; 2015 [citado 29 Jul 2016]. URL:<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>
24. Hwang MR, Park JW, Kim DY, Chang HJ, Kim SY, Choi HS, et al. Early intrapulmonary recurrence after pulmonary metastasectomy related to colorectal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2010;90:398-404.
25. Blackmon SH, Stephens EH, Correa AM, Hofstetter W, Kim MP, Mehran RJ, et al. Predictors of recurrent pulmonary metastases and survival after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2012;94:1802-9.
26. Rodríguez-Fuster A, Belda-Sanchis J, Aguiló R, Embun R, Mojal S, Call S, et al. Morbidity and mortality in a large series of surgical patients with pulmonary metastases of colorectal carcinoma: a prospective multicentre Spanish study (GECMP-CCR-SEPAR). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45:671-6.
27. Hunt SL, McKay A, Kelly LM, Kirk AJ. A case series of pulmonary resection for metastatic colorectal cancer in a UK regional thoracic center. *Future Oncol.* 2015;11(2 Suppl):35-6.
28. Hachimaru A, Maeda R, Suda T, Takagi Y. Repeat pulmonary resection for recurrent lung metastases from colorectal cancer: an analysis of prognostic factors. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016;22:826-30.
29. Maeda R, Suda T, Hachimaru A, Tochii D, Tochii S, Takagi Y. Video-Assisted Thoracoscopic Pulmonary Metastasectomy in Patients with Colorectal Cancer: A Recent 10-Year Single-Institution Experience. *World J Surg.* 2016;40:1318-23.
30. Embun R, Rivas de Andrés JJ, Call S, de Olaiz Navarro B, Freixinet JL, Bolufer S, et al. Causal Model of Survival After Pulmonary Metastasectomy of Colorectal Cancer: A Nationwide Prospective Registry. *Ann Thorac Surg.* 2016;101:1883-90.
31. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol.* 2007;25:1539-44.

32. Suzuki H, Kiyoshima M, Kitahara M, Asato Y, Amemiya R. Long-term outcomes after surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2015;99:435-40.
33. Primrose JN, Perera R, Gray A, Rose P, Fuller A, Corkhill A, et al. Effect of 3 to 5 years of scheduled CEA and CT follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: the FACS randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:263-70.
34. Pfannschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H. Surgical resection of pulmonary metastasis from colorectal cancer: a systematic review of published series. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:324-38.
35. Salah S, Watanabe K, Welter S, Park JS, Park JW, Zabaleta J, et al. Colorectal cancer pulmonary oligometastases: pooled analysis and construction of a clinical lung metastasectomy prognostic model. *Ann Oncol.* 2012;23:2649-55.
36. Gonzalez M, Poncet A, Combescure C, Robert J, Ris HB, Gervaz P. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:572-9.
37. Stephan F, Boucheseiche S, Hollande J, Flahault A, Cheffi A, Bazelly B, et al. Pulmonary complications following lung resection: a comprehensive analysis of incidence and possible risk factors. *Chest.* 2000;118:1263-70.
38. Clèries R, Ribes J, Moreno V, Esteban L, Pareja L, Gálvez J, Martínez JM, Bosch FX, Borràs JM. Cálculo de la supervivencia relativa. Comparación de métodos de estimación de la supervivencia esperada. *Gac Sanit.* 2006;20:325-31.
39. Welter S, Jacobs J, Krbek T, Poettgen C, Stamatis G. Prognostic impact of lymph node involvement in pulmonary metastases from colorectal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31:167-72.
40. Guerrera F, Mossetti C, Ceccarelli M, Bruna MC, Bora G, Olivetti S, et al. Surgery of colorectal cancer lung metastases: analysis of survival, recurrence and re-surgery. *J Thorac Dis.* 2016;8:1764-71.
41. Pagès PB, Serayssol C, Brioude G, Falcoz PE, Brouchet L, Le Pimpec-Barthes F, et al. Risk factors for survival and recurrence after lung metastasectomy. *J Surg Res.* 2016;203:293-300.
42. Migliore M, Milošević M, Lees B, Treasure T, Di Maria G. Finding the evidence for pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: the PulMicc trial. *Future Oncol.* 2015;11(2 Suppl):15-8.

Anexos

Anexo I. Clasificación TNM

Clasificación TNM (T: Tumor, N: del inglés *nodes* o ganglios, M: Metástasis) obtenida de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).

Define los siguientes estadios.

- **Estadio 0 o carcinoma in situ:** Es la etapa más inicial del cáncer. Se localiza en la parte más superficial de la mucosa y no infiltra las otras capas del colon o recto, no invade los ganglios regionales ni produce metástasis a distancia.
- **Estadio I:** Después del estadio 0, es el más favorable (= mejor pronóstico).
- **Estadio II y Estadio III:** Son etapas intermedias. En general, el estadio II tiene mejor pronóstico que el III, porque en el estadio II no existe afectación ganglionar y en el estadio III sí. Estos estadios a su vez se subclasifican en IIa y IIb, y en IIIa, IIIb y IIIc.
- **Estadio IV:** Es la etapa más avanzada. Su pronóstico es el peor porque existen metástasis a distancia.

Anexo II. Estrategias de búsqueda

Medline

1	Colorectal Neoplasms/
2	Colonic Neoplasms/su [Surgery]
3	Rectal Neoplasms/su [Surgery]
4	Colonic Polyps/su [Surgery]
5	((colorect* or colon* or rect* or sigmoid or anal* or anus* or intestin* or bowel*) adj1 (carcinom* or neoplas* or adenocarcinom* or cancer* or tumor* or tumour* or sarcom* or adenom* or polyp*)).ti,ab.
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5
7	Neoplasm Metastasis/
8	Metastas?s.ti,ab.
9	Lung/
10	(lung\$ or pulmon\$).ti,ab.
11	7 or 8
12	9 or 10
13	11 and 12
14	(Metasta\$ adj3 lung\$).ti,ab.
15	(Metasta\$ adj3 pulm\$).ti,ab.
16	*Lung Neoplasms/sc [Secondary]
17	(lung adj3 neoplasm\$ adj3 second\$).ti,ab.
18	13 or 14 or 15 or 16 or 17
19	6 and 18
20	Metastasectomy/
21	Metastasect\$.ti,ab.
22	((lung* or pulmon* or pleur*) adj3 (resect\$ or surg\$ or excis\$ or remov\$ or metastatect\$)).ti,ab.
23	(neoplasm\$ adj3 metasta\$ adj3 therap\$).ti,ab.
24	Pulmonary Surgical Procedures/
25	*Lung Neoplasms/su [Surgery]

26	Thoracotomy/
27	Thoracoto\$.ti,ab.
28	Thoracoscopy/
29	thoracoscop\$.ti,ab.
30	Thoracic Surgery, Video-Assisted/
31	(VATS or VATSs or (video adj3 assisted thoracoscopic surger\$) or (video adj3 assisted thoracic surgery)).ti,ab.
32	20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31
33	19 and 32
34	(letter or "case report*" or "historical article*" or (comment or editorial or in vitro or news)).pt.
35	33 not 34
36	adult.mp. or middle aged.sh. or age.tw. or aged/
37	35 and 36
38	animals/ not (animals/ and humans/)
39	37 not 38
40	limit 39 to (yr="2000 -Current" and (english or french or italian or portuguese or spanish))

Embase

#1	'colorectal cancer'/exp
#2	'colon tumor'/exp/dm_su
#3	'rectum tumor'/exp/dm_su
#4	'colon polyp'/exp/dm_su
#5	((colorect* OR colon* OR rect* OR sigmoid OR anal* OR anus* OR intestin* OR bowel*) NEXT/1 (carcinom* OR neoplas* OR adenocarcinom* ORcancer* OR tumor* OR tumour* OR sarcom* OR ade* OR polyp*)):ab,ti
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
#7	'metastasis'/exp
#8	metastas?s

#9	'lung'/exp
#10	lung*:ab,ti OR pulmon*:ab,ti
#11	#7 OR #8
#12	#9 OR #10
#13	#11 AND #12
#14	(metasta* NEXT/3 lung*):ab,ti
#15	(metasta* NEXT/3 pulm*):ab,ti
#16	'lung metastasis'/exp
#17	(lung NEXT/3 neoplasm* NEXT/3 second*):ab,ti
#18	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17
#19	#6 AND #18
#20	'metastasis resection'/exp OR 'metasta* next/3 resect*':ab,ti
#21	metastasect*:ab,ti
#22	((lung* OR pulmon* OR pleur*) NEXT/3 (resect* OR surg* OR excis* OR remov* OR metastatect*)):ab,ti
#23	(neoplasm* NEXT/3 metasta* NEXT/3 therap*):ab,ti
#24	'lung surgery'/exp
#25	'lung metastasis'/exp/dm_su
#26	'thoracotomy'/exp
#27	thoracoto*:ab,ti
#28	'thoracoscopy'/exp
#29	thoroscop*:ab,ti
#30	'video assisted thoroscopic surgery'/exp
#31	vats:ab,ti OR vatss:ab,ti OR ((video NEXT/3 assisted):ab,ti AND thorascopic:ab,ti AND surger*:ab,ti) OR ((video NEXT/3 assisted):ab,ti AND thoracic:ab,ti AND surgery:ab,ti)
#32	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31
#33	#19 AND #32
#34	'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'note'/it OR 'short survey'/it OR 'letter':it OR editorial:it
#35	#33 NOT #34

#36	#35 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [italian]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [2000-2016]/py
-----	---

Cochrane

#1	MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms] explode all trees and with qualifier(s): [Surgery - SU]
#3	MeSH descriptor: [Rectal Neoplasms] explode all trees and with qualifier(s): [Surgery - SU]
#4	MeSH descriptor: [Colonic Polyps] explode all trees and with qualifier(s): [Surgery - SU]
#5	((colorect* or colon* or rect* or sigmoid or anal* or anus* or intestin* or bowel*) near/1 (carcinom* or neoplas* or adenocarcinom* or cancer* or tumor* or tumour* or sarcom* or adenom* or polyp*)):ti (Word variations have been searched)
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5
#7	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees
#8	Metastas?:s,ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#9	MeSH descriptor: [Lung] explode all trees
#10	(lung? or pulmon?):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#11	#7 or #8
#12	#9 or #10
#13	#11 and #12
#14	(Metasta* near/3 lung*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#15	(Metasta* near/3 pulm*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#16	MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees and with qualifier(s): [Secondary - SC]
#17	(lung near/3 neoplasm* near/3 second*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#18	#13 or #14 or #15 or #16 or #17
#19	#6 and #18

#20	MeSH descriptor: [Metastasectomy] explode all trees
#21	Metastasect*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#22	(lung* or pulmon* or pleur*) near/3 (resect* or surg* or excis* or remov* or metastatect*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#23	(neoplasm* near/3 metasta* near/3 therap*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#24	MeSH descriptor: [Pulmonary Surgical Procedures] explode all trees
#25	MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees and with qualifier(s): [Surgery - SU]
#26	MeSH descriptor: [Thoracotomy] explode all trees
#27	Thoracoto*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#28	MeSH descriptor: [Thoracoscopy] explode all trees
#29	thoroscop*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#30	MeSH descriptor: [Thoracic Surgery, Video-Assisted] explode all trees
#31	(VATS or VATSs or (video near/3 assisted thoracoscopic surger*) or (video near/3 assisted thoracic surgery)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#32	#20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31
#33	#19 and #32

Pubmed Ahead of Print

#1	Search “Colorectal Neoplasms”[Title/Abstract]
#2	Search “Colonic Neoplasms”[Title/Abstract] AND Surgery[Title/Abstract]
#3	Search “Rectal Neoplasms”[Title/Abstract] AND Surgery[Title/Abstract]
#4	Search “Colonic Polyps”[Title/Abstract] AND Surgery[Title/Abstract]
#5	Search (colorectal or colon or rectal or sigmoid or anal or anus or intestinal or bowel) AND (carcinoma or neoplasia or adenocarcinoma or cancer or tumor or tumour or sarcoma or adenoma or polyp)
#6	Search (((#1) OR #2) OR #3) OR #4) OR #5
#7	Search “Neoplasm Metastasis”[Title/Abstract] OR Metastas*[Title/Abstract]
#8	Search lung*[Title/Abstract] OR pulmon*[Title/Abstract]
#9	Search (#7) AND #8
#10	Search (Metasta* lung*) OR (Metasta* pulmon*)
#11	Search “Lung Neoplasms”[Title/Abstract] AND “secondary”[Title/Abstract] OR (lung AND neoplasm* AND second*)
#12	Search ((#9) OR #10) OR #11
#13	Search (#6) AND #12
#14	Search “Metastasectomy”[Title/Abstract] OR Metastasect*[Title/Abstract]
#15	Search (lung or pulmon or pleural) AND (resection or surgery or excision or remove or metastatectomy)
#16	Search (neoplasm* AND metasta* AND therap*)
#17	Search (((“Pulmonary Surgical Procedures” [Title/Abstract]) OR “Lung Neoplasms/surgery” [Title/Abstract]) OR “Thoracotomy” [Title/Abstract]) OR “Thoracoscopy” [Title/Abstract]) OR “Thoracic Surgery, Video-Assisted” [Title/Abstract]
#18	Search (VATS or VATSs or “video AND assisted thoracoscopic surger*” or “video AND assisted thoracic surgery”)
#19	Search (((#14) OR #15) OR #16) OR #17) OR #18
#20	Search (#13) AND #19

#21	Search pubstatusaheadofprint OR inprocess[sb]
#22	Search (#20) AND #21 Filters: Publication date from 2000/01/01 to 2016/04/06; English; French; Italian; Portuguese; Spanish

CRD

1	MeSH DESCRIPTOR Colorectal Neoplasms EXPLODE ALL TREES
2	MeSH DESCRIPTOR Colonic Neoplasms EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER SU
3	MeSH DESCRIPTOR Colorectal Neoplasms EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER SU
4	MeSH DESCRIPTOR Colonic Polyps EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER SU
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	((colorect* or colon* or rect* or sigmoid or anal* or anus* or intestin* or bowel*) adj1 (carcinom* or neoplas* or adenocarcinom* or cancer* or tumor* or tumour* or sarcom* or adenom* or polyp*))
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	MeSH DESCRIPTOR Neoplasm Metastasis EXPLODE ALL TREES
9	(Metastas*)
10	MeSH DESCRIPTOR Lung EXPLODE ALL TREES
11	(lung or pulmon*)
12	#8 OR #9
13	#10 OR #11
14	#12 AND #13
15	(Metasta* adj3 lung*)
16	(Metasta* adj3 pulm*)
17	MeSH DESCRIPTOR Lung Neoplasms EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER SC
18	(lung adj3 neoplasm* adj3 second*)
19	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18
20	#7 AND #19
21	MeSH DESCRIPTOR Metastasectomy EXPLODE ALL TREES

22	(Metastasect*)
23	((lung* or pulmon* or pleur*) adj3 (resect* or surg* or excis* or remov* or metastatect*))
24	(neoplasm* adj3 metasta* adj3 therap*)
25	MeSH DESCRIPTOR Pulmonary Surgical Procedures EXPLODE ALL TREES
26	MeSH DESCRIPTOR Lung Neoplasms EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER SU
27	MeSH DESCRIPTOR Thoracotomy EXPLODE ALL TREES
28	(Thoracoto*)
29	MeSH DESCRIPTOR Thoracoscopy EXPLODE ALL TREES
30	(thoracoscop*)
31	MeSH DESCRIPTOR Thoracic Surgery, Video-Assisted EXPLODE ALL TREES
32	(VATS or VATSs or (video adj3 assisted thoracoscopic surger*) or (video adj3 assisted thoracic surgery))
33	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32
34	#20 AND #33
35	(#34) FROM 2000 TO 2016

WOS

# 1	TS="Colorectal Neoplasms"
# 2	TS=(Colonic Neoplasms AND Surgery)
# 3	TS=(Rectal Neoplasms AND Surgery)
# 4	TS=(Colonic Neoplasms AND Surgery)
# 5	TI=((colorectal or colon or rectal or sigmoid or anal or anus or intestinal or bowel) NEAR/1 (carcinoma or neoplasia or adenocarcinoma or cancer or tumor or tumour or sarcoma or adenoma or polyp))
# 6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
# 7	TI=("Neoplasm Metastasis" OR Metastas*)
# 8	TI=(lung\$ or pulmon\$)

# 9	#7 AND #8
# 10	TI=(metastase\$ NEAR/3 lung\$)
# 11	TI=(metastase* NEAR/3 pulmon*)
# 12	TI=(Lung Neoplasms AND secondary)
# 13	TI=(lung NEAR/3 neoplasm\$ NEAR/3 second\$)
# 14	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
# 15	#6 AND #14
# 16	TS=Metastasectomy OR TI=Metastasect\$
# 17	TI=((lung or pulmon or pleural) NEAR/3 (resection or surgery or excision or remove or metastatectomy))
# 18	TI=((neoplasm\$ AND metastase\$) AND therap\$)
# 19	TS="Pulmonary Surgical Procedures"
# 20	TI=("Lung Neoplasms" AND Surgery)
# 21	TI=thoracoscop*
# 22	TI=Thoracoto*
# 23	TS="Thoracic Surgery Video Assisted"
# 24	TI=(VATS or VATSs)
# 25	TI=(video AND assisted thoracoscopic surgery)
# 26	TI=(video AND assisted thoracic surgery)
# 27	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26
# 28	#15 AND #27
# 29	(#15 AND #27) AND Idioma: (English OR French OR Italian OR Portuguese OR Spanish) Refinado por: [excluyendo] Tipos de documento: (LETTER OR EDITORIAL MATERIAL OR MEETING ABSTRACT OR PROCEEDINGS PAPER) Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=2000-2016

Anexo III. Sitios WEB consultados de agencias no incluidas en INAHTA

- POP Database (EUnetHTA)
- Páginas web de la Red española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud,
- AETS del Instituto de Salud del Carlos III,
- Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Departamento de Salud del Gobierno Vasco (Osteba),
- Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid,
- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia,
- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Cataluña(AQuAS),
- Agencia de Evaluación y Planificación del Servicio Canario de Salud,
- Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud,
- Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE),
- French National Authority for Health (Haute Autorité de Santé, HAS),
- German Institute for Medical Documentation and Information (DIMDI),
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG),
- Health Information and Quality Authority (HIQA),
- Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali, Regione Emilia Romagna ASSR (Agenas),
- The National Health Care Institute (ZIN),
- Norwegian Knowledge Center for the Health Services (NOKC),
- National Authority of Medicines and Health Products (INFARMED),
- Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU),
- Healthcare Improvement Scotland (HIS),
- Evaluation, Trials and Studies Coordinating Centre (NETSCC- NIHR)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE),
- Hungarian Office for Health Technology Assessment (HunHTA).

Anexo IV. Ficha para lectura crítica de series de casos (Osteba)

REFERENCIA
Cita bibliográfica:
Cita abreviada:
ESTUDIO
Diseño:
Objetivos:
Período de realización:
Procedencia de la población:
Entidades participantes:
REVISOR/ES
Nombre/s:
Fecha:
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN
¿Se define adecuadamente la población objeto de estudio?
<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Parcialmente <input type="checkbox"/> No sé / no aplicable
¿Se indica la enfermedad / intervención objeto de estudio?
<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Parcialmente <input type="checkbox"/> No sé / no aplicable
¿Se indican los efectos que se quieren estudiar?
<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Parcialmente <input type="checkbox"/> No sé / no aplicable
★ El estudio de basa en una pregunta de investigación claramente definida.
<input type="checkbox"/> Bien <input type="checkbox"/> Regular <input type="checkbox"/> Mal <input type="checkbox"/> No sé / no aplicable
METODOLOGÍA
PARTICIPANTES
¿Se describe el método de selección de los participantes?
<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Parcialmente <input type="checkbox"/> No sé / no aplicable
¿Se especifican los criterios de inclusión?
<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Parcialmente <input type="checkbox"/> No sé / no aplicable

¿Se especifican los criterios de exclusión?

Sí No Parcialmente No sé / no aplicable

¿El procedimiento de selección fue idéntico en todos los grupos?

Sí No Parcialmente No sé / no aplicable

¿Se incluyeron en el estudio todos los casos seleccionados?

Sí No Parcialmente No sé / no aplicable

¿Se indican las causas por las que no se incluyeron a estos pacientes?

Sí No Parcialmente No sé / no aplicable

¿Se indican las características de los pacientes no incluidos?

Sí No Parcialmente No sé / no aplicable

¿Se indica el número de participantes/grupo?

Sí No Parcialmente No sé / no aplicable

¿Se hizo una estimación previa del tamaño de la muestra?

Sí No Parcialmente No sé / no aplicable

¿Están bien descritas las características de los participantes?

Sí No Parcialmente No sé / no aplicable

¿Se demuestra que los casos seleccionados son representativos de la población de interés?

Sí No Parcialmente No sé / no aplicable

En resumen: ¿los participantes seleccionados son adecuados?

Sí No Parcialmente No sé / no aplicable

INTERVENCIÓN

¿Está bien descrita la intervención a estudio?

Sí No Parcialmente No sé / no aplicable

¿A todos los participantes se les midieron las mismas variables?

Sí No Parcialmente No sé / no aplicable

¿Con todos los participantes se utilizaron las mismas escalas de medida?

Sí No Parcialmente No sé / no aplicable

En resumen, ¿la intervención se aplica de forma rigurosa?

Sí No Parcialmente No sé / no aplicable

SEGUIMIENTO

¿Se indica el período de seguimiento?

Sí No Parcialmente No sé / no aplicable

¿Se produjeron pérdidas? (anotar el número)

Sí No Parcialmente No sé / no aplicable

¿Se indican las características de las pérdidas?

Sí No Parcialmente No sé / no aplicable

¿Las pérdidas fueron similares en todos los grupos?

Sí No Parcialmente No sé / no aplicable

¿Se describe el sistema utilizado para recoger la información?

Sí No Parcialmente No sé / no aplicable

¿Hubo enmascaramiento en la recogida de datos?

Sí No Parcialmente No sé / no aplicable

En resumen, ¿el seguimiento es adecuado?

Sí No Parcialmente No sé / no aplicable

★ La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio.

Bien Regular Mal No sé / no aplicable

RESULTADOS

¿Hay una descripción detallada de los resultados?

Sí No Parcialmente No sé / no aplicable

¿Se pueden verificar los resultados a partir de los datos individuales?

Sí No Parcialmente No sé / no aplicable

★ Los resultados del estudio están claramente descritos.

Bien Regular Mal No sé / no aplicable

CONCLUSIONES

¿Las conclusiones dan respuesta a los objetivos del estudio?

Sí No Parcialmente No sé / no aplicable

★ Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio.

Bien Regular Mal No sé / no aplicable

CONFLICTOS DE INTERÉS

¿Se menciona la fuente de financiación?

Sí No Parcialmente No sé / no aplicable

¿Los autores declaran la existencia o ausencia de algún conflicto de interés?

Sí No Parcialmente No sé / no aplicable

★ Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio?

Bien Regular Mal No sé / no aplicable

VALIDEZ EXTERNA

★ Los resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa.

Bien Regular Mal No sé / no aplicable

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Resumen de lo contestado hasta ahora:

Pregunta de investigación

El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida.

Bien Regular Mal Ns / no aplicable

Método

La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio.

Bien Regular Mal Ns / no aplicable

Resultados

Los resultados del estudio están claramente descritos.

Bien Regular Mal Ns / no aplicable

Conclusiones

Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio.

Bien Regular Mal Ns / no aplicable

Conflictos de interés

Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio?

Bien Regular Mal Ns / no aplicable

Validez externa
 Los resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa. Bien Regular Mal Ns / no aplicable

Teniendo en cuenta las 6 respuestas anteriores, valorar la calidad de la evidencia aportada por el estudio analizado. A modo de orientación, considerar las siguientes sugerencias:

	Método Bien	Método Regular	Método Mal
Resto criterios Bien	Calidad alta	Calidad media	Calidad baja
Resto criterios Regular	Calidad media	Calidad media	Calidad baja
Resto criterios Mal	Calidad baja	Calidad baja	Calidad baja

No clasificable: El estudio no aporta suficiente información para responder a las preguntas.

★ **La calidad de la evidencia es:**
 Alta Media Baja No clasificable

Comentarios sobre la lectura crítica:

Anexo V. Niveles de evidencia científica del SIGN

Niveles de evidencia científica	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

Anexo VI. Lagunas de conocimiento y líneas de investigación

A continuación, se muestran las tablas elaboradas para identificar las lagunas de conocimiento detectadas en la elaboración de este informe. Se incluyen tanto las localizadas en los límites marginales de los objetivos del informe (no abordadas en este informe), como las áreas de incertidumbre que han sido propuestas para evaluarse en este documento y las referencias bibliográficas localizadas no han permitido (líneas de investigación futura propuestas).

Indicación evaluada, lagunas de conocimiento detectadas en la elaboración de este informe y otras indicaciones susceptibles de ser evaluadas y no incluidas en investigaciones futuras

1. Indicación de la tecnología evaluada en este informe.

Población	Pacientes adultos con diagnóstico de cáncer colorrectal y metástasis pulmonar. Se incluyeron pacientes sometidos a resección pulmonar única y de repetición. Así mismo, se incluyeron pacientes que presentarían, además de la metástasis pulmonar, metástasis hepáticas tanto concomitantes (simultáneas o sincrónicas) como no concomitantes (metacrónicas)
Intervención	Tratamiento habitual más metastasectomía
Comparador	Tratamiento habitual sin metastasectomía
Resultados	Supervivencia (global, media), factores pronósticos, complicaciones postquirúrgicas

2. Lagunas detectadas

- Los estudios localizados no presentaron un diseño adecuado para obtener datos robustos sobre eficacia y efectividad comparada
- Los estudios localizados presentaron heterogeneidad relacionada con la variabilidad de la práctica médica, la obtención de datos y las características basales de los pacientes como el tratamiento quimioterápico
- No se han localizado estudios sobre eficacia o efectividad comparada

3. Indicaciones de la tecnología NO evaluadas en este informe

Población: Los estudios incluidos no abordaron la evaluación de pacientes con cáncer colorrectal no controlado (en tratamiento del cáncer primario), prevención, detección o estudios que evaluaran potenciales biomarcadores

Indicación evaluada, lagunas de conocimiento detectadas en la elaboración de este informe y otras indicaciones susceptibles de ser evaluadas y no incluidas en investigaciones futuras

Intervención: no se evaluaron tratamientos realizados mediante radiofrecuencia y/o técnicas esterotáxicas.

Comparadores: no se localizaron estudios que compararan diferentes técnicas o abordajes

Resultados: no se obtuvieron resultados sobre mortalidad operatoria, mortalidad intraoperatoria, morbilidad postquirúrgica o calidad de vida de los pacientes intervenidos

Adaptado de Puñal-Riobóo et al. 2016²¹

Las líneas de investigación futura, propuestas por los autores del informe se muestran a continuación:

Líneas de investigación futura

Seguridad: Estudios que evalúen la mortalidad operatoria, mortalidad intraoperatoria, morbilidad postquirúrgica, calidad de vida de los pacientes intervenidos

Eficacia y efectividad: Estudios que evalúen la realización de metastasectomía mediante radiofrecuencia y/o técnicas esterotáxicas

Estudios que evalúen biomarcadores asociados al cáncer colorrectal

Estudios que comparen resultados de diferentes técnicas quirúrgicas

Estudios que evalúen la consideración de factores pronóstico para la selección de pacientes

Diseño de estudios: serían necesarios diferentes tipos de estudios que dieran respuesta a las áreas identificadas anteriormente. Entre ellos se propone la realización de ensayos controlados aleatorizados (ECAs), ensayos controlados no aleatorizados (ENA), ensayos clínicos pragmáticos y estudios observacionales comparativos como estudios de cohortes prospectivos que evalúen la eficacia y efectividad comparadas. Así mismo, sería conveniente identificar parámetros que permitan realizar los proyectos con mayor homogeneidad (técnica, tratamiento quimioterápico, ...) que incluyeran resultados sobre resección quirúrgica de las metástasis pulmonares de origen colorrectal

Adaptado de Puñal-Riobóo et al. 2016²¹

Anexo VII. Motivos de exclusión de los estudios no seleccionados tras ser analizados a texto completo

MOTIVO DE EXCLUSIÓN	n
Periodo de reclutamiento anterior al año 2000	22
Población inferior a 100 pacientes	13
Población diferente a la población diana	5
Intervención diferente a la de estudio	2
Variables de resultado diferentes a las de interés	8
Diseño distinto a los considerados	22
Otros motivos	
• Comunicaciones a congresos	1
• Editoriales	1

Periodo de reclutamiento anterior al año 2000

Avital I, DeMatteo R. Combined resection of liver and lung metastases for colorectal cancer. *Thorac Surg Clin.* 2006;16:145-55, vi.

Butte JM, Gönen M, Allen PJ, Peter Kingham T, Sofocleous CT, DeMatteo RP, *et al.* Recurrence After Partial Hepatectomy for Metastatic Colorectal Cancer: Potentially Curative Role of Salvage Repeat Resection. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:2761-71.

Hadden WJ, de Reuver PR, Brown K, Mittal A, Samra JS, Hugh TJ. Resection of colorectal liver metastases and extra-hepatic disease: a systematic review and proportional meta-analysis of survival outcomes. *HPB (Oxford).* 2016;18:209-220.

Higashiyama M, Kodama K, Higaki N, Takami K, Murata K, Kameyama M, *et al.* Surgery for pulmonary metastases from colorectal cancer: the importance of prethoracotomy serum carcinoembryonic antigen as an indicator of prognosis. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;51:289-96.

Hirosawa T, Itabashi M, Ohnuki T, Yamaguchi N, Sugihara K, Kameoka S, *et al.* Prognostic factors in patients undergoing complete resection of pulmonary metastases of colorectal cancer: a multi-institutional cumulative follow-up study. *Surg Today.* 2013;43:494-9.

Hirosawa T, Itabashi M, Ohnuki T, Yamaguchi N, Sugihara K, Kameoka S, *et al.* Proposal of a new prognostic staging system for pulmonary metastases from colorectal cancer. *Surg Today.* 2015;45:576-84.

Inoue M, Ohta M, Iuchi K, Matsumura A, Ideguchi K, Yasumitsu T, *et al.* Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2004;78:238-44.

Kanemitsu Y, Kato T, Hirai T, Yasui K. Preoperative probability model for predicting overall survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg.* 2004;91:112-20.

Kanzaki R, Higashiyama M, Oda K, Fujiwara A, Tokunaga T, Maeda J, *et al.* Outcome of surgical resection for recurrent pulmonary metastasis from colorectal carcinoma. *Am J Surg.* 2011;202:419-26.

Labow DM, Buell JE, Yoshida A, Rosen S, Posner MC. Isolated pulmonary recurrence after resection of colorectal hepatic metastases--is resection indicated? *Cancer J.* 2002;8:342-7.

Limmer S, Oevermann E, Killaitis C, Kujath P, Hoffmann M, Bruch HP. Sequential surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer. *Langenbecks Arch Surg.* 2010;395:1129-38.

Mise Y, Imamura H, Hashimoto T, Seyama Y, Aoki T, Hasegawa K, *et al.* Cohort study of the survival benefit of resection for recurrent hepatic and/or pulmonary metastases after primary hepatectomy for colorectal metastases. *Ann Surg.* 2010;251:902-9.

Nagakura S, Shirai Y, Suda T, Hatakeyama K. Multiple repeat resections of intra- and extrahepatic recurrences in patients undergoing initial hepatectomy for colorectal carcinoma metastases. *World J Surg.* 2002;26:141-7.

Nakamura T, Mitomi H, Kikuchi S, Ohtani Y, Sato K. Evaluation of the usefulness of tumor budding on the prediction of metastasis to the lung and liver after curative excision of colorectal cancer. *Hepatogastroenterology.* 2005;52:1432-5.

Pfannschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:324-38.

Riquet M, Foucault C, Cazes A, Mitry E, Dujon A, Le Pimpec Barthes F, *et al.* Pulmonary resection for metastases of colorectal adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2010;89:375-80.

Renaud S, Falcoz PE, Olland A, Schaeffer M, Reeb J, Santelmo N, *et al.* The intrathoracic lymph node ratio seems to be a better prognostic factor than the level of lymph node involvement in lung metastasectomy of colorectal carcinoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015;20:215-21.

Tampellini M, Ottone A, Bellini E, Alabiso I, Baratelli C, Bitossi R, *et al.* The role of lung metastasis resection in improving outcome of colorectal cancer patients: results from a large retrospective study. *Oncologist.* 2012;17:1430-8.

Van der Geest LG, Lam-Boer J, Koopman M, Verhoef C, Elferink MA, de Wilt JH. Nationwide trends in incidence, treatment and survival of colorectal cancer patients with synchronous metastases. *Clin Exp Metastasis.* 2015;32:457-65.

Watanabe K, Nagai K, Kobayashi A, Sugito M, Saito N. Factors influencing survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg.* 2009;96:1058-65.

Yan TD, Chiang G, Zhao J, Chan D, Morris DL. Lung metastases after liver resection or cryotherapy for hepatic metastasis from colorectal cancer—there is a difference! *HPB (Oxford).* 2006;8:124-31.

Zink S, Kayser G, Gabius HJ, Kayser K. Survival, disease-free interval, and associated tumor features in patients with colon/rectal carcinomas and their resected intra-pulmonary metastases. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;19:908-13.

Población inferior a 100 pacientes

Arredondo J, Baixauli J, Rodríguez J, Beorlegui C, Arbea L, Zozaya G, *et al.* Patterns and management of distant failure in locally advanced rectal cancer: a cohort study. *Clin Transl Oncol.* 2016;18:909-14.

Cerfolio RJ, Bryant AS, McCarty TP, Minnich DJ. A prospective study to determine the incidence of non-imaged malignant pulmonary nodules in patients who undergo metastasectomy by thoracotomy with lung palpation. *Ann Thorac Surg.* 2011;91:1696-701.

Dahabre J, Vasilaki M, Stathopoulos GP, Kondaxis A, Iliadis K, Papadopoulos G, *et al.* Surgical management in lung metastases from colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2007;27:4387-90.

Gonzalez M, Poncet A, Combescure C, Robert J, Ris HB, Gervaz P. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:572-9

Kim CH, Huh JW, Kim HJ, Lim SW, Song SY, Kim HR, *et al.* Factors influencing oncological outcomes in patients who develop pulmonary metastases after curative resection of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2012;55:459-64

Lin JK, Lee LK, Chen WS, Lin TC, Jiang JK, Yang SH, *et al.* Concurrent chemoradiotherapy followed by metastasectomy converts to survival benefit in stage IV rectum cancer. *J Gastrointest Surg.* 2012;16:1888-96

Mongil Poce R, Pagés Navarrete C, Ruiz Navarrete JA, Roca Fernández J, Arrabal Sánchez R, Benítez Doménech A, *et al.* Análisis de supervivencia de la cirugía de resección de metástasis pulmonares de cáncer colorrectal. *Arch Bronconeumol.* 2009;45:235-9.

Nordholm-Carstensen A, Krarup PM, Jorgensen LN, Wille-Jørgensen PA, Harling H; Danish Colorectal Cancer Group. Occurrence and survival of synchronous pulmonary metastases in colorectal cancer: a nationwide cohort study. *Eur J Cancer.* 2014;50:447-56.

Seebacher G, Decker S, Fischer JR, Held M, Schäfers HJ, Graeter TP. Unexpected lymph node disease in resections for pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg.* 2015;99:231-6.

Thibault I, Poon I, Yeung L, Erler D, Kim A, Keller B, *et al.* Predictive factors for local control in primary and metastatic lung tumours after four to five fraction stereotactic ablative body radiotherapy: a single institution's comprehensive experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2014;26:713-9

Turner NH, Wong HL, Field K, Wong R, Shapiro J, Yip D, *et al.* Novel quality indicators for metastatic colorectal cancer management identify significant variations in these measures across treatment centers in Australia. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2015;11:262-71.

Watanabe K, Saito N, Sugito M, Ito M, Kobayashi A, Nishizawa Y. Incidence and predictive factors for pulmonary metastases after curative resection of colon cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:1374-80.

Watanabe K, Saito N, Sugito M, Ito M, Kobayashi A, Nishizawa Y. Predictive factors for pulmonary metastases after curative resection of rectal cancer without preoperative chemoradiotherapy. *Dis Colon Rectum.* 2011;54:989-98.

Población diferente a la población diana

Andres A, Mentha G, Adam R, Gerstel E, Skipenko OG, Barroso E, *et al.* Surgical management of patients with colorectal cancer and simultaneous liver and lung metastases. *Br J Surg.* 2015;102:691-9.

Call S, Rami-Porta R, Embun R, Casas L, Rivas JJ, Molins L, *et al.* Impact of inappropriate lymphadenectomy on lung metastasectomy for patients with metastatic colorectal cancer. *Surg Today.* 2016;46:471-8.

Chua TC, Saxena A, Liauw W, Chu F, Morris DL. Hepatectomy and resection of concomitant extrahepatic disease for colorectal liver metastases--a systematic review. *Eur J Cancer.* 2012;48:1757-65.

Hornbech K, Ravn J, Steinbrüchel DA. Outcome after pulmonary metastasectomy: analysis of 5 years consecutive surgical resections 2002-2006. *J Thorac Oncol.* 2011;6:1733-40.

Tanvetyanon T, Finley DJ, Fabian T, Riquet M, Voltolini L, Kocaturk C, *et al.* Prognostic nomogram to predict survival after surgery for synchronous multiple lung cancers in multiple lobes. *J Thorac Oncol.* 2015;10:338-45.

Intervención diferente a la de estudio

Filippi AR, Guerrero F, Badellino S, Ceccarelli M, Castiglione A, Guarneri A, *et al.* Exploratory Analysis on Overall Survival after Either Surgery or Stereotactic Radiotherapy for Lung Oligometastases from Colorectal Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2016;28:505-12.

Subbiah IM, Blackmon SH, Correa AM, Kee B, Vaporciyan AA, Swisher SG, *et al.* Preoperative chemotherapy prior to pulmonary metastasectomy in surgically resected primary colorectal carcinoma. *Oncotarget.* 2014;5:6584-93.

Variables de resultado diferentes a las de interés

Embun R, Fiorentino F, Treasure T, Rivas JJ, Molins L. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: a prospective study of demography and clinical characteristics of 543 patients in the Spanish colorectal metastasectomy registry (GECMP-CCR). *BMJ Open.* 2013;3(5).

Migliore M, Milošević M, Lees B, Treasure T, Di Maria G. Finding the evidence for pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: the PulMicc trial. *Future Oncol.* 2015;11(2 Suppl):15-8.

Mise Y, Mehran RJ, Aloia TA, Vauthey JN. Simultaneous lung resection via a transdiaphragmatic approach in patients undergoing liver resection for synchronous liver and lung metastases. *Surgery*. 2014;156:1197-203.

Norén A, Eriksson HG, Olsson LI. Selection for surgery and survival of synchronous colorectal liver metastases; a nationwide study. *Eur J Cancer*. 2016;53:105-14.

Redondo Capafons S, Planas Giner A, Garriga Biosca R, Pla Poblador R. Neoadjuvant chemotherapy used for colorectal liver and lung metastasis resections. *Fam Hosp*. 2011;35:255.e1-5.

Treasure T, Fallowfield L, Lees B. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: the PulMiCC trial. *J Thorac Oncol*. 2010;5(6 Suppl 2):S203-6.

Treasure T, Fallowfield L, Lees B, Farewell V. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: the PulMiCC trial. *Thorax*. 2012;67:185-7.

Treasure T, Macbeth F. The GILDA trial finds no survival benefit from intensified screening after primary resection of colorectal cancer: the PulMiCC trial tests the survival benefit of pulmonary metastasectomy for detected asymptomatic lung metastases. *Ann Oncol*. 2016;27:745.

Diseño distinto a los considerados

Contreras CM, Abdalla EK. Metastasectomy of combined liver and lung colorectal cancer metastases. *Curr Colorectal Cancer Rep*. 2010;6:83-8.

Dickinson KJ, Blackmon SH. Results of Pulmonary Resection: Colorectal Carcinoma. *Thorac Surg Clin*. 2016;26:41-7.

Gonzalez M, Gervaz P. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Future Oncol*. 2015;11(2 Suppl):31-3.

Gonzalez M, Ris HB, Krueger T, Gervaz P. Colorectal cancer and thoracic surgeons: close encounters of the third kind. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012;12:495-503.

Johnston FM, Kneuert PJ, Pawlik TM. Resection of non-hepatic colorectal cancer metastasis. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3:59-68.

Khrizman P, Mulcahy MF. Curative approach for stage IV colorectal cancer with multiorgan involvement: What makes sense and what doesn't? *Curr Colorectal Cancer Rep*. 2010;6:97-107.

Kim HK, Cho JH, Lee HY, Lee J, Kim J. Pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: how many nodules, how many times? *World J Gastroenterol.* 2014;20:6133-45.

de Latour B, Guihaire J, ng Van S, Meunier C, Lena H, Chajon E, *et al.* Surgical removal of colorectal cancer pulmonary metastases: what is the strategy in 2014? *Oncologie.* 2014;16:549-55.

Limmer S, Unger L. Optimal management of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011;11:1567-75.

Lumachi F, Chiara GB, Tozzoli R, Del Conte A, Basso SM. Factors Affecting Survival in Patients with Lung Metastases from Colorectal Cancer. A Short Meta-analysis. *Anticancer Res.* 2016;36:13-9.

Lund ME, Leh S, Sterman DH. Management of endobronchial metastasis of colorectal carcinoma. *Tech Gastrointest Endosc.* 2009; 11:146-53.

Moorcraft SY, Ladas G, Bowcock A, Chau I. Management of resectable colorectal lung metastases. *Clin Exp Metastasis.* 2016;33:285-96.

Pfannschmidt J, Egerer G, Bischof M, Thomas M, Dienemann H. Surgical intervention for pulmonary metastases. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109:645-51.

Primrose J, Treasure T, Fiorentino F. Lung metastasectomy in colorectal cancer: is this surgery effective in prolonging life? *Respirology.* 2010;15:742-6.

Surmont VFM, Van Meerbeeck JP. Follow-up of radically treated lung cancer: review of the literature and recommendations. *Imaging Decis.* 2002;6:32-7.

Stein A, Bokemeyer C. Prolonging survival through a personalized approach in metastatic colorectal cancer. *J Oncopathol.* 2013;1:31-41.

Treasure T. Pulmonary Metastasectomy for Colorectal Cancer: Recent Reports Prompt a Review of the Available Evidence. *Curr Colorectal Cancer Rep.* 2014;10:296-302.

Treasure T, Milošević M, Fiorentino F, Pfannschmidt J. History and present status of pulmonary metastasectomy in colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2014;20:14517-26.

Treasure T, Macbeth F. Is Surgery Warranted for Oligometastatic Disease? *Thorac Surg Clin.* 2016;26:79-90.

Treasure T, Fallowfield L, Farewell V, Ferry D, Lees B, Leonard P, *et al.* Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: time for a trial. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35:686-9.

Vatandoust S, Price TJ, Karapetis CS. Colorectal cancer: Metastases to a single organ. *World J Gastroenterol.* 2015;21:11767-76.

Zisis C, Tsakiridis K, Kougioumtzi I, Zarogoulidis P, Darwiche K, Machairiotis N, *et al.* The management of the advanced colorectal cancer: management of the pulmonary metastases. *J Thorac Dis.* 2013;5 Suppl 4:S383-8.

Comunicaciones a congresos

Treasure T, Lees B, Russell C. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: Recruitment in the PulMiCC trial. *Eur J Surg Oncol.* 2012;38:1130.

Editoriales

Treasure T, Mineo T, Ambrogi V, Fiorentino F. Survival is higher after repeat lung metastasectomy than after a first metastasectomy: Too good to be true? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149:1249-52.

Anexo VIII. Tablas de evidencia de estudios primarios

Series de casos

Referencia	Estudio	Población	Intervención / seguimiento	Resultados	Conclusiones	Calidad de la evidencia
Cita abreviada: Hwang et al. 2010	<p>Diseño: Serie de casos retrospectiva</p> <p>Objetivos: Determinar la correlación entre la recurrencia temprana intrapulmonar y la supervivencia global y evaluar los factores clínico-patológicos que predicen la recurrencia intrapulmonar precoz tras metastatsectomía pulmonar relacionada con el cáncer colorrectal</p> <p>Periodo de realización: 08/2000 - 12/2007</p>	<p>Número de participantes / grupo: 125</p> <p>Características participantes: La mediana de edad media era de 60 años (rango = 32-80 años), y 50 pacientes (40 %) eran mujeres. En estadio I o II había 28 tumores, 56 tumores en estadio III, y 38 tumores en estadio IV. Todos los pacientes tenían un adenocarcinoma pulmonar metastásico.</p>	<p>Intervención: Resección quirúrgica completa (R0) de las metástasis pulmonares</p> <p>Periodo de seguimiento: La mediana de seguimiento fue de 46 meses</p> <p>Número de pérdidas: No</p>	<p>Resultados: Trece pacientes (10,4 %) presentaron recurrencia intrapulmonar precoz. La recurrencia intrapulmonar precoz (HR = 2,716; IC del 95 % = 1,027-7,182; $p = 0,044$), la metastatsectomía extrapulmonar, los ganglios linfáticos hiliares o del mediastino infiltrados en el tumor, y los niveles altos pretoracotomía de antígeno carcinoembrionario fueron factores pronósticos de supervivencia en el análisis</p>	<p>Conclusiones: La metastatsectomía extrapulmonar, ganglios linfáticos hiliares o mediastínicos infiltrado en el tumor, recurrencia temprana intrapulmonar, y los niveles de CEA pretoracotomía fueron factores pronósticos de supervivencia después de metastatsectomía pulmonar. La recurrencia intrapulmonar precoz tras metastatsectomía pulmonar relacionada con el cáncer colorrectal es un mal</p>	<p>Calidad de la evidencia: Media</p>

Referencia	Estudio	Población	Intervención / seguimiento	Resultados	Conclusiones	Calidad de la evidencia
<p>Cita abreviada: Hwang et al. 2010</p>				<p>Resultados: multivariante. La metastasectomía extrapulmonar (OR = 4,840; IC del 95 % = 1,314-17,821; $p = 0,018$) y las metástasis pulmonares bilaterales (OR = 6,228; IC del 95 % = 1,689-22,960; $p = 0,006$) fueron factores pronósticos de riesgo de recurrencia intrapulmonar precoz.</p>	<p>Conclusiones: factor pronóstico de supervivencia global. La metastasectomía extrapulmonar y las metástasis pulmonares bilaterales son factores de riesgo de recidiva temprana intrapulmonar. Se debe considerar cuidadosamente la metastasectomía pulmonar en pacientes con estos factores de riesgo.</p>	

Referencia	Estudio	Población	Intervención / seguimiento	Resultados	Conclusiones	Calidad de la evidencia
Blackmon et al. 2012	<p>Diseño: Serie de casos retrospectiva</p> <p>Objetivos: Identificar los predictores prequirúrgicos de supervivencia y de recurrencia pulmonar en pacientes sometidos a metastatsectomía pulmonar</p> <p>Periodo de realización: 01/2000 - 12/2010</p>	<p>Número de participantes / grupo: 229 para el análisis de supervivencia y 196 para el análisis de la recurrencia</p> <p>Características participantes: La edad media era de 60 años, y 100 pacientes (43,7 %) eran mujeres. 8 pacientes (7,9 %) estaban en el estadio I, 49 (21,4 %) en el estadio II, 86 (37,6 %) en el estadio III, 64 (27,9 %) en el estadio IV y 12 (5,2 %) datos faltantes. En el momento de realizar la metastatsectomía pulmonar había 115 (50,2 %) metastasis hepáticas concomitantes.</p>	<p>Intervención: Resección quirúrgica de las metastasis pulmonares</p> <p>Periodo de seguimiento: La mediana de seguimiento fue de 37,2 meses</p> <p>Número de pérdidas: No</p>	<p>Resultados: El porcentaje de supervivencia a los 5 años fue del 55,4 % después de la primera metastatsectomía pulmonar. La edad mayor de 60 años (HR = 1,03; IC del 95 % = 1,005-1,052; $p = 0,016$), sexo masculino (HR = 1,84; IC del 95 % = 1,089-3,094; $p = 0,023$) y más de tres metastasis pulmonares (HR = 1,15; IC del 95 % = 1,024-1,282; $p = 0,018$) predijeron la supervivencia a 5 años en un análisis multivariante. Igualmente, más de tres metastasis pulmonares presentes en la primera metastatsectomía (HR = 1,19; IC del 95 % = 1,071-1,321; $p = 0,001$) y el intervalo libre de enfermedad prequirúrgica de menos de 3 años (HR = 0,99; IC del 95 % = 0,973-0,997; $p = 0,013$) predijeron la recurrencia pulmonar</p>	<p>Conclusiones: La edad avanzada (> 60 años), el sexo masculino, y un número mayor metastasis pulmonares (> 3) predicen una peor supervivencia después de la resección de una metastatsectomía pulmonar de cáncer colorrectal. El número de metastasis pulmonares presentes en la primera metastatsectomía y el intervalo libre de enfermedad prequirúrgica predicen la recurrencia pulmonar</p>	<p>Calidad de la evidencia: Media</p>

Referencia	Estudio	Población	Intervención / seguimiento	Resultados	Conclusiones	Calidad de la evidencia
Cita abreviada: Rodríguez-Fuster et al. 2014	<p>Diseño: Serie de casos prospectiva</p> <p>Objetivos: Evaluar la morbilidad y mortalidad postquirúrgica tras una primera intervención de las metástasis pulmonares del carcinoma colorrectal e identificar los factores de riesgo para las complicaciones postquirúrgicas y muerte</p> <p>Periodo de realización: 03/2008 - 02/2010</p>	<p>Número de participantes / grupo: 532 (Grupo A-con comorbilidad postquirúrgica = 83; Grupo B-sin comorbilidad postquirúrgica = 449)</p> <p>Características participantes: El 64,5 % (343) de los participantes eran hombres. La edad media del grupo A fue de 68 ± 10 años a los 67 ± 10 del grupo B. Por histología del tumor primario, 524 (98,5 %) eran adenocarcinomas, 1 (0,2 %) carcinoma adenoescamoso, 2 (0,4 %) carcinoma no diferenciado) y 5 (0,9 %) se encontraban sin datos. Según la clasificación TNM, 43 (8,08) pacientes se encontraban en el estadio I, 140 (26,31) en el estadio II, 200 (37,59 %) en estadio III, 140 (26,31 %) en estadio IV y de 9 (1,69 %) no se disponía de datos.</p>	<p>Intervención: Resección quirúrgica de las metástasis pulmonares</p> <p>Periodo de seguimiento: No se especifica</p> <p>Número de pérdidas: 12 pacientes</p>	<p>Resultados: Se realizaron un total de 1050 resecciones pulmonares (90 % segmentectomías o en cuña, n = 946 y el 10 % lobectomías o resección mayor, n = 104). El grupo A-con complicaciones postquirúrgicas incluyó a 83 (15,6 %) pacientes que desarrollaron un total de 100 complicaciones: 18 fugas aéreas prolongadas (3,4 %), 13 atelectasias (2,4 %), 13 neumonías (2,4 %), 12 ileo paralítico (2,3 %), 9 arritmias (1,7 %), 4 síndromes de dificultad respiratoria aguda (0,8 %) y 31 otras complicaciones (5,8 %). Se debió reintervenir en 5 (0,9 %) pacientes debido a fugas aéreas prolongadas en 4 y por isquemia pulmonar en 1. La tasa de mortalidad fue del 0,4 % (n = 2). Las causas de muerte fueron la sepsis en 1 paciente y fibrilación ventricular en 1. En el análisis multivariante, la resección pulmonar mayor [Odds Ratio (OR) de 1,9; IC del 95 % = 1,04-3,3; p = 0,03], comorbilidad respiratoria (OR = 2,3; IC 95 % = 1,1-4,6; p = 0,01) y comorbilidad cardiovascular (OR = 2; IC del 95 % = 1,1-3,8; p = 0,02) fueron factores de riesgo de morbilidad postquirúrgica. La VATS vs. toracotomía mostró un efecto protector (OR = 0,3; IC 95 % = 0,1-0,8; p = 0,01)</p>	<p>Conclusiones: La resección de metástasis pulmonares es una técnica asociada con una baja morbilidad y la morbilidad, puede ser considerada como un procedimiento seguro. La disminución de la morbilidad y la morbilidad en estos pacientes podrían ser explicadas principalmente por un mayor porcentaje de resecciones menores comparado con otras enfermedades. La comorbilidad cardiovascular y las resecciones pulmonares mayores han demostrado ser factores de riesgo relacionados con la aparición de complicaciones, mientras que la VATS mostró un efecto protector</p>	<p>Calidad de la evidencia: Media</p>

Referencia	Estudio	Población	Intervención / seguimiento	Resultados	Conclusiones	Calidad de la evidencia
Cita abreviada: Hunt et al. 2015	<p>Diseño: Serie de casos retrospectiva</p> <p>Objetivos: Determinar si la resección quirúrgica de las metástasis pulmonares influye en la supervivencia</p> <p>Periodo de realización: 03/2008 - 02/2014</p>	<p>Número de participantes / grupo: 190</p> <p>Características participantes: La edad media fue de 65 años (rango: 36-87) Ligero predominio del sexo masculino (110/190). La mayoría de los pacientes tenían una sola metástasis (N = 158 [83 %]), y 32 pacientes (17 %) tenían múltiples lesiones (2 [n = 15], 3 [n = 10] y 4 [n = 7])</p>	<p>Intervención: Resección quirúrgica de las metástasis pulmonares</p> <p>Periodo de seguimiento: Hasta 5 años cuando se mide el último dato de supervivencia</p> <p>Número de pérdidas: No</p>	<p>Resultados: Se realizó toracotomía en 92 casos y VATS en 98. En 128 casos se realizó resección en cuña (67 %), y lobectomía en 62 (33 %). El tamaño de las lesiones reseccionadas osciló entre 8 a 110 mm con una mediana de 24 mm. Un total de 24 (13 %) pacientes fueron sometidos a más de un procedimiento (2 [n = 19], 3 [n = 3], 4 [n = 2]); a 15 pacientes (8 %) le habían practicado una metastasectomía hepática previa. El ILE varió de 0 a 126 meses con una media de 23.5. No hubo mortalidad intraoperatoria. La supervivencia a 1, 3 y 5 años fue del 92, 87 y 82 %, respectivamente</p>	<p>Conclusiones: La resección de metástasis pulmonares en cáncer colorrectal se puede realizar con una baja mortalidad operatoria y parece estar relacionado con una buena supervivencia a largo plazo. Sin embargo, no está clara la relación del procedimiento quirúrgico con los resultados. Puede además que exista sesgo de selección ya que los cirujanos seleccionen a pacientes con una enfermedad menos agresiva que en principio tuvieran mejor resultado</p>	<p>Calidad de la evidencia: Media</p>

Referencia	Estudio	Población	Intervención / seguimiento	Resultados	Conclusiones	Calidad de la evidencia
Cita abreviada: Hachimaru <i>et al.</i> 2016	Diseño: Serie de casos retrospectiva Objetivos: Investigar los factores pronósticos de la repetición de la metastasectomía pulmonar en pacientes con cáncer colorrectal Periodo de realización: 01/2004 - 12/2013	Número de participantes / grupo: 138 (objeto de nuestro estudio) con resección pulmonar por primera vez debido a las metástasis de cáncer colorrectal y 33 (objeto principal del estudio) con repetición de la metastasectomía pulmonar por recurrencia del tumor pulmonar después del cáncer colorrectal Características participantes: No se ofrecen las características de los pacientes objeto de nuestro estudio. De los 33 pacientes con repetición de la metastasectomía pulmonar, 14 eran mujeres y 19 hombres con edades comprendidas entre los 28 y 82 años con una mediana de 65 años. El número de metástasis osciló de 1 a 6, con una mediana de 2	Intervención: Resección quirúrgica de las metástasis pulmonares Periodo de seguimiento: De 18 a 139 meses según la fecha de inclusión Número de pérdidas: No	Resultados: La tasa de supervivencia a 5 años después de la resección pulmonar inicial de los 105 pacientes que no se sometieron a resección pulmonar de repetición (61 %) no fue significativamente diferente de los 33 pacientes que fueron sometidos a resección pulmonar de repetición (64 %, $p = 0,779$). El análisis univariante identificó sólo un factor pronóstico significativo: nivel sérico del CEA ($p = 0,002$). Las tasas de supervivencia a los 5 años de los pacientes con metastasectomía de repetición con altos niveles preoperatorios de CEA y los niveles normales de CEA fueron significativamente diferentes con un 47 y 90 %, respectivamente. Ningún paciente falleció como resultado directo de la repetición de la intervención	Conclusiones: Los niveles séricos de CEA pretorasectomía influyen en la supervivencia tras la repetición de la resección pulmonar, estableciéndose una relación inversa. De esta forma, los niveles de CEA pretorasectomía deben tenerse en cuenta a la hora de seleccionar a los pacientes para la resección pulmonar de repetición. En un subgrupo seleccionado de pacientes que desarrollan recurrencia pulmonar tras la metastasectomía inicial de las metástasis pulmonares de cáncer colorrectal, la resección de la repetición es factible.	Calidad de la evidencia: Media

Referencia	Estudio	Población	Intervención / seguimiento	Resultados	Conclusiones	Calidad de la evidencia
Cita abreviada: Maeda <i>et al.</i> 2016	<p>Diseño: Serie de casos retrospectiva</p> <p>Objetivos: Identificar los factores pronósticos de los pacientes sometidos a VATS para resección de metástasis pulmonares de cáncer colorrectal</p> <p>Periodo de realización: 01/2004 - 12/2013</p>	<p>Número de participantes / grupo: 138 si bien a 131 se les realizó VATS y fueron objeto de estudio</p> <p>Características participantes: La mediana de edad media era de 67 años (rango = 28-85 años), y 59 pacientes eran mujeres y 72 hombres. 60 pacientes tenían el tumor primario localizado en el colon y 71 en el recto.</p>	<p>Intervención: Resección quirúrgica completa de las metástasis pulmonares mediante VATS</p> <p>Periodo de seguimiento: La mediana de seguimiento fue de 30 meses (rango de 4-96 meses)</p> <p>Número de pérdidas: 7 ya que no se obtuvieron datos de los pacientes sometidos a toracotomía.</p>	<p>Resultados: La tasa de supervivencia a 5 años libre de enfermedad de los 131 pacientes que se sometieron a VATS fue del 34 %. Un análisis multivariante mostró como factores pronósticos desfavorables significativos a dos variables independientes de la supervivencia libre de enfermedad: un alto nivel de CEA antes de la metastasectomía y un mayor número de metástasis pulmonares. Estos factores se pueden utilizar para identificar subgrupos según el grado de riesgo, de forma que pueden ayudar con la selección de los pacientes que se beneficiarían de la metastasectomía pulmonar mediante VATS.</p>	<p>Conclusiones: En los pacientes que se sometieron a cirugía toracoscópica para las metástasis pulmonares de cáncer colorrectal, se identificaron dos factores pronósticos desfavorables de la supervivencia libre de enfermedad: un alto nivel de CEA antes de la metastasectomía y un mayor número de metástasis pulmonares. Estos factores se pueden utilizar para identificar subgrupos según el grado de riesgo, de forma que pueden ayudar con la selección de los pacientes que se beneficiarían de la metastasectomía pulmonar mediante VATS.</p>	<p>Calidad de la evidencia: Media</p>

Referencia	Estudio	Población	Intervención / seguimiento	Resultados	Conclusiones	Calidad de la evidencia
Cita abreviada: Embun <i>et al.</i> 2016	Diseño: Serie de casos prospectiva Objetivos: Identificar factores pronósticos de metastasectomía pulmonar en pacientes con cáncer colorrectal. Periodo de realización: 03/2008 al 02/2010). Seguimiento hasta 02/2013	Número de participantes / grupo: 522 Características participantes: Los criterios de inclusión fueron: (1) intención radical de la intervención quirúrgica (se excluyó la resección R2 y los procedimientos diagnósticos), y (2) al menos una de las lesiones extirpadas debía ser compatible con metástasis pulmonar de cáncer colorrectal.	Intervención: Resección quirúrgica resección completa de las metástasis pulmonares Periodo de seguimiento: La mediana de seguimiento fue de 26,8 meses (DS 12,8). Número de pérdidas: 543 pacientes incluidos inicialmente, 21 pacientes fueron excluidos por no cumplir criterios de inclusión. De los 522 pacientes, fueron excluidos del análisis 2 pacientes por fallecimiento postquirúrgico. Además no se obtuvieron datos de seguimiento de 64 pacientes.	Resultados: Tasas de supervivencia: mediana de 54,9 meses; tasa de supervivencia por enfermedad específica a 3 años del 69,4 % (IC del 95 % = 65-73,8 % con) y a 5 años del 46,1 % (IC del 95 % = 38,5-53,7 %). El modelo de supervivencia incluyó como factores pronósticos: el intervalo libre de enfermedad o menos (HR = 1,76; IC del 95 % = 1,21 a 2,54; p = 0,003), antígeno carcinoembrionario mayor de 5 ng/ml (HR = 1,50; IC del 95 % = 1,04 a 2,17; p = 0,028), enfermedad pulmonar bilateral (HR = 1,81; IC del 95 % = 1,20 a 2,75; p = 0,005), y la afectación de los ganglios linfáticos (HR = 2,71; IC del 95 % = 1,44 a 5,12; p = 0,002).	Conclusiones: De acuerdo con los resultados obtenidos por el Grupo español de metástasis pulmonares de cáncer colorrectal, la combinación de cuatro variables: intervalo libre de enfermedad, nivel de antígeno carcinoembrionario, lateralidad y la presencia de nódulo linfático torácico, constituye la primera elección del modelo causal de supervivencia basado en factores clínicos y patológicos más frecuentemente referenciados en la literatura	Calidad de la evidencia: Media

Anexo IX. Calidad de los estudios

Series de casos

Ficha de lectura crítica del estudio de Hwang *et al.* 2010²⁴

REFERENCIA	
Cita bibliográfica: Hwang MR, Park JW, Kim DY, Chang HJ, Kim SY, Choi HS, <i>et al.</i> Early intrapulmonary recurrence after pulmonary metastasectomy related to colorectal cancer. <i>Ann Thorac Surg.</i> 2010;90(2):398-404.	
Cita abreviada: Hwang <i>et al.</i> 2012.	
ESTUDIO	
Diseño: Serie de casos retrospectiva.	
Objetivos: Determinar la correlación entre la recurrencia precoz intrapulmonar y la supervivencia global y evaluar los factores clínico-patológicos que predicen la recurrencia precoz tras metastasectomía pulmonar relacionada con el cáncer colorrectal.	
Período de realización: 08/2001 – 12/2007.	
Procedencia de la población: Atención hospitalaria.	
Entidades participantes: Center for Colorectal Cancer and Center for Lung Cancer, Research Institute and Hospital, National Cancer Center, Goyang, Republic of Korea.	
REVISORES	
Nombres Juan Máximo Molina Linde y Ana María Carlos Gil	
Fecha 26/08/2016	
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	
¿Se define adecuadamente la población objeto de estudio?	Si
¿Se indica la enfermedad / intervención objeto de estudio?	Si
¿Se indican los efectos que se quieren estudiar?	Si
El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida.	Bien

METODOLOGÍA

PARTICIPANTES

¿Se describe el método de selección de los participantes?	Sí
¿Se especifican los criterios de inclusión?	Sí
¿Se especifican los criterios de exclusión?	No
¿El procedimiento de selección fue idéntico en todos los grupos?	No sé / no aplicable
¿Se incluyeron en el estudio todos los casos seleccionados?	No sé / no aplicable
¿Se indican las causas por las que no se incluyeron a estos pacientes?	No sé / no aplicable
¿Se indican las características de los pacientes no incluidos?	No sé / no aplicable
¿Se indica el número de participantes/grupo?	Sí (125)
¿Se hizo una estimación previa del tamaño de la muestra?	No sé / no aplicable
¿Están bien descritas las características de los participantes?	Sí
¿Se demuestra que los casos seleccionados son representativos de la población de interés?	Sí
En resumen: ¿los participantes seleccionados son adecuados?	Sí

INTERVENCIÓN

¿Está bien descrita la intervención a estudio?	Sí
¿A todos los participantes se les midieron las mismas variables?	Sí
¿Con todos los participantes se utilizaron las mismas escalas de medida?	Sí
En resumen, ¿la intervención se aplica de forma rigurosa?	Sí

SEGUIMIENTO	
¿Se indica el período de seguimiento?	Sí
¿Se produjeron pérdidas?	No
¿Se indican las características de las pérdidas?	No sé / no aplicable
¿Las pérdidas fueron similares en todos los grupos?	No sé / no aplicable
¿Se describe el sistema utilizado para recoger la información?	Sí
¿Hubo enmascaramiento en la recogida de datos?	No
En resumen, ¿el seguimiento es adecuado?	Parcialmente
La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio.	Regular
RESULTADOS	
¿Hay una descripción detallada de los resultados?	Sí
¿Se pueden verificar los resultados a partir de los datos individuales?	No
Los resultados del estudio están claramente descritos.	Bien
CONCLUSIONES	
¿Las conclusiones dan respuesta a los objetivos del estudio?	Sí
Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio.	Bien
CONFLICTOS DE INTERÉS	
¿Se menciona la fuente de financiación?	Sí
¿Los autores declaran la existencia o ausencia de algún conflicto de interés?	No
Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio?	Mal

VALIDEZ EXTERNA			
Los resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa.			Regular
CALIDAD DE LA EVIDENCIA			
Resumen de lo contestado hasta ahora:			
Pregunta de investigación El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida.	Bien		
Método La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio.	Regular		
Resultados Los resultados del estudio están claramente descritos.	Bien		
Conclusiones Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio.	Bien		
Conflictos de interés Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio?	Mal		
Validez externa Los resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa.	Regular		
Teniendo en cuenta las 6 respuestas anteriores, valorar la calidad de la evidencia aportada por el estudio analizado. A modo de orientación, considerar las siguientes sugerencias:			
	Método Bien	Método Regular	Método Mal
Resto criterios Bien	Calidad alta	Calidad media	Calidad baja
Resto criterios Regular	Calidad media	Calidad media	Calidad baja
Resto criterios Mal	Calidad baja	Calidad baja	Calidad baja
No clasificable: El estudio no aporta suficiente información para responder a las preguntas.			
La calidad de la evidencia es: Media			

Ficha de lectura crítica del estudio de Blackmon *et al.* 2012²⁵

REFERENCIA	
<p>Cita bibliográfica: Blackmon SH, Stephens EH, Correa AM, Hofstetter W, Kim MP, Mehran RJ, et al. Predictors of recurrent pulmonary metastases and survival after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer. <i>Ann Thorac Surg.</i> 2012;94(6):1802-9.</p> <p>Cita abreviada: Blackmon <i>et al.</i> 2012.</p>	
ESTUDIO	
<p>Diseño: Serie de casos retrospectiva.</p> <p>Objetivos: Identificar los predictores prequirúrgicos de supervivencia y de recurrencia pulmonar en pacientes sometidos a metastasectomía pulmonar.</p> <p>Período de realización: 01/2000 - 12/2010.</p> <p>Procedencia de la población: Atención hospitalaria.</p> <p>Entidades participantes: Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, and Department of Surgery, The Methodist Hospital, and Weill Cornell College of Medicine, Houston, Texas.</p>	
REVISORES	
<p>Nombres Juan Máximo Molina Linde y Ana María Carlos Gil</p> <p>Fecha 23/08/2016</p>	
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	
¿Se define adecuadamente la población objeto de estudio?	Sí
¿Se indica la enfermedad / intervención objeto de estudio?	Sí
¿Se indican los efectos que se quieren estudiar?	Sí
El estudio de basa en una pregunta de investigación claramente definida.	Bien
METODOLOGÍA	
PARTICIPANTES	
¿Se describe el método de selección de los participantes?	Sí
¿Se especifican los criterios de inclusión?	Sí

¿Se especifican los criterios de exclusión?	No
¿El procedimiento de selección fue idéntico en todos los grupos?	No sé / no aplicable
¿Se incluyeron en el estudio todos los casos seleccionados?	No
¿Se indican las causas por las que no se incluyeron a estos pacientes?	Sí
¿Se indican las características de los pacientes no incluidos?	No
¿Se indica el número de participantes/grupo?	Sí (229 para el análisis de supervivencia y 196 para el análisis de la recurrencia).
¿Se hizo una estimación previa del tamaño de la muestra?	No sé / no aplicable
¿Están bien descritas las características de los participantes?	Sí
¿Se demuestra que los casos seleccionados son representativos de la población de interés?	Sí
En resumen: ¿los participantes seleccionados son adecuados?	Sí
INTERVENCIÓN	
¿Está bien descrita la intervención a estudio?	Sí
¿A todos los participantes se les midieron las mismas variables?	Sí
¿Con todos los participantes se utilizaron las mismas escalas de medida?	Sí
En resumen, ¿la intervención se aplica de forma rigurosa?	Sí
SEGUIMIENTO	
¿Se indica el período de seguimiento?	Sí
¿Se produjeron pérdidas?	No

¿Se indican las características de las pérdidas?	No sé / no aplicable
¿Las pérdidas fueron similares en todos los grupos?	No sé / no aplicable
¿Se describe el sistema utilizado para recoger la información?	No
¿Hubo enmascaramiento en la recogida de datos?	No
En resumen, ¿el seguimiento es adecuado?	Parcialmente
La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio.	Regular
RESULTADOS	
¿Hay una descripción detallada de los resultados?	Sí
¿Se pueden verificar los resultados a partir de los datos individuales?	No
Los resultados del estudio están claramente descritos	Bien
CONCLUSIONES	
¿Las conclusiones dan respuesta a los objetivos del estudio?	Sí
Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio.	Bien
CONFLICTOS DE INTERÉS	
¿Se menciona la fuente de financiación?	No
¿Los autores declaran la existencia o ausencia de algún conflicto de interés?	No
Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio?	Mal
VALIDEZ EXTERNA	
Los resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa.	Regular

CALIDAD DE LA EVIDENCIA	
Resumen de lo contestado hasta ahora:	
Pregunta de investigación El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida.	Bien
Método La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio.	Regular
Resultados Los resultados del estudio están claramente descritos.	Bien
Conclusiones Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio.	Bien
Conflictos de interés Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio?	Mal
Validez externa Los resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa.	Regular

Teniendo en cuenta las 6 respuestas anteriores, valorar la calidad de la evidencia aportada por el estudio analizado. A modo de orientación, considerar las siguientes sugerencias:

	Método Bien	Método Regular	Método Mal
Resto criterios Bien	Calidad alta	Calidad media	Calidad baja
Resto criterios Regular	Calidad media	Calidad media	Calidad baja
Resto criterios Mal	Calidad baja	Calidad baja	Calidad baja

No clasificable: El estudio no aporta suficiente información para responder a las preguntas.

La calidad de la evidencia es:

Media

Ficha de lectura crítica del estudio de Rodríguez-Fuster *et al.* 2014²⁶

REFERENCIA	
<p>Cita bibliográfica: Rodríguez-Fuster A, Belda-Sanchis J, Aguiló R, Embun R, Mojal S, Call S, et al. Morbidity and mortality in a large series of surgical patients with pulmonary metastases of colorectal carcinoma: a prospective multicentre Spanish study (GECMP-CCR-SEPAR). <i>Eur J Cardiothorac Surg.</i> 2014;45(4):671-6.</p> <p>Cita abreviada: Rodríguez-Fuster <i>et al.</i> 2014.</p>	
ESTUDIO	
<p>Diseño: Serie de casos prospectiva.</p> <p>Objetivos: Evaluar la morbilidad y mortalidad postquirúrgica tras una primera intervención de las metástasis pulmonares del carcinoma colorrectal e identificar los factores de riesgo para las complicaciones postquirúrgicas y muerte.</p> <p>Período de realización: 03/2008 - 02/2010.</p> <p>Procedencia de la población: Atención hospitalaria.</p> <p>Entidades participantes: Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Hospital del Mar Medical Research Institute, Barcelona; Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza; Hospital del Mar Medical Research Institute, Barcelona; Hospital Universitario Mútua Terrassa, Barcelona; Hospital Sagrat Cor, Barcelona.</p>	
REVISORES	
<p>Nombres Juan Máximo Molina Linde y Ana María Carlos Gil</p> <p>Fecha 18/08/2016</p>	
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	
¿Se define adecuadamente la población objeto de estudio?	Sí
¿Se indica la enfermedad / intervención objeto de estudio?	Sí
¿Se indican los efectos que se quieren estudiar?	Sí
El estudio de basa en una pregunta de investigación claramente definida.	Bien

METODOLOGÍA	
PARTICIPANTES	
¿Se describe el método de selección de los participantes?	Sí
¿Se especifican los criterios de inclusión?	Sí
¿Se especifican los criterios de exclusión?	No
¿El procedimiento de selección fue idéntico en todos los grupos?	No sé / no aplicable
¿Se incluyeron en el estudio todos los casos seleccionados?	Sí
¿Se indican las causas por las que no se incluyeron a estos pacientes?	No sé / no aplicable
¿Se indican las características de los pacientes no incluidos?	No sé / no aplicable
¿Se indica el número de participantes/grupo?	Sí (532)
¿Se hizo una estimación previa del tamaño de la muestra?	No sé / no aplicable
¿Están bien descritas las características de los participantes?	Sí
¿Se demuestra que los casos seleccionados son representativos de la población de interés?	Sí
En resumen: ¿los participantes seleccionados son adecuados?	Sí
INTERVENCIÓN	
¿Está bien descrita la intervención a estudio?	Sí
¿A todos los participantes se les midieron las mismas variables?	Sí
¿Con todos los participantes se utilizaron las mismas escalas de medida?	Sí
En resumen, ¿la intervención se aplica de forma rigurosa?	Sí

SEGUIMIENTO	
¿Se indica el período de seguimiento?	No
¿Se produjeron pérdidas?	Sí
¿Se indican las características de las pérdidas?	No sé / no aplicable
¿Las pérdidas fueron similares en todos los grupos?	No sé / no aplicable
¿Se describe el sistema utilizado para recoger la información?	No
¿Hubo enmascaramiento en la recogida de datos?	No
En resumen, ¿el seguimiento es adecuado?	No
La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio.	Regular
RESULTADOS	
¿Hay una descripción detallada de los resultados?	Sí
¿Se pueden verificar los resultados a partir de los datos individuales?	No
Los resultados del estudio están claramente descritos.	Bien
CONCLUSIONES	
¿Las conclusiones dan respuesta a los objetivos del estudio?	Sí
Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio.	Bien
CONFLICTOS DE INTERÉS	
¿Se menciona la fuente de financiación?	Sí. Financiado por Ethicon Endosurgery, filial de Johnson & Johnson.
¿Los autores declaran la existencia o ausencia de algún conflicto de interés?	Sí. Los autores declaran no tener conflicto de interés.
Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio?	Bien

VALIDEZ EXTERNA	
Los resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa.	Bien
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	
Resumen de lo contestado hasta ahora:	
Pregunta de investigación El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida.	Bien
Método La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio.	Regular
Resultados Los resultados del estudio están claramente descritos.	Bien
Conclusiones Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio.	Bien
Conflictos de interés Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio?	Bien
Validez externa Los resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa.	Bien

Teniendo en cuenta las 6 respuestas anteriores, valorar la calidad de la evidencia aportada por el estudio analizado. A modo de orientación, considerar las siguientes sugerencias:

	Método Bien	Método Regular	Método Mal
Resto criterios Bien	Calidad alta	Calidad media	Calidad baja
Resto criterios Regular	Calidad media	Calidad media	Calidad baja
Resto criterios Mal	Calidad baja	Calidad baja	Calidad baja
No clasificable: El estudio no aporta suficiente información para responder a las preguntas.			
La calidad de la evidencia es: Media			

Ficha de lectura crítica del estudio de Hunt *et al.* 2015²⁷

REFERENCIA	
Cita bibliográfica: Hunt SL, McKay A, Kelly LM, Kirk AJ. A case series of pulmonary resection for metastatic colorectal cancer in a UK regional thoracic center. <i>Future Oncol.</i> 2015;11(2 Suppl):35-6.	
Cita abreviada: Hunt <i>et al.</i> 2015.	
ESTUDIO	
Diseño: Serie de casos retrospectiva.	
Objetivos: Determinar si la resección quirúrgica de las metástasis pulmonares influye en la supervivencia.	
Período de realización: 03/2008 - 02/2014.	
Procedencia de la población: Atención hospitalaria.	
Entidades participantes: Department of Thoracic Surgery, West of Scotland Regional Heart & Lung Centre, Golden Jubilee National Hospital, Clydebank, Scotland, UK.	
REVISORES	
Nombres Juan Máximo Molina Linde y Ana María Carlos Gil	
Fecha 09/08/2016	
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	
¿Se define adecuadamente la población objeto de estudio?	Sí
¿Se indica la enfermedad / intervención objeto de estudio?	Sí
¿Se indican los efectos que se quieren estudiar?	Sí
El estudio de basa en una pregunta de investigación claramente definida.	Bien
METODOLOGÍA	
PARTICIPANTES	
¿Se describe el método de selección de los participantes?	Sí
¿Se especifican los criterios de inclusión?	Sí
¿Se especifican los criterios de exclusión?	No

¿El procedimiento de selección fue idéntico en todos los grupos?	No sé / no aplicable
¿Se incluyeron en el estudio todos los casos seleccionados?	Sí
¿Se indican las causas por las que no se incluyeron a estos pacientes?	No sé / no aplicable
¿Se indican las características de los pacientes no incluidos?	No sé / no aplicable
¿Se indica el número de participantes/grupo?	Sí (190)
¿Se hizo una estimación previa del tamaño de la muestra?	No sé / no aplicable
¿Están bien descritas las características de los participantes?	Sí
¿Se demuestra que los casos seleccionados son representativos de la población de interés?	Sí
En resumen: ¿los participantes seleccionados son adecuados?	Sí
INTERVENCIÓN	
¿Está bien descrita la intervención a estudio?	Sí
¿A todos los participantes se les midieron las mismas variables?	Sí
¿Con todos los participantes se utilizaron las mismas escalas de medida?	Sí
En resumen, ¿la intervención se aplica de forma rigurosa?	Sí
SEGUIMIENTO	
¿Se indica el período de seguimiento?	Sí
¿Se produjeron pérdidas?	No
¿Se indican las características de las pérdidas?	No sé / no aplicable
¿Las pérdidas fueron similares en todos los grupos?	No sé / no aplicable
¿Se describe el sistema utilizado para recoger la información?	No

¿Hubo enmascaramiento en la recogida de datos?	No
En resumen, ¿el seguimiento es adecuado?	Parcialmente
La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio.	Regular
RESULTADOS	
¿Hay una descripción detallada de los resultados?	Sí
¿Se pueden verificar los resultados a partir de los datos individuales?	No
★ Los resultados del estudio están claramente descritos.	Bien
CONCLUSIONES	
¿Las conclusiones dan respuesta a los objetivos del estudio?	Parcialmente
Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio.	Bien
CONFLICTOS DE INTERÉS	
¿Se menciona la fuente de financiación? Los autores declaran no tener apoyo económico ni conflicto financiero.	Sí
¿Los autores declaran la existencia o ausencia de algún conflicto de interés? Los autores declaran no tener conflicto de interés.	Sí
Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio?	Bien
VALIDEZ EXTERNA	
Los resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa.	Regular
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	
Resumen de lo contestado hasta ahora:	
Pregunta de investigación El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida.	Bien

Método	La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio.	Regular
Resultados	Los resultados del estudio están claramente descritos.	Bien
Conclusiones	Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio.	Bien
Conflictos de interés	Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio?	Bien
Validez externa	Los resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa.	Regular

Teniendo en cuenta las 6 respuestas anteriores, valorar la calidad de la evidencia aportada por el estudio analizado. A modo de orientación, considerar las siguientes sugerencias:

	Método Bien	Método Regular	Método Mal
Resto criterios Bien	Calidad alta	Calidad media	Calidad baja
Resto criterios Regular	Calidad media	Calidad media	Calidad baja
Resto criterios Mal	Calidad baja	Calidad baja	Calidad baja

No clasificable: El estudio no aporta suficiente información para responder a las preguntas.

La calidad de la evidencia es:

Media

Ficha de lectura crítica del estudio de Hachimaru *et al.* 2016²⁸

REFERENCIA	
<p>Cita bibliográfica: Hachimaru A, Maeda R, Suda T, Takagi Y. Repeat pulmonary resection for recurrent lung metastases from colorectal cancer: an analysis of prognostic factors. <i>Interact Cardiovasc Thorac Surg.</i> 2016;22(6):826-30.</p> <p>Cita abreviada: Hachimaru <i>et al.</i> 2016.</p>	
ESTUDIO	
<p>Diseño: Serie de casos retrospectiva.</p> <p>Objetivos: Investigar los factores pronósticos de la metastasectomía pulmonar de repetición en pacientes con cáncer colorrectal.</p> <p>Período de realización: 01/2004 - 12/2013.</p> <p>Procedencia de la población: Atención hospitalaria.</p> <p>Entidades participantes: Division of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Fujita Health University School of Medicine: Japón.</p>	
REVISORES	
<p>Nombres Juan Máximo Molina Linde y Ana María Carlos Gil</p> <p>Fecha 22/08/2016</p>	
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	
¿Se define adecuadamente la población objeto de estudio?	Sí
¿Se indica la enfermedad / intervención objeto de estudio?	Sí
¿Se indican los efectos que se quieren estudiar?	Sí
El estudio de basa en una pregunta de investigación claramente definida.	Bien
METODOLOGÍA	
PARTICIPANTES	
¿Se describe el método de selección de los participantes?	Sí
¿Se especifican los criterios de inclusión?	Sí

¿Se especifican los criterios de exclusión?	No
¿El procedimiento de selección fue idéntico en todos los grupos?	No sé / no aplicable
¿Se incluyeron en el estudio todos los casos seleccionados?	Sí
¿Se indican las causas por las que no se incluyeron a estos pacientes?	No sé / no aplicable
¿Se indican las características de los pacientes no incluidos?	No sé / no aplicable
¿Se indica el número de participantes/grupo? (138 con resección pulmonar por primera vez debido a las metástasis de cáncer colorrectal y 33 con repetición de la metastasectomía pulmonar por recurrencia del tumor pulmonar después del cáncer colorrectal)	Sí
¿Se hizo una estimación previa del tamaño de la muestra?	No
¿Están bien descritas las características de los participantes?	Sí
¿Se demuestra que los casos seleccionados son representativos de la población de interés?	No
En resumen: ¿los participantes seleccionados son adecuados?	Sí
INTERVENCIÓN	
¿Está bien descrita la intervención a estudio?	Sí
¿A todos los participantes se les midieron las mismas variables?	Sí
¿Con todos los participantes se utilizaron las mismas escalas de medida?	Sí
En resumen, ¿la intervención se aplica de forma rigurosa?	Sí
SEGUIMIENTO	
¿Se indica el período de seguimiento?	Sí
¿Se produjeron pérdidas?	No
¿Se indican las características de las pérdidas?	No sé / no aplicable

¿Las pérdidas fueron similares en todos los grupos?	No sé / no aplicable
¿Se describe el sistema utilizado para recoger la información?	No
¿Hubo enmascaramiento en la recogida de datos?	No
En resumen, ¿el seguimiento es adecuado?	Parcialmente
La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio.	Regular
RESULTADOS	
¿Hay una descripción detallada de los resultados?	Sí
¿Se pueden verificar los resultados a partir de los datos individuales?	No
Los resultados del estudio están claramente descritos.	Bien
CONCLUSIONES	
¿Las conclusiones dan respuesta a los objetivos del estudio?	Sí
Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio.	Bien
CONFLICTOS DE INTERÉS	
¿Se menciona la fuente de financiación?	No
¿Los autores declaran la existencia o ausencia de algún conflicto de interés? Los autores declaran no tener conflicto de interés.	Sí
Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio?	Regular
VALIDEZ EXTERNA	
Los resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa.	Regular

CALIDAD DE LA EVIDENCIA	
Resumen de lo contestado hasta ahora:	
Pregunta de investigación El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida.	Bien
Método La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio.	Regular
Resultados Los resultados del estudio están claramente descritos.	Bien
Conclusiones Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio.	Bien
Conflictos de interés Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio?	Bien
Validez externa Los resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa.	Regular

Teniendo en cuenta las 6 respuestas anteriores, valorar la calidad de la evidencia aportada por el estudio analizado. A modo de orientación, considerar las siguientes sugerencias:

	Método Bien	Método Regular	Método Mal
Resto criterios Bien	Calidad alta	Calidad media	Calidad baja
Resto criterios Regular	Calidad media	Calidad media	Calidad baja
Resto criterios Mal	Calidad baja	Calidad baja	Calidad baja
No clasificable: El estudio no aporta suficiente información para responder a las preguntas.			
La calidad de la evidencia es: Media			

Ficha de lectura crítica del estudio de Maeda *et al.* 2016²⁹

REFERENCIA	
<p>Cita bibliográfica: Maeda R, Suda T, Hachimaru A, Tochii D, Tochii S, Takagi Y. Video-Assisted Thoracoscopic Pulmonary Metastasectomy in Patients with Colorectal Cancer: A Recent 10-Year Single-Institution Experience. <i>World J Surg.</i> 2016;40:1318-23.</p> <p>Cita abreviada: Maeda <i>et al.</i> 2016.</p>	
ESTUDIO	
<p>Diseño: Serie de casos retrospectiva.</p> <p>Objetivos: identificar los factores pronósticos de los pacientes sometidos a VATS para resección de metástasis pulmonares de cáncer colorrectal.</p> <p>Período de realización: 01/2004 - 12/2013.</p> <p>Procedencia de la población: Atención hospitalaria.</p> <p>Entidades participantes: Division of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Fujita Health University School of Medicine Toyoake, Aichi (Japón).</p>	
REVISORES	
<p>Nombres Juan Máximo Molina Linde y Ana María Carlos Gil</p> <p>Fecha 14/09/2016</p>	
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	
¿Se define adecuadamente la población objeto de estudio?	Sí
¿Se indica la enfermedad / intervención objeto de estudio?	Sí
¿Se indican los efectos que se quieren estudiar?	Sí
El estudio de basa en una pregunta de investigación claramente definida.	Bien
METODOLOGÍA	
PARTICIPANTES	
¿Se describe el método de selección de los participantes?	Sí
¿Se especifican los criterios de inclusión?	Sí

¿Se especifican los criterios de exclusión?	No
¿El procedimiento de selección fue idéntico en todos los grupos?	No sé / no aplicable
¿Se incluyeron en el estudio todos los casos seleccionados?	No
¿Se indican las causas por las que no se incluyeron a estos pacientes?	Sí
¿Se indican las características de los pacientes no incluidos?	No
¿Se indica el número de participantes/grupo?	Sí (131)
¿Se hizo una estimación previa del tamaño de la muestra?	No sé / no aplicable
¿Están bien descritas las características de los participantes?	Sí
¿Se demuestra que los casos seleccionados son representativos de la población de interés?	Sí
En resumen: ¿los participantes seleccionados son adecuados?	Sí
INTERVENCIÓN	
¿Está bien descrita la intervención a estudio?	Parcialmente
¿A todos los participantes se les midieron las mismas variables?	Sí
¿Con todos los participantes se utilizaron las mismas escalas de medida?	Sí
En resumen, ¿la intervención se aplica de forma rigurosa?	Sí
SEGUIMIENTO	
¿Se indica el período de seguimiento?	Sí
¿Se produjeron pérdidas?	No sé / no aplicable
¿Se indican las características de las pérdidas?	No sé / no aplicable

¿Las pérdidas fueron similares en todos los grupos?	No sé / no aplicable
¿Se describe el sistema utilizado para recoger la información?	No
¿Hubo enmascaramiento en la recogida de datos?	No sé / no aplicable
En resumen, ¿el seguimiento es adecuado?	No
La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio.	Regular
RESULTADOS	
¿Hay una descripción detallada de los resultados?	Sí
¿Se pueden verificar los resultados a partir de los datos individuales?	No
Los resultados del estudio están claramente descritos.	Bien
CONCLUSIONES	
¿Las conclusiones dan respuesta a los objetivos del estudio?	Sí
Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio.	Bien
CONFLICTOS DE INTERÉS	
¿Se menciona la fuente de financiación?	No
¿Los autores declaran la existencia o ausencia de algún conflicto de interés? Los autores declaran no tener conflicto de interés.	Sí
Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio?	Bien
VALIDEZ EXTERNA	
Los resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa.	Regular

CALIDAD DE LA EVIDENCIA	
Resumen de lo contestado hasta ahora:	
Pregunta de investigación El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida.	Bien
Método La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio.	Regular
Resultados Los resultados del estudio están claramente descritos.	Regular
Conclusiones Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio.	Bien
Conflictos de interés Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio?	Bien
Validez externa Los resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa.	Regular

Teniendo en cuenta las 6 respuestas anteriores, valorar la calidad de la evidencia aportada por el estudio analizado. A modo de orientación, considerar las siguientes sugerencias:

	Método Bien	Método Regular	Método Mal
Resto criterios Bien	Calidad alta	Calidad media	Calidad baja
Resto criterios Regular	Calidad media	Calidad media	Calidad baja
Resto criterios Mal	Calidad baja	Calidad baja	Calidad baja
No clasificable: El estudio no aporta suficiente información para responder a las preguntas.			
La calidad de la evidencia es:			
Media			

Ficha de lectura crítica del estudio de Embun *et al.* 2016³⁰

REFERENCIA	
<p>Cita bibliográfica: Embun R, Rivas de Andrés JJ, Call S, de Olaiz Navarro B, Freixinet JL, Bolufer S, et al; Spanish Group of Lung Metastases of Colo-Rectal Cancer (GECMP-CCR) of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR). Causal Model of Survival After Pulmonary Metastasectomy of Colorectal Cancer: A Nationwide Prospective Registry. <i>Ann Thorac Surg.</i> 2016;101:1883-90.</p> <p>Cita abreviada: Embun <i>et al.</i> 2016.</p>	
ESTUDIO	
<p>Diseño: Serie de casos prospectiva.</p> <p>Objetivos: Identificar factores pronósticos de metastasectomía pulmonar en pacientes con cáncer colorrectal.</p> <p>Período de realización: 03/2008 al 02/2010). Seguimiento hasta 03/2013</p> <p>Procedencia de la población: Atención hospitalaria (multicéntrico).</p> <p>Entidades participantes: Spanish Group of Lung Metastases of Colo-Rectal Cancer (GECMP-CCR) of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR)</p>	
REVISORES	
<p>Nombres Juan Máximo Molina Linde y Ana María Carlos Gil</p> <p>Fecha 25/08/2016</p>	
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	
¿Se define adecuadamente la población objeto de estudio?	Sí
¿Se indica la enfermedad / intervención objeto de estudio?	Sí
¿Se indican los efectos que se quieren estudiar?	Sí
El estudio de basa en una pregunta de investigación claramente definida.	Bien
METODOLOGÍA	
PARTICIPANTES	
¿Se describe el método de selección de los participantes?	Sí

¿Se especifican los criterios de inclusión?	Sí
¿Se especifican los criterios de exclusión?	Sí, aunque con escaso detalle
¿El procedimiento de selección fue idéntico en todos los grupos?	No sé / no aplicable
¿Se incluyeron en el estudio todos los casos seleccionados? 543 pacientes incluidos inicialmente, 21 pacientes fueron excluidos por no cumplir criterios de inclusión. De los 522 pacientes, fueron excluidos del análisis 2 pacientes por fallecimiento postquirúrgico y no obtuvieron datos del seguimiento de 64 pacientes.	Sí
¿Se indican las causas por las que no se incluyeron a estos pacientes? No se especifica la causa de los 21 pacientes que no cumplieron criterios. Si se detallan fallecimientos y pérdidas.	No
¿Se indican las características de los pacientes no incluidos?	No sé / no aplicable
¿Se indica el número de participantes/grupo?	Sí
¿Se hizo una estimación previa del tamaño de la muestra?	Sí
¿Están bien descritas las características de los participantes?	Sí
¿Se demuestra que los casos seleccionados son representativos de la población de interés?	No
En resumen: ¿los participantes seleccionados son adecuados?	Sí
INTERVENCIÓN	
¿Está bien descrita la intervención a estudio?	Sí
¿A todos los participantes se les midieron las mismas variables?	Sí
¿Con todos los participantes se utilizaron las mismas escalas de medida?	Sí
En resumen, ¿la intervención se aplica de forma rigurosa?	Sí

SEGUIMIENTO	
¿Se indica el período de seguimiento?	Sí
¿Se produjeron pérdidas?	Si
¿Se indican las características de las pérdidas?	No
¿Las pérdidas fueron similares en todos los grupos?	No sé / no aplicable
¿Se describe el sistema utilizado para recoger la información?	No
¿Hubo enmascaramiento en la recogida de datos?	No
En resumen, ¿el seguimiento es adecuado?	Parcialmente
La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio.	Bien
RESULTADOS	
¿Hay una descripción detallada de los resultados?	Sí
¿Se pueden verificar los resultados a partir de los datos individuales?	No
Los resultados del estudio están claramente descritos.	Bien
CONCLUSIONES	
¿Las conclusiones dan respuesta a los objetivos del estudio?	Sí
Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio.	Bien
CONFLICTOS DE INTERÉS	
¿Se menciona la fuente de financiación?	Si. Ethicon Endosurgery.
¿Los autores declaran la existencia o ausencia de algún conflicto de interés?	No
Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio?	Regular

VALIDEZ EXTERNA			
Los resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa.			Bien
CALIDAD DE LA EVIDENCIA			
Resumen de lo contestado hasta ahora:			
Pregunta de investigación El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida.	Bien		
Método La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio.	Regular		
Resultados Los resultados del estudio están claramente descritos.	Bien		
Conclusiones Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio.	Bien		
Conflictos de interés Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio?	Regular		
Validez externa Los resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa.	Bien		
Teniendo en cuenta las 6 respuestas anteriores, valorar la calidad de la evidencia aportada por el estudio analizado. A modo de orientación, considerar las siguientes sugerencias:			
	Método Bien	Método Regular	Método Mal
Resto criterios Bien	Calidad alta	Calidad media	Calidad baja
Resto criterios Regular	Calidad media	Calidad media	Calidad baja
Resto criterios Mal	Calidad baja	Calidad baja	Calidad baja
No clasificable: El estudio no aporta suficiente información para responder a las preguntas.			
La calidad de la evidencia es: Media			

