

IMPACTO DEL ABORDAJE MÍNIMAMENTE INVASIVO EN EL TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL



Universidad de Navarra

Facultad de Medicina

Tesis Doctoral

Sira Ocaña García

Pamplona, septiembre de 2020



**Clínica
Universidad
de Navarra**

D. FERNANDO ROTELLAR SASTRE, Director del Departamento de Cirugía General y Digestiva de la Clínica Universidad de Navarra,

CERTIFICA: Que **D^a SIRA OCAÑA GARCÍA** ha realizado el trabajo: “Impacto del abordaje mínimamente invasivo en el tratamiento de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal” bajo mi dirección para la obtención del grado de Doctor.

Y para que así conste a efectos oportunos, expide el presente certificado en Pamplona, a treinta y uno de agosto de dos mil veinte.

Prof. Fernando Rotellar Sastre



Clínica
Universidad
de Navarra

D. RUBÉN CIRIA BRU, Consultor del Departamento de Cirugía General del Hospital Reina Sofía de Córdoba,

CERTIFICA: Que **D^a SIRA OCAÑA GARCÍA** ha realizado el trabajo: “Impacto del abordaje mínimamente invasivo en el tratamiento de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal” bajo mi dirección para la obtención del grado de Doctor.

Y para que así conste a efectos oportunos, expide el presente certificado en Córdoba, a treinta y uno de agosto de dos mil veinte.

Dr. Rubén Ciria Bru

Agradecimientos

Gracias a mi director, el Dr. Rotellar y a mi co-director, el Dr. Ciria, por confiar en mí y brindarme la oportunidad de llevar a cabo este trabajo. Por su paciencia, su disponibilidad, su incansable apoyo y su gran ayuda durante este periodo.

A todo el Departamento de Cirugía General de la Clínica Universidad de Navarra por la formación que he tenido el placer de recibir y por todo el conocimiento que me han aportado durante mis años de residencia, tanto a nivel profesional como personal.

A mis residentes mayores por enseñarme tanto y a mis residentes pequeños, por su gran interés y por todo el tiempo que hemos pasado juntos.

A todos los cirujanos del Hospital Comarcal de Vinarós, en especial a Camilo y Alicia, por darme la oportunidad de seguir creciendo como cirujana con vuestras enseñanzas y por convertirnos no sólo en compañeros de trabajo sino en grandes amigos.

A mis padres, por los valores que me han inculcado, por su apoyo incondicional su generosidad infinita y por confiar ciegamente en mí. Sin vosotros no hubiese llegado hasta aquí. A mi hermano, por estar ahí cuando lo he necesitado para darme fuerzas.

A mis abuelos, Rafael y Emma, por su disciplina y rectitud, aunque ya no estéis presentes siempre os llevo en mi corazón.

Y, por último, gracias a ti, Víctor, por ser mi fuerza, por darme luz cuando no encontraba el camino, por todo el apoyo y consuelo que he necesitado en los momentos de mayor oscuridad.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Generalidades de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal	3
1.1.1. Introducción histórica.....	3
1.1.2. De la abstención terapéutica a las resecciones curativas.....	4
1.2. Estrategias terapéuticas de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal..	6
1.2.1. Estrategias oncológicas. Quimioterapia.....	7
1.2.1.1. Quimioterapia perioperatoria	7
1.2.1.2. Lesión hepática inducida por quimioterapia.	10
1.2.1.3. Quimioterapia adyuvante.	11
1.2.2. Técnicas locorregionales.....	12
1.2.2.1. Técnicas ablativas.....	12
1.2.2.2. Radioterapia interna selectiva (SIRT).....	14
1.2.3. Abordaje quirúrgico.....	16
1.2.3.1 Hepatectomías presevadoras de parénquima (HPP).....	16
1.2.3.2 Enfermedad extensa bilobar.....	17
1.2.4. Trasplante hepático	20
1.3. Desarrollo de la cirugía hepática minimamente invasiva.....	21
1.3.1. Evolución histórica.....	21
1.3.2. Situación actual.....	23
1.3.2.1 Diseminación y resultados de RHL	23
1.3.2.2 Escalas de dificultad.....	26
1.3.3. Reuniones de consenso y guías europeas	29
1.3.3.1 Louisville	29
1.3.3.2 Morioka.....	30
1.3.3.3 Southampton	32
1.4. La cirugía hepática laparoscópica en las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal.....	34
1.4.1. La resección anatómica laparoscópica	34
1.4.2. Métodos de identificación intraoperatoria de las lesiones: ICG	35
1.4.3. Secuencia clásica vs simultánea o secuencia inversa	36
1.4.4. Beneficios teóricos del abordaje laparoscópico en el paciente con MHCCR	38
1.4.5. Evidencia bibliográfica	39
2. HIPÓTESIS	43
3. OBJETIVOS	47
3.1. Objetivo principal	49
3.2. Objetivo secundario	49
4. PACIENTES Y MÉTODOS	51
4.1. Diseño del estudio y estrategia de búsqueda.....	53
4.2. Selección de estudios y criterios de inclusión	53
4.3. Definiciones.....	54
4.4. Variables de resultados	55
4.4.1. Variables principales	55
4.4.2. Variables oncológicas.....	55
4.5. Análisis de calidad de los estudios.....	55
4.5.1. Metodología SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)	56
4.5.2. Metodología Newcastle-Otawa	59

4.6. Metodología estadística.....	61
4.6.1. Metodología de estimación de media y desviación	61
4.6.2. Determinación de la heterogeneidad de las muestras.....	61
4.6.2.1. Test de heterogeneidad I^2	62
4.6.2.2. Funnel plots.....	62
4.6.3. Selección del test estadístico de acuerdo a la heterogeneidad.....	62
5. RESULTADOS	65
5.1. Diagrama de flujo y elección de estudios.....	67
5.2. Análisis de calidad de la literatura	69
5.2.1. Resultados de calidad basada en SIGN.	69
5.2.2. Resultados de calidad basada en la escala Newcastle Ottawa.....	70
5.2.2.1. Resecciones hepáticas menores	70
5.2.2.2. Resecciones hepáticas mayores	71
5.2.2.3. Resecciones sincrónicas	72
5.2.2.4. Resecciones combinadas.....	74
5.3. Tablas de evidencia.....	75
5.4. Exportación de los resultados a las EGMLLS.....	80
5.4.1. Calidad de la evidencia CQ1	81
5.4.2. Calidad de la evidencia CQ2	86
5.4.3. Recomendaciones basadas en la evidencia.....	89
5.4.3.1. Recomendaciones para la CQ1.....	91
5.4.4.2. Recomendaciones para la CQ2.....	93
5.5. Metanálisis.....	95
5.5.1. Resecciones menores	97
5.5.2. Resecciones mayores.....	99
5.5.3. Resecciones sincrónicas.....	100
5.5.4. Series “combinadas”	101
6. DISCUSIÓN.....	107
6.1. Discusión bibliográfica	109
6.1.1. MHCCR metacrónicas.....	113
6.1.2. MHCCR sincrónicas	121
6.2. Discusión metodológica.....	123
6.3. Discusión de resultados.....	128
6.3.1. Controversias en el uso de técnicas mínimamente invasivas en el tratamiento de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal.....	128
6.3.2. Beneficios objetivos y potenciales de la cirugía hepática laparoscópica en las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal.....	132
7. CONCLUSIONES	138
8. BIBLIOGRAFÍA.....	142
ANEXO 1. CUESTIONARIO DE CALIDAD SIGN	154
ANEXO 2. TABLAS DE EVIDENCIA	234
ANEXO 3. RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA (CQ1)	284
ANEXO 4. RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA (CQ2)	286

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Secciones de EGMLLS (European Guidelines Meeting for Laparoscopic Liver Surgery).....	33
Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión.....	54
Tabla 3. Cuestionario SIGN para estudios de casos y controles	56
Tabla 4. Tabla de evidencia	59
Tabla 5. Cuestionario NOS para estudios de casos y controles	59
Tabla 6. Resecciones hepáticas menores. Calidad de los estudios candidatos a realizar el metanálisis para pacientes con MHCCR, incluyendo escala NOS y SIGN.....	76
Tabla 7. Resecciones hepáticas mayores. Calidad de los estudios candidatos a realizar el metanálisis para pacientes con MHCCR, incluyendo escala NOS y SIGN.....	76
Tabla 8. Resecciones sincrónicas. Calidad de los estudios candidatos a realizar el metanálisis para pacientes con MHCCR, incluyendo escala NOS y SIGN.....	77
Tabla 9. Series “Combinadas”. Calidad de los estudios candidatos a realizar el metanálisis para pacientes con MHCCR, incluyendo escala NOS y SIGN.....	78
Tabla 10. Niveles de evidencia y su interpretación	81
Tabla 11. Forma de recomendación basadas en el método SIGN.....	90
Tabla 12. Resultados descriptivos básicos de los estudios elegidos.....	96
Tabla 13. Evidencia reciente del AL en MHCCR metacrónicas	110
Tabla 14. Evidencia reciente del AL en MHCCR sincrónicas	110
Tabla 15. Evidencia reciente del AL en MHCCR.....	111

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. MHCCR bilaterales avanzadas en el momento del diagnóstico	18
Figura 2. Series actuales de cirugía hepática laparoscópica en todo el mundo (julio 2014).....	25
Figura 3. Criterios de IWATE	27
Figura 4. Diagrama de flujo.....	68
Figura 5. Resecciones menores. Pérdida de sangre	98
Figura 6. Resecciones menores. Estancia hospitalaria	98
Figura 7. Resecciones menores. Complicaciones	98
Figura 8. Resecciones menores. Tiempo operatorio.....	98
Figura 9. Resecciones mayores. Estancia hospitalaria.....	99
Figura 10. Resecciones mayores. Tiempo operatorio	99
Figura 11. Resecciones mayores. Complicaciones.....	99
Figura 12. Resecciones mayores. Pérdida de sangre.....	100
Figura 13. Resecciones sincrónicas. Estancia hospitalaria	100
Figura 14. Resecciones sincrónicas. Complicaciones	100
Figura 15. Resecciones sincrónicas. Pérdida de sangre	101
Figura 16. Resecciones sincrónicas. Transfusiones	101
Figura 17. Resecciones sincrónicas. Tiempo operatorio	101
Figura 18. Resecciones sincrónicas. Supervivencia 1-año	101
Figura 19. Resecciones combinadas. Pérdida de sangre.....	102
Figura 20. Resecciones combinadas. Tiempo operatorio	103
Figura 21. Resecciones combinadas. Margen de resección positivo.....	103
Figura 22. Resecciones combinadas. Complicaciones.....	103
Figura 23. Resecciones combinadas. Transfusiones	104
Figura 24. Resecciones combinadas. Estancia hospitalaria.....	104
Figura 25. Resecciones combinadas. Supervivencia 1-año.....	104
Figura 26. Resecciones combinadas. Supervivencia 3-años.....	104
Figura 27. Resecciones combinadas. Supervivencia 5-años.....	105
Figura 28. Resecciones combinadas. Supervivencia libre de enfermedad 1-año.....	105
Figura 29. Resecciones combinadas. Supervivencia libre de enfermedad 3-años ..	105
Figura 30. Resecciones combinadas. Supervivencia libre de enfermedad 5-años ..	105
Figura 31. Resecciones mayores vs menores en cada uno de los estudios incluidos en el subgrupo de las series “combinadas”	106

ABREVIATURAS

A

AA: Abordaje abierto

AL: Abordaje laparoscópico

ALPPS: Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy

C

CCR: Cáncer colorrectal

CEA: Antígeno carcinoembrionario

CHC: Carcinoma hepatocelular

CHL: Cirugía hepática laparoscópica

CQ: Clinical Question

D

DE: Desviación estándar

E

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EGFR: Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico

EI: Electroporación irreversible

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

EP: Embolización portal

F

FRH: Futuro remanente hepático

FOLFIRI: 5-Fluorouracilo + luecovorin + irinotecan

FOLFOX: 5-Fluorouracilo + luecovorin + oxaliplatino

FOLFOXIRI: 5-Fluorouracilo + luecovorin + oxaliplatino + irinotecan

H

HPP: Hepatectomía preservadora de parênquima

I

ICG: Verde de indocianina

ICLLR: International Consensus Conference on Laparoscopic Liver Resection

K

KGR: Tasa de crecimiento cinético (kinetic growth rate)

L

LVP: Ligadura de vena porta

LV: Leucovorin

M

MBE: Medicina basada em la evidencia

MHCCR: Metástasis hepáticas de câncer colorrectal

N

NCCN: The National Comprehensive Cancer Network

P

PSM: Propensity Score Matching

R

RFA: radiofrecuencia ablativa

RHI: Remanente hepático isquémico

S

SG: Supervivencia global

SIRT: Radioterapia interna selectiva o radioembolización

SLE: Supervivencia libre de enfermedad

SOS: Síndrome de obstrucción sinusoidal

T

TH: Trasplante hepático

U

UCI: Unidad de cuidados intensivos

X

XELOX: Oxaliplatino + capecitabina

Y

Y-90: Itrio 90

5

5-FU: 5-Fluorouracilo

1. INTRODUCCIÓN

1.1. GENERALIDADES DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL (MHCCR)

1.1.1. Introducción histórica.

El cáncer colorrectal (CCR) constituye un importante problema de salud siendo uno de los cánceres más comunes a nivel mundial. Se estima una incidencia anual de 1.4 millones de nuevos casos ocasionando 693.900 muertes¹. En Asia, multitud de países incluyendo China, Japón, Corea del Sur y Singapur, han experimentado un incremento de la incidencia de CCR en las últimas dos décadas. En contraste, la mortalidad se encuentra en descenso en varios países de la Unión Europea, probablemente debido a la introducción de programas de cribado, pero también posiblemente por una mayor eficacia de los tratamientos y del aumento de las tasas de resección. Se ha estimado que el programa de cribado puede reducir la mortalidad en un 40% además de lograr una reducción del coste en el tratamiento².

El pronóstico y la supervivencia a largo plazo de estos pacientes están en gran medida limitados por la presencia de metástasis a distancia. El hígado es el órgano más frecuentemente afectado en el CCR. Existe poca información en la literatura que aporte datos acerca de las características epidemiológicas de las MHCCR ya que, los registros de cáncer rara vez incluyen información sobre metástasis, exceptuando el momento del diagnóstico. Algunos estudios europeos refieren que en torno a un 23% de los pacientes presentan un Estadio IV (metástasis sincrónicas) al diagnóstico³. Un estudio sueco liderado por Riihimäki⁴, investigó los patrones metastásicos del cáncer de colon y recto, según el sexo, la edad al diagnóstico, el tipo histológico, el estadio, el número de metástasis y la localización del primario en colon proximal, distal o recto. Incluyó una población muy elevada de pacientes, probablemente la serie más larga publicada (49.096 pacientes desde 1958). En este estudio, un 30% de los pacientes presentó metástasis sincrónicas al diagnóstico. De entre todos los pacientes con enfermedad metastásica, los dos sitios más comunes de metástasis fueron el hígado (70% de los pacientes con tumores primarios de cáncer de colon o recto) y el pulmón (el 32% en pacientes con cáncer de colon y el 47% en pacientes con cáncer de recto). Los cánceres de tipo mucinoso y en anillo de sello metastatizaron más comúnmente al peritoneo (OR 3.8 para el colon, OR 3.2 para el recto) y con menos frecuencia al hígado (OR 0.5 para el colon, OR 0.6 para el recto). La mediana de supervivencia para pacientes con

metástasis hepáticas fue más corta (9 meses) que para aquellos con metástasis torácicas (14 meses).

Desafortunadamente, aproximadamente el 85% de los pacientes con CCR en estadio IV, presentan metástasis inicialmente no resecables⁵. La tasa de supervivencia a 10 años en pacientes con Estadio I es del 90%, pero en cambio esta supervivencia disminuye al 5% en pacientes con estadio IV y enfermedad irresecable.² El manejo de estos pacientes es complejo. Con enfermedad hepática, y si ésta es posible, la resección hepática constituye el tratamiento de elección, única opción potencialmente curativa. Sin embargo, en la mayoría de los casos será necesario establecer un tratamiento combinado para obtener unas mejores tasas de supervivencia.

1.1.2. De la abstención terapéutica a las resecciones curativas.

Sin tratamiento, la mediana de supervivencia en pacientes con CCR estadio IV, es de 6 a 8 meses. Para estos pacientes, la resección quirúrgica del tumor primario y de todas las metástasis es la única opción curativa. Hace más de 20 años menos del 5% de los pacientes, se sometían a una resección de las metástasis hepáticas. En la actualidad, este número se ha incrementado hasta el 15-20%⁶.

Históricamente, la decisión de resecar las MHCCR, se basaba en estudios antiguos, los cuales establecieron ciertos factores clínico-patológicos adversos: la resección hepática se realizaba sólo en pacientes que presentaban de 1 a 3 metástasis unilobulares, preferiblemente si aparecían 12 meses después de la resección del tumor primario, si era resecable con al menos un 1 cm de margen hepático y que no presentasen adenopatías hiliares o enfermedad extrahepática⁷.

Más recientemente, la experiencia ha demostrado que, los pacientes con factores que tradicionalmente se consideraban adversos, pueden experimentar una aceptable supervivencia a largo plazo después de la resección hepática. Multitud de estudios hoy en día, sostienen que la resección hepática para las MHCCR es segura, presentando una mortalidad postoperatoria a los 30 días de menos del 2% en centros de alto volumen. Debido a esto, en las últimas dos décadas se ha producido un cambio en los criterios

que establecen la resecabilidad hepática. En la Declaración de consenso realizada en 2012 por un grupo de expertos hepatobiliares, determinaron que la resecabilidad debía incluir dos consideraciones: la oncológica y la técnica⁸.

La evaluación oncológica de resecabilidad, destaca la necesidad de realizar una adecuada selección de los pacientes que presenten una mayor probabilidad de beneficiarse de una resección hepática. Para ello, se debe tener en cuenta el número de las metástasis hepáticas, la presencia de enfermedad extrahepática y la respuesta al tratamiento neoadyuvante, cuando se administre. La progresión de la enfermedad durante la terapia neoadyuvante, por ejemplo, se ha asociado con una disminución de la supervivencia y puede ser una contraindicación relativa a la intervención quirúrgica. En cuanto a la evaluación técnica, se ha ido evolucionando a unos nuevos criterios de resecabilidad, basados en la posibilidad de conseguir una resección hepática completa tanto macro como microscópica (R0). En lugar de que la resecabilidad se defina por lo que se elimina, actualmente se determina por el remanente que permanece. Es decir, las MHCCR serán resecables si:

- Las lesiones pueden ser extirpadas por completo.
- Se pueden conservar dos segmentos hepáticos adyacentes con una adecuada irrigación y drenaje vascular y biliar.
- El volumen hepático remanente (futuro remanente hepático, FRH) después de la resección es adecuado. El volumen remanente para una resección segura varía según las características del paciente, pero en aquellos con un hígado normal el volumen remanente seguro es del 20%. Recientemente se está dando más importancia, no sólo al volumen que permanece, sino también a la calidad del mismo. En pacientes que han recibido quimioterapia durante más de 12 semanas, se recomienda un FRH de >30%, para pacientes con diagnóstico de fibrosis o cirrosis se necesitará al menos un 40% para disminuir el riesgo de insuficiencia hepática postoperatoria⁹.

Estas nuevas normas desafían la “regla de 1cm”. De hecho, varios estudios^{10,11} han observado, que la distancia al margen quirúrgico no afecta de forma significativa la supervivencia, además, el actual uso de instrumentos de alta energía como el disector ultrasónico (CUSA) puede provocar que se pierdan milímetros del margen de resección

durante la transección hepática, lo que informaría de un margen inadecuado por parte del patólogo cuando durante la cirugía, este ha sido adecuado.

Mención aparte merecen las MHCCR sincrónicas. Entre el 15 y el 25% de todos los pacientes con CCR presentan metástasis hepáticas sincrónicas³. Se cree que esta presentación, está asociada con una biología y supervivencia menos favorable, en comparación con las metástasis hepáticas metacrónicas. Si bien, se ha demostrado que un enfoque multidisciplinar es beneficioso para este tipo de pacientes, la secuencia de tratamiento óptima para lograr el mejor resultado oncológico, sigue siendo área de controversia. Además de los pacientes con CCR, los que presentan cáncer a nivel rectal, suponen un reto adicional, estos se presentan al diagnóstico con un cáncer localmente avanzado, que puede necesitar recibir radioterapia a nivel pélvico además de la resección, lo que conlleva mayor riesgo de complicaciones, como la dehiscencia anastomótica y por lo tanto un retraso en el tratamiento adyuvante.

Para este tipo de pacientes se han establecido tres tipos de abordaje quirúrgico¹²:

- El "clásico": consiste en la resección del rectal, seguida de la resección de las metástasis hepáticas.
- Una secuencia "combinada": la cirugía pélvica y la resección hepática se realizan simultáneamente. Puede llevarse a cabo de manera segura en pacientes seleccionados.
- Secuencia de tratamiento "invertido", descrito por Mentha¹³, involucra quimioterapia neoadyuvante y resección de las metástasis hepáticas antes de la resección del tumor primario.

1.2. ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS DE LAS MHCCR.

El manejo de un paciente con MHCCR supone un reto terapéutico y requiere un plan de tratamiento multidisciplinar. En la última década el uso de tratamientos modernos de quimioterapia y de agentes biológicos asociados a una selección adecuada del paciente y a un perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas, han permitido convertir en resecable enfermedad considerada inicialmente irreseccable, mejorando de este modo su pronóstico¹⁴. Aunque el tratamiento con quimioterapia puede aumentar la tasa de

supervivencia en 2 o 3 años, la resección hepática y del tumor primario sigue siendo el único tratamiento curativo en el momento actual.

1.2.1. Estrategias oncológicas. Quimioterapia.

Como se ha comentado previamente, sólo un 15-20% de los pacientes diagnosticados de CCR estadio IV, presentarán enfermedad hepática resecable de inicio. La supervivencia global (SG) de los pacientes con CCR avanzado, sin tratamiento, es de aproximadamente 5-6 meses. En el pasado, estos pacientes con enfermedad considerada inicialmente irresecable se trataban con quimioterapia de forma paliativa. Este tratamiento obtenía unos resultados muy pobres¹⁵: el 5-fluorouracilo (5-FU), representaba el tratamiento de primera línea en el CCR avanzado alcanzando una SG de 10-12 meses. En ausencia de mejores y más modernos agentes, se realizaron estudios, asociándolo a agentes moduladores, como el ácido folínico (leucovorin (LV)) para mejorar su eficacia, si bien rara vez proporcionó suficiente efecto tumoricida como para convertir la enfermedad en resecable.

Tras esto, nuevos agentes como el oxaliplatino o irinotecan se han desarrollado en las últimas décadas permitiendo combinar diferentes líneas de tratamiento. La aparición de nuevos agentes quimioterápicos y sus combinaciones ofrece a pacientes con MHCCR catalogadas como irresecables, la posibilidad de una cirugía de rescate con intención curativa. Estas nuevas estrategias de quimioterapia combinan 5-FU, LV y oxaliplatino (FOLFOX) y/o irinotecán (FOLFOXIRI). Su aplicación ha permitido conseguir tasas de respuesta mucho más altas, de hasta el 50%, con medianas de supervivencias que han pasado de 12 a 30 meses. Por otro lado, estos esquemas han logrado que entre el 10 y el 30% de los pacientes con enfermedad hepática inicialmente no resecable, lleguen a ser tratados de forma quirúrgica con éxito⁷.

1.2.1.1. Quimioterapia perioperatoria

En pacientes con MHCCR resecables, sigue existiendo controversia sobre el uso de la quimioterapia perioperatoria; cuándo realizarla (pre vs postoperatoria) y con cuánta intensidad. Las potenciales ventajas de la quimioterapia preoperatoria incluyen, por un lado, la capacidad de reducir el tamaño del tumor, lo que facilita la cirugía -o como se ha visto antes la convierte en enfermedad resecable-, y permite, en aquellos

pacientes con alto riesgo de progresión sistémica, dar tiempo para diagnosticar enfermedad metastásica adicional, que impediría una resección curativa. Además, el recibir quimioterapia sin haber extirpado la enfermedad metastásica permite analizar el tipo de respuesta al tratamiento y el pronóstico del mismo. Un ensayo aleatorizado controlado, publicado en 2008, (EORTC Intergroup trial 40983)¹⁶ investigó el papel de FOLFOX perioperatorio y cirugía, versus cirugía sola en pacientes con MHCCR inicialmente resecables. 364 pacientes fueron aleatorizados a recibir 12 ciclos de quimioterapia perioperatoria (6 ciclos antes de la cirugía y 6 ciclos después) o recibir únicamente cirugía. Encontraron tasas de respuesta a la quimioterapia similares a las publicadas con FOLFOX, es decir, aproximadamente el 40% de los pacientes obtuvieron una respuesta hepática parcial o completa después de la quimioterapia preoperatoria. Además, la mortalidad operatoria fue sólo del 1% en ambos grupos, lo que sugiere que el tratamiento previo con FOLFOX no aumenta la mortalidad asociada a la resección hepática mayor. Sin embargo, la morbilidad perioperatoria fue mayor en el grupo que había recibido quimioterapia, aunque, las tasas de morbilidad no estaban más allá del rango esperado para los pacientes sometidos a resección hepática mayor.

En conclusión, este estudio demostró un beneficio modesto, pero estadísticamente significativo para la quimioterapia perioperatoria con FOLFOX sin suponer una morbilidad o mortalidad adicional significativa. 5 años más tarde se publicaron sus resultados centrándose en la supervivencia. Con una mediana de seguimiento de 8.5 años no se encontraron diferencias significativas en cuanto a SG. La mediana de supervivencia libre de enfermedad (SLE) mejoró ligeramente y de forma significativa, en los pacientes que recibieron quimioterapia más cirugía, en comparación con los pacientes tratados sólo con cirugía (20,9 meses frente a 12,5 meses).

El reciente desarrollo de terapias dirigidas molecularmente ha mejorado las opciones de tratamiento para pacientes con CCR metastásico. Actualmente se dispone de nuevos agentes que están dirigidos a bloquear el crecimiento tumoral mediante la inhibición de la angiogénesis (bevacizumab) o inhibición del receptor de factor de crecimiento epidérmico (cetuximab y panitumumab). Sin embargo, estos últimos no son activos si se presentan mutaciones en el KRAS y NRAS.

Ras es una familia de oncogenes que se compone de *KRAS*, *NRAS* y *HRAS*. La incidencia de mutaciones de los genes *KRAS* y *NRAS*, en el CCR, se encuentra cerca del 50 %. En el CCR las mutaciones se localizan sobre todo en el exón 2 (codones 12,13) de *KRAS* (en torno al 40 % de los pacientes) y menos frecuentemente, y de forma excluyente, en los exones 3 (codones 59, 61) y 4 (codones 117, 146) de *KRAS*. En cuanto a *NRAS*, las mutaciones se han determinado en los exones 2 y 3 y en menor medida 4; además en estrecha relación con un 10 % de los pacientes que tienen *KRAS* Exón 2 no mutado¹⁷. Al observar la pobre respuesta al tratamiento anti-EGFR para el CCR metastásico, en aquellos pacientes con mutaciones, se ha establecido determinar el estado de *KRAS* de rutina, lo que ha permitido el nacimiento de la llamada terapia personalizada del cáncer.

Se han publicado varios estudios que demuestran un beneficio en la SG, cuando se añade cetuximab al tratamiento de quimioterapia, en pacientes con CCR avanzando que presenten el genotipo no mutado para el exón 2 de *KRAS*¹⁸. Ante estos hallazgos y siguiendo esta línea de investigación, se realizó un ensayo aleatorizado (EPOC trial)¹⁹ donde se compararon pacientes con MHCCR resecables administrando quimioterapia perioperatoria con o sin cetuximab. Sin embargo, no se encontraron los resultados deseados. La adición de cetuximab a la quimioterapia en pacientes con MHCCR resecables, que presentan el genotipo no mutado de *KRAS* para el exón 2, da como resultado una SLE más corta ($p=0.03$); por ello, a día de hoy no se recomienda añadir Cetuximab a los tratamientos de quimioterapia perioperatoria estándar para pacientes con MHCCR resecables.

Diversos ensayos aleatorizados apoyan el uso del bevacizumab como tratamiento de primera línea para el CCR metastásico^{20,21}. Se observan mejores tasas de respuesta, SG y SLE cuando se combina con los tratamientos de quimioterapia estándar de 5-FU/LV, irinotecan + 5-FU/LV y FOLFOX. Además, la combinación de bevacizumab con 5-FU/LV y FOLFOX o capecitabina más oxaliplatino (XELOX) resultó en una SLE significativamente mejor en comparación con la quimioterapia sola.

Actualmente se encuentran en desarrollo dos ensayos aleatorizados (CHARTA y PERIMAX)²², los cuales pretenden aclarar las estrategias de quimioterapia perioperatoria para MHCCR resecables e irresecables. El ensayo PERIMAX, estudio fase

2, comparará la cirugía + FOLFOX adyuvante con FOLFOXIRI + bevacizumab perioperatorio + posterior cirugía para MHCCR resecables. El ensayo aleatorizado fase 2 CHARTA, con 250 pacientes reclutados hasta el momento, evaluará el impacto entre los grupos FOLFOX + bevacizumab y FOLFOXIRI + bevacizumab en la SLE en pacientes con MHCCR no resecables.

1.2.1.2. Lesión hepática inducida por quimioterapia.

Se han comentado en los apartados previos las posibles ventajas de la quimioterapia perioperatoria en pacientes con MHCCR. Sin embargo, su uso también tiene ciertas desventajas o consecuencias negativas. Una de ellas es el daño hepático que aparece en la mayoría de los tratamientos descritos previamente. Se han observado tres tipos de lesiones histológicas: esteatosis, esteatohepatitis no alcohólica y el síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS). El oxaliplatino se ha asociado con el SOS ("hígado azul") en hasta el 38% de los pacientes, y el irinotecán con esteatohepatitis ("hígado amarillo") en el 9,3% de los pacientes²³. Además, se ha visto que la esteatohepatitis inducida por quimioterapia se asocia con una mayor mortalidad a los 90 días tras la cirugía hepática²⁴. El metanálisis publicado por Robinson et al. en 2012, confirmó un efecto protector del bevacizumab sobre la lesión sinusoidal inducida por la combinación de FOLFOX, observando una reducción del riesgo de daño sinusoidal \geq grado 2 (RR 0,34; IC del 95%: 0,15-0,75)²⁵.

Es importante que este daño hepático se identifique antes de la cirugía. La identificación de pacientes con un riesgo particular de desarrollar una lesión parenquimatosa después de la quimioterapia preoperatoria es difícil. En el ensayo EPOC¹⁹ se observó una incidencia significativamente mayor de complicaciones postoperatorias, para el grupo de pacientes tratados con FOLFOX y resección en comparación a los que se sometieron sólo a la cirugía (25% vs. 16%; $p=0.04$) si bien no se encontraron diferencias en cuanto a mortalidad. Para establecer el grado de daño hepático se han utilizado diversos procedimientos como el test de aclaramiento de verde de indocianina (ICG). Así, en un estudio publicado por Nakano et al.²⁶, se demostró que una tasa de retención de ICG preoperatoria del 10% era un predictor independiente de la presencia de lesión sinusoidal (RR 4.02; IC 95% 1.26–12.88; $p=0.019$).

Otros factores que pueden influir son el número de ciclos recibidos y el intervalo de tiempo entre la quimioterapia y la cirugía. El estudio publicado por Welsh²⁷ demostró que la tasa de complicaciones era inversamente proporcional al tiempo transcurrido entre el cese de la quimioterapia y la cirugía. Encontraron un riesgo significativamente mayor cuando el intervalo de tiempo era <4 semanas (11%) en comparación con 5-8 semanas (5,5%) o 9-12 (2,6%) ($p=0,009$). En cuanto al número de ciclos, el estudio de Kishi²⁸ observó que >9 ciclos no se asociaban a una mejor tasa de respuesta patológica, pero sí a un mayor riesgo de lesión sinusoidal de hasta un 42% y un mayor riesgo de insuficiencia hepática postoperatoria de hasta un 11%.

1.2.1.3. Quimioterapia adyuvante

Como primera línea de tratamiento en el CCR se encuentran las pautas que incluyen oxaliplatino (FOLFOX) e irinotecan (FOLFIRI). Obviamente, hubo interés en evaluar esas líneas de tratamiento para pacientes en estadio IV con MHCCR. Diversos estudios ya mencionados, como el EORTC¹⁶, establecen el esquema FOLFOX como pilar de tratamiento para estos pacientes. Se han evaluado otras líneas, como la de administrar FOLFIRI adyuvante, sin embargo, en un estudio aleatorizado fase III²⁹ que comparó FOLFIRI con 5-FU + LV no se observaron diferencias significativas en cuanto a SLE (mediana de 24.7 meses vs 21.6 meses).

Aunque el beneficio sea modesto, a la luz de los resultados que ofrecen estos estudios, *The National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*³⁰ recomienda que la mayoría de los pacientes sometidos a una resección completa, tanto de metástasis pulmonares como hepáticas, se sometan a 6 meses de quimioterapia adyuvante. Sugieren un beneficio modesto en la SLE, aunque no se encuentran diferencias en la SG. No se especifica qué línea de tratamiento seguir, lo que sugieren es que, la elección debe ser individualizada y dependerá de la quimioterapia recibida previamente, las comorbilidades y el estado funcional del paciente. Además, no hacen recomendaciones precisas en cuanto al momento de administrar el tratamiento dejándolo a la elección del profesional.

1.2.2. Técnicas locorregionales

Aunque la quimioterapia es el principal tratamiento para pacientes con MHCCR irresecables, en las últimas décadas se han desarrollado diversas técnicas de tratamiento locorregional. La infusión arterial hepática, crioablación, ablación por radiofrecuencia (RFA), ablación por microondas y radioterapia interna selectiva o radioembolización (SIRT).

1.2.2.1. Técnicas ablativas

Para el tratamiento ablativo, factores como el tamaño y la localización de la lesión influyen a la hora de conseguir unos resultados adecuados. Lo ideal es que se trate de una lesión hepática única, menor de 3 cm de diámetro, rodeada de parénquima hepático, a más de 1cm de profundidad y alejada 2 cm o más de grandes vasos.

En las últimas décadas la RFA ha superado a otras técnicas ablativas debido a su baja morbilidad (8,9%) y mortalidad (0.5%), y a su seguridad y tolerancia por parte del paciente. Se inserta una aguja de RFA en el tumor, ya sea por vía percutánea o quirúrgica (a través del abordaje laparoscópico (AL) o abierto (AA)). La corriente alterna se genera usando ondas de radio, alcanzando temperaturas locales entre 50-100 °C durante al menos 4-6 minutos, lo que causa coagulación y necrosis tumoral.

Una revisión sistemática reciente evaluó el papel de la RFA para el tratamiento de las MHCCR³¹. Se incluyeron 10 estudios observacionales, 7 ensayos clínicos controlados y 1 ensayo aleatorizado controlado. Esta revisión mostró que la SLE fue significativamente mayor en el grupo que se sometió a RFA en comparación con el grupo que se sometió a quimioterapia sola, aunque no se obtuvieron datos acerca de la SG. Sin embargo, se concluyó que la evidencia de los estudios incluidos era insuficiente para recomendar la RFA en un tratamiento oncológico radical de MHCCR. En la mayoría de los estudios disponibles actualmente en la literatura, los pacientes sometidos a RFA, presentan MHCCR irresecables y tienen peores características clínicopatológicas que los pacientes sometidos a resección hepática (enfermedad extrahepática, mayor carga tumoral evidenciada por niveles más altos de CEA, más comorbilidades, etc).

Aunque los estudios disponibles no han podido demostrar un beneficio en la SG con RFA, un reciente ensayo de fase II, demostró que un tratamiento multimodal agresivo

con quimioterapia sistémica más RFA con o sin cirugía, puede mejorar la SG en pacientes con metástasis hepáticas no resecables en comparación con la quimioterapia sola. Se observó una diferencia significativa en cuanto a SG ([HR]=0.58, 95% CI=0.38 to 0.88, p=0.01). La SG a los 3, 5 y 8 años en el grupo sometido a quimioterapia y RFA fue de 56.9%, 43.1% y 35.9% en comparación con 55.2%, 30.3% y 8.9% en el grupo de tratamiento sistémico único³².

La ablación por microondas, de forma similar a la RFA, ha demostrado beneficios en el control local en pacientes con MHCCR irresecables. Esta técnica causa oscilación de las moléculas de agua, lo que conduce a una necrosis celular. Se realiza de forma percutánea usando como guía de imagen la ecografía, TC o resonancia, o por ecografía intraoperatoria mediante laparoscopia o laparotomía. Se cree que esta técnica supera en algunos aspectos a la RFA y puede usarse en pacientes con lesiones localizadas más cerca de los vasos principales³³.

La electroporación irreversible (EI) es una técnica novedosa que se utiliza en MHCCR irresecables, localizadas cercanas a estructuras vitales. Esta técnica utiliza pulsos eléctricos que, si se mantienen durante un suficiente periodo de tiempo, producen un daño celular irreversible, lo que lleva a la muerte celular por apoptosis. La técnica se puede realizar de forma percutánea o abierta, colocando electrodos alrededor del tumor. A diferencia de la RFA, esta técnica no implica un daño térmico, lo que presenta un beneficio añadido cuando las lesiones se encuentran cerca de grandes vasos. En estos casos, el flujo sanguíneo disipa el calor a este nivel, lo que provoca un efecto refrigerador sobre el tejido tratado y como consecuencia una ablación incompleta del tumor (cuando se realiza con RFA). La capacidad de ablación de la EI en pacientes con MHCCR resecables, se demostró en un ensayo publicado por Scheffer et al. (COLDFIRE-1)³⁴.

En este estudio las lesiones se trataron con EI y posteriormente, se resecaron una hora más tarde. Se demostró la muerte celular tras una hora de EI, sin daño significativo de las estructuras vasculares ubicadas en la zona de ablación. En general, la EI se tolera de forma adecuada, aunque se han informado diversas complicaciones poco frecuentes y “atípicas”, como oclusión de stents biliares, colangitis, insuficiencia renal aguda, vejiga

neurógena, hematomas autolimitados en la zona de ablación, estenosis biliar y trombosis o estenosis de estructuras portales³⁵.

1.2.2.2. Radioterapia interna selectiva (SIRT)

La SIRT se desarrolla bajo la premisa de que los tumores malignos del hígado se nutren preferentemente por las arterias hepáticas, mientras que el tejido hepático normal se nutre preferentemente por la vena porta. Al administrar radioterapia por vía intraarterial, la radiación a dosis altas podría dirigirse específicamente a los tumores, mientras que evitaría el parénquima hepático normal. Se ha demostrado en diversos estudios que la radiación interna selectiva con Itrio-90 (Y-90) es segura y efectiva para el tratamiento de las MHCCR irresecables³⁶.

En la actualidad, aún está por definir el lugar del SIRT en el algoritmo de tratamiento de las MHCCR. Aunque se ha estudiado su efecto asociado a la quimioterapia en primera línea, es más frecuente su uso en segundas o terceras líneas de tratamiento. También puede ser aplicado como tratamiento de rescate en pacientes resistentes a la quimioterapia. Aunque no se han definido con claridad los criterios de inclusión para esta técnica, algunos autores sugieren que los pacientes que presentan una bilirrubina total > 2 g/dL o unas transaminasas mayores de 5 veces el límite superior de la normalidad deben ser excluidos³⁷. Los efectos secundarios más comunes del tratamiento con Y-90 incluyen somnolencia, náuseas, vómitos, dolor abdominal y fiebre. Se han observado complicaciones más graves como obstrucción transitoria del conducto biliar intrahepático y enfermedad hepática inducida por radiación, una entidad rara y progresiva de insuficiencia hepática³⁸.

Pardo publicó en 2017 el estudio P4S³⁹ (Post-SIR-Spheres Surgery Study). Se trata de un estudio multicéntrico internacional y retrospectivo cuyo objetivo fue el de evaluar la seguridad en relación con la resección hepática (RH) y el trasplante hepático (TH) tras realizar SIRT. Se incluyeron 100 pacientes de los cuales 30 presentaban MHCCR. Se objetivó que las tasas de mortalidad, complicaciones e insuficiencia hepática en pacientes que recibieron TH o RH después de recibir SIRT son similares a las tasas esperadas en esta población. Estos resultados son alentadores ya que la población

analizada en el presente estudio presentaba un alto riesgo de complicaciones o mortalidad (es decir, la puntuación ASA fue ≥ 3 en el 61% de los pacientes).

Por otro lado, el estudio SIRFLOX⁴⁰ aleatorizó a pacientes con MHCCR sin tratamiento previo, a FOLFOX (con o sin bevacizumab) con o sin SIRT. Aunque los pacientes que se sometieron a SIRT obtuvieron un mejor control a nivel hepático, no hubo diferencias en las tasas de respuesta, SLE o SG entre los dos grupos. El hecho de que la tasa de resección secundaria fuese baja en ambos grupos podría ser reflejo de la presencia de características de mal pronóstico sin relación con el grado de afectación del tumor hepático, como la enfermedad extrahepática, la comorbilidad del paciente o la reticencia de los cirujanos a operar el hígado después de la SIRT debido a problemas de seguridad. Por lo que Garlipp⁴¹ en 2019 publicó un estudio donde analizó de forma retrospectiva la cohorte de pacientes del estudio SIRFLOX, con el objetivo de determinar el cambio en la resecabilidad de las MHCCR desde el inicio hasta el seguimiento después del tratamiento de primera línea con quimioterapia FOLFOX con o sin bevacizumab (brazo de control: 228 pacientes) o FOLFOX con o sin bevacizumab + SIRT (brazo SIRT: 244 pacientes).

Durante el seguimiento se consideró técnicamente resecable a un número significativamente mayor de pacientes en ambos brazos en comparación con el valor inicial: 159 de 472 (33,7%) vs 54 de 472 (11,4%) respectivamente ($p=0,001$). Además, un mayor número de pacientes fueron resecables en el brazo SIRT comparado con el brazo de control: 93 de 244 (38,1%) vs 66 de 228 (28,9%) respectivamente ($p<0,001$). Por lo que estos resultados proporcionan una justificación para considerar la adición de SIRT a la quimioterapia basada en FOLFOX (con o sin bevacizumab). Si bien sugieren la necesidad de realizar un estudio prospectivo focalizado en aquella población de pacientes que presenten metástasis únicamente hepáticas, no difusas, técnicamente irresecables y que sean aptos para la cirugía.

1.2.3. Abordaje quirúrgico

Tras cumplir los criterios de reseabilidad descritos previamente, los aspectos técnicos de RH son similares a otras entidades hepáticas malignas. Existe una amplia variedad de técnicas quirúrgicas que se han ido desarrollando en las últimas décadas y que otorgan al cirujano hepático un conjunto de herramientas que permitirán solventar las dificultades que se presentan a la hora de decidir qué actitud quirúrgica llevar a cabo. La decisión acerca de qué técnica quirúrgica es la adecuada en cada caso estará limitada por la extensión de la enfermedad metastásica. En enfermedad hepática localizada, se tiende a realizar resecciones limitadas que permitan preservar parénquima, en cambio cuando la enfermedad metastásica es extensa se han desarrollado técnicas que permiten hipertrofiar el parénquima hepático sano y por lo tanto realizar resecciones mucho más amplias de lo que en un inicio hubiese sido posible.

1.2.3.1. Hepatectomías presevadoras de parénquima (HPP)

Es importante destacar que en los últimos años se ha puesto énfasis en el hecho de realizar HPP, lo que permite preservar volumen y función hepática, asociándose a mejores resultados. Diversos estudios han puesto de manifiesto los beneficios de la HPP. Una revisión sistemática reciente⁴² informa de los resultados de 12 estudios y observa que, al compararse con hepatectomías mayores, la HPP se asocia con una tasa más baja de complicaciones (34% frente al 25%), menor riesgo de insuficiencia hepática (7% frente al 2%) y menor utilización de los recursos de la UCI. Además, no se observaron peores resultados oncológicos en comparación con las resecciones anatómicas, con similares resultados en SG, SLE y márgenes positivos. Las tasas de recurrencia a nivel hepático fueron del 14% en la HPP en comparación con el 17% en todos los demás tipos de resección realizadas en pacientes con poco volumen de enfermedad y del 43% frente al 50% en pacientes con enfermedad bilobar extensa. Además, estos pacientes tienen más probabilidades de ser candidatos a una resección adicional en caso de recurrencia intrahepática, lo cual es frecuente en pacientes con MHCCR y particularmente en pacientes con enfermedad bilobar. Como consecuencia, las técnicas de HPP deben considerarse de elección para MHCCR, a menos que la anatomía o el volumen de la enfermedad impidan dicha técnica.

1.2.3.2. Enfermedad extensa bilobar

Pacientes que presentan enfermedad extensa bilobar suponen un reto a la hora de determinar su resecabilidad. Para estos casos se han desarrollado diversas alternativas como la realización de una resección en dos tiempos y/o la aplicación de técnicas que permiten aumentar el FRH. Ello permite lograr la resección en pacientes con enfermedad considerada previamente como irresecables con el consiguiente beneficio en términos de supervivencia.

- Por un lado, se ha descrito la resección hepática en dos tiempos asociada a ligadura o embolización portal (EP). Consiste en realizar en una primera etapa, una resección limitada de las metástasis localizadas en el lóbulo izquierdo seguido de EP derecha, y tras esto, una hepatectomía derecha ampliada. En 2011 Brouquet et al.⁴³ publicó un estudio que comparaba sólo quimioterapia, con la hepatectomía en dos tiempos + EP, observando una supervivencia similar a la de los pacientes con enfermedad inicialmente resecable, con una SG a los 5 años del 40-50% (Figura 1). El abandono debido a la progresión del tumor después la primera etapa ocurre en aproximadamente el 20% de los casos y está asociado con una peor SG. Sin embargo, se ha observado que, una progresión tumoral después de EP que no imposibilita la segunda resección hepática, no afecta la SG, aunque sí que se asocia con una recurrencia tumoral más temprana³⁸.

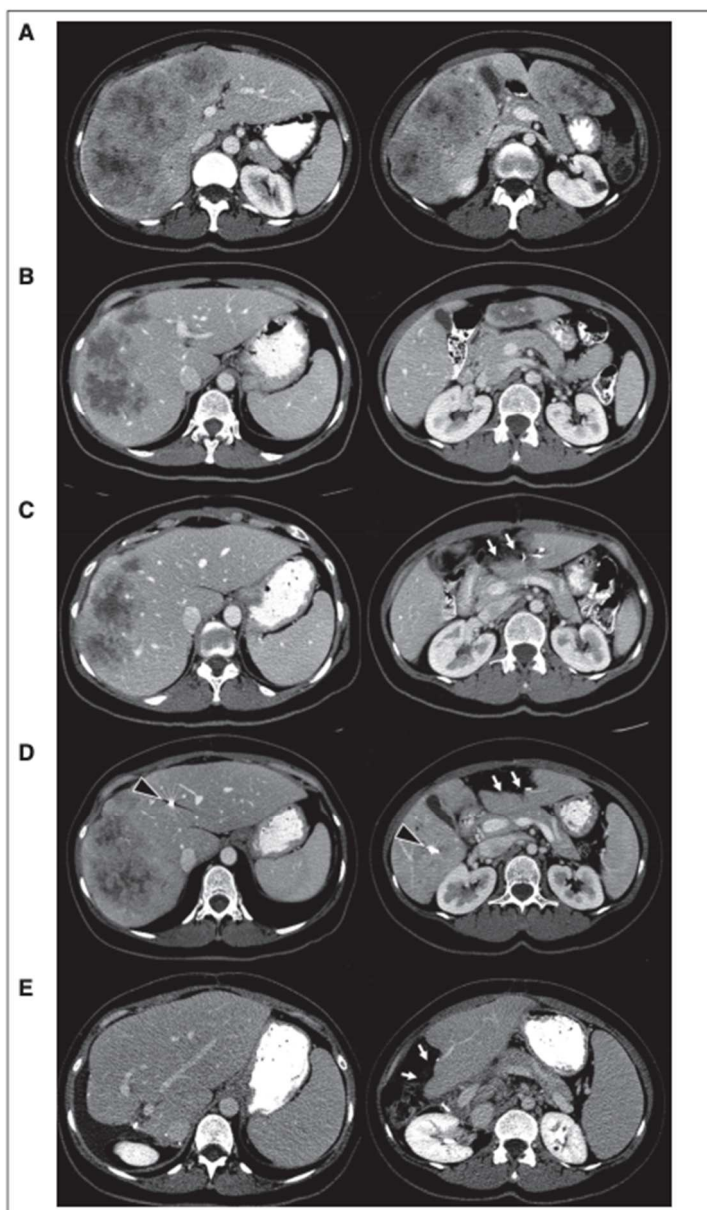


Figura 1.

MHCCR bilaterales avanzadas en el momento del diagnóstico(A). Después de quimioterapia preoperatoria con 5-FU infusional, LV y oxaliplatino + bevacizumab durante cinco ciclos(B). Después de la 1ª hepatectomía(C). Después de la EP derecha extendida al segmento IV(D). Después de la segunda hepatectomía(E).

Las flechas blancas indican el defecto quirúrgico después de la 1ª hepatectomía; las puntas de flecha negra indican los coils después de la EP derecha extendida al segmento IV.

(Brouquet A, Abdalla EK, Kopetz S, Garrett CR, Overman MJ, Eng C, et al: High survival rate after two-stage resection of advanced colorectal liver metastases: response-based selection and complete resection define outcome. J Clin Oncol 2011; 29(8):1083-90)

Se han establecido importantes predictores del resultado quirúrgico, tras una resección hepática mayor como es, el FRH y el grado de hipertrofia después de la EP. Permiten calcular, de forma segura, el volumen hepático necesario para disminuir, tanto la incidencia de insuficiencia hepática postoperatoria, como la mortalidad después de resecciones hepáticas mayores, lo cual es particularmente importante en pacientes con enfermedad hepática asociada a quimioterapia. Se ha observado que, los pacientes que presentan un FRH del 20% o menos o un grado de hipertrofia de no más del 5% tras 4-6 semanas de la EP, presentan un riesgo significativamente mayor de

complicaciones generales, mayores, específicas del hígado, y disfunción e insuficiencia hepática postoperatoria⁴⁴.

A medida que las técnicas e indicaciones para la EP han evolucionado, numerosos grupos han intentado predecir, con mayor precisión, los resultados postoperatorios, surgiendo un nuevo indicador (Tasa de crecimiento cinético [*kinetic growth rate (KGR)*]). El KGR se ha convertido en un fuerte predictor de los resultados posthepatectomía. Este, se calcula dividiendo el grado de hipertrofia por el número de semanas desde que se realizó la EP. A raíz de esto, Shindoh et al⁴⁵, publicó en 2013, una larga serie de pacientes a los que se le realizó la EP, previamente a una resección hepática mayor. Se observó, que un KGR >2% en comparación con <2%, presenta de forma significativa, menores tasas de insuficiencia hepática (21.6% vs. 0%, p=0.0001) y de mortalidad a los 90 días (8.1% vs. 0%, p=0,04).

- ALPPS: Por otro lado, recientemente se ha descrito una técnica de resección hepática en dos tiempos con la particularidad de realizar la ligadura de la vena porta (LVP) in situ en la primera etapa (ALPPS) al tiempo que se realiza la transección hepática de forma total (ALPPS “clásico”) o parcial (“mini-ALPPS”). Se realizó por primera vez en 2007 y fue publicada en 2012⁴⁶. Como se ha dicho, consiste en realizar en un primer tiempo la ligadura portal del lóbulo hepático que está previsto resecar, junto con una transección parenquimatosa hepática asociando, si fuera necesario, la resección de lesiones contralaterales y completando en un segundo tiempo la resección del hígado donde se ha realizado la ligadura. Esto produce una rápida hipertrofia del FRH, lo que permite, completar la resección hepática en un segundo tiempo tras 7-14 días. Esta técnica ha generado, por un lado, gran interés, pero también controversia; en las primeras series de casos, la morbilidad y mortalidad perioperatorias eran inaceptablemente altas. Sin embargo, con una cuidadosa selección de pacientes y un perfeccionamiento de la técnica, muchos centros han logrado aplicar exitosamente esta técnica con una baja mortalidad a los 90 días⁴⁷.

El ALPPS ofrece a pacientes, con un FRH insuficiente, una posibilidad de cura. Sin embargo, existe escaso consenso sobre algunos aspectos técnicos del procedimiento, lo que dificulta la capacidad de reproducir resultados robustos entre los centros. Es necesario establecer un protocolo para esta intervención, que se presenta técnicamente exigente. Los datos iniciales sobre resultados a largo plazo son prometedores y comparables a los de la hepatectomía convencional en dos etapas, pero se necesitan realizar más estudios que apoyen estos resultados⁴⁷.

1.2.4. Trasplante hepático.

Los resultados obtenidos en el trasplante hepático (TH) para pacientes con MHCCR irresecables, realizados antes del año 2000, fueron desalentadores. Esto puede atribuirse a la falta de criterios estandarizados para la selección de pacientes, recursos tecnológicos básicos, escasa experiencia quirúrgica en el trasplante y la ausencia de protocolos de inmunosupresión estandarizados. De hecho, en muchos casos, la mortalidad postoperatoria después del trasplante fue alta y, además, las líneas de quimioterapia para el CCR en esa época no se asociaban con buenos resultados. Debido a una baja supervivencia a los 5 años (<20%) y a una alta tasa de recurrencia, el interés inicial del trasplante en pacientes con MHCCR disminuyó y se convirtió en una contraindicación formal en todo el mundo⁴⁸.

Tras el 2000, la mejora de los resultados en el TH, llevó a un creciente interés en usar esta técnica de nuevo para el tratamiento de las MHCCR. En 2006 un grupo del Hospital Universitario de Oslo obtuvo la aprobación ética para evaluar la supervivencia en pacientes con MHCCR, tras el TH (SECA trial)⁴⁹. Los criterios de inclusión para este estudio fueron, la resección R0 del CCR, recibir al menos 6 semanas de uno o más agentes quimioterápicos, presentar metástasis hepáticas no resecables, sin enfermedad extrahepática, y presentar un estadio ECOG 0-1. Se observaron unas tasas de SG al año del 95%, del 68% a los 3 años y del 60% a los 5 años. Estos resultados son comparables a los resultados obtenidos en el TH para otras enfermedades malignas. La mejora en los resultados es debido, probablemente, al desarrollo de líneas de quimioterapia más efectivas y a unas mejoras considerables en la atención perioperatoria de los receptores del trasplante.

En conclusión, el trasplante hepático puede ofrecer un beneficio de supervivencia para pacientes con MHCCR no resecables. Sin embargo, es necesario realizar más estudios prospectivos, de buena calidad, que puedan mostrar una mejora significativa de la supervivencia. Estos estudios deberían centrarse en establecer criterios de selección más claros, para así lograr tasas de recurrencia más bajas. Por otro lado, el uso del donante vivo en el trasplante hepático para esta enfermedad es prometedor, y podría aumentar de forma significativa el número de injertos disponibles sin afectar a otros pacientes en lista de espera³⁸.

1.3. DESARROLLO DE LA CIRUGÍA HEPÁTICA MÍNIMAMENTE INVASIVA.

1.3.1. Evolución histórica.

La palabra laparoscopia, según el diccionario etimológico proviene de los elementos griegos *lapara*, que significa “flanco” y *skopein*, que significa “mirar”. Literalmente “observación o visión a través de flancos”. La cirugía laparoscópica debe gran parte de su historia al desarrollo de las técnicas endoscópicas, que surgieron de la curiosidad de personas por explorar las cavidades ocultas del cuerpo humano⁵⁰.

A pesar de que a principios de 1800 los tractos urinarios y gastrointestinales ya se exploraron mediante el uso de instrumentos endoscópicos rudimentarios, el primer intento de examinar el contenido peritoneal se remonta a 1901 cuando Kelling⁵¹ exploró la cavidad peritoneal de un perro con un cistoscopio, desarrollando la técnica de neumoperitoneo, insuflando aire en la cavidad abdominal con una pera de goma y un rudimentario manómetro.

Posteriormente en 1912, Hans Christian Jakobaeus⁵² publicó un artículo en el que incluyó a 69 pacientes en los que se habían realizado 109 laparoscopias que le permitieron describir diversas patologías como la cirrosis hepática, el cáncer metastásico y la tuberculosis peritoneal.

A partir de 1960 Kurt Semm⁵³, gracias a estas primeras experiencias, desarrolló gran número de instrumentos que permitieron avanzar en este campo, como la fuente externa de luz fría, el sistema de irrigación y aspiración para lavado de cavidades e introdujo el cable de fibra óptica, aún en uso en nuestros días. En 1978 describió la

técnica del nudo extracorpóreo y en 1988 desarrolló un simulador para prácticas en cirugía laparoscópica. Además, diseñó numerosos instrumentos de corte y disección, por todo esto se le considera el “padre de la laparoscopia”. Todo este desarrollo permitió que la laparoscopia ganase aceptación a partir de la segunda mitad de siglo.

A finales de los 80, un cirujano francés llamado Philippe Mouret⁵⁴ realizó la primera colecistectomía laparoscópica, lo que supuso el inicio de la propagación a nivel mundial de la cirugía mínimamente invasiva. Además de él, son varios autores los que publicaron buenos resultados en relación con la colecistectomía laparoscópica^{55,56}, lo que supuso que en 1992 ya se realizaran por vía laparoscópica más de medio millón de colecistectomías en los Estados Unidos.

A lo largo de las últimas 3 décadas la cirugía laparoscópica ha evolucionado hasta convertirse en el abordaje de elección para muchos procedimientos abdominales. Son varios los beneficios ya demostrados por la laparoscopia en diversos estudios: reducción del dolor, pérdidas hemáticas, estancia hospitalaria y complicaciones, así como una más rápida recuperación del enfermo.

Aunque el campo de la cirugía hepática mínimamente invasiva ha aumentado exponencialmente en la última década⁵⁷, su desarrollo ha sido más lento que en otros campos, y muchos cirujanos hepatobiliares se han mostrado reacios a seguir esta técnica. Esto es debido a que la resección hepática laparoscópica (RHL), presenta unos impedimentos adicionales. Entre las muchas dificultades se podrían destacar varias como es la localización del hígado en la porción más cefálica del abdomen, el presentar multitud de variantes anatómicas, un riesgo de hemorragia mayor debido a estructuras vasculares de difícil acceso, requerir procedimientos más exigentes como el abordaje hiliar o las maniobras de clampaje, que requieren de una formación específica, y una inicial incertidumbre con respecto a la idoneidad oncológica⁵⁸.

La RHL se describió, por primera vez a principios de los años 90, realizándose resecciones en cuña para el tratamiento de lesiones benignas⁵⁸. Durante la década de los 90, en Europa y Asia se empezaron a publicar casos de RHL más amplias, como la seccionectomía lateral izquierda (SLI)^{59,60} y comenzaron a aparecer series más largas,

como la de Hüscher⁶¹, en 1997, donde informó de los resultados obtenidos en 20 pacientes, a los que se les realizó resecciones hepáticas menores y mayores. Siendo comparables a los resultados publicados en la literatura, obtenidos por vía abierta.

Pero no fue hasta el 2000, con la publicación de Cherqui⁶², (cohorte prospectiva de 30 pacientes) que muchos reconocieron que la RHL era factible y segura. Dos años más tarde se publicó la aplicación del abordaje laparoscópico en dos hepatectomías de donante vivo para trasplante hepático en niños⁶³.

1.3.2. Situación actual.

Actualmente la RHL se ha convertido en una práctica estándar. De las resecciones iniciales no anatómicas para lesiones pequeñas y benignas, a medida que la curva de aprendizaje se ha ido desarrollando, se ha evolucionado a resecciones más complejas, incluyendo las hepatectomías mayores y las de donante vivo en adultos, que se realizan actualmente en centros altamente especializados⁶⁴⁻⁶⁷. Destacaremos dos aspectos principales: la evidencia actual sobre la diseminación y resultados, y las clasificaciones disponibles para medir la dificultad de los procedimientos.

1.3.2.1 Diseminación y resultados de RHL

En los últimos años, ha habido un aumento importante en el número de estudios publicados de RHL, incluyendo series de casos limitados a un centro y series comparativas entre AL y AA. La situación actual de las RHL se puede analizar con detalle a partir de la revisión sistemática y metanálisis que publicó Ciria⁵⁷ en 2016, tras la reunión de consenso de Morioka. Nos brinda una perspectiva global del estado a nivel mundial, del AL para la cirugía hepática mediante la realización de una revisión sistemática a partir de estudios observacionales y comparativos.

Más de 9000 casos fueron revisados y analizados. Se obtuvieron datos descriptivos a nivel mundial y resultados a corto plazo incluyendo diferentes variables como tiempo operatorio, pérdida de sangre y número de pacientes que requieren transfusión de sangre, parámetros postoperatorios: mortalidad (<30 días), número total de complicaciones (<30 días) y estancia hospitalaria, así como resultados oncológicos: margen de resección patológica y tasa de margen de resección positivo. Se realizaron

análisis por separado para las series de resección menor, mayor y series combinadas (menores y mayores). Se obtuvieron 61, 18 y 100 series respectivamente incluyendo 32, 8 y 43 series comparativas. Se observó una clara tendencia a un mayor desarrollo de esta técnica en el sudeste asiático, los Estados Unidos y Europa occidental (Figura 2). De los 9527 casos identificados de RHL, 6190 (65%) fueron por patología maligna y 3337 (35%) por lesiones benignas. Un desglose de los casos malignos muestra que la mayor indicación fue por hepatocarcinoma en 3072 casos (50%), el CCR metastásico se observó en 1582 casos (25%).

Tras analizar cada una de las series obtenidas se realizó un metanálisis con los 83 estudios comparativos disponibles, que incluían un total de 2900 pacientes. En cuanto a las resecciones menores se encontró un resultado a favor del AL de forma significativa en cuanto a la tasa de complicaciones totales, pérdida de sangre, necesidad de transfusión y estancia hospitalaria. Para las series de resecciones mayores se demostró también, de forma significativa una menor tasa de complicaciones, pérdida de sangre y estancia hospitalaria. En ninguna de las variables analizadas el AA fue superior al AL.

Por lo tanto, los resultados de este metanálisis confirman la seguridad de la RHL, de la forma más robusta que se haya publicado hasta este momento, convirtiendo este estudio en un referente de suma importancia en la historia de la cirugía laparoscópica.

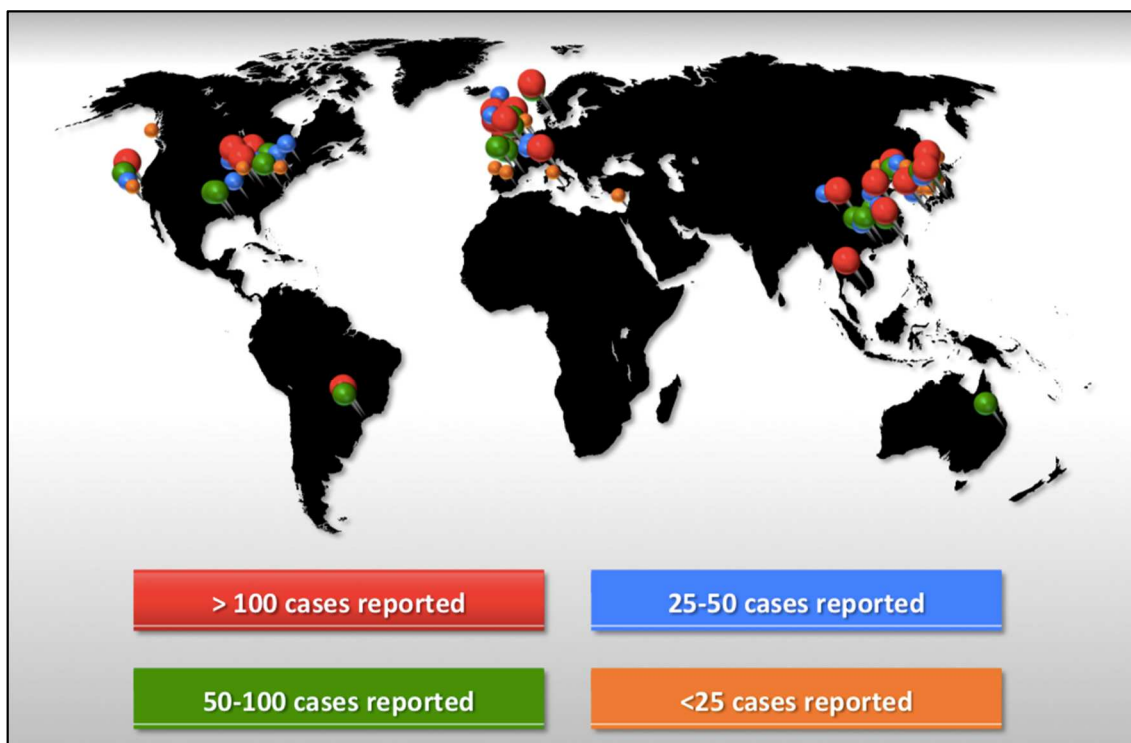


Figura 2. Series actuales de cirugía hepática laparoscópica en todo el mundo (julio 2014). Ciria R, Cherqui D, Geller DA, Briceño J, Wakabayashi G. Comparative Short-term Benefits of Laparoscopic Liver Resection: 9000 Cases and Climbing. *Annals of Surgery*. 2016 Apr;263(4):761-77.

Una de las limitaciones que presentó este estudio fue el no disponer de ensayos aleatorizados publicados hasta la fecha, lo que se recomendaba encarecidamente. Este hecho se ha resuelto -al menos de forma parcial- recientemente con la publicación de dos ensayos comparando el AL con el AA en pacientes con MHCCR. Fretland⁶⁸ publicó el primer estudio aleatorizado controlado (OSLO-COMET), comparando 133 AL con 147 AA, que se sometieron a HPP. Su principal objetivo fue analizar la tasa de complicaciones en los 30 primeros días. Además, como dato interesante, dentro de los objetivos secundarios analizaron el coste y la calidad de vida. Observaron que el AL se asocia significativamente con menos complicaciones postoperatorias en comparación con el AA. La resección laparoscópica fue mejor coste-efectiva y los pacientes presentaron mejor calidad de vida. La tasa de márgenes de resección libres fue la misma en ambos grupos. Además, recientemente han mostrado los resultados oncológicos a largo plazo, sin encontrar diferencias significativas entre el grupo abierto y laparoscópico.

El estudio de Robles-Campos⁶⁹ publicado en 2019, comparó 96 AL con 97 AA. Este trabajo presenta implicaciones clínicas importantes, al observar que la laparoscopia presenta resultados oncológicos similares, con las ventajas a corto plazo (menor estancia hospitalaria y morbilidad), ya observadas en multitud de publicaciones previas.

Se puede, por tanto, concluir, que a día de hoy existen datos sólidos de que la RHL, en casos seleccionados, es segura y presenta mejores resultados a corto plazo, con similares resultados oncológicos, en comparación con el AA.

1.3.2.2. Escalas de dificultad

La RHL es técnicamente mas exigente que la vía abierta, por lo que el cirujano debe dominar tanto la cirugía laparoscópica como la hepatectomía abierta. Actualmente existe un amplio consenso de que las RHL mayores aún se encuentran en una fase de aprendizaje y, por lo tanto, es necesario desarrollar gradualmente las habilidades quirúrgicas antes de emprender procedimientos exigentes. Para ello, la evaluación preoperatoria y lograr clasificar e identificar la dificultad de los procedimientos es esencial.

Con este objetivo, en el año 2014, se propuso una escala de dificultad basada en la experiencia en RHL puras de tres centros de alto volumen en Japón⁷⁰. Esta escala permite predecir la dificultad de la RHL a partir de variables preoperatorias y seleccionar adecuadamente a los pacientes de acuerdo con el nivel técnico de los cirujanos, clasificando los niveles en bajo, intermedio, avanzado o experto. Si bien este sistema de puntuación, está basado en la evidencia disponible y además es práctico y sencillo de usar presenta como limitación, que únicamente, utilizó los datos de tres centros orientales -japoneses- de alto volumen.

Tras la reunión de consenso celebrada en Morioka en octubre de 2014 (*The Second International Consensus Conference on Laparoscopic Liver Resections - ICLLLR*), el panel de expertos modificó levemente el sistema de puntuación presentando finalmente una escala de puntuación entre 0 y 12 (la original iba de 0 a 10). La versión revisada⁷¹ integra los siguientes puntos: localización del tumor, tipo de resección hepática,

tamaño del tumor, proximidad a un vaso principal, función hepática y el uso de técnicas híbridas. (Figura 3)

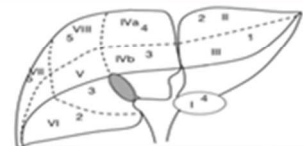
IWATE Criteria																																						
Difficulty index	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																									
Difficulty level	Low			Intermediate			Advanced			Expert																												
Index surgery	Left lateral sectionectomy						Right or left hepatectomy																															
	Simple and small partial hepatectomy in segment III				Posterior sectionectomy for segment VII tumor ≥ 3 cm																																	
Scoring system																																						
Tumor location (Couinaud segment)						Tumor size																																
 <table border="1"> <thead> <tr> <th>Segment</th> <th>Score</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>S1</td><td>4</td></tr> <tr><td>S2</td><td>2</td></tr> <tr><td>S3</td><td>1</td></tr> <tr><td>S4a</td><td>4</td></tr> <tr><td>S4b</td><td>3</td></tr> <tr><td>S5</td><td>3</td></tr> <tr><td>S6</td><td>2</td></tr> <tr><td>S7</td><td>5</td></tr> <tr><td>S8</td><td>5</td></tr> </tbody> </table>						Segment	Score	S1	4	S2	2	S3	1	S4a	4	S4b	3	S5	3	S6	2	S7	5	S8	5	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tumor size</th> <th>Score</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td><3 cm</td><td>0</td></tr> <tr><td>≥ 3 cm</td><td>1</td></tr> </tbody> </table>							Tumor size	Score	<3 cm	0	≥ 3 cm	1
Segment	Score																																					
S1	4																																					
S2	2																																					
S3	1																																					
S4a	4																																					
S4b	3																																					
S5	3																																					
S6	2																																					
S7	5																																					
S8	5																																					
Tumor size	Score																																					
<3 cm	0																																					
≥ 3 cm	1																																					
						Proximity to major vessel*																																
						<table border="1"> <thead> <tr> <th>Proximity to major vessel*</th> <th>Score</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>No</td><td>0</td></tr> <tr><td>Yes</td><td>1</td></tr> </tbody> </table>							Proximity to major vessel*	Score	No	0	Yes	1																				
Proximity to major vessel*	Score																																					
No	0																																					
Yes	1																																					
						*Main or second branch of Glisson's tree, major hepatic vein, or inferior vena cava																																
Extent of liver resection						HALS/Hybrid			Liver function																													
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Extent of liver resection</th> <th>Score</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Partial resection</td><td>0</td></tr> <tr><td>Left lateral sectionectomy</td><td>2</td></tr> <tr><td>Segmentectomy</td><td>3</td></tr> <tr><td>Sectionectomy and more</td><td>4</td></tr> </tbody> </table>						Extent of liver resection	Score	Partial resection	0	Left lateral sectionectomy	2	Segmentectomy	3	Sectionectomy and more	4	<table border="1"> <thead> <tr> <th>HALS/Hybrid</th> <th>Score</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>No</td><td>0</td></tr> <tr><td>Yes</td><td>-1</td></tr> </tbody> </table>			HALS/Hybrid	Score	No	0	Yes	-1	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Liver function</th> <th>Score</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Child Pugh A</td><td>0</td></tr> <tr><td>Child Pugh B</td><td>1</td></tr> </tbody> </table>				Liver function	Score	Child Pugh A	0	Child Pugh B	1				
Extent of liver resection	Score																																					
Partial resection	0																																					
Left lateral sectionectomy	2																																					
Segmentectomy	3																																					
Sectionectomy and more	4																																					
HALS/Hybrid	Score																																					
No	0																																					
Yes	-1																																					
Liver function	Score																																					
Child Pugh A	0																																					
Child Pugh B	1																																					

Figura 3. IWATE Criteria. Ban D, Tanabe M, Ito H, Otsuka Y, Nitta H, Abe Y, et al.: A novel difficulty scoring system for laparoscopic liver resection. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2014;21:745 -53.

Posteriormente, Tanaka publicó un estudio multicéntrico validando esta escala (74 centros con 2199 pacientes)⁷². En estos estudios, toda la cohorte derivó únicamente de hospitales japoneses. Por lo tanto, se requiere una validación global de estos resultados para determinar si este sistema puede aplicarse con éxito en otros países donde las características de los pacientes son bastante diferentes.

Recientemente se han publicado dos clasificaciones más, de gran utilidad para predecir la dificultad en las RHL. La clasificación liderada por Gayet⁷³ se basa en estratificar la dificultad de las RHL en función de los resultados intraoperatorios que comprenden el tiempo operatorio, la pérdida de sangre y la tasa de conversión. Seleccionaron 452 pacientes, de los cuales 248 (54.8%) presentaron MHCCR. A cada procedimiento se le asignó 1 punto cuando el tiempo operatorio, la pérdida de sangre o la tasa de conversión fue igual o superior al valor medio para el total de casos. Por lo tanto, cada procedimiento recibió de 0 a 3 puntos y se dividió en tres grupos.

- El grupo I representa el primer nivel e incluye la resección en cuña y la seccionectomía lateral izquierda (SLI).
- El grupo II representa el nivel intermedio que incluye segmentectomía anterolateral y hepatectomía izquierda.
- El grupo III representa el nivel avanzado, incluyendo la segmentectomía posterosuperior, la seccionectomía posterior derecha, la hepatectomía derecha, la hepatectomía derecha extendida, la hepatectomía central y la hepatectomía izquierda extendida.

Esta clasificación se espera que sirva como guía para determinar si se puede utilizar el AL, dependiendo de los niveles técnicos de los cirujanos. Se validó mediante la evaluación de los resultados postoperatorios, ya que la morbilidad y las tasas de complicaciones mayores tendían a crecer junto con el aumento gradual de los grupos de clasificación. Sin embargo, presenta ciertas limitaciones, se basó en las experiencias de un cirujano experto en RHL por lo que es posible que no se aplique a todos los cirujanos ya el tiempo quirúrgico y el nivel estimado de pérdida de sangre pueden verse influenciados por la habilidad del cirujano. Otra limitación es que no se tiene en cuenta el estado funcional del parénquima hepático, como la presencia de cirrosis, esteatosis o lesión hepática inducida por la quimioterapia por lo que en esta situación será necesario modificar el riesgo de acuerdo con la función hepática como lo sugiere Ban en su clasificación.

Por último, cabe mencionar el estudio multicéntrico europeo de Halls⁷⁴, cuyo objetivo fue desarrollar y validar un modelo predictivo para la dificultad de las RHL basado en complicaciones intraoperatorias. A diferencia de las anteriores clasificaciones, este sistema de puntuación tiene en cuenta todos los factores que podrían aumentar la probabilidad de complicaciones intraoperatorias durante la RHL. Los 5 factores de riesgo utilizados en el modelo predictivo para estimar el riesgo de complicaciones intraoperatorias fueron: Quimioterapia neoadyuvante, resección hepática abierta previa, tipo de lesión (benigna o maligna), tamaño de la lesión (cm) y clasificación de resección (menor, técnicamente mayor y anatómicamente mayor). Tras asignarles una puntuación a cada factor de riesgo se realizó la agrupación de puntos según grupos de riesgo:

- Procedimientos de bajo riesgo: son adecuados para los cirujanos al inicio de la curva de aprendizaje. Primeros 40 procedimientos.
- Los procedimientos de riesgo moderado: adecuados solo para cirujanos que han superado la curva de aprendizaje para resecciones menores.
- Los procedimientos de alto riesgo: adecuados solo para cirujanos que han superado la curva de aprendizaje para resecciones menores y mayores. Más de 100 procedimientos con al menos 50 de dificultad moderada.
- Los procedimientos que se consideran de riesgo extremadamente alto: solo deben ser considerados por los expertos en el campo, y para la mayoría de los cirujanos y centros podrían considerarse inadecuados para la RHL.

La inclusión de todos estos factores de riesgo permite a los cirujanos medir con precisión la dificultad de una resección hepática laparoscópica antes de realizar el procedimiento. Esto, a su vez, debería permitir la selección adecuada de casos con respecto a la experiencia actual de un cirujano, lo que a su vez puede reducir las complicaciones intraoperatorias.

1.3.3. Reuniones de consenso y Guías Europeas.

Debido a la rápida evolución de la RHL y la continua innovación que muestran, especialmente, los centros altamente especializados, era necesario definir unas indicaciones claras y definir unos procedimientos estándar con resultados reproducibles, que pudiesen ser recomendados para su adopción como procedimientos estándar. Por este motivo, se han convocado hasta la fecha, dos reuniones internacionales de consenso, Louisville (EEUU) en 2008 y Morioka (Japón) en 2014. Más recientemente, tuvo lugar la primera reunión europea para la creación de guías clínicas en el campo de la CHL (EGMLLS) celebrada en Southampton, en 2017.

1.3.3.1 Louisville

La Conferencia de Louisville⁷⁵, tuvo lugar del 7 al 8 de noviembre de 2008. El comité organizador seleccionó a 45 reconocidos expertos de todo el mundo, con la mejor experiencia en cirugía hepática abierta y laparoscópica. Los temas de debate trataron aspectos específicos de la cirugía hepática laparoscópica, técnicas quirúrgicas actuales,

eficacia y seguridad, además de asuntos sobre formación/acreditación y su papel en el manejo de enfermedades hepáticas específicas.

En aquel momento hubo un consenso claro en que la RHL se debía limitar a pacientes seleccionados. Las indicaciones más adecuadas para la RHL se consideraron pacientes con lesiones solitarias, de 5 cm o menos y/o ubicadas en los segmentos periféricos del hígado (segmentos: 2-6). El AL en la SLI debería considerarse la técnica estándar. Aunque ya entonces se reconoció que la mayoría de los tipos de resección hepática, se podrían realizar por vía laparoscópica, incluidas las hepatectomías mayores (hepatectomías derecha o izquierda), se aconsejó que éstas deberían reservarse para cirujanos experimentados que presentasen ya un buen manejo en resecciones laparoscópicas más limitadas.

Para el manejo de las MHCCR, se estableció la resección hepática (laparoscópica o abierta) como el tratamiento de elección. Se destacó la preocupación en cuanto a un aumento potencial de los márgenes de resección positivos y la falta de detección de lesiones ocultas; también, acerca de la calidad que presenta el parénquima hepático tras el tratamiento neoadyuvante, observándose frecuentemente comprometido tras la quimioterapia. Como conclusión, se destacó cómo la selección de los pacientes y la estadificación preoperatoria son de vital importancia para un manejo adecuado.

Tras esta conferencia, fueron muchos los centros que de forma progresiva comenzaron a adoptar la RHL. Como consecuencia, el número de casos de RHL aumentó de forma exponencial, publicándose multitud de series, casos y controles, revisiones sistemáticas y metanálisis de resecciones, tanto menores, combinadas, como de mayor dificultad e incluso hepatectomías en donante vivo.

1.3.3.2. Morioka

Debido a este crecimiento de la aplicación del AL en la cirugía hepática a nivel mundial, del 4 al 6 de octubre de 2014, se celebró la Segunda Conferencia de Consenso Internacional sobre RHL, en Morioka, (Iwate Prefecture, Japón)⁷⁶. Esta reunión tuvo un doble objetivo: el de definir el papel actual de la RHL y, por otro lado, desarrollar recomendaciones y directrices. Estuvo formada por 43 cirujanos, con experiencia

reconocida a nivel mundial, 34 de ellos formaron el panel de expertos y los 9 miembros restantes formaron parte del jurado. Se formularon 17 preguntas englobadas en dos categorías: beneficios y riesgos, y técnicas en CHL. Con el objetivo de aportar la mayor evidencia se realizó una extensa búsqueda bibliográfica (desde 1991 hasta agosto de 2014).

Las primeras 7 preguntas se centraron en los resultados acerca de los beneficios y riesgos de la RHL. La evidencia fue evaluada mediante el sistema GRADE⁷⁷ y las recomendaciones se realizaron de acuerdo con el modelo de la Conferencia de Consenso danesa de Zurich⁷⁸. Además, el jurado evaluó las RHL según la clasificación IDEAL⁷⁹. Para las resecciones menores, el AL se estableció como la técnica de elección (IDEAL 3), debido a sus beneficios en términos de menor estancia hospitalaria y complicaciones postoperatorias. En cuanto a las resecciones mayores, recibieron una categoría IDEAL 2b, ya que se asumió que dichos procedimientos seguían siendo innovadores y se encontraban aún en fase de exploración. Recomendaron que esta técnica se introduzca de forma prudente pero continua. Toda la evidencia que se extrajo en este aspecto, fue calificada como *baja* según GRADE, por lo que era necesaria la publicación de estudios de mayor calidad.

Las 10 preguntas restantes se centraron en cuestiones técnicas, y las recomendaciones, a diferencia de las anteriores, se basaron en la revisión de la literatura y la opinión de los expertos. En cuanto a los diferentes abordajes (laparoscopia pura, mano-asistida o técnica híbrida) asumieron su equivalencia, pero aportando mayor utilidad de las dos últimas, en casos de mayor dificultad técnica.

En cuanto a los aspectos técnicos, el abordaje caudal fue uno de los cambios conceptuales principales en la RHL. Mejora la exposición alrededor de la glándula suprarrenal derecha y la vena cava y facilita enormemente la identificación de la cápsula de Laennec y el pedículo en la placa hiliar. Otros cambios incluyeron los abordajes superiores y laterales con o sin el uso de trócares intercostales o transtorácicos. La posición de decúbito lateral izquierdo o incluso la posición en prono se destacaron por su capacidad para ofrecer una mejor exposición de los segmentos

posteriores derechos y alzar la vena hepática derecha por encima de la vena cava lo que favorece un menor sangrado venoso hepático.

Hubo consenso general en que, adquirir una adecuada experiencia, tanto en la cirugía hepática abierta, como en la laparoscópica, es obligatoria y los cirujanos deben comenzar con resecciones laparoscópicas menores.

1.3.3.3. Southampton

La primera Reunión Europea para la creación de Guías Clínicas en el campo de la CHL (EGMLLS)⁸⁰ se celebró en Southampton, los días 10 y 11 de febrero de 2017, con el objetivo específico de presentar y validar recomendaciones para la CHL. Estas recomendaciones tienen como objetivo, proporcionar a cirujanos y centros experimentados, orientación para reducir las variaciones en la práctica habitual y facilitar una expansión segura de la CHL con el objetivo de mejorar la atención al paciente.

Se adoptó un único enfoque para llevar a cabo estas guías clínicas, donde se integraron los siguientes métodos de validación: la metodología SIGN⁸¹ para la evaluación de la evidencia y el desarrollo de recomendaciones, el método Delphi⁸² para establecer el consenso de expertos y el instrumento "AGREE II-GRS"⁸³ para la evaluación de la calidad metodológica y la validación externa de las recomendaciones finales. 22 expertos europeos; 7 expertos junior y un comité de validación independiente de 11 cirujanos internacionales produjeron 67 recomendaciones clínicas para una progresión y propagación segura de la CHL.

Se abordaron 14 temas, considerados de actual importancia, que se englobaron en 5 secciones. (Tabla 1).

Tabla 1. Secciones de EGMLLS (European Guidelines Meeting for Laparoscopic Liver Surgery)

Sección 1: Indicaciones
Tema 1: Metástasis hepáticas de CCR (MHCCR) Tema 2: Lesiones benignas y metástasis no colorrectales inusuales Tema 3: Carcinoma hepatocelular (CHC) Tema 4: Donante vivo
Sección 2: Pacientes y enfermedades complejas.
Tema 5: Pacientes de alto riesgo Tema 6: Re-hepatectomías Tema 7: Aspectos complejos técnicamente
Sección 3: Procedimientos
Tema 8: Hepatectomías mayores Tema 9: Resecciones menores, resecciones en segmentos difíciles, hepatectomías anatómicas/preservadoras de parénquima
Sección 4: Técnicas
Tema 10: Abordajes mínimamente invasivos, dispositivos quirúrgicos, estadiaje y planificación intraoperatoria Tema 11: Resecciones mayores anatómicas (Hemi-hepatectomías derecha e izquierda reglada) Tema 12: Control de hemorragia/conversión
Sección 5: Implementación
Tema 13: Cirujano/Centro /Curvas de aprendizaje Tema 14: Entrenamiento/Registros

Estas guías clínicas, añaden al trabajo de las dos conferencias celebradas previamente, una orientación específica, tanto a expertos como a cirujanos hepáticos con interés en la adopción de técnicas y abordajes laparoscópicos. Incorporan nuevas áreas y proporcionan una guía para el tratamiento adecuado de enfermedades específicas. Además, las indicaciones se han depurado teniendo en cuenta subcategorías específicas en pacientes de alto riesgo y enfermedades técnicamente complejas.

Introducen un nuevo concepto al redefinir la clasificación de las resecciones puesto que añaden como resecciones mayores las de los segmentos postero-superiores por su mayor complejidad.

Para pacientes con MHCCR, la RHL se considera una opción adecuada que ofrece beneficios significativos en cuanto a una estancia hospitalaria más corta y una tasa de complicaciones más baja. Además, se insiste en la necesidad de adherirse a una técnica de preservación de parénquima.

Tras la celebración de esta conferencia y la publicación de sus guías, se evolucionó en diversos aspectos. Los pacientes de alto riesgo (ancianos, IMC alto) ya no se consideraron contraindicación para la CHL. De igual forma, resecciones técnicamente exigentes, (re-hepatectomías, hepatectomías en dos tiempos, resecciones de grandes

lesiones y lesiones cercanas al hilio) a partir de ahora se considerarán aceptables para cirujanos con una amplia experiencia en RHL.

Estas guías clínicas, han agrupado toda la evidencia disponible hasta el momento, unido al gran conocimiento de los expertos y cumpliendo con los estándares internacionales, lo que ha dado como resultado un conjunto de recomendaciones que, gracias a una metodología robusta, han alcanzado una validación externa independiente.

1.4. LA CIRUGÍA HEPÁTICA LAPAROSCÓPICA EN LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL.

Como previamente se ha comentado en el apartado 1.2.3, la resección quirúrgica sigue siendo el único tratamiento potencialmente curativo en pacientes con MHCCR. También se ha mostrado previamente en el apartado 1.2.1.1 cómo el uso de quimioterapia neoadyuvante ha aumentado la proporción de pacientes a los que se les puede ofrecer este tratamiento. En el apartado 1.3.2.1 y 1.3.3 se ha expuesto cómo se ha demostrado ampliamente en la literatura, que la RHL, en el tratamiento de las MHCCR, es segura y presenta similares resultados oncológicos en comparación con el AA.

1.4.1. La resección anatómica laparoscópica.

La resección laparoscópica requiere un amplio conocimiento de la anatomía del hígado, posibles variantes anatómicas, experiencia en RHA y habilidades laparoscópicas avanzadas. Según un estudio publicado por Vigano⁸⁴, se determinó la curva de aprendizaje de resecciones menores, basándose en la necesidad de conversión durante un período de 8 años de experiencia en RHL. En este tiempo el tiempo quirúrgico disminuyó de 210 a 150 minutos ($p < 0.05$), la tasa de conversión disminuyó del 15.5% a 3.4% ($p < 0.05$), y la morbilidad disminuyó de 17.2% a 3.4% ($p < 0.05$). Este estudio sugiere que la curva de aprendizaje se alcanza cuando se realizan 60 hepatectomías.

Actualmente, el cambio de enfoque en la reseccabilidad para las MHCCR, viene determinado por el remanente que permanece tras la resección y no por el volumen que se extirpa. Por lo general, el objetivo de la hepatectomía, es lograr un margen quirúrgico negativo mientras se preserva la mayor cantidad posible de parénquima hepático sano. Sin embargo, muchos pacientes con MHCCR, aún se someten a una resección anatómica -definido como la resección de uno o más segmentos anatómicos del hígado- lo que conlleva a una extirpación asociada de parénquima hepático normal durante la cirugía⁸⁵.

Durante la última década, son varios los cirujanos hepáticos que han optado por un mayor uso de la HPP. Como ya se ha comentado previamente en el apartado 1.2.3.1, el objetivo de la HPP es lograr una resección oncológica, con un margen mínimo, aunque suficiente, para así, preservar la mayor cantidad posible de parénquima hepático. Debido a este creciente interés se han realizado diversos estudios comparando ambos procedimientos.

Una revisión sistemática reciente publicada por Moris⁴² incluyó 12 estudios englobando un total de 2505 pacientes (HPP realizadas en 1087 pacientes y 1418 resecciones anatómicas). No observó diferencias entre los grupos, en los resultados a corto plazo, oncológicos ni en cuanto a SG. Por lo que sugiere que la HPP es segura y eficaz en comparación con la resección anatómica y no compromete los resultados oncológicos. Esta técnica, debe considerarse como un enfoque quirúrgico adecuado para el tratamiento de las MHCCR ya que, por un lado, facilita la preservación de parénquima hepático, y por otro, permite realizar con mayor facilidad re-hepatectomías en caso de recurrencia.

1.4.2. Métodos de identificación intraoperatoria de las lesiones: ICG.

Para mejorar la localización laparoscópica de las lesiones hepáticas subcapsulares, recientemente se ha desarrollado la técnica de la visualización con fluorescencia tras inyección de verde de indocianina (del inglés Indocyanine Green: ICG). Desde hace unos años, como parte del estudio preoperatorio, para estimar la función hepática, se ha realizado la prueba de retención del ICG. Como consecuencia, algunos autores plantearon la hipótesis de que esta sustancia podría retenerse en tejidos cancerosos

incluso después de la excreción del parénquima hepático, lo que permitiría una identificación clara de los tumores hepáticos por fluorescencia intraoperatoria laparoscópica. Desde el 2009 se han informado más de 700 casos de hepatectomías con el uso de imágenes de fluorescencia intraoperatoria para la identificación de tumores hepáticos, con una sensibilidad bastante alta (70% a 100% en superficies hepáticas o muestras resecadas)⁸⁶, si bien es verdad que la mayoría de las publicaciones se centran en el estudio del carcinoma hepatocelular (CHC). Un reciente estudio publicado por Handgraaf⁸⁷ evaluó resultados a largo plazo tras resecciones guiadas por fluorescencia usando ICG, en MHCCR. Comparó 86 pacientes donde se realizó la resección guiada, con 87 pacientes sin ella. Se identificaron un mayor número de metástasis adicionales durante la cirugía (25% vs. 13%, $p=0.04$).

Los tumores identificados únicamente por imagen guiada por fluorescencia, fueron significativamente más pequeños, en comparación con las metástasis adicionales identificadas por inspección, palpación o ecografía intraoperatoria (3.2 ± 1.8 mm vs. 7.4 ± 2.6 mm, $p < 0.001$). Sin embargo, la SLE y la supervivencia a los 4 años fueron similares entre los grupos. Sugieren que dado su perfil de seguridad y bajo coste, se puede considerar el uso de rutina de esta técnica, hasta que exista disponibilidad clínica de marcadores fluorescentes dirigidos a tumores.

1.4.3. Secuencia clásica vs simultánea o secuencia inversa.

Conrad¹², publicó en 2017, un estudio comparando la supervivencia de los pacientes con cáncer rectal y MHCCR, sometidos a un tratamiento multimodal con intención curativa, según la secuencia de tratamiento y el periodo de tiempo en el que se realizó (1999–2003, 2004–2008 y 2009–2014). Para ello dividieron el tipo de abordaje según tres secuencias: clásica (resección rectal, seguida de la resección de las metástasis hepáticas), combinada (la cirugía pélvica y la resección hepática se realizan simultáneamente) e inversa (quimioterapia neoadyuvante y resección de las metástasis hepáticas antes de la resección del tumor primario).

De un total de 268 pacientes, el 56.0% se sometieron a la técnica clásica, el 16.4% al abordaje combinado y el 27.6% de los pacientes se sometieron a la secuencia inversa. Los grupos presentaron diferencias en algunas variables, aquellos que fueron

seleccionados para la secuencia inversa, presentaron al diagnóstico un tumor rectal más bajo (87.8%, vs. 64.7% para la secuencia clásica y 79.5% para la secuencia combinada; $p < 0.001$), presentaron mayor número de metástasis hepáticas en el momento del diagnóstico (3 vs 1 para la secuencia clásica y 1 para la secuencia combinada; $p < 0.001$), mayor incidencia de pacientes con metástasis hepáticas bilobares (56.8%, vs 38.7% para la secuencia clásica y 34.1% para la secuencia combinada; $p = 0.016$), y metástasis hepáticas más grandes en el momento del diagnóstico (3.4 cm vs 2.7 cm para la clásica y 2.2 cm para la combinada; $p < 0.001$).

Observaron que, a lo largo del tiempo, tanto los pacientes sometidos a tratamiento con intención curativa, como la proporción de pacientes sometidos a la secuencia inversa aumentaron significativamente. Además, aunque presentasen una mayor carga de enfermedad, la SG a los 5 años fue mayor para los pacientes tratados en 2009–2014 en comparación con los tratados en 1999-2003 (76% vs 45%; $p < 0.002$). 210 pacientes (78%) quedaron libres de enfermedad; sin embargo, 58 pacientes presentaron progresión de la enfermedad o complicaciones en tratamiento, y su SG a los 5 años fue sólo del 6%.

Subrayan la importancia de adoptar una secuencia de tratamiento óptima, que maximice las posibilidades de liberar a los pacientes de toda la enfermedad, de lo contrario los resultados tienden a ser muy pobres y así se vio reflejado en su estudio: en aquellos pacientes que no se logró una resección completa de la enfermedad, la SG a los 5 años fue solamente del 6%.

Por otro lado, este estudio muestra que la progresión del primario no fue en ningún caso una razón para no resecar toda la enfermedad, lo que sugiere que, para tumores rectales que se presentan al diagnóstico con obstrucción o son *bordeline*, sería apropiado utilizar la secuencia clásica.

Concluyen que una selección individualizada de la secuencia de tratamiento a realizar, basada en las metástasis hepáticas y en la carga tumoral del primario, permiten, a la mayoría de los pacientes, completar la resección de toda la enfermedad macroscópica,

y además se asocia con una tasa de SG a los 5 años, cercana a la que presenta actualmente el cáncer rectal en estadio III.

1.4.4. Beneficios teóricos del abordaje laparoscópico en el paciente con MHCCR.

Según la literatura disponible a día de hoy, se ha demostrado que la RHL para pacientes con MHCCR presenta diversos beneficios. Por un lado, en relación con los resultados a corto plazo, múltiples estudios han observado una reducción en la pérdida de sangre, necesidad de transfusión y estancia hospitalaria en el grupo laparoscópico con similares tasas en tiempo quirúrgico y morbilidad. Se ha observado que, tanto la supervivencia global (SG) como la supervivencia libre de enfermedad (SLE), son comparables entre ambos abordajes.

Los resultados del primer estudio aleatorizado controlado⁶⁸, han demostrado mejores resultados a corto plazo, dato que también es apoyado por otros estudios con PSM⁸⁸. Estos resultados, además se han observado en pacientes de edad avanzada (>70 años)⁸⁹.

Aunque existía preocupación en cuanto a los márgenes R1 se ha observado similares resultados o incluso menores tasas de R1 en algunas publicaciones, cuando se realiza RHL⁹⁰. Montalti¹¹, en 2015, publicó un estudio no comparativo, donde analizó el impacto de los márgenes quirúrgicos en la SG y SLE en HPP laparoscópicas. Observaron que esta técnica no compromete el resultado oncológico, permitiendo un mayor porcentaje de re-hepatectomías. Por otro lado, comprobaron que los márgenes R1 son un factor de riesgo de recurrencia tumoral, aunque no influyen en la SG. En cambio, la presencia de múltiples lesiones, fue un factor de riesgo independiente para la presencia de márgenes R1 y por lo tanto una desventaja para este procedimiento. Por esta razón las últimas guías clínicas (EGMMLS)⁸⁰ confirman que, la HPP debería continuar siendo la técnica de elección en el tratamiento de las MHCCR.

En pacientes con MHCCR sincrónicas, aunque se ha publicado un menor volumen de estudios, se ha podido observar que el AL presenta una menor estancia hospitalaria, con similares resultados a corto plazo y sin que existan diferencias en cuanto a la SG⁹¹. Se ha observado que las hepatectomías mayores, asociadas a resección del primario

simultáneamente, son procedimientos complejos, de larga duración y con el potencial de aumentar el riesgo de complicaciones quirúrgicas. Sin embargo, las resecciones simultáneas del primario (no rectal), asociadas a lesiones hepáticas periféricas, que requieran, una hepatectomía limitada o una SLI, han demostrado ser una buena opción de tratamiento en pacientes altamente seleccionados⁹². Aun así, las guías clínicas enfatizan la necesidad de establecer un enfoque multidisciplinar para estos pacientes.

1.4.5. Evidencia bibliográfica.

Aunque en torno el año 2000 ya se publicaron series con cierta relevancia sugiriendo la seguridad del AL, estas no incluían ningún caso de MHCCR⁶². A partir del 2004 comienzan a surgir series de casos, que ya sugieren un posible beneficio del AL en relación con resultados a corto plazo, aunque estas presentan un escaso tamaño muestral⁹³. Mala⁹⁴ fue el primero que publicó un estudio comparando 13 RHL con 14 abiertas para pacientes con MHCCR, en 2002. A pesar de su pequeño número de casos, ya sugirió que los pacientes en los que se había realizado un AL, presentaban una menor estancia hospitalaria y una recuperación más temprana.

Tras la primera reunión de consenso de 2008⁷⁵, se sugirió de nuevo que este tipo de pacientes se podrían beneficiar de un AL, pero aún no existían estudios suficientes, que demostrasen claramente unos resultados a largo plazo, equivalentes al AA.

Tras esta conferencia, se produjo un importante incremento de las publicaciones sobre el tratamiento laparoscópico de las MHCCR. Surgieron diversos estudios comparativos como el de Castaing⁹⁵ en 2009, Abu Hilal⁹⁶ en 2010, Nguyen⁹⁷ en 2011 y Topal⁹⁸ en 2012. Coincidían en que el AL presenta mejores resultados a corto plazo como menor pérdida de sangre y estancia hospitalaria. Además, ya se comenzó a sugerir, a la vista de los resultados, que esta técnica podría presentar similares resultados oncológicos y de supervivencia. Cabe destacar que estos estudios presentaban varias limitaciones debido principalmente al escaso tamaño de muestra y la heterogeneidad de los grupos, ya que, a pesar de realizarse, en algunos de ellos^{95,97}, emparejamiento, continuaban presentando diferencias significativas, principalmente en cuanto a número y tamaño de lesiones. Ello es consecuencia de que los casos laparoscópicos se escogían según la

idoneidad y preferencia del cirujano. Se necesitaban, por tanto, estudios con una metodología de mayor calidad que permitiese obtener resultados más sólidos.

Esto se consiguió, con el desarrollo del emparejamiento por análisis de propensión (Propensity score matching, PSM). Este método estadístico permite controlar el sesgo de selección que aparece cuando no se puede asignar, de forma aleatoria, a los individuos a un grupo de intervención o a un grupo control. Así es posible reducir las diferencias entre estos individuos, con independencia de que hayan sido intervenidos mediante AL o AA. Este método, simula la aleatorización, al eliminar los posibles factores de confusión de las variables utilizadas, de esta forma, se obtienen grupos más homogéneos y con menor probabilidad de presentar sesgos. Sin embargo, cabe destacar que puede seguir existiendo una confusión residual, al haber variables no medidas en el análisis.

Varios PSM, con buena metodología, se han publicado en la última década. En algunos casos han presentado un tamaño muestral muy aceptable, como, Cipriani⁸⁸, con 133 pacientes por grupo, Lewin⁹⁹ con 146 casos en el grupo laparoscópico y 138 en el abierto, ambos publicados en 2016, y el reciente estudio de Martínez-Cecilia⁸⁹, que compara 225 casos por grupo, pero además centrándose en pacientes de edad avanzada (>70 años). La gran mayoría confirman lo que estudios previos habían sugerido, en cuanto resultados a corto plazo. Asimismo, aportan información adicional sobre resultados a largo plazo, sugiriendo que tanto SG como la SLE son similares entre el AL y AA. Además, presentan datos interesantes en relación a temas en los que existía incertidumbre: observan que las tasas de R0 son similares o incluso mejores, destacando la importancia del uso de la ecografía laparoscópica como factor clave para obtener tales resultados.

Para el tratamiento de las MHCCR sincrónicas la evidencia publicada es menor. Los estudios comparativos comenzaron a publicarse hace apenas una década y únicamente unos pocos son PSM¹⁰⁰⁻¹⁰². A pesar de presentar un buen emparejamiento, el tamaño muestral es escaso, Tranchart¹⁰⁰ aporta el mayor, con 89 casos en cada grupo. En general, sugieren que el abordaje simultáneo colorrectal y hepático, por vía

laparoscópica es factible y seguro, presentando similares resultados a corto y largo plazo comparado con el AA.

A pesar de esto, seguía siendo necesario, realizar estudios aleatorizados que nos permitiesen llegar a conclusiones más robustas. Para suplir en mayor o menor medida esta necesidad se realizaron diversos metanálisis. Algunos adolecen de una pobre metodología y datos limitados, como es el caso del metanálisis realizado por Suzanne C Schiffman¹⁰³.

Luo⁹⁰ y Zhou¹⁰⁴ publican dos metanálisis comparando el AL con el AA para el tratamiento de las MHCCR. El primero incluye 7 estudios, englobando 624 pacientes (241 laparoscópicos y 383 abiertos). El segundo incluye 8 estudios, englobando 695 pacientes (268 laparoscópicos y 427 abiertos). En ambos utilizan la escala de *New Castle Ottawa* (NOS) para evaluar la calidad de la evidencia. Observaron una tasa de pérdida de sangre, necesidad de transfusión, morbilidad e incidencia de R1 menores en el AL. Tanto la SG como SLE fueron comparables. En cambio, se observaron resultados discordantes en cuanto a la estancia hospitalaria, siendo menor para el grupo laparoscópico del estudio de Zhou (WMD: -3.54, 95% CI: -5.12 to -1.96; p<0.001).

Para el tratamiento de MHCCR sincrónicas existen escasas publicaciones de estas características. El metanálisis publicado por Wei⁹¹, por ejemplo, incluyó un total de 14 estudios (tanto resecciones simultáneas como las que no lo son), siendo únicamente tres de ellos relevantes para el tema que nos concierne. Realizó un subgrupo integrando esos 3 estudios donde observó una menor estancia hospitalaria para el AL, con similares resultados en cuanto a pérdida de sangre, tiempo operatorio, morbilidad y SG. Lupinacci⁹² en 2014, publicó una revisión sistemática. Incluyó un total de 14 estudios (4 informes de casos, 8 series de casos y 2 estudios comparativos). Cabe destacar que en un 23% de los casos se realizaron hepatectomías mayores, aunque la resección más frecuentemente realizada fue la SLI. Ambos concluyen que la resección simultánea laparoscópica, colorrectal y hepática, parece ser factible y segura, incluso con hepatectomías mayores. Una buena selección de pacientes y una técnica quirúrgica adecuada son las claves para una resección simultánea exitosa.

Un metanálisis reciente, publicado por Zhang¹⁰⁵, incluye únicamente estudios con PSM (10 estudios) lo que aumenta la calidad de los resultados obtenidos. Tanto la pérdida de sangre, la tasa de transfusión sanguínea y la estancia hospitalaria fueron menores en el grupo laparoscópico. No se observaron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad a los 90 días entre ambos grupos. La tasa de recurrencias y SLE fue comparable entre grupos, al igual que la SG a los 5 años, sin embargo, se observó una mejor tasa de SG a los 3 años a favor del grupo laparoscópico, (OR, 1.37; 95% CI, 1.11 to 1.69; I²=0%; P=0.003) dato que no se ha encontrado en ningún metanálisis previo publicado.

Todos los estudios previamente descritos, consideraron todas las resecciones y lesiones como un único grupo homogéneo, sin analizar patrones, lo que puede provocar un potencial sesgo y por lo tanto presentar inexactitudes en sus conclusiones. En cuanto a la calidad metodológica de los metanálisis, si bien en ellos, los estudios incluidos, se han sometido a una evaluación de la calidad, siguiendo los criterios de la escala NOS, en ninguno se ha realizado una doble evaluación (SIGN y NOS).

Finalmente, estudios comparativos recientes, además, del primer estudio aleatorizado prospectivo publicado, no han formado parte de ningún estudio de revisión. Se hacía, por tanto, necesario realizar un metanálisis con el objetivo de mostrar la evidencia más reciente, siguiendo las directrices de la Declaración PRISMA¹⁰⁶. Realizando una doble evaluación cualitativa y analizando patrones que nos permitiesen obtener resultados en subgrupos mas homogéneos. Ello permitirá analizar y establecer el papel de la RHL frente a la resección hepática abierta (RHA), en el tratamiento de las MHCCR.

2. HIPÓTESIS

2.1. HIPÓTESIS.

La cirugía hepática laparoscópica mejora el pronóstico a corto y largo plazo de los pacientes intervenidos por MHCCR frente al abordaje habitual abierto.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO PRINCIPAL.

Reunir, ponderar y resumir la evidencia disponible a nivel mundial, acerca de los resultados a corto y largo plazo, tanto del AL como del AA, para el tratamiento de las MHCCR, mediante la realización de una revisión sistemática.

3.2. Objetivo secundario.

Valorar la distribución de los estudios disponibles con respecto al tipo de resección y evaluar la calidad de los mismos mediante la utilización de dos escalas específicas (SIGN y NOS). Una vez completado el análisis de todos los estudios se realizará un metanálisis compuesto únicamente por aquellos que cumplan las características mínimas establecidas previamente para cada escala, con el objetivo de aumentar así el nivel de evidencia existente para cada tipo de resección hepática.

4. PACIENTES Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.

Se realizó una búsqueda bibliográfica a través de Pubmed, Embase y Cochrane Library con el objetivo de identificar estudios que comparasen el AL con el AA en el tratamiento quirúrgico de las MHCCR. Esto se llevó a cabo estableciendo la siguiente estrategia de búsqueda: *((Colorectal[Title] OR colon[Title] OR colonic[Title] OR rectal[Title] OR bowel[Title]) AND (laparoscopic[Title] OR laparoscopy[Title] OR minimally[Title] OR hybrid[Title]) AND (liver[Title] OR hepatic[Title] OR hepatectomy[Title]))*

La búsqueda finalizó el día 20 de mayo de 2017. Asimismo, el equipo del Hospital Universitario de Oslo puso a nuestra disposición los datos preliminares obtenidos de su reciente estudio: el primer estudio controlado y aleatorizado comparando el AL frente al AA para el tratamiento de las metástasis colorrectales (OSLO-COMET) publicado en 2018⁶⁸.

4.2. SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Los criterios de inclusión y exclusión se resumen en la [Tabla 2](#). La búsqueda se ha restringido a estudios en humanos, excluyendo estudios en animales y estudios experimentales. Únicamente se han tenido en cuenta los publicados en lengua inglesa. Se incluyeron tanto estudios de series de casos como estudios comparativos entre AL y AA en el tratamiento quirúrgico de las MHCCR. Se excluyeron de la selección cartas al director, casos clínicos y editoriales. En cuanto a los artículos de revisión, pese a que forman parte de los criterios de exclusión, cabe destacar que fueron examinados con el objetivo de encontrar potenciales menciones de artículos adicionales compatibles con los criterios de búsqueda descritos en apartado 4.1.

En relación con la técnica quirúrgica se incluyeron aquellos artículos que comparasen AL y AA excluyéndose de la búsqueda otras técnicas como el abordaje robótico y procedimientos híbridos. Únicamente se tuvieron en cuenta trabajos referidos a resección de metástasis de CCR. No fueron incluidas otro tipo de lesiones ni otras técnicas terapéuticas como radiofrecuencia, TACE u otras técnicas ablativas. Solamente se incluyeron artículos publicados en los últimos 15 años. Los duplicados fueron identificados relacionando en la búsqueda los nombres de los autores con el centro de publicación. En el caso de hallar datos duplicados, se incluyeron los más recientes.

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Estudios en humanos	Estudios animales/experimentales
Estudios comparativos /series de casos	Revisiones / Editoriales / casos clínicos / Cartas al director
Lengua inglesa	Otros idiomas
Sólo AL vs AA	Trasplante hepático/casos híbridos o robóticos
Últimos 15 años	Radiofrecuencia /TACE
En datos duplicados: se incluyeron los más recientes	Adenomas, CHC, metástasis no colorrectales

Dos revisores (R.C. y I.G-L.) y un tercero independiente (M.H. o F.C.) en el caso de que hubiese coincidencia, evaluaron individualmente cada manuscrito y rechazaron aquellos que no cumplían estrictamente con los criterios de inclusión.

Únicamente los estudios comparativos fueron incluidos en el metaanálisis con el objetivo de analizar los resultados a corto y largo plazo entre AL y AA. Los estudios de series de casos no se incluyeron en el metanálisis por no tener grupo de comparación; en ellos únicamente se realizó una valoración descriptiva.

4.3. DEFINICIONES.

Teniendo en cuenta el objetivo secundario -3.2.- del presente estudio (resultados según el tipo de resección), se tuvieron en consideración las siguientes definiciones y modelos:

El tipo de resección se estableció, basándose en la propuesta de la Reunión de Consenso de Louisville de 2008⁷⁵, donde se consideró una resección hepática menor o mayor a aquella que involucra ≤ 2 ó >3 segmentos hepáticos de Couinaud, respectivamente. También se incluyó el análisis de aquellos estudios que incluían resecciones colorrectales y hepáticas simultáneas. De ese modo se establecieron tres subgrupos: resecciones menores, resecciones mayores y resecciones colorrectales y hepáticas sincrónicas.

Cada uno de los estudios fue evaluado de forma expresa con el objetivo de establecer si los resultados podrían ser apropiados para ser incluidos en más de un subgrupo.

Se definió “Combinación de series” para describir aquellos estudios compuestos por un conjunto de resecciones menores y mayores. En ellos no fue posible separar ni analizar individualmente el tipo de resección y, por lo tanto, no se logró incluir en los subgrupos previamente comentados.

4.4. VARIABLES DE RESULTADOS

4.4.1. Variables principales

- Datos básicos: Primer autor, año de publicación, ciudad y hospital donde se publica el estudio y el número total de pacientes. En el caso de estudios comparativos se hará referencia tanto al grupo laparoscópico como al abierto.
- Resultados a corto plazo (variables intraoperatorias): Tiempo operatorio (minutos), pérdida de sangre intraoperatoria (ml), número de pacientes que requirieron transfusión de sangre (%), tasa de conversión (%)
- Resultados a corto plazo (variables postoperatorias): número total de complicaciones precoces (<30 días), duración total de estancia hospitalaria (días).

4.4.2. Variables oncológicas

- Resultados oncológicos quirúrgicos: media de margen de resección (mm), tasa de márgenes de resección positivos.
- Resultados a largo plazo: SG (1, 3 y 5 años) y SLE (1, 3 y 5 años).

4.5. ANÁLISIS DE CALIDAD DE LOS ESTUDIOS.

En el contexto de la preparación para la Reunión Europea para la creación de Guías Clínicas en el campo de la CHL (EGMLLS)⁸⁰, fue necesario realizar una revisión extensa de la literatura actual sobre este tema, además de una evaluación específica de la calidad de cada manuscrito para así seleccionar la mejor evidencia posible.

Se siguieron las recomendaciones para la evaluación de la fuerza de la evidencia proveniente de estudios observacionales, según la metodología SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)⁸¹.

Por otro lado, se utilizó la Escala NOS (Escala Newcastle-Ottawa) para estudios de casos y controles (Ottawa Hospital Research Institute. The Newcastle–Ottawa Scale for assessing the quality of non-randomised studies in meta-analyses). Esta escala se encuentra disponible en: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm.

Esta doble evaluación realizada en cada uno de los estudios permite disminuir el riesgo de sesgos y mejora la calidad de los resultados.

4.5.1. Metodología SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)

SIGN fue fundada en 1993 por la “Academy of Royal Colleges” para desarrollar guías clínicas basadas en la evidencia para el Servicio Nacional de Salud en Escocia.

De acuerdo a la metodología SIGN, para la valoración de los estudios de casos y controles se utilizó el siguiente cuestionario (Tabla 3: Utilizamos uno para cada estudio). (Cabe destacar que, en el caso de estudios observacionales no comparativos, este paso es prescindible)

Tabla 3. Cuestionario SIGN para estudios de casos y controles.

SIGN		Cuestionario 4: Estudios de casos y controles	
Tema de referencia:	Pregunta clave:	Revisores:	
<p>Antes de completar el cuestionario valorar:</p> <p>4.f. 1. ¿Es un estudio de casos y controles? En caso de duda, verifique el algoritmo de diseño del estudio disponible en SIGN.</p> <p>4.f. 2. ¿Es el estudio relevante para la pregunta clave? Analícelo utilizando el formato PICO (paciente/intervención/comparación/desenlace) SI NO ES ASÍ: RECHÁCELO. SI ES AFIRMATIVO complete el cuestionario</p> <p>Motivo del rechazo: Motivo del rechazo: 1. Documento no relevante para la pregunta clave <input type="checkbox"/> 2. Otro motivo <input type="checkbox"/> (especifique):</p>			
Sección 1: Validez interna			
En un estudio de casos y controles bien realizado:		¿Este estudio lo cumple?	
1.1	¿El estudio aborda una pregunta apropiada y concreta	Si No se puede responder	No
SELECCIÓN DE SUJETOS			
1.2	Casos y controles se han tomado de una población semejante.	Si No se puede responder	No

1.3	<i>Se han utilizado mismos criterios de exclusión tanto para casos como para controles.</i>	Si No se puede responder	No
1.4	<i>¿Qué porcentaje de cada grupo (casos y controles) han participado en el estudio?</i>	Casos: Controles:	
1.5	<i>Se ha realizado una comparación entre participantes y no participantes para establecer sus similitudes o diferencias</i>	Si No se puede responder	No
1.6	<i>Los casos están claramente definidos y diferenciados de los controles.</i>	Si No se puede responder	No
1.7	<i>Esta claramente definido que los controles son “no-casos”.</i>	Si No se puede responder	No
EVALUACIÓN			
1.8	<i>Se han debido tomar medidas para evitar que el conocimiento de la exposición primaria influya en la determinación del caso.</i>	Si No se puede responder	No No aplica
1.9	<i>La exposición se mide de manera estándar, válida y de forma segura.</i>	Si No se puede responder	No
CONFUSIÓN			
1.10	<i>Los principales potenciales factores de confusión se han identificado y tenido en cuenta tanto en el diseño como en el análisis.</i>	Si No se puede responder	No
ANÁLISIS ESTADÍSTICO			
1.11	<i>¿Se proporcionan intervalos de confianza?</i>	Si	No
Sección 2: Valoración general del estudio			
2.1	<i>¿Cómo de bien se realizó el estudio para minimizar el riesgo de sesgo o confusión?</i>	Alta calidad (++) <input type="checkbox"/> Aceptable (+) <input type="checkbox"/> Inaceptable - rechazar 0 <input type="checkbox"/>	
2.2	<i>Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, la evaluación de la metodología utilizada y el poder estadístico del estudio, ¿cree que existe una clara evidencia de asociación entre la exposición y el resultado</i>	Si No se puede responder	No
2.3	<i>¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes a los que se dirige esta guía?</i>	Si	No
2.4	Notas. <i>Resuma las conclusiones del autor. Agregue cualquier comentario sobre su propia valoración del estudio y en que medida responde a su pregunta y mencione las áreas de incertidumbre comentadas anteriormente.</i>		

Una vez cumplimentada la totalidad de los cuestionarios se le otorgará a cada estudio un nivel de calidad dependiendo de los resultados.

- *Alta calidad:* el estudio presenta dos o menos respuestas negativas. Se trata de un estudio con buena metodología, buen emparejamiento de los grupos y bajo riesgo de sesgos.
- *Aceptable:* El estudio presenta más de dos respuestas negativas pero la metodología y el control de sesgos es aceptable.
- *Baja calidad:* Más de dos respuestas negativas. Mala metodología, alto riesgo de cometer sesgos, el emparejamiento pobre al no presentar control de las variables demográficas básicas.

El siguiente paso a realizar fue examinar la evidencia global asociada a cada una de las preguntas clave específicamente. Para cada pregunta clave se completó una tabla de evidencia (Tabla 4) basada en una revisión sistemática interna de la literatura. Esto permite por un lado actualizar las revisiones existentes, y por otro, proporcionar una revisión de toda la literatura relevante. Cada tabla de evidencia incluye la evaluación metodológica y los datos relevantes de cada estudio individual para cada pregunta clave específica.

Tabla 4. Tabla de evidencia

Tema de referencia:					
Pregunta clave:					
Autor:		Año de publicación	Revista	Tema:	
Título:					
Tipo de estudio • Reporte de un caso • Series de casos • Casos- controles • Revisión sistemática • Metanálisis • Estudios aleatorizados controlados	Especificaciones sobre el diseño del estudio •	- Tamaño de la muestra -Numero de casos	-Numero de controles -Tipo de controles	Notas: Por ejemplo • Detalles técnicos • Enfoque en alguna característica especial...	Calidad del estudio • ++ Alta calidad • + Aceptable • - Baja calidad • Inaceptable-se rechaza ☐

4.5.2. Metodología Newcastle-Ottawa (NOS)

Fue desarrollada para evaluar la calidad de estudios no aleatorizados buscando incorporar las evaluaciones de calidad en la interpretación de metanálisis de los resultados obtenidos. La escala NOS, evalúa la calidad a partir del contenido, diseño y facilidad de uso en la interpretación del metanálisis. Está compuesta por ocho ítems, divididos en tres partes (selección de los grupos de estudio, comparabilidad de los grupos; determinación de la exposición o el resultado de interés para el caso de control). En el caso de los estudios de casos y controles se cumplimenta el siguiente cuestionario: (Tabla 5)

Tabla 5. Cuestionario NOS para estudios de casos y controles

Escala de valoración de calidad de Newcastle-Ottawa: ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES	
<i>Selección (★★★★) Comparabilidad (★★) Exposición (★★★★)</i>	
Selección	
1) <u>¿Es adecuada la selección del caso?</u>	a) si, con validación independiente (*) b) si, por ejemplo, códigos ICD en la base de datos o informes propios sin referencia al registro primario c) no se describe
2) <u>Representatividad de los casos</u>	a) consecutivos o una serie de casos claramente representativa (*) b) riesgo de sesgo de selección o no se describe
3) <u>Selección de los controles</u>	a) controles comunitarios (*) b) controles hospitalarios c) no se describe
4) <u>Definición de los controles</u>	a) No hay historia previa de enfermedad (*) b) No se menciona la historia del desenlace.
Comparabilidad	
1) <u>Comparabilidad entre casos y controles en base al diseño y al análisis.</u>	a) El estudio controla _____ (Seleccione el factor mas importante.) (*) b) El estudio controla cualquier otro factor importante (*) (Este criterio se puede modificar para indicar un control específico frente a un factor secundario importante)
Exposición	
1) <u>Verificación de la exposición</u>	a) el registro es fiable (registros quirúrgicos) (*) b) entrevista estructurada donde los casos y los controles son ciegos (*) c) la entrevista no es ciega para lo casos y los controles d) registro medico o informes propios e) no existe descripción
2) <u>Idéntico método de verificación para casos y controles</u>	a) si (*) b) no
3) <u>Tasa de no-respuesta</u>	a) igual para ambos grupos (*) b) no respondedores están descritos c) tasa diferente y no se designan.

Con respecto al apartado que corresponde a la representatividad de los casos, los estudios valorados no recibieron ninguna estrella cuando los casos incluidos no eran emparejados por año de inclusión (debido al posible sesgo de selección) y/o fueron asignados por cirujanos diferentes y/o transcurrieron >10 años del período de inclusión (debido al posible sesgo técnico). De manera similar, la distribución equitativa tanto del tipo, como de la gravedad de la enfermedad hepática subyacente fue un criterio de exclusión para recibir una estrella.

En el apartado de comparabilidad se puede asignar un máximo de 2 estrellas. En nuestro caso, se otorgaron dos estrellas si los casos abiertos y laparoscópicos fueron emparejados en: edad, sexo, ASA, índice de masa corporal, tipo de resección, número de lesiones y tamaño de las lesiones.

- Si alguno de estos factores no se mencionó específicamente o no coincidió correctamente, solo se otorgó 1 estrella.
- Si dos o más de estos factores no coincidían correctamente o no se mencionaron, no se otorgó ninguna estrella.

Un estudio puede recibir un máximo de una estrella por cada ítem numerado dentro de las categorías de Selección y Exposición. Se puede dar un máximo de dos estrellas para comparabilidad. Cada estudio recibirá un máximo de 9 estrellas.

Tras analizar todos los estudios se incluyeron en el metanálisis aquellos que cumplían las siguientes características en ambas escalas de calidad:

- Alta calidad o aceptable en el cuestionario SIGN.
- Seis o más estrellas en la escala NOS.

4.6. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA.

4.6.1. Metodología de estimación de media y desviación.

Para realizar el metanálisis fue necesario contar con la media y la desviación estándar (DE). Para aquellos estudios que cumplieron los criterios para entrar en el metanálisis pero que no poseían estas medidas, se realizaron estimaciones de medias y DE, para así evitar que fuesen descartados. De acuerdo con una publicación de Wan et al.¹⁰⁷ en el caso de que un estudio publique datos que no pertenezcan a la media y DE se establecerán dos escenarios.

- *Escenario 1:* Si los valores conocidos son mínimo (a), mediana (m), máximo (b) y tamaño de la muestra (n). La fórmula para estimar la media y la DE es: $X \approx (a+2m+b)/4$ and $SD \approx (b-a)/2\Phi^{-1}(n-0.375/n+0.25)$.
- *Escenario 2:* Si los valores conocidos son rango (Q1 y Q3) mediana (n) y tamaño de la muestra (n). La fórmula para estimar la media y DE será $X \approx (q1+m+q3)/3$ and $SD \approx (q3-q1)/2\Phi^{-1}(0.75n-0.125/n+0.25)$.

El análisis estadístico se realizó utilizando, para variables dicotómicas, odds ratios (OR) con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Para las variables continuas se utilizaron diferencias de medias ponderadas con un IC 95%. Para variables dicotómicas donde se observó un valor de 0, no fue posible calcular OR, por lo que se utilizaron diferencias de tasas.

Únicamente se realizaron, para el metanálisis, los cálculos de aquellas variables que se encontrasen en al menos 3 estudios. Por lo que los resultados derivados del análisis de variables que se encontraron en menos de tres estudios se han excluido.

4.6.2. Determinación de la heterogeneidad de las muestras.

Cuando hablamos de heterogeneidad podemos distinguir dos aspectos: por un lado el relativo a las diferencias existentes entre los estudios en cuanto a características de los pacientes incluidos, la metodología utilizada, el tiempo de seguimiento, las dosis empleadas, la localización geográfica, etc. y por otro lado el concepto de heterogeneidad estadística, que únicamente cuantifica la variabilidad entre los

resultados de los estudios, y que puede ser debida a las diferencias reales de planteamiento y ejecución entre los estudios incluidos, o a otras causas.

Es importante cuantificar la heterogeneidad entre los estudios que componen el metanálisis, ya que de su magnitud se deriva no sólo el método utilizado para combinar los resultados individuales, sino también la propia validez de las conclusiones globales.

En el presente trabajo los sesgos han sido controlados por un lado, por la doble escala de calidad de SIGN y NOS y por otro lado mediante un análisis de heterogeneidad doble, el test I^2 y los gráficos de embudo.

4.6.2.1. Test de heterogeneidad I^2

El test de heterogeneidad utilizado ha sido el índice I^2 , el cual indica la proporción de la variación entre estudios respecto de la variación total, es decir, la proporción de la variación total que es atribuible a la heterogeneidad. Siguiendo el método publicado por DerSimonian and Laird¹⁰⁸, se establecerá una significación de $p < 0.10$, y se utilizará un modelo de efectos aleatorios¹⁰⁹, que supone que los estudios no comparten el mismo efecto común y asigna un peso a cada estudio teniendo en cuenta las varianzas del estudio tanto dentro como entre ellas. En cuanto al índice I^2 :

- Un valor $< 25\%$ se definirá como *baja heterogeneidad*.
- $25-50\%$ se definirá como *heterogeneidad moderada*.
- $> 50\%$ se definirá como *alta heterogeneidad*.

4.6.2.2. Funnel plots

El sesgo de publicación se evaluó de forma gráfica mediante gráficos de embudo (Funnel Plots) para el efecto del error estándar (EE). Cada cálculo realizado para cada grupo tiene su gráfico específico.

4.6.3. **Selección del test estadístico de acuerdo a la heterogeneidad.**

Los datos que no fueron significativamente heterogéneos ($p > 0.1$), se estudiaron mediante el modelo de efectos fijos a partir del método Mantel-Haenszel¹¹⁰. Un valor $p < 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa OpenMEE, perteneciente al “OpenMetaAnalyst Software”¹¹¹.

En los casos en que se obtuvo una alta heterogeneidad, se utilizó el modelo de efectos aleatorios para obtener un menor grado de sesgo y una mayor significación estadística. Para las variables con baja heterogeneidad ($I^2 < 25\%$), suponemos que la muestra se distribuye de manera homogénea y, por lo tanto, se utilizó el modelo de efectos fijos, para obtener resultados menos sesgados.

5. RESULTADOS

5.1. DIAGRAMA DE FLUJO Y ELECCIÓN DE ESTUDIOS.

Al realizar la estrategia de búsqueda se identificaron un total de 194 artículos obtenidos en su totalidad de Pubmed. La distribución cualitativa se expone en el siguiente diagrama de flujo (Figura 4). Tras aplicarse sobre ellos los criterios de inclusión y exclusión fueron elegidos 36 manuscritos. 70 estudios fueron excluidos por no cumplir con los criterios de inclusión y/o ser duplicados. Una cantidad no desdeñable (69 estudios) se excluyeron por ser casos clínicos. 11 estudios correspondieron a revisiones sistemáticas y metanálisis. Como hemos comentado previamente estos artículos no se incluyeron en el estudio, por no cumplir los criterios de inclusión, pero fueron revisados con el objetivo de encontrar posibles estudios potenciales que no hubiesen aparecido en la búsqueda inicial. Se realizó finalmente la valoración de calidad de los 36 estudios candidatos mediante la metodología SIGN y NOS. 15 estudios^{94-96,98,112-122} no obtuvieron la calificación mínima requerida para entrar en el análisis (baja calidad en SIGN y/o <6 puntos en NOS) y fueron descartados obteniendo finalmente un conjunto de 21 estudios aptos para formar parte de la revisión sistemática y metanálisis. (Figura 4)

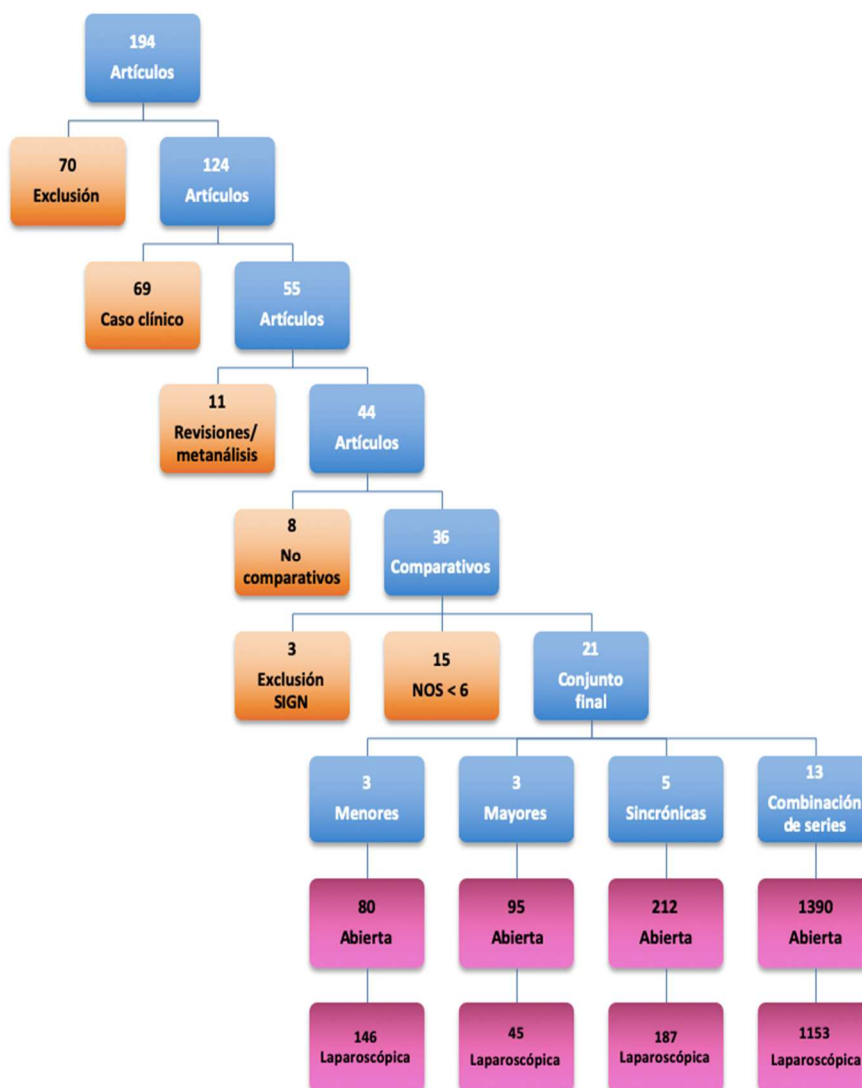


Figura 4. Diagrama de flujo

Seis de estos estudios se componían de pacientes a los que se les realizó resecciones hepáticas menores¹²³⁻¹²⁵ y resecciones hepáticas mayores^{123,126,127}, incluyéndose en cada subgrupo, 226 y 140 casos, respectivamente. Cinco de los estudios analizados, se centraban en resecciones sincrónicas colorrectales y hepáticas^{101-102,128,129}, donde se incluyeron a un total de 399 pacientes. La mayor parte de los estudios, 13 en total^{68,88,89,97,99,123,126,130-135} que incluían 2543 casos, no se pudieron integrar en ninguno de los subgrupos comentados previamente, por lo que se analizaron como subgrupo de resecciones “combinadas”.

Dos estudios se pudieron incorporar a varios grupos. El estudio de Nachmany¹²³ evaluó por separado, resecciones menores, mayores y combinadas. Por otro lado el estudio de Hasegawa¹²⁶ presentó series acerca de resecciones mayores y combinadas. De ahí que el número de estudios englobados en el conjunto final (21) no coincida si se suman los grupos desglosados según el tipo de resección hepática (24). Finalmente a cada uno de los subgrupos se le realizó un metanálisis secundario por separado.

5.2. ANÁLISIS DE CALIDAD DE LA LITERATURA.

Una vez finalizada la búsqueda y habiendo aplicado los criterios de inclusión y exclusión, un total de 36 estudios comparativos fueron candidatos a realizar el análisis de calidad mediante la metodología de SIGN y NOS. Fueron descartados 18 estudios, 3 de ellos^{94,96,116} no cumplieron con los requisitos mínimos establecidos por el cuestionario de SIGN (más de dos respuestas negativas) por lo que obtuvieron una calificación baja. Tras realizar la escala de NOS se rechazaron 15 estudios, ya que no alcanzaron el resultado mínimo de 6 estrellas. Finalmente 21 estudios se incluyeron para realizar el metanálisis.

5.2.1. Resultados de calidad basada en SIGN.

Para cada uno de los 36 estudios se cumplimentó un cuestionario según la metodología SIGN, el correspondiente a estudios de casos y controles ([Anexo 1](#)).

Tras realizar el cuestionario, tres artículos fueron descartados al no obtener los requerimientos mínimos y ser calificados como baja calidad. El estudio publicado por Mala⁹⁴ realizado en 2002 por un grupo de Oslo, Noruega, mostraba resultados a corto plazo comparando AA (14) y AL (13) para resecciones hepáticas menores en MHCCR. Presentó varias limitaciones, los criterios de selección no se especificaron de forma clara, el tamaño de la muestra fue bajo, los criterios de exclusión no estaban bien definidos, aunque cabe destacar que no se encontraron diferencias entre los grupos. Esto provoca un alto riesgo de presentar sesgo de selección debido a que la técnica quirúrgica, abierta o laparoscópica, se dejó a elección únicamente de los cirujanos. Otro

aspecto negativo fue la ausencia de intervalos de confianza en el análisis estadístico, lo que disminuye la precisión de los resultados.

Los dos estudios restantes, los cuales fueron incluidos en el grupo "combinación de series", también presentaron Baja Calidad (-) en SIGN. Tohme¹¹⁶ publicó un estudio cuyo objetivo era determinar si existían diferencias a la hora de iniciar la quimioterapia adyuvante en el AL frente al AA en MHCCR. Aunque presentó emparejamiento 1:1, tras el mismo, continuó habiendo diferencias entre los grupos en cuanto al número de lesiones, además, la selección de casos laparoscópicos se realizó en función de la localización de las metástasis hepáticas y se utilizaron diferentes criterios de exclusión para cada grupo. Como aspecto positivo en este estudio presentaron intervalos de confianza en el análisis estadístico. En cuanto al estudio de Abu Hilal⁹⁶, la selección de pacientes para el grupo laparoscópico se realizó según el criterio del cirujano, los criterios de exclusión fueron diferentes para ambos grupos, considerando no idóneos para el AL aquellos con tumores cerca del hilio hepático o aquellos tumores muy grandes (más de 10 cm). Además, presentó una metodología pobre al no realizar emparejamiento alguno y ausencia de intervalos de confianza en el análisis.

5.2.2. Resultados de calidad basada en la escala Newcastle Ottawa (NOS)

Al igual que al método SIGN, los 36 estudios se sometieron al análisis de calidad de la escala de Newcastle-Ottawa. Como ya se explicó en el punto 4.5.2. era necesario obtener un mínimo de 6 estrellas para ser considerado apto.

Del total de los estudios analizados, 15 no alcanzaron la puntuación mínima y fueron rechazados para entrar en el metanálisis.

5.2.2.1. Resecciones hepáticas menores. (Tabla 6)

Como se ha comentado previamente el estudio de Mala fue rechazado tras su evaluación por SIGN por ser de baja calidad; además con NOS tampoco obtuvo la calificación mínima debido a limitaciones en cuanto a la selección de casos y a la ausencia de control de factores de confusión.

En cuanto a los tres estudios restantes, uno de ellos¹²³ presentó una calificación de Aceptable (+) en el SIGN y 6 estrellas en NOS. Un aspecto positivo que caracteriza este estudio es que en su diseño se incluyó un análisis por subgrupos, según el tipo de resección hepática. Este hecho permitió encuadrar este estudio tanto en resecciones menores, mayores y combinadas. Para los tres subgrupos de este estudio se otorgó la misma calificación. La selección de casos y controles no se realizó a partir de una población comparable ya que la elección de los casos fue de acuerdo con la preferencia del cirujano y la mayor parte de las resecciones laparoscópicas fueron menores. Esto añade un riesgo de sesgo de selección que impide calificar más favorablemente el estudio. De igual forma se observaron aspectos positivos como presentar unos criterios de exclusión idénticos para ambos grupos, diseño y metodologías aceptables, otorgando intervalos de confianza que mejoran la precisión estadística.

Los dos estudios restantes^{124,125} presentaron la máxima calificación para SIGN, Alta Calidad (++) y 6 estrellas en NOS. Ambos presentan un buen diseño, la selección de pacientes es correcta, detallando con exactitud los criterios de exclusión en cada estudio. Cabe destacar como punto negativo, el hecho de que, en el estudio de Cheung¹²⁴, los casos son elegidos según preferencia del cirujano, pero lo compensan posteriormente con un emparejamiento 1(AL):2(AA) en el que no se encuentran diferencias significativas entre grupos. En cuanto al estudio de Inoue¹²⁵, el riesgo de presentar potenciales factores de confusión se reduce al emparejar de forma satisfactoria el grupo abierto con el laparoscópico, para todas las características demográficas sin encontrar diferencias, de ahí que se otorgue una estrella en el ítem de representatividad a diferencia del resto de estudios de este subgrupo; en cambio, no se pudo otorgar dos estrellas en el ítem de comparabilidad debido a la falta de un factor de confusión (tipo de resección). La metodología de ambos estudios es buena otorgando intervalos de confianza en ambos casos.

5.2.2.2. Resecciones hepáticas mayores. (Tabla 7)

Tres de los 36 estudios cumplían las características necesarias para ser englobados en este subgrupo^{123,126,127}. Dichos estudios lograron una calificación suficiente por SIGN y NOS como para ser incluidos en el análisis estadístico. El realizado por Topal¹²⁷,

adquirió la mejor calificación, Alta Calidad (++) en SIGN y 7 estrellas en NOS. Se trata de un estudio publicado en 2012, que realiza una selección aceptable de los grupos. Aunque no indica con detalle si los casos y controles provienen de una población comparable, ni los criterios de exclusión están claramente especificados, realiza un buen emparejamiento 1:1 basado en 13 características sin encontrar diferencias entre los grupos. Esto permite controlar la presencia de factores de confusión y además el análisis estadístico lo presenta con intervalos de confianza. El estudio de Nachmany¹²³ previamente comentado y Hasegawa¹²⁶, adquirieron una calificación de calidad Aceptable (+) y 6 estrellas. En el segundo caso, el estudio compara resultados a largo plazo entre AA y AL para el tratamiento de MHCCR de un único centro. Presenta una metodología aceptable ya que para comparar la SG a 3 y 5 años y la SLE, estratificaron a todos los pacientes según el sistema de puntuación preoperatorio de la Sociedad Japonesa de Cirugía hepatobiliopancreática. Esto clasifica a los pacientes en base a 6 factores pronósticos para predecir su supervivencia: momento de aparición de las metástasis hepáticas (metacrónicas=puntuación 0, sincrónicas=puntuación 3), estadio de los ganglios linfáticos primarios (no afectos=0, afectos=3), número de tumores (1=0, 2-4=4, >5=9), diámetro del tumor más grande ($\leq 5\text{cm}$ =0, $>5\text{cm}$ =2), enfermedad metastásica extrahepática durante la hepatectomía (ausente=0, presente=4), y CA 19-9 ($\leq 100\text{ U/ml}$ =0, $>100\text{ U/ml}$ =4). A pesar de esto, no se le puede otorgar una calificación mayor debido a la presencia de limitaciones en la selección de sujetos al escoger casos mas favorables para el AL y la utilización de criterios de exclusión diferentes para cada grupo.

5.2.2.3. Resecciones sincrónicas. (Tabla 8)

Siete estudios fueron incluidos en este subgrupo, sin embargo, dos de ellos^{112,113}, aunque fueron calificados como aceptables por SIGN, no obtuvieron suficiente puntuación en NOS por lo que fueron desestimados para el análisis estadístico. De los cinco estudios restantes, a los cuatro primeros se les otorgaron 7 estrellas en NOS; en el caso de Hu¹²⁹, fueron 6 estrellas. Así mismo, en SIGN hubo también algunas discrepancias. Jung¹²⁸ y Hu¹²⁹ recibieron una calificación de Aceptable (+). En el primer estudio¹²⁸, se realizó un emparejamiento 1:1 según el tipo de cirugía colorrectal y hepática, aunque presenta un potencial sesgo de selección debido a que la mayoría de

los casos que presentaban metástasis hepáticas unilobares, tendían a ser casos laparoscópicos (96% de los casos). En contraposición antes de realizar el emparejamiento, realizaron una estratificación de la población diana para todos los potenciales factores pronósticos por lo que se otorgó una estrella al ítem de representatividad. El análisis estadístico presenta buena calidad con la presencia de intervalos de confianza. Hu¹²⁹ al igual que el estudio anterior realiza un emparejamiento 1:1 entre ambos grupos, sin evidencia de diferencias en las características basales de los pacientes. Como factores limitantes presenta un tamaño de muestra bajo (13 pacientes en cada grupo), un potencial sesgo de selección, debido a que en ambos grupos la enfermedad hepática metastásica se encontraba en estadios iniciales y en relación con la localización de las metástasis hepáticas: se limitaron a metástasis presentes en hígado izquierdo o en 1 o 2 segmentos del hígado derecho, para garantizar la seguridad en el procedimiento, debido a las dificultades técnicas que presenta una resección amplia hepática derecha. Tampoco se le pudieron otorgar dos estrellas en el apartado de comparabilidad por no estar emparejados en cuanto a número de lesiones. A pesar de ello presenta idénticos criterios de exclusión para ambos grupos y un aceptable análisis estadístico.

En cuanto a los tres estudios restantes¹⁰⁰⁻¹⁰², presentan muy buena metodología, realizándose en todos ellos PSM y control de variables basadas en factores que se creen que contribuyen de manera importante a la dificultad quirúrgica, riesgo de complicaciones y resultados oncológicos. Únicamente como aspecto negativo, los tres estudios tienden a presentar un potencial sesgo de selección, en cuanto a la elección del abordaje mínimamente invasivo, al escoger a pacientes mas adecuados para ello: aquellos que cuando presentaban múltiples lesiones, estas se encontrasen englobadas en una única resección hepática anatómica que permitiese un margen de resección amplio, pero no cuando se requiriese un procedimiento múltiple, complicado o una resección bilobar.

5.2.2.4. Resecciones combinadas. (Tabla 9)

De los 36 estudios candidatos al metanálisis, 25 no pudieron ser encuadrados en ninguno de los subgrupos previos y se incluyeron en resecciones combinadas. Se realizó el análisis de calidad de todos ellos excluyéndose del análisis estadístico final 12 estudios.

Los doce estudios rechazados para el análisis estadístico (a excepción de dos^{96,116}), presentaron en SIGN una calidad Aceptable (+), pero no alcanzaron el mínimo de 6 estrellas en NOS para ser incluidos en el metanálisis. La mayoría presentó limitaciones en dos puntos; por un lado, la selección de casos no fue adecuada, se produjo con frecuencia un sesgo de selección debido a que la técnica laparoscópica, en la mayoría de los estudios, se escogió según la preferencia del cirujano, según las características basales de los pacientes, tumores más pequeños, localizaciones más factibles técnicamente para el AL, etc. Por otro lado, estos estudios presentaron cierto grado de sesgo en cuanto a la comparabilidad entre grupos. La mayoría no presentó un ajuste de los factores de confusión mínimos requeridos para otorgar una o dos estrellas, por lo que no se pudo confirmar que los grupos fuesen comparables entre sí.

Finalmente 13 estudios alcanzaron, tanto en SIGN como en NOS, la calificación adecuada para ser incluidos en el metanálisis. Cabe destacar que el estudio más reciente incluido en la tabla⁶⁸, no fue sometido al cuestionario NOS debido a que se trata de un ensayo clínico aleatorizado de casos y controles y, como se comentó previamente en el apartado 4.5.2 de la metodología, la escala NOS consiste en un cuestionario diseñado para evaluar la calidad de estudios no aleatorizados. Independientemente de ese detalle, la calidad metodológica de este estudio es excelente. Como características principales cabe destacar la aleatorización y la presencia de un evaluador ciego para calificar el resultado principal, hecho que, en la medida de lo posible, minimiza la presencia de sesgo del observador. Esto aumenta la validez interna del estudio en mayor grado con respecto al resto de artículos, por lo que era imperativo que fuese incluido en el presente análisis. En cuanto al resto de estudios^{88,89,97,99,123,126,130-135}, presentan una buena metodología en la selección de casos por el hecho de presentar PSM.

En cinco artículos se pudo otorgar una calificación positiva en el apartado representatividad de los casos^{88,97,132,134,135}. Estos estudios cumplieron los requisitos de este ítem, escogiendo una serie de casos consecutiva y representativa. En prácticamente la mitad de los estudios incluidos se dio la máxima calificación en cuanto al control de factores de confusión requeridos (edad, sexo, ASA, índice de masa corporal, tipo de resección, número de lesiones y tamaño de las lesiones).

El aspecto negativo común en todos estos estudios, exceptuando el de Fretland⁶⁸, es el no haber realizado un emparejamiento aleatorio, incluso en PSM, ya que presenta la dificultad de tener que averiguar factores de confusión desconocidos y que podrían tener un impacto significativo en el resultado. Otro factor limitante que se encuentra en ocho estudios^{68,88,97,123,126,132,134,135}, es que extraen sus resultados de un único centro lo que afecta a la validez externa y extrapolación de los resultados.

5.3. TABLAS DE EVIDENCIA.

Tras realizar la evaluación de la calidad de los estudios se cumplieron las tablas de evidencia (una para cada estudio) exportando los resultados derivados de esa valoración. Esto permite obtener una visión global de la evidencia actual para cada pregunta clave sobre la que queremos extraer unas recomendaciones a la hora de crear unas guías clínicas. Una de las características de estas tablas de evidencia es que no se exige que los estudios sean comparativos, por lo que incluimos, tanto los estudios previamente comentados, como las revisiones sistemáticas, metanálisis y aquellas series de casos que se habían descartado para el análisis por no cumplir con los criterios de inclusión. La única diferencia entre las tablas de estudios comparativos y aquellas que provienen de estudios que no lo son, radica en que, en las primeras se añade una columna específica donde se muestra la calidad otorgada tras la evaluación. La totalidad de las tablas de evidencia se muestran en el Anexo 2.

Tabla 6. Resecciones hepáticas menores. Calidad de los estudios candidatos a realizar el metanálisis para pacientes con MHCCR, incluyendo escala NOS y SIGN. Los estudios descartados, por presentar <6 estrellas NOS o baja calidad en SIGN, se han marcado en rojo.

CALIDAD DE LOS ESTUDIOS CANDIDATOS A REALIZAR EL METANÁLISIS PARA PACIENTES CON MHCCR																	
Autor País	Año	N lap	N abierta	Etiología	Conversión	Evaluación de calidad mediante la escala de Newcastle-Ottawa										Evaluación de calidad (máx. 9 estrellas)	SIGN
						Selección				Comparabilidad	Exposición						
						Adecuada selección de casos	Representatividad de casos	Selección de controles	Definición de controles	Control de factores importantes	Verificación de exposición	Idéntico método de verificación para casos y controles	Tasa de no-respuesta				
RESECCIONES MENORES																	
Nachmany ¹²³ Tel-Aviv-Israel	2015	37	82	MHCCR	5 (13,5%)	-	-	-	★	★★	★	★	★	★★★★★	+ Aceptable		
Cheung ¹²⁴ Hong Kong-China	2013	20	40	MHCCR	0	-	-	-	★	★★	★	★	★	★★★★★	++ Alta calidad		
Inoue ¹²⁵ Osaka-Japón	2013	23	24	MHCCR	1(4,3%)	-	★	-	★	★	★	★	★	★★★★★	++ Alta calidad		
Mala ²⁶ Oslo-Noruega	2002	13	14	MHCCR	0	-	-	-	★	-	★	★	★	★★★★	- Baja calidad		

Tabla 7. Resecciones hepáticas mayores. Calidad de los estudios candidatos a realizar el metanálisis para pacientes con MHCCR, incluyendo escala NOS y SIGN. Los estudios descartados, por presentar <6 estrellas NOS o baja calidad en SIGN, se han marcado en rojo.

CALIDAD DE LOS ESTUDIOS CANDIDATOS A REALIZAR EL METANÁLISIS PARA PACIENTES CON MHCCR																	
Autor País	Año	N lap	N abierta	Etiología	Conversión	Evaluación de calidad mediante la escala de Newcastle-Ottawa										Evaluación de calidad (máx. 9 estrellas)	SIGN
						Selección				Comparabilidad	Exposición						
						Adecuada selección de casos	Representatividad de casos	Selección de controles	Definición de controles	Control de factores importantes	Verificación de exposición	Idéntico método de verificación para casos y controles	Tasa de no-respuesta				
RESECCIONES MAYORES																	
Hasegawa ¹²⁶ Morioka-Japón	2015	20	25	MHCCR	1 (5%)	-	-	-	★	★★	★	★	★	★★★★★	+ Aceptable		
Nachmany ¹²³ Tel-Aviv-Israel	2015	5	50	MHCCR	5 (13,5%)	-	-	-	★	★★	★	★	★	★★★★★	+ Aceptable		
Topal ¹²⁷ Lovaina-Bélgica	2012	20	20	MHCCR	0	-	★	-	★	★★	★	★	★	★★★★★	++ Alta calidad		

Tabla 8. Resecciones sincrónicas. Calidad de los estudios candidatos a realizar el metanálisis para pacientes con MHCCR, incluyendo escala NOS y SIGN. Los estudios descartados, por presentar <6 estrellas NOS o baja calidad en SIGN, se han marcado en rojo.

CALIDAD DE LOS ESTUDIOS CANDIDATOS A REALIZAR EL METANÁLISIS PARA PACIENTES CON MHCCR																	
Autor País	Año	N lap	N abierta	Etiología	Conversión	Evaluación de calidad mediante la escala de Newcastle-Ottawa										Evaluación de calidad (máx. 9 estrellas)	SIGN
						Selección				Comparabili dad	Exposición						
						Adecuada selección de casos	Representatividad de casos	Selección de controles	Definición de controles	Control de factores importantes	Verificación de exposición	Idéntico método de verificación para casos y controles	Tasa de no-respuesta				
RESECCIONES SINCRÓNICAS																	
Tranchart ¹⁰⁰ Clamart - Francia	2016	89	89	MHCCR	6 (7%)	★	–	–	★	★★	★	★	★	★★★★★★	++ Alta calidad		
Ratti ¹⁰¹ Milán - Italia	2016	25	50	MHCCR	1 (4%)	★	–	–	★	★★	★	★	★	★★★★★★	++ Alta calidad		
QiLin ¹⁰² Shanghái - China	2015	36	36	MHCCR	–	★	–	–	★	★★	★	★	★	★★★★★★	++ Alta calidad		
Jung ¹²⁸ Seúl-Corea	2014	24	24	MHCCR	0	–	★	–	★	★★	★	★	★	★★★★★★	+ Aceptable		
Hu ¹²⁹ Pekín-China	2012	13	13	MHCCR	0	–	★	–	★	★	★	★	★	★★★★★	+ Aceptable		
Huh ¹³² Iseonnam-Corea	2011	20	20	MHCCR	0	–	–	–	★	★	★	★	★	★★★★	+ Aceptable		
CHEN ¹³³ Guandong - China	2011	23	18	MHCCR	0	–	–	–	★	–	★	★	★	★★★★	+ Aceptable		

Tabla 9. Series “Combinadas”. Calidad de los estudios candidatos a realizar el metanálisis para pacientes con MHCCR, incluyendo escala NOS y SIGN. Los estudios descartados, por presentar <6 estrellas NOS o baja calidad en SIGN, se han marcado en rojo.

CALIDAD DE LOS ESTUDIOS CANDIDATOS A REALIZAR EL METANÁLISIS PARA PACIENTES CON MHCCR																
Autor País	Año	N lap	N abierto	Etiología	Conversión	Evaluación de calidad mediante la escala de Newcastle-Ottawa									Evaluación de calidad (máx. 9 estrellas)	SIGN
						Selección				Comparabilidad	Exposición					
						Adecuada selección de casos	Representatividad de casos	Selección de controles	Definición de controles	Control de factores importantes	Verificación de exposición	Idéntico método de verificación para casos y controles	Tasa de no- respuesta			
RESECCIONES COMBINADAS																
Fretland ⁶⁸ Oslo-Noruega	2017	129	144	MHCCR	9 (6,9%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	++ Alta calidad	
Martínez-Cecilia ⁸⁹ Shouthampton-GB	2016	225	225	MHCCR	17 (7,6%)	★	–	–	★	★	★	★	★	★	★★★★★ ++ Alta calidad	
Untereiner ³⁰ Estrasburgo-Francia	2016	18	18	MHCCR	1 (5,6%)	★	–	–	★	★	★	★	★	★	★★★★★ ++ Alta calidad	
Lewin ⁹⁹ Australia	2016	147	139	MHCCR	15 (10,5%)	★	–	–	★	★	★	★	★	★	★★★★★ + Aceptable	
Karagkounis ¹¹ Cleveland-OH	2016	65	65	MHCCR	5 (7,7%)	–	–	–	★	–	★	★	★	★	★★★★ + Aceptable	
Cipriani ⁸⁸ Shouthampton-GB	2016	133	133	MHCCR	13 (9,8%)	★	★	–	★	★	★	★	★	★	★★★★★ ++ Alta calidad	
Allard ¹⁰⁵ Estrasburgo-Francia	2015	153	153	MHCCR	-	★	–	–	★	–	★	★	★	★	★★★★ + Aceptable	
Tohme ¹¹⁶ Pittsburgh-EU	2015	66	66	MHCCR	3 (4%)	–	–	–	★	★	★	★	★	★	★★★★ - Baja calidad	
Beppu ¹³¹ Kumamoto-Japón	2015	171	342	MHCCR	-	★	–	–	★	★★	★	★	★	★	★★★★★ ++ Alta calidad	
Nachmany ¹²³ Tel-Aviv-Israel	2015	42	132	MHCCR	5 (13,5%)	–	–	–	★	★★	★	★	★	★	★★★★★ + Aceptable	
Hasegawa ¹²⁶ Morioka-Japón	2015	102	69	MHCCR	1 (5%)	–	–	–	★	★★	★	★	★	★	★★★★★ + Aceptable	
Langella ¹¹ Turín-Italia	2015	37	37	MHCCR	-	–	–	–	★	–	★	★	★	★	★★★★ + Aceptable	
De Angelis ¹³² Créteil-Francia	2015	52	52	MHCCR	3 (5,8%)	★	★	–	★	★★	★	★	★	★	★★★★★ ++ Alta calidad	
Iwahashi ¹⁰ Tokushima-Japón	2014	21	21	MHCCR	-	–	★	–	★	–	★	★	★	★	★★★★ + Aceptable	
Qiu ¹³³ China	2014	24	25	MHCCR	2 (8,3%)	–	–	–	★	★★	★	★	★	★	★★★★★ + Aceptable	
Montalti ¹³⁴ Gante-Bélgica	2014	57	57	MHCCR	15,8%	–	★	–	★	★★	★	★	★	★	★★★★★ ++ Alta calidad	

Kubota ¹¹⁹ Tokio-Japón	2014	43	62	MHCCR	-	-	-	-	★	-	★	★	★	★★★★	+ Acceptable
Guerron ¹²⁰ EEUU	2013	40	40	MHCCR	5%	-	★	-	★	-	★	★	★	★★★★★	+ Acceptable
Doughtie ¹²¹ EEUU	2013	8	76	MHCCR	0	-	-	-	★	★	★	★	★	★★★★★	+ Acceptable
Qiu ¹³⁵ Sichuan-China	2013	30	30	MHCCR	2 (6.66%)	-	★	-	★	★★	★	★	★	★★★★★★★	++ Alta calidad
Lannon ¹²² EEUU	2012	35	140	MHCCR	-	-	-	-	★	★	★	★	★	★★★★★	+ Acceptable
Topal B. ⁹⁸ Lovaina-Bélgica	2012	81	193	MHCCR	-	-	-	-	★	-	★	★	★	★★★★	+ Acceptable
Nguyen ⁹⁷ Pittsburgh-EEUU	2011	24	25	MHCCR	-	-	★	-	★	★	★	★	★	★★★★★★	+ Acceptable
Abu Hilal ⁹⁶ Southampton-GB	2010	50	85	MHCCR	6 (12%)	-	-	-	★	-	★	★	★	★★★★	- Baja calidad
Castaing ⁹⁴ Paris-Francia	2009	60	60	MHCCR	6 (10%)	-	-	-	★	★	★	★	★	★★★★	+ Acceptable

5.4. EXPORTACIÓN DE LOS RESULTADOS A LAS EGMLLS.

El objetivo final de la revisión de la literatura y el análisis de la calidad, era alcanzar una evidencia, que permitiese sugerir unas recomendaciones, para el desarrollo de unas guías clínicas europeas en torno a la RHL. En las últimas décadas, se ha observado un crecimiento exponencial en la CHL, por lo que era imperativo el desarrollo de unas guías clínicas específicas, que permitiesen dirigir de manera segura el crecimiento y difusión de esta especialidad. Bajo estas premisas, el 10 y 11 de febrero de 2017, tuvo lugar la Reunión sobre las Guías Clínicas Europeas en cirugía hepática laparoscópica, en Southampton. (EGMLLS)⁸⁰

Tras elegir a un grupo de expertos en la materia, se establecieron unas preguntas clave cuyo objetivo era abordar problemas concretos en el área de interés. En nuestro caso y bajo el asunto general de la CHL se asignaron dos preguntas clave (CQ) en relación con las MHCCR:

CQ1 ¿Está indicada la resección hepática laparoscópica para el manejo de las MHCCR?

(a) Resultados a corto plazo

(b) Resultados oncológicos y a largo plazo

CQ2 ¿Cuál es el papel de la laparoscopia en el manejo de la resección colorrectal y hepática simultánea en las MHCCR sincrónicas?

(a) Resultados a corto plazo

(b) Resultados oncológicos

Una vez completadas las tablas de evidencia, para continuar con el proceso de desarrollo de las guías clínicas, fue necesario evaluar el cuerpo de la evidencia aportada por el conjunto de los estudios valorados. Para ello, era necesario responder a las siguientes preguntas: ¿Qué fiabilidad tienen los estudios que componen el cuerpo de la evidencia?, ¿los estudios son consistentes en sus conclusiones?, ¿son los estudios relevantes para nuestra población objetivo? ¿existe riesgo de sesgo de publicación? (Tabla 10). Esto debe realizarse antes de decidir qué recomendaciones sugerir en la guía.

Tabla 10. Niveles de evidencia y su interpretación.

NE	Interpretación
1++	Meta-análisis de alta calidad, RS de EC ó EC de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo
1+	Meta-análisis bien realizados, RS de EC ó EC bien realizados con poco riesgo de sesgos
1-	Meta-análisis, RS de EC ó EC con alto riesgo de sesgos
2++	RS de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con bajo riesgo 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

5.4.1. Calidad de la evidencia CQ1

Para la primera pregunta clave, CQ1: “¿Está indicada la resección hepática laparoscópica para el manejo de las MHCCR?: resultados a corto plazo/resultados oncológicos y a largo plazo”, la calidad de la evidencia obtenida según la metodología SIGN es la siguiente:

¿Qué fiabilidad tienen los estudios que componen el cuerpo de la evidencia?

La mayor limitación que se encuentra tras la revisión realizada, es la ausencia de estudios aleatorizados prospectivos, a excepción de uno. El tamaño muestral, en gran parte de los casos es ínfimo para sacar conclusiones robustas y la escasa presencia de estudios con PSM aumenta en gran medida el riesgo de sesgos de selección, realizando análisis en grupos con elevada heterogenicidad.

Se han publicado 3 metanálisis para la CQ1. El metanálisis de Schifmman¹⁰³ se descartó por no cumplir con los requisitos mínimos establecidos por SIGN (utilizó una única fuente de información electrónica relevante, PubMed, mientras que es imperativo, incluir al menos dos fuentes). Los dos metanálisis restantes (Luo⁹⁰ con 7 estudios y Zhou¹⁰⁴ con 8 estudios) observaron una tasa de pérdida de sangre, necesidad de transfusión, morbilidad e incidencia de R1 menores en el AL. Tanto la SG como SLE fueron comparables. En cambio, se observaron resultados discordantes en cuanto a la estancia hospitalaria, siendo menor para el grupo

laparoscópico del estudio de Zhou (WMD: -3.54, 95% CI: -5.12 to -1.96; $p < 0.001$) presentando heterogeneidad significativa ($I^2 = 75\%$, $p = 0.001$). En cuanto a la metodología ambos utilizaron la escala NOS para el análisis de la calidad valorando los estudios entre 6-8 puntos. Luo presenta un buen análisis estadístico y metodología, realizando subgrupos para solucionar la heterogeneidad que aparece al analizar la SG y SLE, dividiendo los estudios en alta y baja calidad. Zhou en cambio presenta una metodología y análisis estadístico más limitado. **Nivel de evidencia 1-**

Fretland⁶⁸ publicó en 2018, los resultados del primer estudio aleatorizado en este campo. Concluye que en pacientes sometidos a resección hepática por MHCCR, la cirugía laparoscópica se asocia significativamente con menos complicaciones postoperatorias en comparación con el AA. Además, incluye análisis de costes observando un AL rentable en comparación con el AA con una probabilidad del 67%. También analiza la calidad de vida, los pacientes en el grupo de cirugía laparoscópica evidenciaron una calidad de vida significativamente más alta, al primer y cuarto mes, en comparación con el grupo de cirugía abierta. La tasa de márgenes R0 fue la misma en ambos grupos. En resumen, sus resultados apoyan la implementación continua de la RHL. **Nivel de evidencia 1+**

Se han publicado una serie de estudios^{88,89,99,115,122,130,132}, donde se ha realizado PSM, lo que disminuye el sesgo de selección y aumenta la fiabilidad de los resultados. Varían en su tamaño muestral (entre 18 y 342 por grupo).

En relación con los resultados a corto plazo todos coinciden en que el AL disminuye de forma significativa la pérdida de sangre, las complicaciones y la estancia hospitalaria (a excepción de Untereiner¹³⁰ que no observa diferencias en cuanto a la estancia hospitalaria) comparado con el AA. En cambio, existen discrepancias en cuanto al tiempo operatorio. **Nivel de evidencia 2++**

Si nos centramos en los resultados a largo plazo se observa de forma constante una supervivencia global y libre de enfermedad similar entre ambos grupos. **Nivel de evidencia 2++.**

En relación con la hepatectomía mayor, se han publicado un pequeño número de estudios que comparan el AA con el AL^{123,126,127}. Presentan varias limitaciones, como es un escaso tamaño muestral (entre 5 y 25) y una selección de casos con alto riesgo de sesgos, al no presentar emparejamiento, a excepción de Topal¹²⁷, que realiza un emparejamiento (20 AL/20 AA) según 13 variables importantes. En ellos no se observan diferencias significativas en cuanto a las complicaciones, estancia hospitalaria y supervivencia global y libre de enfermedad. **Nivel de evidencia 2+.**

Existe escasa evidencia publicada en relación con el AL para hepatectomías mayores en pacientes ancianos con MHCCR. Un estudio interesante¹³⁶, publicado en 2015, analizó los beneficios del AL, comparando pacientes ≥ 70 años con < 70 años. Para ello realizó un emparejamiento de 31 pacientes ≥ 70 , con 62 pacientes < 70 años. Cabe destacar que a pesar del emparejamiento presentaron diferencias significativas en algunas características basales (hipertensión), además, la proporción de pacientes con dos o más comorbilidades, fue significativamente mayor en el grupo de ancianos. Si bien no se encontraron diferencias significativas en el diámetro máximo tumoral, en el número de tumores, ni en el tipo de resección hepática.

Se observó una similar pérdida de sangre y necesidad de transfusión intraoperatoria entre ambos grupos. Tampoco se observaron diferencias en la tasa de R0, en la morbilidad ni en la estancia hospitalaria. Ambos grupos presentaron una SG y SLE similares. Por lo que se puede sugerir, que la hepatectomía mayor laparoscópica, para MHCCR, en pacientes de edad avanzada es segura y no contribuye a tasas más altas de morbilidad o mortalidad postoperatorias. **Nivel de evidencia 2+.**

En relación con las hepatectomías menores se han publicado cuatro estudios comparativos analizando los beneficios del AL en pacientes con MHCCR^{94,123-125}. La

metodología en estos artículos es limitada, el tamaño muestral fue bajo, el mayor lo aportó Nachmany¹²³ (37 AL/82 AA). Sólo uno de ellos¹²⁴, realizó emparejamiento (20 AL/40 AA). Se observó una menor pérdida de sangre en el AL en los estudios de Nachmany e Inoue. La estancia hospitalaria fue similar en ambos grupos en la mayor parte de los estudios (Cheung¹²⁴ observó una significativa menor estancia hospitalaria para el grupo laparoscópico), en cuanto a las complicaciones postoperatorias no se observaron diferencias significativas entre grupos. Únicamente Cheung analizó resultados a largo plazo encontrando una supervivencia global similar para ambos abordajes. **Nivel de evidencia 2+.**

Al analizar los beneficios del AL en relación al tamaño de las lesiones hepáticas por MHCCR, encontramos en la literatura dos estudios relevantes, por un lado, en 2013 Doughtie¹³⁷, publicó un estudio comparativo, con el objetivo de analizar la seguridad y la eficacia del AL en MHCCR >5cm, en comparación con el AA. Si bien, es el primero publicado en la literatura que realiza esta comparación, presenta una gran limitación debido a su bajo tamaño muestral (8 AL / 76 AA) y a la ausencia de emparejamiento. Aun así, observó un menor tiempo operatorio, pérdida de sangre y morbilidad en el grupo laparoscópico con similares tasas de R0 y SG y SLE. Por lo que concluye que no se debería rechazar el AL en paciente con lesiones grandes debido a los beneficios del abordaje mínimamente invasivo.

En 2016 se publicó un estudio¹³⁸ que, evaluó los resultados a corto y largo plazo, tras de la RHL, para MHCCR grandes (≥ 5 cm) en comparación con MHCCR pequeñas (<5cm). Tras realizar emparejamiento de 40 pacientes (≥ 5 cm) con 80 pacientes (<5cm), se observaron resultados similares en cuanto a tiempo operatorio, morbilidad y mortalidad, por lo que concluyen que, el AL se puede realizar de forma segura en pacientes seleccionados con MHCCR grandes, y el tamaño de la lesión no debería modificar el enfoque quirúrgico. **Nivel de evidencia 2-.**

¿Los estudios son consistentes en sus conclusiones?

Se puede afirmar que existe consistencia en la evidencia aportada por los estudios que previamente se han analizado. Todos coinciden en mayor o menor medida en sus resultados. Si bien es verdad que los resultados en cuanto a SG y SLE se encuentran en un menor número de estudios, aquellos que los presentan no observan diferencias entre en AL y AA.

En términos generales, la evaluación de calidad fue generalmente aceptable. Pocos estudios fueron calificados como de "alta calidad" debido a varios sesgos. Los más comunes fueron: la elección del abordaje laparoscópico se basó en una ubicación más favorable de la lesión o en la experiencia del cirujano. Los criterios de exclusión en algunos estudios no son claros, presentan un tamaño muestral pequeño y un control deficiente de la homogeneidad entre los grupos, al no realizarse en muchos casos emparejamiento, lo que produce grupos poco comparables entre sí con alto riesgo de sesgos, especialmente debido a que la mayoría de las hepatectomías menores pertenecen al AL.

¿Son estos estudios relevantes para nuestra población objetivo?

Se puede afirmar que la mayoría de los resultados de los estudios incluidos son exportables a otras poblaciones.

La población objetivo incluye pacientes con MHCCR que se sometieron a AL. Los resultados obtenidos son similares en la mayoría de los estudios: características del tumor, tratamiento quirúrgico y resultados a corto y largo plazo.

Como limitación, cabe destacar que pocos estudios se centran en variables específicas: tamaño del tumor, resecciones hepáticas mayores y menores, pacientes de edad avanzada, re-hepatectomías.

¿Existe riesgo de sesgo de publicación?

El sesgo de publicación se define como la tendencia que existe al publicar investigaciones con resultados significativos y a dejar de hacerlo con aquellas que presentan resultados que no lo son. En nuestro caso se realizó una búsqueda bibliográfica a través de Pubmed, Embase y Cochrane Library. Los estudios potencialmente candidatos eran aquellos que cumplían con la estrategia de búsqueda que se componía de la siguiente estrategia: *“Colorectal or colon or colonic or rectal or bowel and laparoscopic or laparoscopy or minimally or hybrid and liver or or hepatic or hepatectomy”*.

En esta revisión de la literatura, el sesgo de publicación no se ha informado y no aparece en los estudios considerados.

5.4.2. Calidad de la evidencia CQ2

Para la segunda pregunta clave, CQ2: *“¿Cuál es el papel de la laparoscopia en el manejo de la resección colorrectal y hepática simultánea en las MHCCR sincrónicas?: resultados a corto plazo/resultados oncológicos, la calidad de la evidencia obtenida según la metodología SIGN es la siguiente:*

¿Qué fiabilidad tienen los estudios que componen el cuerpo de la evidencia?

Se han publicado 2 metanálisis^{91,92} y 7 estudios comparativos^{100-102,112,113,128,129} que se centran en estudiar los beneficios del AL en la resección colorrectal y hepática simultánea para el tratamiento de las MHCCR.

Wei⁹¹, publicó en 2014, una revisión y metanálisis incluyendo un total de 14 estudios (tanto resecciones simultáneas como las que no lo son), siendo únicamente tres de ellos relevantes para el tema que nos concierne. Realizó un subgrupo integrando esos 3 estudios donde observó una menor estancia hospitalaria para el AL, con similares resultados en cuanto a pérdida de sangre, tiempo operatorio, morbilidad y SG. Cabe destacar, que estos resultados se obtuvieron a partir de estudios que presentan limitaciones tanto en el tamaño muestral (entre 13 y 23 pacientes por grupo) como en la selección de los grupos.

Además, la metodología de este estudio es muy pobre, existe una falta de datos importantes que no han sido registrados, como el tipo de resección hepática o de colon realizada y los criterios de inclusión son demasiado amplios.

Lupinacci⁹², en 2014, publicó una revisión sistemática. Tras realizar la búsqueda en la literatura, incluyó un total de 14 estudios (4 informes de casos, 8 series de casos y 2 estudios comparativos). Se realizaron 9 hepatectomías mayores (23%) aunque la resección mas frecuentemente realizada fue la SLI.

Se trata de un estudio que presenta importantes limitaciones y errores. Aparecen diversas discordancias en el texto (aunque en el texto parece que "no hubo conversión a resección abierta", sí que hubo conversiones en la serie de Lee, como se informa más adelante en el texto), la descripción de las complicaciones es muy pobre, ocurrieron fugas anastomóticas pero se informaron deficientemente. A pesar de estas limitaciones y de la falta de evidencia de alta calidad, la resección simultánea laparoscópica parece ser factible y segura, incluso con hepatectomías mayores. Una buena selección de pacientes y una técnica quirúrgica adecuada, son las claves para una resección simultánea exitosa. Sugieren que se proponga de forma rutinaria la SLI simultánea asociada con la resección colorrectal. **Nivel de evidencia 1-**

La literatura nos muestra 7 estudios comparativos. Cabe destacar, la existencia de 3 PSM relevantes¹⁰⁰⁻¹⁰². Con 89, 25 y 36 casos respectivamente. En general, cuando observamos los resultados a corto plazo, el AL presenta una menor estancia hospitalaria y pérdida de sangre con similares tasas de morbilidad, mortalidad y SG y SLE.

Por lo tanto, sugieren que el AL simultáneo es técnicamente factible, seguro y está asociado con resultados similares a corto y largo plazo en comparación con el AA. Además Ratti¹⁰¹ (que ha sido el primer estudio publicado, que analizó específicamente el riesgo y la gravedad de las complicaciones postoperatorias) observó, que a pesar de presentar unas tasas de morbilidad comparables (24% tanto

en el grupo laparoscópico como abierto), el índice de morbilidad postoperatoria fue significativamente menor en el AL en comparación con el AA (0.14 vs 0.20, $p=0.05$), así como la escala de gravedad para pacientes complicados (0,6 vs 0,85, $p=0,04$), lo que refleja un menor riesgo general de complicaciones, e incluso unas complicaciones menos graves en el caso de que ocurran. A esto se añade, que se trata del primer estudio que encuentra una significativa menor tasa de recurrencia de enfermedad ($p=0.04$) con una mayor tasa de SLE ($p=0.05$). **Nivel de evidencia 2++.**

Una de las preocupaciones con respecto al abordaje simultáneo, es el riesgo de presentar fuga anastomótica, debido al edema intestinal que se produce por el clampaje del pedículo hepático y por la alteración de la función hepática tras la cirugía. La evidencia actual es escasa, sin embargo, hasta ahora, no se ha podido demostrar que haya una correlación del uso de la maniobra de Pringle, con una mayor tasa de fuga anastomótica. Además, un estudio comparativo¹⁰¹ observó que, la fuga anastomótica, es menos probable que ocurra, en el AL, comparado con el AA ($p=0.04$) y, cuando ocurre, es más probable que sea menos grave en el grupo laparoscópico. **Nivel de evidencia 2+.**

Ferreti¹³⁹, en 2015, publicó la serie de resecciones simultáneas laparoscópicas más larga hasta ese momento, incluyendo 142 procedimientos, realizados en 14 centros. La tasa de morbilidad fue del 31,0%, sin diferencias entre las complicaciones específicas hepáticas y las complicaciones colorrectales. Además, observaron que la puntuación ASA \geq III y el tiempo operatorio fueron predictores independientes de morbilidad postoperatoria. **Nivel de evidencia 3.**

La evidencia obtenida en cuanto a resecciones hepáticas mayores en procedimientos simultáneos laparoscópicos es pobre. En el estudio publicado por Tranchart, de las 7 hepatectomías mayores en el AL y las 5 del AA, solo se observó una complicación postoperatoria por grupo. Estos datos sugieren que, en pacientes altamente seleccionados y equipos quirúrgicos experimentados, estos procedimientos son factibles. **Nivel de evidencia 2+.**

¿Los estudios son consistentes en sus conclusiones?

La mayor parte de los estudios presentan similares resultados. Se puede decir que los estudios son consistentes. Las mayores limitaciones se presentan debido al número limitado de pacientes, esto provoca que en la mayor parte de los casos se reserve el AL para hepatectomías menores y dejar las resecciones mayores únicamente para casos altamente seleccionados.

¿Son estos estudios relevantes para nuestra población objetivo?

Sí. La mayoría de los resultados de los estudios incluidos en la revisión pueden ser exportables a otras poblaciones. La población objetivo incluye resección simultánea colorrectal y hepática para MHCCR sincrónicas. Si bien hay que tener en cuenta las limitaciones existentes debido al bajo número de resecciones realizadas hasta la fecha y el riesgo elevado de sesgo de selección por elegir candidatos mas adecuados para el AL simultáneo.

¿Existe riesgo de sesgo de publicación?

Los estudios candidatos se eligieron según la siguiente estrategia de búsqueda: *“Colorectal or colon or colonic or rectal or bowel and laparoscopic or laparoscopy or minimally or hybrid and liver or or hepatic or hepatectomy”*.

En esta revisión de la literatura, el sesgo de publicación no se ha informado y no aparece en los estudios considerados.

5.4.3. Recomendaciones basadas en la evidencia.

Uno de los factores que pueden influir en la decisión de implementar una recomendación es el grado de confianza que se tenga en ella. Esta certeza no solo se relaciona con el grado de confianza que se tiene de los resultados relevantes de una intervención, sino que también abarca otros aspectos, como las preferencias del paciente o la disponibilidad de los recursos para apoyar la introducción de una nueva intervención. Por esta razón, el grupo de desarrollo de las guías clínicas debe considerar tanto la calidad general de la evidencia como los otros factores que pueden influir en la fuerza de la recomendación.

El grupo de desarrollo de las guías clínicas debe centrarse en el resultado, el impacto, la cantidad de estudios existentes y la calidad o certeza del cuerpo de evidencia.

El objetivo en el proceso de toma de decisiones es sugerir una recomendación que se califique como "fuerte" o "condicional". Una evidencia de alta calidad a partir de estudios bien realizados debería conducir a una recomendación sólida, pero a la hora de relacionar la población del estudio con la población objetivo de una guía, y de tener en cuenta los problemas de costes y la aceptabilidad del paciente, esto puede desembocar en una recomendación mucho más débil de lo que se pensaba. Igualmente, habrá circunstancias en las que la evidencia sea deficiente, pero existan pocos o ningún inconveniente en el tratamiento y la importancia clínica del tema sea tal que pueda ser válido dar una recomendación sólida. (Tabla 11)

Tabla 11. Forma de recomendación basadas en el método SIGN.

Forma de recomendación	
Juicio	Recomendación
Las consecuencias no deseables superan claramente las consecuencias deseables	Fuerte recomendación en contra
Las consecuencias no deseables probablemente superen las consecuencias deseables.	Recomendación condicional en contra
El balance entre las consecuencias deseables y las no deseables es muy equilibrado o incierto	Recomendación para investigación y posibilidad de recomendación condicional para uso restringido a ensayos
Las consecuencias deseables probablemente superen	Recomendación condicional para consecuencias no deseables.
Las consecuencias deseables superan claramente	Fuerte recomendación para consecuencias no deseables.
Referencias de buena práctica	
Recomendar el mejor procedimiento basado en la experiencia clínica del grupo de desarrollo de la guía.	

5.4.3.1. Recomendaciones para la CQ1 (Anexo 3)

En equipos experimentados, el AL en las MHCCR es una alternativa válida a la cirugía abierta. En pacientes seleccionados se ha asociado con una estancia hospitalaria más corta y menores tasas de complicaciones, mientras que los resultados oncológicos, incluida la supervivencia a largo plazo, son similares a los de la cirugía abierta. Nivel de evidencia 1-. Forma de recomendación: Fuerte

Tanto los dos metaanálisis^{90,104} publicados, como varios estudios comparativos con PSM^{88,89,99,130,131}, sugieren de forma contundente que el AL presenta una menor pérdida de sangre y menor necesidad de transfusión con tiempos operatorios y estancia hospitalaria comparables.

Se ha observado de forma constante entre los estudios una SG y SLE similar entre los grupos, así como una menor incidencia de resecciones R1 en el grupo laparoscópico.

En cuanto al primer estudio prospectivo aleatorizado y controlado que ha sido publicado⁶², ha mostrado mejores resultados a corto plazo para el AL, lo que está respaldado por estudios anteriores de PSM.

Otros estudios informan de beneficios similares en paciente ancianos. Es el caso del estudio publicado recientemente por Martínez-Cecilia⁸⁹, donde realiza un PSM comparando el AL en 225 pacientes >70 años con el AA en 225 pacientes con las mismas características. Al igual que en estudios previos aquí también se observa una menor pérdida de sangre, morbilidad y estancia hospitalaria para el AL con similares tasas de R0 y SG y SLE.

Se deberían realizar HPP cuando sea factible, para el manejo laparoscópico de las MHCCR. El AL no debería causar ninguna alteración en las indicaciones quirúrgicas. Nivel de evidencia 3. Forma de recomendación: Fuerte

Las conclusiones con respecto a esta recomendación se basan en opiniones de expertos en base a su experiencia y observación en la práctica clínica.

Este tipo de resecciones deben continuar siendo la base del tratamiento de las MHCCR. Montalti¹¹, en 2015, publicó un estudio no comparativo, donde analizó el impacto de los márgenes quirúrgicos en la SG y SLE en HPP laparoscópicas. Observaron que esta técnica no compromete el resultado oncológico, permitiendo un mayor porcentaje de re-hepatectomías. Por otro lado, comprobaron que los márgenes R1 son un factor de riesgo de recurrencia tumoral, aunque no influyen en la SG. En cambio, la presencia de múltiples lesiones, fue un factor de riesgo independiente para la presencia de márgenes R1 y por lo tanto una desventaja para este procedimiento.

Siguiendo el enfoque del margen de resección, Truant¹⁴⁰, publicó un estudio cuyo objetivo fue establecer el impacto de presentar márgenes positivos en la supervivencia, tras realizar una resección hepática por MHCCR. Para ello comparó 214 pacientes R0 vs 59 pacientes R1. Observó que las metástasis en el grupo R1 fueron más numerosas, más grandes y con mayor frecuencia sincrónicas. Factores independientes para una menor supervivencia fueron: número, tamaño y un corto intervalo de tiempo de aparición de MHCCR, estadio N, un primario rectal, ausencia de quimioterapia adyuvante, pero no una resección R1. Con la administración sistemática de quimioterapia desde 2005, la diferencia entre los grupos en la SLE desapareció ($p=0.264$). Por lo que sugerían que la biología tumoral podría ser un factor más importante en la supervivencia, que la eliminación del margen quirúrgico, tras el desarrollo de mejoras en el tratamiento quimioterápico. Por otro lado, Postriganova et al.¹⁴¹, realizó un estudio comparando 4 grupos, según el margen de resección, sin encontrar un impacto significativo en la supervivencia entre los grupos. Sugiriendo que, el margen de resección real en la mayoría de los pacientes era en realidad más amplio del medido, ya que se ajustó por lesión térmica causada por los instrumentos de alta energía. Por lo que concluyen que cuando se aplica un electrobisturí que genera una zona adicional de coagulación, la asociación entre el margen de resección y la supervivencia puede no ser evidente.

5.4.3.2. Recomendaciones para la CQ2 (Anexo 4)

La resección colorrectal y hepática laparoscópica simultánea es una opción apropiada en casos altamente seleccionados. Los resultados a corto plazo en resecciones colorrectales y hepáticas menores son similares a los de la cirugía abierta. Nivel de evidencia 2++. Forma de recomendación: Fuerte

Varios estudios relevantes comparativos PSM¹⁰⁰⁻¹⁰² informan que, la cirugía laparoscópica simultánea, es técnicamente segura y factible en resecciones hepáticas menores. El AL permite una menor estancia hospitalaria y menor pérdida de sangre intraoperatoria con similares resultados en cuanto a necesidad de transfusión, morbilidad y mortalidad. Presentando además una SG similar entre los grupos.

Además, Ratti¹⁰¹, que analiza específicamente el riesgo y la gravedad de las complicaciones postoperatorias, informa de un menor riesgo general de complicaciones en el AL (0.14 vs 0.20, p=0.05), pero incluso una menor gravedad de las complicaciones, si ocurre en el grupo laparoscópico.

Las resecciones simultáneas colorrectales y hepáticas mayores pueden ser complejas y un reto. Actualmente no existen pruebas suficientes que respalden que el AL produzca resultados similares al AA. Nivel de evidencia 3. Forma de recomendación: Condicional

La limitación de los estudios publicados hasta la fecha es la ausencia de un número aceptable de casos de hepatectomías mayores. (Tranchart¹⁰⁰ (7), Ratti¹⁰¹ (6), QLin¹⁰² (5)). Los expertos coinciden en que son procedimientos largos y complejos con probabilidad de aumentar los riesgos quirúrgicos.

El estudio de Ferreti et al.¹³⁹, publicado en 2015, informa de los resultados de una larga serie multicéntrica en pacientes con resecciones simultáneas colorrectales y hepáticas. De los 142 pacientes intervenidos, 17 (12%) fueron hepatectomías mayores. Tras el análisis multivariante no encontraron asociación entre la hepatectomía mayor y un postoperatorio adverso (p=0.88), sin embargo, la pérdida

de sangre y las tasas de transfusión fueron factores de riesgo independientes de complicaciones postoperatorias, al igual que ya había observado la serie de Weber et al.¹³² publicada en 2003.

Independientemente de estos resultados, se deben realizar más estudios con un buen tamaño muestral y buena metodología para poder obtener una evidencia mas clara acerca de este tema.

La decisión sobre el momento de la resección colorrectal o hepática en los tumores sincrónicos es similar a la cirugía abierta. Nivel de evidencia 1-. Forma de recomendación: Fuerte

Lupinacci et al.⁹² realizó una revisión sistemática incluyendo 14 artículos. 12 de ellos detallaron la técnica quirúrgica: 6 estudios realizaron primero la resección hepática, 3 estudios la resección colorrectal y en los 3 restantes realizaron la técnica en tres pasos (movilización del colon, resección hepática y reconstrucción del tránsito). Finalmente sugieren que el momento de la resección hepática para metástasis sincrónicas debe decidirse de acuerdo con las consideraciones técnicas y oncológicas.

Conrad et al.¹², analiza la supervivencia de los pacientes con cáncer rectal y metástasis hepáticas, según la secuencia de tratamiento realizada.

Observaron que, a lo largo del tiempo, tanto los pacientes sometidos a tratamiento con intención curativa, como la proporción de pacientes sometidos a la secuencia inversa aumentaron significativamente.

Sugieren que una selección individualizada de la secuencia de tratamiento a realizar, basada en las metástasis hepáticas y en la carga tumoral del primario, permiten, a la mayoría de los pacientes, completar la resección de toda la enfermedad macroscópica, y además se asocia con una tasa de SG a los 5 años, cercana a la que presenta actualmente el cáncer rectal en estadio III.

5.5. METANÁLISIS.

Estos resultados fueron publicados junto con el resto de recomendaciones sugeridas por el grupo de expertos que componía la EGMLLS. Con todos los datos recogidos se realizó además un metanálisis actualizado. Como se ha comentado previamente los estudios fueron incluidos en 5 grupos diferentes según sus características: resecciones hepáticas menores, resecciones hepáticas mayores, resecciones sincrónicas y series “combinadas”.

De los 194 estudios identificados inicialmente en la búsqueda, 36 estudios fueron elegidos tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión. Se realizó una evaluación de la calidad de estos estudios de acuerdo con la metodología SIGN y mediante la escala NOS. 15 de ellos no alcanzaron una calidad aceptable y fueron rechazados. Finalmente 21 estudios fueron incluidos para formar parte de la revisión sistemática y el metanálisis. 3 estudios¹²³⁻¹²⁵ fueron incluidos en resecciones menores y 3 en resecciones mayores^{123,126,127} con 226 y 140 casos respectivamente. En el grupo de resecciones sincrónicas se incluyeron 5 estudios^{100-102,128,129} con 399 casos. El grupo restante lo formaron 13 estudios^{68,88,89,97,99,123,126,130-135}, con 2543 casos en los que no fue posible asignar a ninguna de las categorías anteriores y fueron analizados como series “combinadas”. A cada uno de los subgrupos se les sometió por separado a metanálisis. Los resultados descriptivos básicos de todos los estudios elegidos están representados en la [tabla 12](#).

Cada subgrupo se sometió a una evaluación independiente de sesgos en cada variable. El sesgo de publicación se evaluó de forma gráfica mediante gráficos de embudo (Funnel Plots) para el efecto del error estándar (EE). Cada cálculo realizado para cada grupo tiene su gráfico específico respresentado. Este gráfico, se calcula usando los tamaños del efecto y los tamaños de muestra de cada estudio. Si no existe sesgo de publicación, los puntos tienden a distribuirse en forma de un embudo invertido. Si, por el contrario, existe un sesgo de publicación, la nube de puntos aparecerá deformada en uno de sus extremos¹⁴³. Los estudios más grandes se colocan arriba. Los más pequeños abajo, además presentan una mayor dispersión.

El estudio de la heterogeneidad se realizó mediante el análisis del Índice I² para cada una de las variables junto con su significación estadística (representado en cada figura).

Tabla 12. Resultados descriptivos básicos de los estudios elegidos.

RESULTADOS DESCRIPTIVOS BÁSICOS														
Autor País	Año	N lap	Complicaciones (n)	Pérdida sangre (ml)*	Transfusiones (n)	Tiempo operatorio (min)*	Estancia hospitalaria (días)*	Margen resección*	Spv 1-año	Spv 3-años	Spv 5-años	SLE 1-año	SLE 3-años	SLE 5-años
		N abierto												
RESECCIONES MENORES														
Nachmany Tel-Aviv-Israel	2015	37	10	235±170		274±73	6,6±2,9							
		82	30	431±356		211±30	7,98±5,1							
Cheung Hong Kong-China	2013	20	2	427,5±345,2	0	219,5±107,5	17±14,18	9±6,4						
		40	2	445±264,3	1	278,5±133,09	28±21,79	8,25±4,4						
Inoue Osaka-Japón	2013	23	2	99 ±207	1	204±101	10,8±11,2	9±7,4						
		24	5	397±381	4	230±90	13,9±10,3	8,9±6,2						
RESECCIONES MAYORES														
Hasegawa Morioka-Japón	2015	20	5	449±313,1		306,7±69,3	71,5±66,9							
		25	8	1134±673,2		400,7±171,8	41±28							
Nachmany Tel-Aviv-Israel	2015	5	1	400±260		413±56	7,6±1							
		50	24	410±270		290±60	9,1±6,5							
Topal Leuven-Bélgica	2012	20	7	1300±1043,7		237,5±76,2	18±12,3	8,7±5,3	18		10			
		20	7	925±642,3		246,2±74,9	10±3,7	10,2±8,02	12		9			
RESECCIONES SINCRÓNICAS														
Tranchart Clamart - Francia	2016	89	25	229±228	7	332±110	10,3±9,6		86	70		70	57	
		89	25	188±207	12	308±86	12,2±9,2		84	58		57	46	
Ratti Milan - Italia	2016	25	6	450±229	4	432,5±140	9,7±3,3	5±3,05						
		50	12	675±245,1	12	327,5±86,9	16,5±6,24	4,75±2,45						
QiLin Shanghai - China	2015	36	9	278,1±173,3		317,5±47,4	7,4±1,6		36		7		2	
		36	11	382,5±145,6		251,7±49,6	9±3,5		36		3		0	
Jung Seul-Korea	2014	24	4	400±218		328,5±94,5	11±4,62							
		24	10	350±205,4		253±58,04	13±3,85							
Hu Beijing-China	2012	13	1	258±111	2	313±44	8,5±1,9		12	7	3			
		13	0	273±95	3	350±46	11,2±1,8		12	7	4			
SERIES COMBINADAS														
Fretland	2017	144	24	299,75±29,18	10	123±5,79	2,22±0,12							
		129	44	199,753±28	12	120±5,33	3,99±0,11							

Martínez-Cecilia	2016	225	49	953,33±1932,4	24	371,6±391,7	13,8±21,6	21,6±44,7	200	135	103	160	97	70
		225	87	1803,3±3723,1	35	318,3±470	28,4±55,2	21±40,2	209	153	97	169	104	65
Untereiner	2016	18	3	65,6±86	1	237,3±98,1	6,36±2		18	18		17	16	
		18	8	182,3±203,5	3	194±65,9	8,5±4,8		17	15		17	14	
Cipriani Shouthampton-UK	2016	133	31	1074,5±536,9		285±102	16,5±10,7		121	102	86	91	59	48
		133	53	1387,5±856,4		352,5±155,8	41,5±28,4		119	92	83	95	70	70
Lewin Australia	2016	147	25											
		139	33											
Beppu Kumamoto-Japón	2015	171	24	920,2±625,2	14	436±197,5	54,7±35,2	12,5±7,4	165	144	119	121	93	91
		342	43	3012,5±1933,4	43	484,2±224,1	51,5±29,2	13,7±7,7	328	276	233	251	183	175
Nachmany Tel-Aviv-Israel	2015	42	11	251±305		282±120	6,7±2,7							
		132	54	422±410		241±107	8,4±5,6							
Hasegawa Morioka-Japón	2015	102	9	794,2±582		279,2±103,9	69,5±50,2				58			40
		69	17	1010,7±586,3		374,7±155,4	46,7±29,3				34			20
De'Angelis Créteil-Francia	2014	52	9	250±110,6	3	225,2±79,7	6,7±2,4		50	42	38	39	15	11
		52	11	487,5±276,7	11	225±88,5	11,5±4,8		51	46	33	32	16	11
Qiu China	2014	24	6	210±170	2	230±60	7,4±1,7		17	6		19	7	
		25	12	380±265	5	280±75	10,4±2,8		19	8		20	9	
Montalti Ghent-Bélgica	2014	57	9	454±328		284±112	6,5±5	5,2±6	56	43	34	36	22	17
		57	18	691±427		288±82	9,2±4	4,5±5	55	43	37	40	24	22
Qiu Sichuan-China	2013	30	8	215±170		235±70	7,5±1,5	9±5						
		30	15	385±260		255±80	11,5±3	10±5						
Nguyen Pittsburgh-USA	2011	24	1	67		256	3,1	15	23	18		20	15	
		25	3	92		303	6,3	15	24	20		21	12	

* Media ± desviación estándar.

5.5.1. Resecciones menores.

Se incorporaron 3 estudios con un total de 80 casos laparoscópicos y 146 casos abiertos que fueron incluidos en el análisis. (Tabla 12).

En relación con los resultados a corto plazo, se observó una menor pérdida de sangre (Heterogeneidad $p=0.080$; $I^2=60\%$. $SMD=-0.538$ [IC 95% -1.003 to -0.074]; $p=0.023$) y estancia hospitalaria (Heterogeneidad $p=0.728$; $I^2=0\%$. $SMD=-0.363$ [IC 95% -0.641 to -0.085]; $p=0.01$) para el grupo laparoscópico (Figuras 5 y 6). Con una tasa de complicaciones global y tiempo operatorio similar entre ambos grupos (Figuras 7 y 8). Ninguno de los estudios aportó datos a corto plazo en relación con

la necesidad de transfusiones ni la tasa de márgenes de resección positivos. Tampoco describieron resultados a largo plazo.

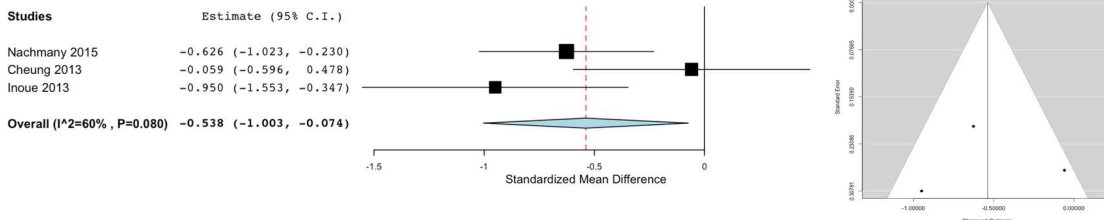


Figura 5. Resecciones menores. Pérdida de sangre. Heterogeneidad $p=0.080$; $I^2=60\%$. SMD -0.538 [IC 95% -1.003 to -0.074]; $p=0.023$

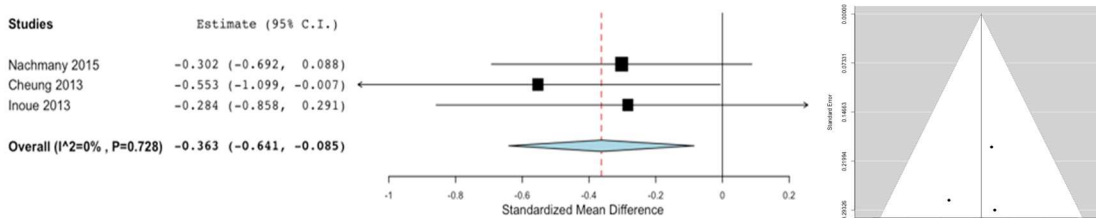


Figura 6. Resecciones menores. Estancia hospitalaria. Heterogeneidad $p=0.728$; $I^2=0\%$. SMD -0.363 [IC 95% -0.641 to -0.085]; $p=0.01$

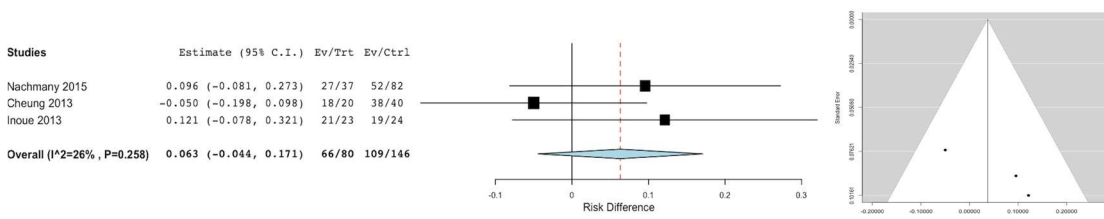


Figura 7. Resecciones menores. Complicaciones. Heterogeneidad $p=0.258$; $I^2=26\%$. OR 0.063 [IC 95% -0.044 to 0.171]; $p=0.250$

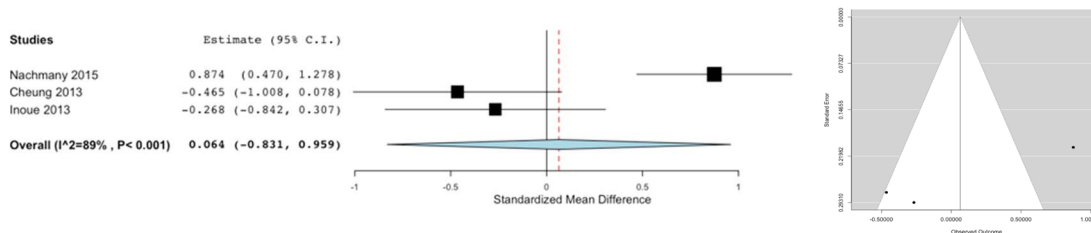


Figura 8. Resecciones menores. Tiempo operatorio. Heterogeneidad $p<0.001$; $I^2=89\%$. SMD 0.064 [IC 95% -0.831 to 0.959]; $p=0.888$

5.5.2. Resecciones mayores.

Se analizaron 3 estudios que incluyeron 45 casos laparoscópicos y 95 casos abiertos. (Tabla 12).

A excepción de la estancia hospitalaria (figura 9) donde se observó un resultado favorable para el grupo abierto (Heterogeneidad $p=0.150$; $I^2=47\%$. $SMD = -0.545$ [0.148-0.943]; $p=0.007$), no presentaron diferencias significativas en relación con los resultados a corto plazo entre ambos grupos.

Únicamente el estudio de Topal¹²⁷ describió resultados a largo plazo por lo que no se pudieron realizar más análisis en este grupo. Tampoco hubo descripción de la variable transfusión ni del margen de resección positivo.

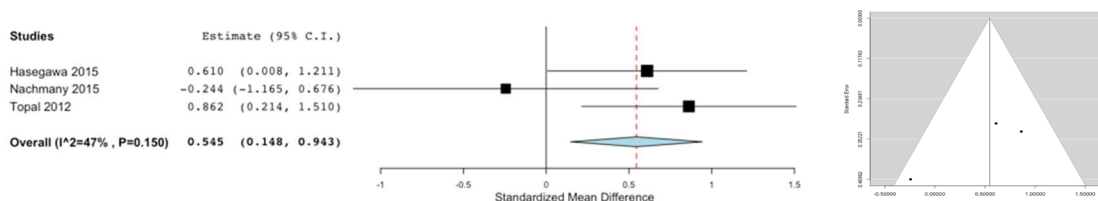


Figura 9. Resecciones mayores. Estancia hospitalaria. Heterogeneidad $p=0.150$; $I^2=47\%$. $SMD -0.545$ [IC 95% 0.148 to 0.943]; $p=0.007$

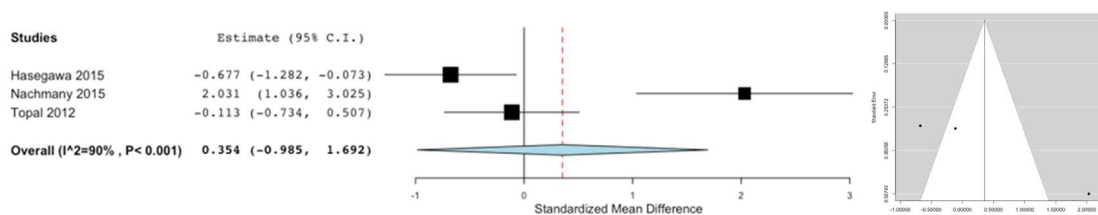


Figura 10. Resecciones mayores. Tiempo operatorio. Heterogeneidad $p<0.001$; $I^2=90\%$. $SMD 0.354$ [IC 95% -0.985 to 1.692]; $p=0.604$

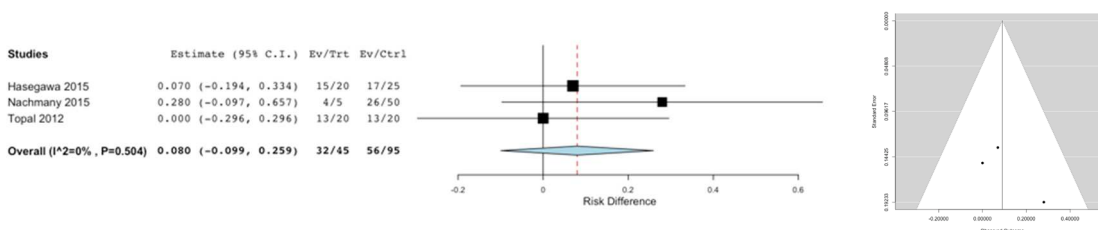


Figura 11. Resecciones mayores. Complicaciones. Heterogeneidad $p=0.504$; $I^2=0\%$. $OR 0.080$ [IC 95% -0.099 to 0.259]; $p=0.382$

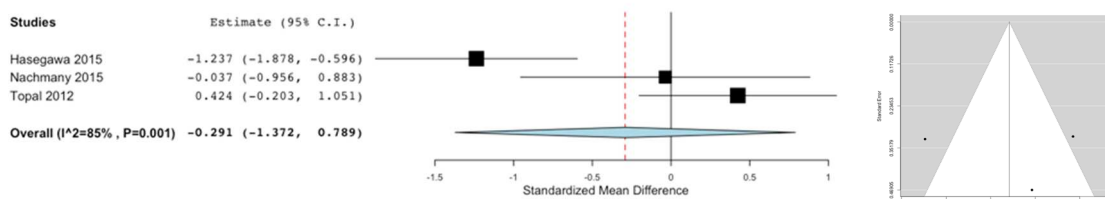


Figura 12. Resecciones mayores. Pérdida de sangre. Heterogeneidad p=0.001; I²=85%. SMD -0.291 [IC 95% -1.372 to 0.789]; p=0.597

5.5.3. Resecciones sincrónicas.

Se obtuvieron 5 estudios donde se incluyeron un total de 187 casos laparoscópicos vs 212 casos abiertos en los que se habían realizado resecciones hepáticas y colorrectales simultáneas. (Tabla 12).

Los resultados a corto plazo fueron comparables entre los grupos, exceptuando una menor estancia hospitalaria (Figura 13) en el grupo laparoscópico (Heterogeneidad p=0.003; I²=75%. SMD=-0.709 [-1.156 to -0.263]; p=0.002).

Con respecto a los resultados a largo plazo, únicamente obtuvimos suficientes datos, para poder realizar el análisis de la supervivencia a 1 año, sin presentar diferencias significativas entre los grupos (Figura 18).

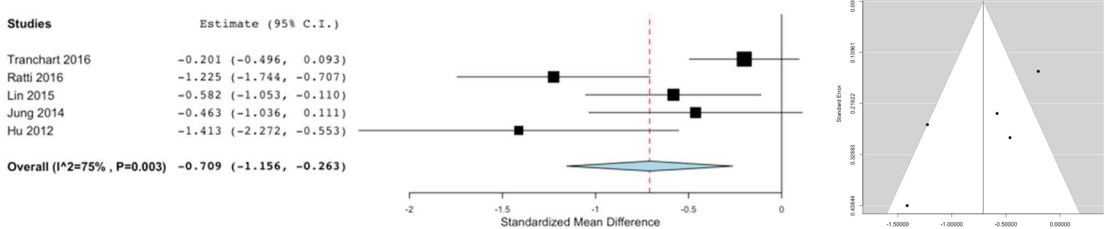


Figura 13. Resecciones sincrónicas. Estancia hospitalaria. Heterogeneidad p=0.003; I²=75%. SMD -0.709 [IC 95% -1.156 to -0.263]; p=0.002

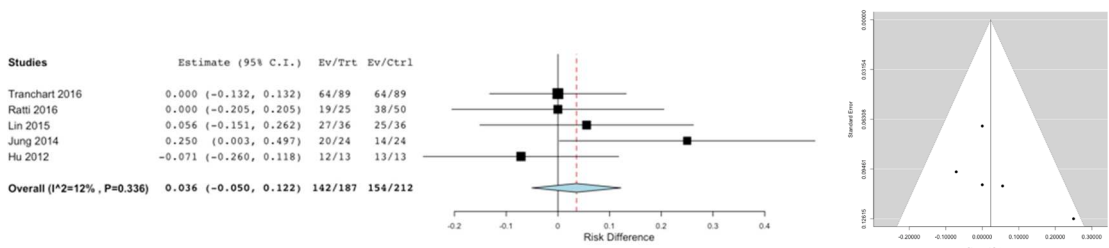


Figura 14. Resecciones sincrónicas. Complicaciones. Heterogeneidad p=0.336; I²=12%. OR 0.036 [IC 95% -0.050 to 0.122]; p=0.415

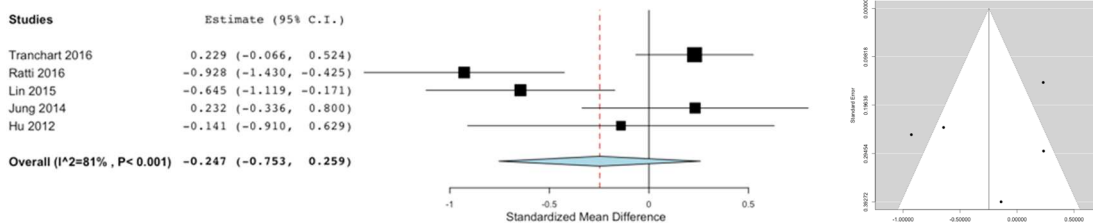


Figura 15. Resecciones sincrónicas. Pérdida de sangre. Heterogeneidad $p<0.001$; $I^2=81\%$. SMD -0.247 [IC 95% -0.753 to 0.259]; $p=0.338$

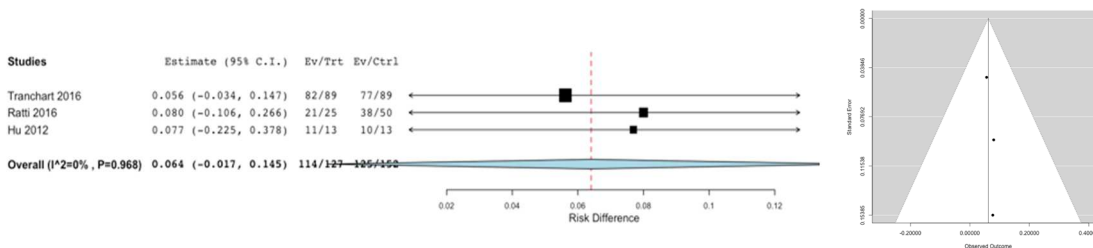


Figura 16. Resecciones sincrónicas. Transfusiones. Heterogeneidad $p=0.968$; $I^2=0\%$. OR 0.064 [IC 95% -0.017 to 0.145]; $p=0.119$

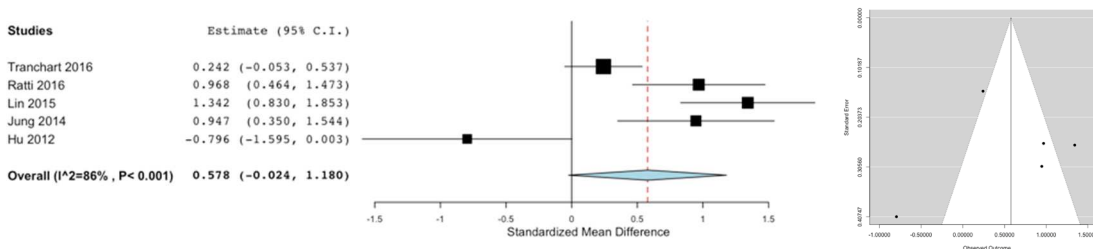


Figura 17. Resecciones sincrónicas. Tiempo operatorio. Heterogeneidad $p<0.001$; $I^2=86\%$. SMD 0.578 [IC 95% -0.024 to 1.180]; $p=0.060$

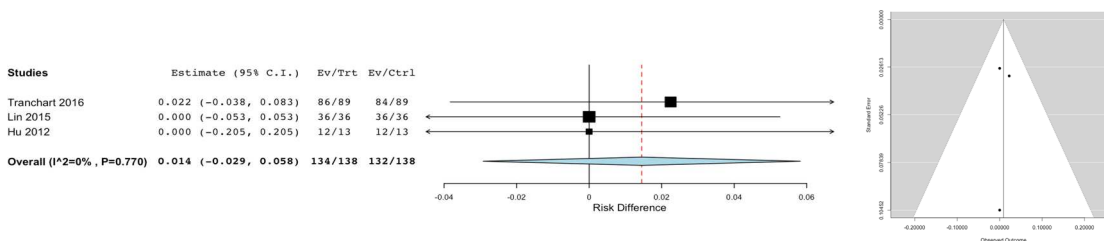


Figura 18. Resecciones sincrónicas. Supervivencia 1-año. Heterogeneidad $p=0.770$; $I^2=0\%$. OR 0.014 [IC 95% -0.029 to 0.058]; $p=0.516$

5.5.4. Series “combinadas”.

Los estudios restantes no cumplían los requisitos necesarios para ser incluidos en ninguno de los subgrupos previos. Se obtuvieron 13 artículos con un total de 2543 pacientes (1153 laparoscópicos y 1390 abiertos).

En cuanto a los resultados a corto plazo, se observaron unas tasas de pérdida de sangre, tiempo operatorio y márgenes de resección positivos similares entre los

grupos (Figuras 19-21). Sin embargo, las tasas de complicaciones (Heterogeneidad $p=0.230$; $I^2=21.7\%$. $OR=1.906$ [1.504–2.415]; $p<0.001$), transfusiones (Heterogeneidad $p=0.001$; $I^2=0\%$. $OR=1.653$ [1.163–2.349]; $p=0.005$) y estancia hospitalaria (Heterogeneidad $p=0.001$; $I^2=92.864\%$. $SMD=-0.3843$ [-5.533 to -2.153]; $p<0.001$) fueron favorables de forma significativa para el AL (Figuras 22-24).

A diferencia de las categorías anteriores, hubo un número considerable de estudios que informaron acerca de resultados a largo plazo. No se observaron diferencias significativas en la supervivencia global y libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años entre los grupos abierto y laparoscópico. (Figuras 25-30)

En este punto, se analizó de forma específica la proporción de resecciones menores/mayores realizadas en el AL y AA. De las 1247 resecciones abiertas que se incluyeron, 876 se informaron como menores, mientras que, en el grupo laparoscópico, 795 de las 1025 resecciones analizadas se consideraron menores. Observando una tasa significativamente mayor de resecciones menores en el grupo laparoscópico ($I^2=69.22\%$. $OR=1.804$ [1.180–2.760]; $p<0.001$). (Figura 31)

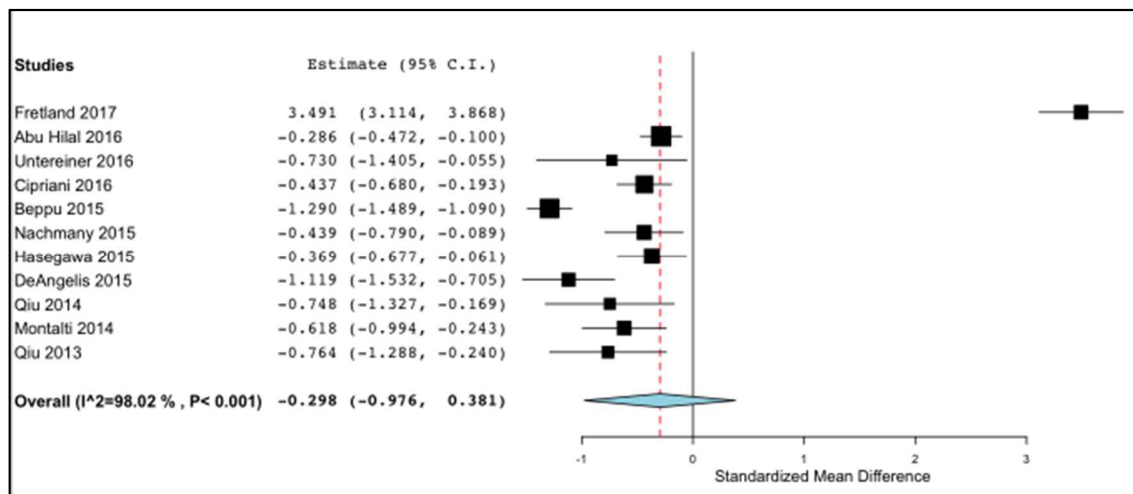


Figura 19. Resecciones combinadas. Pérdida de sangre. Heterogeneidad $p<0.001$; $I^2=98.02\%$. $SMD -0.298$ [-0.976 to 0.381]; $p=0.390$

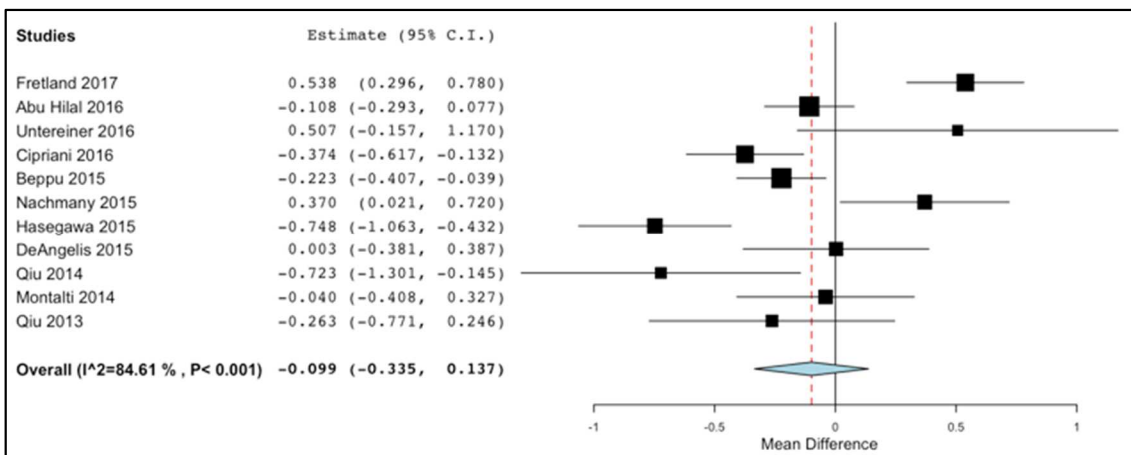


Figura 20. Resecciones combinadas. Tiempo operatorio. Heterogeneidad p<0.001; I²=84.61%. SMD -0.099[-0.335 to 0.137]; p=0.412

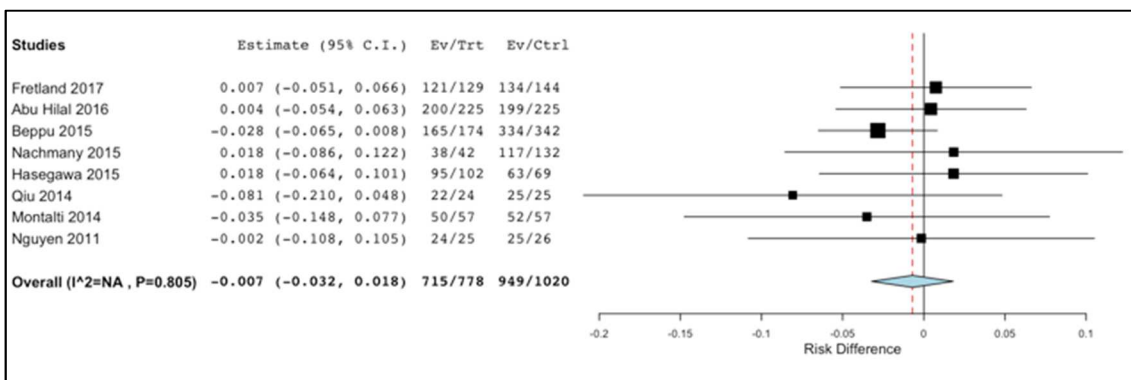


Figura 21. Resecciones combinadas. Margen de resección positivo. Heterogeneidad p=0.805; I²=NA%. OR -0.007[-0.032 to 0.018];

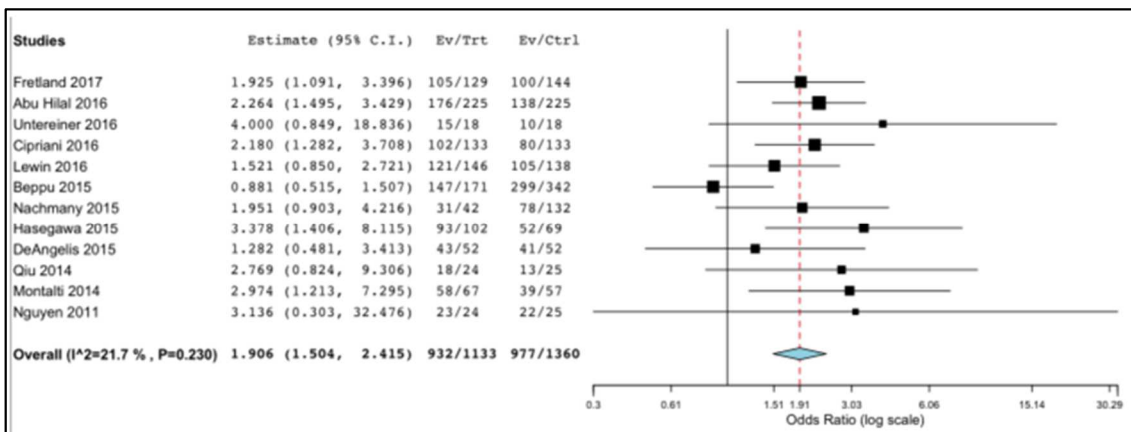


Figura 22. Resecciones combinadas. Complicaciones. Heterogeneidad p=0.230; I²=21.7%. OR 1.906 [1.504 to 2.415]; p<0.001

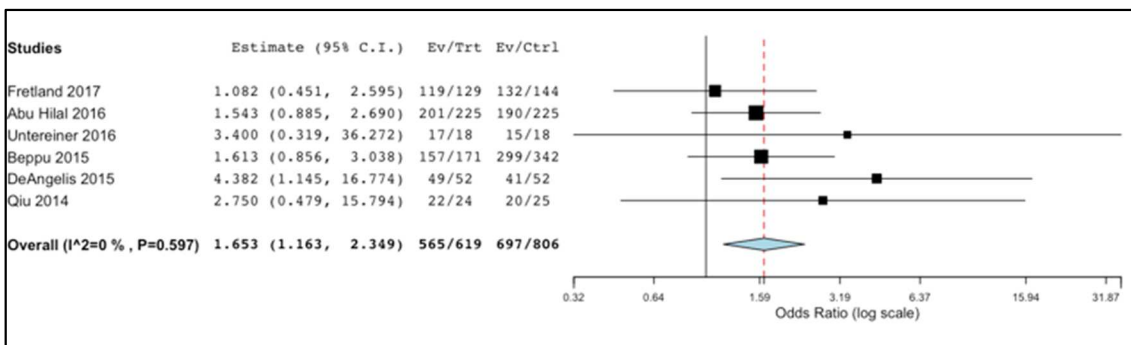


Figura 23. Resecciones combinadas. Transfusiones Heterogeneidad $p=0.597$; $I^2=0\%$. OR 1.653 [1.163 to 2.349]; $p=0.005$

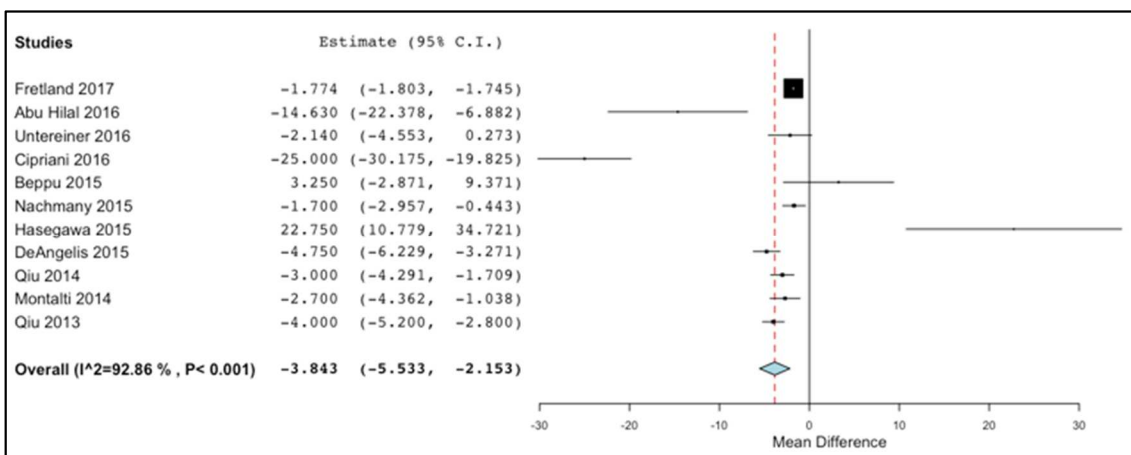


Figura 24. Resecciones combinadas. Estancia hospitalaria. Heterogeneidad $p<0.001$; $I^2=92.86\%$. SMD -3.843 [-5.533 to -2.153]; $p<0.001$

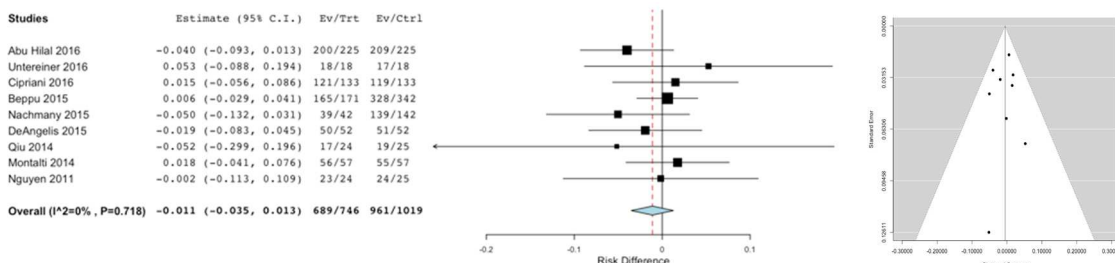


Figura 25. Resecciones combinadas. Supervivencia 1-año. Heterogeneidad $p=0.718$; $I^2=0\%$. OR -0.011 [-0.035 to 0.013]; $p=0.362$

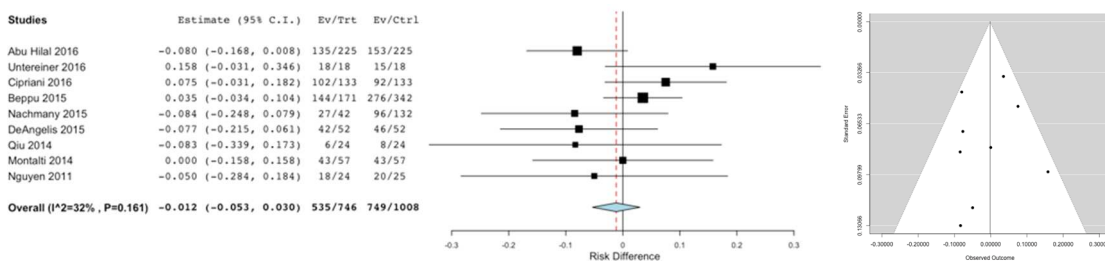


Figura 26. Resecciones combinadas. Supervivencia 3-años. Heterogeneidad $p=0.161$; $I^2=32\%$. OR -0.012 [-0.053 to 0.030]; $p=0.584$

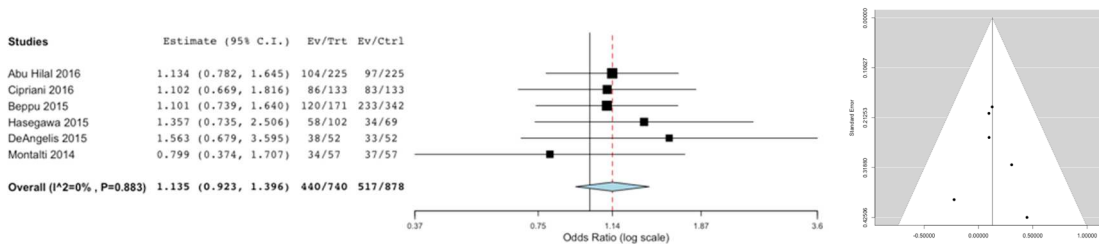


Figura 27. Resecciones combinadas. Supervivencia 5-años. Heterogeneidad $p=0.883$; $I^2=0\%$. OR 1.135 [0.923 to 1.396]; $p=0.228$

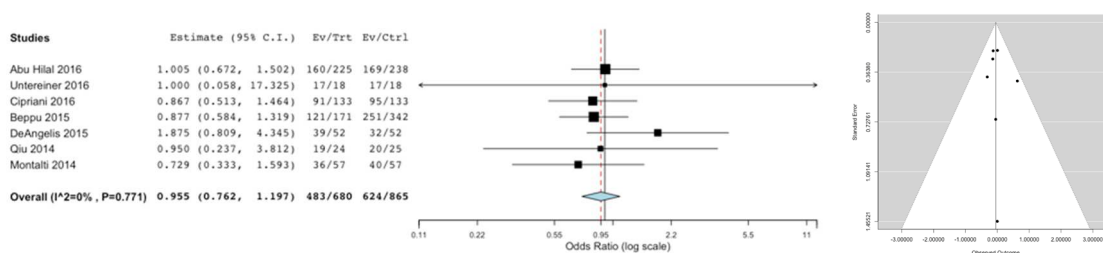


Figura 28. Resecciones combinadas. Supervivencia libre de enfermedad 1-año. Heterogeneidad $p=0.771$; $I^2=0\%$. OR 0.955 [0.762 to 1.197]; $p=0.688$

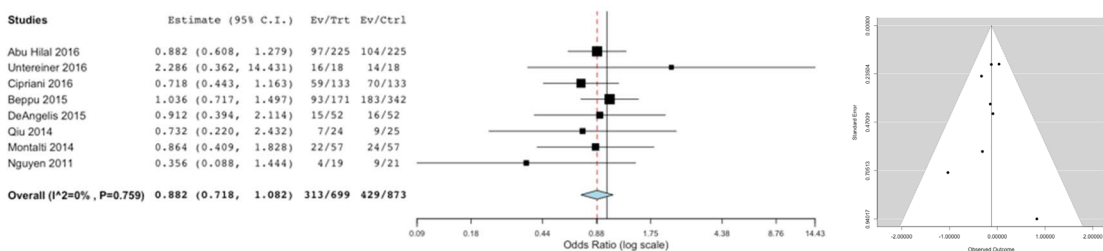


Figura 29. Resecciones combinadas. Supervivencia libre de enfermedad 3-años. Heterogeneidad $p=0.759$; $I^2=0\%$. OR 0.882 [0.718 to 1.082]; $p=0.228$

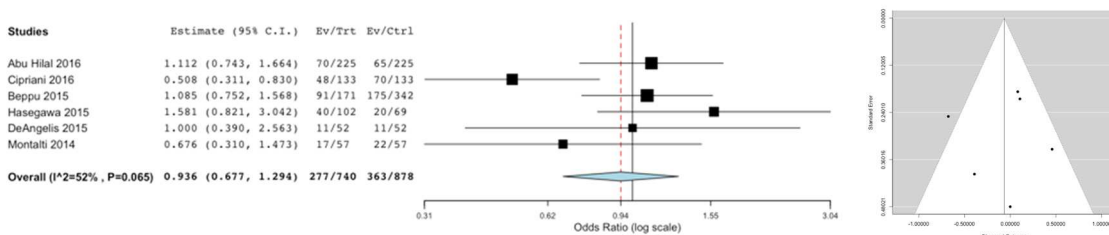


Figura 30. Resecciones combinadas. Supervivencia libre de enfermedad 5-años. Heterogeneidad $p=0.065$; $I^2=52\%$. OR 0.936 [0.677 to 1.294]; $p=0.689$

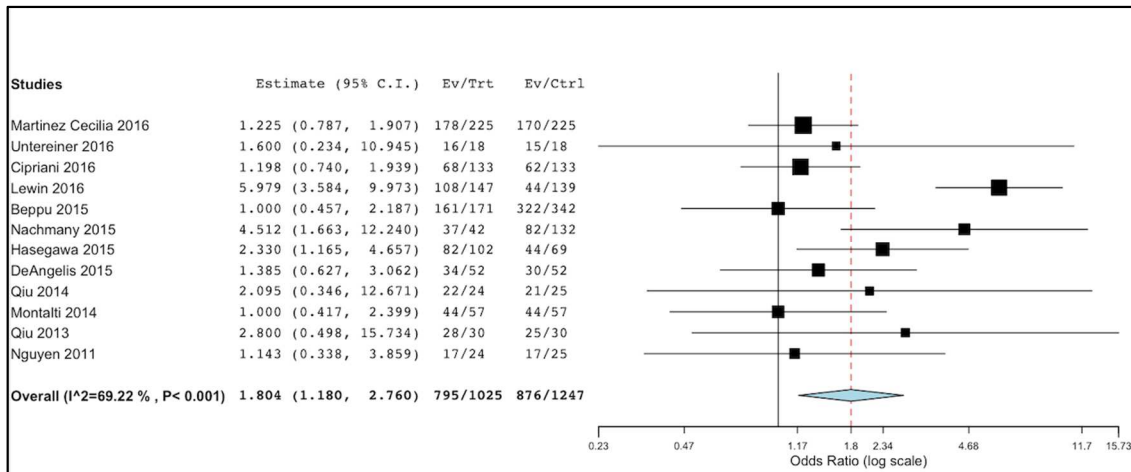


Figura 31. Resecciones mayores vs menores en cada uno de los estudios incluidos en el subgrupo de las series "combinadas". Heterogeneidad $p < 0.001$; $I^2 = 69.22\%$. OR 1.804 [1.180 to 2.760]; $p < 0.001$

6. DISCUSIÓN

La resección hepática de las MHCCR proporciona la mejor opción terapéutica, alcanzando los mejores resultados a largo plazo con una supervivencia que puede superar el 50% en pacientes seleccionados. Además, las MHCCR, constituyen una de las indicaciones más comunes para realizar este procedimiento ya sea abierto o laparoscópico. Desde que, hace más de tres décadas, se iniciase el AL, ha sido adoptado progresivamente por la gran mayoría de cirujanos. Al inicio, para cirugías menores como la colecistectomía, pero posteriormente, las indicaciones y el volumen de casos, se han ampliado exponencialmente. Sin embargo, a nivel hepático, el AL se desarrolló con escepticismo, debido a la incertidumbre existente acerca de su eficacia y resultados oncológicos. Actualmente, estas preocupaciones han sido abordadas por diferentes estudios y, especialmente, desde la celebración de las dos conferencias internacionales de Louisville⁷⁵ en 2008 y Morioka⁷⁶ en 2014, han permitieron aclarar conceptos en cuanto a seguridad y supervivencia en la RHL.

Desde entonces, la indicación de realizar RHL menores, para MHCCR, se ha extendido hasta hacerse el tratamiento de rutina en estos pacientes. En cambio, aun sigue existiendo inquietud, en cuanto a las resecciones hepáticas mayores y las que engloban los segmentos posterosuperiores, por su mayor complejidad.

En ciertos aspectos, persiste una evidencia limitada, debido a la escasa publicación de estudios aleatorizados y metanálisis con buena metodología. Por esta razón, se ha llevado a cabo el metanálisis aquí descrito. Éste, presenta un análisis completo y actualizado de los diferentes abordajes en cuanto a la resección hepática para MHCCR y además ha sido el primer metanálisis que incluye los datos del primer estudio controlado aleatorizado (OSLO-COMET⁶⁸), específico para este tema.

6.1. DISCUSIÓN BIBLIOGRÁFICA.

En 2017, se celebró en Southampton la EGMLLS⁸⁰, con el objetivo de presentar y validar unas guías clínicas actualizadas en RHL. Se adoptó un único enfoque, para llevar a cabo estas guías clínicas, donde se integraron tres métodos validados: la metodología SIGN⁸¹, el método Delphi⁸² y el instrumento "AGREE II-GRS"⁸³. De esta forma se establecieron unas recomendaciones válidas para ser integradas en la

práctica clínica de la RHL. En este contexto, tras recopilar la literatura y evaluar la evidencia actual, se decidió llevar a cabo un metanálisis de alta calidad metodológica, formado por los estudios mejor valorados hasta el momento, para el estudio del AL en pacientes con MHCCR obteniendo como resultado nuestro estudio publicado en 2020¹⁴⁴.

Tras la revisión bibliográfica y la posterior realización de nuestro metanálisis en el que incluimos todos los artículos de importancia publicados hasta ese momento (mayo 2017) una gran cantidad de artículos, tanto de revisión como estudios originales han salido a la luz, aportando datos robustos en algunos aspectos y permitiendo esclarecer puntos donde antes existía incertidumbre. La totalidad de estos estudios se puede observar en las tablas 13 y 14.

Tabla 13. Evidencia reciente del AL en MHCCR metacrónicas.

Año	RS y Metanálisis	Estudios aleatorizados	PSM		
			Re-hepatectomías	Hepatectomías en dos tiempos	Segmentos posterosuperiores
2017	Xie Zhang		Hallet		
2018					Okuno
2019	Syn	Robles-Campos Oslo-Comet (QOL, resultados oncológicos y segm postsup “Aghayan”)	Van der Poel	Okumura	
2020					Efanov

Tabla 14. Evidencia reciente del AL en MHCCR sincrónicas.

Año	RS y Metanálisis	Estudios aleatorizados	PSM
2018	Moris		Ivanecz
2019			Shin
2020			

Tabla 15. Evidencia reciente del AL en MHCCR

Autor	Año	Tipo de estudio	N lap	Mortalidad n (%)	Complicaciones n (%)	Pérdida sangre (ml)	Transfusiones n (%)	Tiempo operatorio (min)	Estancia hospitalaria (días)	Margen resección R0 (%)	Spv 1-año	Spv 3-años	Spv 5-años	p Spv	SLE 1-año	SLE 3-años	SLE 5-años	P SLE					
			N abierto																				
MHCCR METACRÓNICAS																							
Hallet	2017	PSM (Rehepatectomía)	27	0	13 (48,1)	250	P=0.366	4 (14,8)	P=0.396	252,5 (180-322,5)	P=0.522	12 (9-17)	P=0.602	84,6	P=0.297				56,3%	32,2%	21,4%	P=0.938	
			81	1 (1,2)	31 (38,3)																		500
Okuno	2018	PSM (Segmentos post-sup)	29	0	6 (20,7)	100 (10-880)	P=0.16	1 (3,5)	P=0.21	217 (62-586)	P=0.34	4 (1-12)	P=0.0003	25 (86,2)	P=0.73	29				49,9%			P=0.87
			29	0	12 (41,4)																		
Robles-Campos	2019	Aleatorizado	97	1	11 (11,5)	100 (50-300)	P=0.025	4 (4,2)	P=0.240	120 (90-180)	P=0.953	4 (4-5)	P<0.001	92 (95,8)	P=0.132	92,5%	71,5%	49,3%	P=0.82	72,7%	33,5%	22,7%	P=0.23
			96	1	23 (23,7)																		
Van der Poel	2019	PSM (Rehepatectomía)	105	2(1,9)	6 (5,7)	200 (50-450)	P=0.794		P=0.077	200 (123-273)	P<0.001	5 (3-8)	P=0.028	95 (90,5)	P=0.005								
			105	0	6 (5,7)																		
Okumura	2019	PSM (Hepatectomía en dos tiempos)	25	1(4)	8 (32)	250 (50-1300)	P=0.047	2 (8)	P=0.017	319 (180-480)	P=0.508	9 (4-49)	P=0.013	23 (92)	P=0.637	21	3(80%)			8	1		P=0.200
			25	1(4)	15 (60)																		
Aghayan	2020	Aleatorizado	62	0	16 (26)	500 (371-629)	P=0.57	9 (14)	P=0.52	143 (125-160)	P=0.45	2 (1,5-2,5)	P<0.001	17 (27)*	P=0.46								
			74	0	23 (31)																		
Efanov	2020	PSM (Segmentos post-sup)	20	0	3 (15)	346 (0-3300)	P=0.633		P=0.055	363 (110-680)	P=0.371	10 (5-26)	P=0.080	7 (1-20) ^a									
			20	0	2 (10)																		

Tabla 15. Evidencia reciente del AL en MHCCR (continuación)

Autor	Año	Tipo de estudio	N lap	Mortalidad n (%)	Complicaciones n (%)	Perdida sangre (ml)	Transfusiones n (%)	Tiempo operatorio (min)	Estancia hospitalaria (días)	Margen resección R0 (%)	Spv 1-año	Spv 3-años	Spv 5-años	p Spv	SLE 1-año	SLE 3-años	SLE 5-años	P SLE	
			N abierto																
MHCCR SINCRÓNICAS																			
Ivanecz	2018	PSM	10	0	3	P=0.65	105 (30-180)	P=0.23	3	P=0.91	261±92,8	P=0.044	8 (8-12)	P=0.38	5 (1.8-8) ^b	P=0.842	100%	75%	P=0.724
			10	0	5		170 (70-230)		3		257±66,8		11,5 (10-33)		2,5 (2-5) ^b		100%	90%	
Shin	2019	PSM	109	0	22 (20,2)	P=0.032		P=0.686	15 (13,8)	P=0.001	288±98	P=0.078	12±6	P=0.792		P=0.792	74,4%	58,5%	P=0.391
			109	0	36 (33)				13 (11,9)		336±119		15±6				79,1%	55,2%	

^aR1 (<1mm)

^an (mm)

^bmediana (mm)

Spv: supervivencia

SLE: Supervivencia libre de enfermedad

6.1.1. MHCCR metacrónicas

La evidencia más reciente disponible acerca del AL en MHCCR metacrónicas se detalla a continuación. (Tabla 13 y 15).

Durante la realización del presente trabajo se han publicado tres metanálisis, dos en el año 2017 (Xie¹⁴⁵ y Zhang¹⁰⁵) y uno en el año 2019 (Syn):

I. Xie¹⁴⁵ incluyó 32 estudios comparativos, aunque a diferencia de nuestro estudio, ninguno de ellos era aleatorizado. Englobó un total de 4697 pacientes (1809 laparoscópicos y 2888 abiertos). Para el análisis de la calidad utilizó la escala NOS, puntuó 6 estudios con un 4, pero independientemente, incluyó la totalidad en el análisis estadístico. Realizó, además, un análisis por subgrupos (estudios de alta calidad, con PSM, emparejamiento, tamaño muestral >50, estudios realizados en países del este, resecciones colorrectales y hepáticas simultáneas y estudios asistidos con otras modalidades), sin embargo, no realizó distribución de los estudios, por tipo de resección hepática.

Sus resultados mostraron una mayor tasa de R0 en el grupo laparoscópico en comparación con el grupo abierto ($n = 4152$; OR: 1.64 [1.32 to 2.05], $p < 0.00001$; $I^2 = 30\%$) sin embargo no se encontraron diferencias significativas en la tasa de recurrencia tumoral, tampoco fue así en la SG a los 3 y 5 años ni en la SLE a los 3 y 5 años. En cuanto al tiempo operatorio, a diferencia de lo observado en nuestro estudio, se demostraron tiempos mas largos en el grupo laparoscópico. El AL presentó una menor pérdida de sangre y tasa de transfusión sanguínea y morbilidad (30 estudios; $n = 4197$; OR: 0.64 [0.55 to 0.75]; $p < 0.00001$;) pero no se encontraron diferencias en cuanto a la mortalidad (28 estudios; $n = 4277$; OR: 0.98 [0.58 to 1.70], $p = 0.98$).

II. Zhang¹⁰⁵ publicó una revisión sistemática y metanálisis de alta calidad donde incluyó únicamente estudios con PSM. Utilizó también la escala NOS para el análisis de calidad. Finalmente incluyó en el metanálisis 10 estudios. Coincidiendo con lo observado por Xie, el AL presentó un tiempo operatorio

significativamente mayor. Tanto la pérdida de sangre como la tasa de transfusión sanguínea y la estancia hospitalaria fueron menores en el grupo laparoscópico. No se observaron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad a los 90 días entre ambos grupos. En contraposición al metanálisis de Xie, no se observaron en este caso diferencias en cuanto a la tasa de R0 entre el grupo abierto y laparoscópico. Cabe destacar una mejor tasa de SG a los 3 años a favor del grupo laparoscópico, (OR, 1.37; 95% CI, 1.11 to 1.69; I2=0%; p=0.003), dato que no se ha encontrado en ningún metanálisis previo publicado.

Este estudio a pesar de incluir PSM de alta calidad, no incluye ningún ensayo aleatorizado, por lo que sus resultados pueden verse alterados por sesgos no detectados. A pesar de esto, este metanálisis presenta una buena metodología, realiza diversos subgrupos y aporta datos interesantes como el que se observó en pacientes de edad avanzada, los cuales podrían experimentar un beneficio adicional en términos de menor morbilidad, si bien estos resultados se obtuvieron únicamente de dos estudios, lo que sugiere que podría existir un sesgo de selección por ser una muestra pequeña. Por otro lado, el análisis realizado en el subgrupo de porcentaje de hepatectomía mayor (> 40% o <40%), reforzó la superioridad del grupo laparoscópico sobre el abierto lo que sugiere que el AL es una alternativa potencialmente segura en el tratamiento de pacientes que necesiten una hepatectomía mayor.

III. Syn¹⁴⁶ llevó a cabo un estudio de la SG, a partir de datos de pacientes individuales (DPI), incluyendo únicamente estudios aleatorizados y PSM que comparasen el AL con el AA para pacientes con MHCCR. El método DPI, se ha descrito como el *gold standard*, respecto el cual, todas las revisiones sistemáticas se deberían comparar ya que permite volver a analizar los datos utilizando modelos de supervivencia más robustos. Actualmente, se dispone de evidencia empírica que muestra que los metanálisis basados solamente en datos publicados en forma agregada, pueden proporcionar estimaciones del efecto de los tratamientos que no se confirman cuando se analiza toda la evidencia relevante¹⁴⁷.

En el metanálisis de Syn¹⁴⁶, también se utilizó la escala NOS para el análisis de calidad de los estudios incluidos. Los estudios que obtuvieron entre 7 y 9 puntos, entre 4 y 6 puntos y 3 o menos puntos se consideraron bajo, moderado y alto riesgo de sesgo, respectivamente. En cuanto a los estudios aleatorizados utilizaron la herramienta de Cochrane de riesgo de sesgos. Finalmente incluyeron 13 PSM y 2 estudios aleatorizados controlados.

Se reanalizaron los datos de 3148 pacientes individuales (1275 laparoscópicos y 1873 abiertos), la resección laparoscópica se asoció con una menor tasa de riesgo de muerte (HR=0.853, 95% CI: 0.754–0.965, P=0.0114). A los 10 años de seguimiento, el tiempo de supervivencia medio fue de 8,6 meses (12,1%) más, en el grupo laparoscópico (p<0.0001). En el subgrupo de pacientes >65 años tratados por laparoscopia experimentaron una esperanza de vida a los 3 años más larga (+6.2%, p=0.018), y aquellos que sobrevivieron mas de 5 años (46.1%) se consideraron curados de la enfermedad. Si bien el metanálisis de los estudios PSM mostró un beneficio en la supervivencia, el realizado en los 2 ensayos aleatorizados no lo ha hecho. No analizaron en este estudio resultados perioperatorios ya que han sido analizados de forma adecuada en metanálisis anteriores.

Este metanálisis de Syn¹⁴⁷ presenta una metodología excelente al estar compuesto por estudios de alta calidad, además es el primero que analiza los resultados de los dos únicos estudios aleatorizados que se han publicado hasta la fecha. Adicionalmente presenta un beneficio inesperado en la supervivencia a largo plazo, a favor de la resección laparoscópica sobre la abierta para MHCCR. En cualquier caso estos resultados hay que interpretarlos con precaución, sin descartar la posibilidad de que puedan existir mecanismos clínicos y/o biológicos que modifiquen el beneficio de la supervivencia asociado con la laparoscopia.

Los dos únicos estudios aleatorizados publicados hasta la fecha son el de Fretland⁶⁸, (Oslo-Comet), incluido en nuestro estudio, y recientemente, el publicado por Robles-Campos⁶⁹.

I. El estudio de Robles-Campos⁶⁹ seleccionó pacientes desde 2005 hasta 2016, incluyendo 193 casos a los que dividió de forma aleatoria (97 en grupo abierto y 96 en el grupo laparoscópico). La morbilidad total fue menor en el grupo laparoscópico (11.5% vs. 23.7%, $p=0.025$) así como la estancia hospitalaria ($p<0.001$) pero se observaron similares resultados en cuanto a complicaciones graves y mortalidad. La maniobra de Pringle se utilizó significativamente más en el grupo laparoscópico. Los resultados a corto plazo de este estudio coinciden exactamente con el ensayo Oslo-Comet⁶⁸, sin diferencias en el tiempo operatorio, la pérdida de sangre, la necesidad de transfusión o la mortalidad.

Incluye resultados oncológicos a largo plazo, con una mediana de seguimiento de 40 meses para el grupo laparoscópico, demostrando resultados similares en ambos grupos e incluyendo como variable extra la SG y SLE a los 7 años, dato que no se ha visto en ningún estudio anterior. Observando una SG a 1, 3, 5 y 7 años de 93.6%, 69.7%, 47.4%, y 35.5% vs 92.5%, 71.5%, 49.3%, y 35.6%, respectivamente (log-rank = 0.047, $p=0.82$). La tasa de SLE a 1, 3, 5 y 7 años fue de 61.6%, 27.2%, 23.9%, y 17.9% vs 72.7%, 33.5%, 22.7%, y 20.8%, respectivamente (log-rank = 1.427, $p=0.23$). Presenta la limitación de ser un ensayo de un único centro, lo que podría afectar a la validez externa.

II. El estudio aleatorizado de Fretland⁶⁸, lo incluimos en nuestro metanálisis¹⁴⁴. Posteriormente, publicó en 2019 un subestudio¹⁴⁸, cuyo objetivo fue el de comparar la calidad de vida postoperatoria después de una RHL y una abierta. De los 280 pacientes que fueron aleatorizados en un inicio, se analizaron 682 cuestionarios (83,3%). El grupo abierto mostró un impacto significativamente mayor que el grupo laparoscópico para la función física, el dolor corporal, la vitalidad y el funcionamiento social al mes, y para la función física hasta cuatro meses después. Los hallazgos, por tanto, sugieren importantes beneficios para

los pacientes que se someten a cirugía laparoscópica en comparación con los que se someten a cirugía abierta.

Además, recientemente el grupo OSLO-COMET ha publicado sus resultados oncológicos a largo plazo en forma de *abstract*¹⁴⁹. Con un seguimiento mínimo de 36 meses. La mediana de SG fue de 80 meses (IC del 95%: 52-108) en el grupo de cirugía laparoscópica y 81 meses (IC del 95%: 42-120) en el grupo de cirugía abierta, en pacientes que tuvieron resección R0/R1, la mediana de SLE fue de 19 meses (10-27) en el grupo laparoscópico y 16 meses (11-21) en el grupo abierto, $p=0,96$. Por lo que, se puede confirmar, a la luz de los resultados obtenidos por los únicos estudios aleatorizados existentes hasta la fecha, que el AL presenta similares tasas en cuanto a SG y SLE cuando lo comparamos con el AA.

A esto hay que añadir un subestudio adicional¹⁵⁰ en el que se identificaron pacientes con tumores en los segmentos posterosuperiores (136 pacientes: 62 AL y 74 AA), obteniéndose resultados perioperatorios y de calidad de vida. El tiempo operatorio fue similar, mientras que la estancia hospitalaria fue más corta en el grupo laparoscópico (2 vs. 4 días, $p<0.001$). La calidad de vida fue significativamente mejor después del AL al mes.

Hasta la fecha se han publicado cinco PSM interesantes que pueden ser englobados en tres categorías: Re-hepatectomías (Hallet¹⁵¹ y Van der Poel¹⁵²), hepatectomías laparoscópicas en dos tiempos para enfermedad bilobar (Okumura¹⁵³) y AL en segmentos posterosuperiores (Okuno¹⁵⁴ y Efanov¹⁵⁵).

I. *Re-hepatectomías*: Hallet¹⁵⁰ publicó en 2017, un estudio multicéntrico emparejando por PSM el grupo laparoscópico con el grupo abierto (1:3). Los objetivos principales fueron la morbilidad postoperatoria en los primeros 30 días, la mortalidad y la estancia hospitalaria. Se incluyeron 27 re-hepatectomías laparoscópicas y 82 abiertas. El tiempo operatorio (252 vs 230 min; $p=0,82$) y la morbilidad postoperatoria en los primeros 30 días (48,1% vs 38,3%; $p=0,37$)

fueron similares. La morbilidad no específica (incluidos los eventos cardíacos, respiratorios, infecciosos y renales) disminuyó con el AL (11.1% vs 30.9%, $p=0.04$), mientras que la morbilidad específica quirúrgica [incluyendo la infección de sitio quirúrgico, fuga biliar y la insuficiencia hepática (44.4% vs 22.2%, $p=0.03$)] fue más frecuente en el grupo laparoscópico tanto en la cohorte completa ($p<0.001$) como tras el emparejamiento ($p=0.026$). En cuanto a resultados a largo plazo, no se observaron diferencias en la tasa de R0, recurrencias ni SLE.

Cabe destacar que, es el primer estudio publicado en la literatura que compara re-hepatectomías. Como limitación, presenta sesgo de selección ya que la elección del abordaje quirúrgico fue a discreción del cirujano. Sin embargo, la mayoría de las resecciones hepáticas en el grupo laparoscópico fueron mayores (92.6 vs. 24.1%), ya que los pacientes sometidos a RHL presentaron menor número de lesiones, pero más grandes. Esto podría explicar esas diferencias en la morbilidad específica. Así mismo, presenta otros inconvenientes: un escaso tamaño de muestra y la ausencia de variables que podrían ser interesantes como la pérdida de sangre o datos en relación a la primera hepatectomía.

Por otro lado, Van de Poel¹⁵¹ publicó en 2019 otro estudio multicéntrico emparejando en este caso 1:1 por PSM, a partir de pacientes con MHCCR, de nueve centros de alto volumen, de siete países europeos, entre 2000 y 2016. Finalmente se incluyeron 105 casos laparoscópicos y 105 abiertos. Tanto el tiempo operatorio como la estancia hospitalaria fueron significativamente menores en el grupo laparoscópico ($p<0,001$ y $p=0,028$ respectivamente). Las tasas de morbilidad (a diferencia del estudio de Hallet) y mortalidad postoperatoria fueron similares en los dos grupos. En la cohorte completa se encontró una diferencia significativa en términos de márgenes de resección R0, a favor del grupo laparoscópico, la cual se mantuvo después del emparejamiento ($p=0,005$).

Este estudio, que mejora en gran medida las limitaciones que presentaba el anterior en cuanto al tamaño muestral, tiene en cuenta variables importantes (12 variables preoperatorias) incluyendo abordaje y extensión de la resección hepática previa, lo que permite controlar de mejor manera factores de confusión tras el emparejamiento. Así, se observa que, incluyendo estas variables la diferencia en la morbilidad desaparece entre los grupos y además el grupo laparoscópico parece ofrecer ventajas en términos de reducción del tiempo operatorio, pérdida de sangre y estancia hospitalaria. Este estudio, en comparación con el de Hallet, sí que encuentra diferencias en cuanto al margen de resección R0 a favor del grupo laparoscópico, pero en cambio, no recoge información sobre resultados oncológicos a largo plazo.

- II. *Hepatectomías laparoscópicas en dos tiempos*: Okumura¹⁵² publicó en 2019, un PSM multicéntrico, con el objetivo de evaluar la seguridad, la viabilidad y los resultados a largo plazo en las hepatectomías en dos tiempos laparoscópicas en comparación con las abiertas para el tratamiento de las MHCCR bilobares. Tras el emparejamiento incluyeron 25 pacientes en cada grupo. En el análisis de los resultados del primer tiempo, no se encontraron diferencias en cuanto a la pérdida de sangre intraoperatoria y las complicaciones postoperatorias. En cambio, la estancia hospitalaria fue menor en el grupo laparoscópico (4 (0-14) vs 7.5 (4-15) días; $p < 0.001$). En el segundo tiempo, el tiempo operatorio fue similar, pero se observó una menor pérdida de sangre, así como complicaciones globales y estancia hospitalaria en el grupo laparoscópico. El período de intervalo entre la segunda fase y la quimioterapia adyuvante en el grupo laparoscópico fue 2 semanas menor que en el grupo abierto, resultado que concuerda con lo observado en otros estudios¹⁵⁶. Las tasas de supervivencia fueron similares. Aunque ambos grupos tuvieron tasas y patrones de recurrencia comparables, las re-hepatectomías se realizaron con mayor frecuencia en el grupo laparoscópico.

Es el primer estudio publicado hasta la fecha de estas características. Como dato positivo, destaca el hecho de que, para superar la heterogeneidad de esta técnica

quirúrgica, se evaluaron únicamente pacientes tratados con quimioterapia preoperatoria, resección del lóbulo izquierdo en la primera etapa, EP antes de la segunda etapa y una hepatectomía derecha estándar/extendida en la segunda etapa, después de realizar el emparejamiento. Todo ello hace que las características de los pacientes fueran altamente comparables entre ambos grupos. Como limitaciones presenta un pequeño tamaño de muestra y aunque, no se han observado diferencias en la supervivencia, cabe destacar que, el periodo de seguimiento no fue excesivamente largo (36 meses). Por otro lado, al ser un estudio multicéntrico, las técnicas quirúrgicas pueden diferir entre los centros.

III. *Segmentos posterosuperiores*: Okuno¹⁵³ en 2018 y Efanov¹⁵⁴ en 2020, publicaron dos estudios, centrándose en tumores localizados en segmentos posterosuperiores (4a, 7 y 8, 1). Okuno incluyó 29 pacientes en cada grupo. Únicamente encontraron diferencias en la estancia hospitalaria siendo mas corta en el grupo laparoscópico. No se pudo calcular la SG por escaso tiempo de seguimiento.

Efanov¹⁵⁴ en cambio, tomó como objetivo principal, analizar la SG y SLE. Incluyó 20 pacientes por cada grupo. No se encontraron diferencias, ni en los resultados inmediatos ni a largo plazo. Hasta la fecha, lo publicado en la literatura en cuanto a la supervivencia a largo plazo en resecciones de segmentos posterosuperiores, ha sido escaso, sin ir mas allá de los tres años. En cambio, este estudio analiza la SG a los 5 años y SLE a los 4 años, dato que no se ha visto publicado hasta ahora en la literatura, sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos.

Junto con los resultados obtenidos por el subestudio de Oslo-Comet, comentado en el apartado de estudios aleatorizados, se puede afirmar que el AL para segmentos considerados de alta complejidad, siempre que se realicen en centros experimentados y en manos expertas, es puede ser tan seguro como el AA.

6.1.2. MHCCR sincrónicas

En la actualidad, la evidencia disponible acerca del AL en MHCCR sincrónicas es escasa. Si bien, merecen mención tres estudios publicados recientemente. Una revisión sistemática publicada en 2018 por Moris¹⁵⁷ y dos PSM (Ivanecz¹⁵⁸ y Shin¹⁵⁹). (Tabla 14 y 15)

- I. Moris¹⁵⁷ publicó un estudio evaluando seguridad y viabilidad en resecciones sincrónicas colorrectales y hepáticas. Incluyó 12 estudios, 4 no comparativos (63 pacientes) y 8 comparativos (136 laparoscópicos y 171 abiertos). En cuanto a los resultados, no se observó unanimidad en algunos aspectos. En el caso del tiempo operatorio, en dos estudios se observó un mayor tiempo en el grupo laparoscópico, en 5 de ellos no se observaron diferencias, y en uno, se observó un menor tiempo operatorio para el grupo laparoscópico. Los resultados oncológicos a largo plazo parecen ser comparables para ambos grupos. Además, el AL presentó potenciales ventajas, como son, una estancia hospitalaria mas corta, menores costes, así como una morbilidad y mortalidad comparables a la cirugía colorrectal y hepática por separado. La mayor parte de los pacientes (83,6%) se sometieron a hepatectomías menores; sin embargo, cuatro estudios comparativos incluyeron pacientes que se sometieron a resecciones hepáticas mayores sincrónicas, observando tasas de conversión bajas, con una morbilidad y mortalidad similar a la del grupo abierto. Cabe destacar que existe una tendencia hacia la selección de pacientes con lesiones hepáticas inicialmente más pequeñas en el grupo laparoscópico.

La principal limitación de este estudio es la ausencia de ensayos aleatorizados. El número de estudios comparativos es bajo, al igual que en nuestro metanálisis, por ello es necesario que se realicen más estudios que analicen los resultados a corto y largo plazo en las resecciones sincrónicas. Además, existe un sesgo de selección en este tipo de estudios, y es que el grupo laparoscópico se compone de pacientes más apropiados, con tumores mas pequeños y localizados en segmentos mas accesibles.

II. Ivanecz¹⁵⁸ publicó en 2018, un PSM incluyendo únicamente 10 pacientes en cada grupo. Sólo incluyó resecciones hepáticas menores. No se realizó ninguna conversión a cirugía abierta. El grupo laparoscópico presentó una estancia hospitalaria mas corta y una ingesta oral de alimentos sólidos más rápida. No se observaron diferencias en el tiempo operatorio, pérdida de sangre, tasa de transfusión, margen de resección, tasa de resecciones R0, morbilidad, mortalidad y tasa de eventraciones. Tampoco en cuanto a SG y SLE. Como dato a destacar, en este estudio se analiza la necesidad de analgesia intravenosa siendo menor en el grupo laparoscópico, aunque no significativa. Debido al escaso tiempo de seguimiento no se ha podido analizar supervivencia más allá de los 3 años. Al igual que ocurre con otros estudios de este mismo tema el tamaño de muestra es escaso para sacar conclusiones sólidas.

III. Shin¹⁵⁹ publicó en 2019, otro PSM que incluye un numero mayor de pacientes, en este caso 109 por cada grupo. A diferencia del anterior la tasa de conversión fue del 2,8%. Y en casi un 30% de los casos se realizaron hepatectomías mayores. El tiempo operatorio fue mayor en el grupo laparoscópico, sin embargo, la tasa de transfusión, la ingesta oral y la estancia hospitalaria fueron similares, a diferencia de lo que se encontró en el estudio de Ivanecz. La morbilidad global y la infección de herida quirúrgica, fueron significativamente menores en el grupo laparoscópico. Sin embargo, no presentaron diferencias en la tasa de fuga anastomótica ni biliar. Tampoco hubo diferencia en la SG y SLE.

Este estudio presenta mejor metodología y el análisis de variables demográficas es más completo que en el estudio anterior. A día de hoy, continúa habiendo incertidumbre acerca de qué pacientes son los adecuados para la resección simultánea laparoscópica. Varios estudios han sugerido que podrían ser candidatos, aquellos pacientes con menos de 3 metástasis, un tamaño tumoral <5 cm y en los que se deba realizar una hepatectomía menor. Sin embargo, el presente estudio, al incluir un número no desdeñable de hepatectomías mayores, permite sugerir que este tipo de intervención simultánea, realizada por equipos quirúrgicos experimentados es segura y factible. Además, el AL proporciona un

beneficio potencial en la recuperación, con resultados oncológicos a medio plazo comparables a los del AA, dato que no se había publicado hasta el momento.

En nuestro estudio, los resultados a corto y largo plazo se analizaron en subgrupos, según resecciones menores, mayores y sincrónicas con el objetivo de aumentar así la homogeneidad de los grupos y por lo tanto la validez de los resultados. Sin embargo, debido a la escasez de estudios, no pudieron ser realizados otros subgrupos que hubiesen sido interesantes, como los de segmentos posterosuperiores, re-hepatectomías, o pacientes de edad avanzada. El estudio de estos subgrupos nos hubiese permitido sacar conclusiones acerca de temas en los que aún existe cierta controversia.

Sin embargo, como hemos podido observar en la presente discusión, la producción de estudios de calidad acerca de estos temas está en auge. La evidencia aportada permitirá, en un periodo de tiempo no muy lejano, obtener información suficiente para producir conclusiones y así establecer unas indicaciones de práctica clínica basadas en una evidencia robusta.

6.2. DISCUSIÓN METODOLÓGICA.

La idea de la medicina basada en la evidencia (MBE) se remonta a la antigüedad, pero este término tal y como lo entendemos actualmente surgió en la década de los años 80 del siglo XX. El grupo liderado por David L. Sackett¹⁶⁰ de la Escuela de Medicina de la Universidad de McMaster de Ontario, Canadá, definió la MBE como *“el uso consciente, explícito y juicioso de la mejor evidencia actual para tomar decisiones sobre el cuidado de pacientes individuales. La práctica de la medicina basada en la evidencia significa integrar la experiencia clínica individual con la mejor evidencia clínica externa disponible.”*

El objetivo de la MBE es disponer de la mejor información científica para así poder hacer uso de ella en la práctica clínica. Por ello, en el proceso de selección de la literatura científica en el campo de la salud, es esencial la evaluación de la calidad de los estudios científicos. Hay estudios cuyo diseño está intrínsecamente sujeto a

más sesgos que otros. Por consiguiente, no se debería otorgar el mismo valor a todas las conclusiones provenientes de ellos, ni deberían tener el mismo impacto sobre la toma de decisiones en la práctica clínica.

Para realizar este escrutinio, disponemos de herramientas que otorgan un valor jerárquico a la evidencia disponible. En las últimas décadas, con el creciente incremento del volumen de los estudios en la investigación clínica, se han ido desarrollando diversas escalas y baremos que cuentan con instrumentos (cuestionarios) basados ítems o preguntas, para guiar la lectura crítica y analizar la validez interna, los resultados y la validez externa de los estudios. Existen múltiples clasificaciones (CTFPHC, Sackett, USPSTF, CEBM, GRADE, SIGN, NICE, NHMRC, PCCRP, ADA y ACCF/ AHA...), que superan el centenar, desde las que se caracterizan por su sencillez hasta otras, cuyo propósito es considerar todas las posibles situaciones, lo que les hace demasiado extensas.

De entre toda la gran oferta de clasificaciones, para este trabajo en concreto, se eligieron las dos que más se ajustaban a nuestras necesidades (la metodología SIGN y la escala NOS) ya que nos permitían, una mejor evaluación de la calidad metodológica, y disminuir el riesgo de sesgos.

Tras realizar una búsqueda extensa de la literatura para la EGMLLS, como ya se ha detallado en el apartado 5.2, se aplicaron tanto el método SIGN como la escala NOS para evaluar la calidad de los estudios que componen la evidencia científica actual. Aquellos estudios que no cumplían los requisitos mínimos (Baja calidad en SIGN y menos de 6 estrellas en NOS) fueron descartados para realizar el metanálisis. Cabe destacar que es el único metanálisis realizado hasta la fecha en este tema que ha utilizado dos métodos de evaluación interna de la calidad.

Tras esto, se realizó finalmente el análisis estadístico. Para aumentar la calidad de la evidencia aportada por este metanálisis, se tomaron diversas medidas para

mejorar dicho análisis. La creación de categorías de resección hepática, permitió realizar subanálisis, que dieron como resultado unos grupos más homogéneos para realizar la comparación. Se examinó detalladamente cada estudio, para averiguar si se habían realizado análisis independientes para cada subgrupo. Esa es la razón por la cual se han obtenido más series que artículos publicados en nuestro metanálisis. Nachmany¹²³ se incluyó en resecciones menores, mayores y combinadas; Hasegawa et al.¹²⁶, se incluyó en resecciones mayores y combinadas. Por otro lado, dividir los resultados en corto y largo plazo, permitió examinar específicamente el periodo intra y postoperatorio y la eficacia oncológica de ambos abordajes.

Además, en el actual metanálisis se incluyeron herramientas para intentar minimizar los sesgos. Al realizar un metanálisis, los estudios que se incluyen en él inevitablemente, van a diferir, en mayor o menor medida, en cuanto a diseño, participantes, exposición, intervenciones, etc. Dicha diversidad se conoce como heterogeneidad metodológica o clínica, y puede o no, ser responsable de las discrepancias observadas en los resultados de los estudios. Analizar la heterogeneidad estadística es uno de los aspectos más problemáticos en muchas revisiones sistemáticas. Es importante cuantificarla, ya que de su magnitud se deriva no sólo el método utilizado para combinar los resultados individuales, sino también la propia validez de las conclusiones globales.

Para evaluar la heterogeneidad se utilizaron dos herramientas. Por un lado, el test I^2 (propuesto por Higgins¹⁰⁹), que describe el porcentaje de variabilidad que es debida a la heterogeneidad y no al azar (0-100%).

Cuando la heterogeneidad fue significativa se utilizó el modelo de *efectos aleatorios*¹⁰⁹, que supone que los estudios no comparten el mismo efecto común, sino que cada estudio tiene su propio efecto específico, y asigna un peso a cada estudio teniendo en cuenta las varianzas intra y entre-estudios. Hay que tener en cuenta que, aunque tiende a igualar los pesos de todos los estudios, presenta intervalos de confianza más amplios y la estimación de la distribución de efectos puede ser poco precisa si hay pocos estudios.

Cuando los datos no fueron significativamente heterogéneos ($p > 0.1$), se utilizó el modelo de *efectos fijos* de Mantel-Haenszel¹¹⁰. Este asume que todos los estudios incluidos en el metanálisis miden un mismo efecto del tratamiento. Supone que todas las diferencias entre los estudios son debidas al error aleatorio muestral.

Cabe destacar que la I^2 fue elevada en varios análisis realizados, atribuible en parte a los pocos casos existentes. Debido a esto se decidió, como se ha comentado previamente, analizar subgrupos y no realizar un metanálisis global, (siguiendo la metodología del metanálisis realizado por Ciria⁵⁷), lo que hubiese sido estadísticamente incorrecto y nos hubiese llevado a interpretaciones inadecuadas.

Otra de las herramientas utilizadas fue la creación de gráficos de embudo (Funnel plots), para analizar el sesgo de publicación, según el el método gráfico de *Light y Pillemer*. Existen diferentes factores que contribuyen a la aparición de este sesgo. Los trabajos con resultados estadísticamente significativos tienen mayor probabilidad de ser publicados que los que no arrojan diferencias, y una vez aceptados tardan menos en ser publicados. También son citados con más frecuencia, lo que aumenta considerablemente la probabilidad de que aparezcan en una búsqueda bibliográfica. Asimismo, también existe un sesgo favorecedor de determinado tipo de publicaciones, un importante sesgo de idiomas a favor del inglés y un sesgo en el número de citas.

Cada cálculo realizado presenta su gráfico específico. Este gráfico es calculado usando los tamaños del efecto y los tamaños de muestra de cada estudio. Si no existe sesgo de publicación, los puntos tienden a distribuirse en forma de un embudo invertido. Si, por el contrario, existe un sesgo de publicación, la nube de puntos aparecerá deformada en uno de sus extremos¹⁴³. Los estudios más grandes se colocan arriba. Los más pequeños abajo, además presentan una mayor dispersión. En nuestro metanálisis no se observa un gran sesgo de publicación, si bien es cierto que el número de estudios es bajo para algunos subgrupos.

Por último, la gran mayoría de los metanálisis publicado hasta la fecha han utilizado la metodología de Hozo¹⁶¹. Sin embargo, en este caso se optó por utilizar la metodología de Wan¹⁰⁷, que recientemente ha demostrado que logra cálculos más precisos sobre la media y desviación estándar, lo que a su vez, permite sacar conclusiones más precisas.

En los metanálisis que trabajan con resultados continuos, se requiere el tamaño de la muestra, la media y la desviación estándar de los estudios incluidos. Sin embargo, esto puede ser difícil, ya que, los resultados de los diferentes estudios, a menudo, se presentan de formas diferentes y no consistentes. En investigación médica, en lugar de utilizar la media y la desviación estándar, algunos estudios, aportan la mediana, valores mínimos y máximos, y/o el primer y tercer cuartil. Por lo tanto, es necesario estimar la media muestral y la desviación estándar para poder agrupar los resultados en un formato consistente. Hozo¹⁶¹, en 2005, fue el primero en abordar este problema. Propuso un método simple para estimar, la media y la varianza de la muestra (o la desviación estándar de la muestra) de la mediana, el rango y el tamaño de la muestra. Desde entonces, este método ha presentado una gran aceptación, siendo utilizado en la gran mayoría de los metanálisis publicados hasta la fecha. Lamentablemente, este método no incluye, en su estimador, información sobre el tamaño muestral, por lo que tiende a ser menos aplicable en la práctica.

Debido a esta limitación, Wan¹⁰⁷, en 2014, publicó un estudio, donde proponían nuevos métodos de estimación, que incluían tres escenarios, comúnmente encontrados en revisiones sistemáticas y metanálisis. Su objetivo era mejorar la estimación de Hozo, incorporando la información del tamaño de la muestra. A través de estudios de simulación, para estos tres escenarios, demuestran el beneficio de los métodos propuestos. En conclusión, esta fórmula mejora los métodos existentes proporcionando una estimación casi imparcial de la desviación estándar de la muestra real para datos normales y una estimación ligeramente sesgada para datos asimétricos.

El adoptar este método en nuestro metanálisis, implica evitar potenciales sesgos e inexactitudes en los resultados, que aparecerían con otros métodos anteriormente publicados.

6.3. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

6.3.1. Controversias en el uso de técnicas mínimamente invasivas en el tratamiento de las MHCCR.

El AL, especialmente en las resecciones hepáticas menores y SLI, se ha establecido como el tratamiento estándar para el manejo de las MHCCR. La adopción de esta técnica se ha visto favorecida, en gran medida, gracias a las recomendaciones extraídas de las tres conferencias internacionales, realizadas acerca del AL en cirugía hepática.

Desde que en 2008 tuviese lugar la primera conferencia en Louisville⁷⁵, los cirujanos de todo el mundo han ido adoptando y desarrollando el AL, especialmente para resecciones menores y SLI. Por el contrario, las resecciones mayores y hepatectomías complejas, siguen estando relegadas a cirujanos experimentados y a centros de gran volumen. Gracias a estas conferencias de consenso, se han obtenido unas indicaciones, basadas en toda la evidencia disponible en la actualidad, que permiten recomendar el manejo mínimamente invasivo en las MHCCR. Estas indicaciones han evolucionado de forma paulatina. En Louisville, si bien se indicaba que este tipo de pacientes se podrían beneficiar de un AL, no existía evidencia suficiente que confirmase unos resultados equivalentes a largo plazo, si se comparaba con el AA. Existía una seria incertidumbre especialmente en dos aspectos concretos. Por un lado, aún no se tenía la suficiente confianza en que las tasas de márgenes de resección negativos fuesen iguales que por vía abierta, y, por otro lado, existía inquietud acerca de la posibilidad de que metástasis de pequeño tamaño pasasen desapercibidas.

La segunda conferencia de consenso⁷⁶ tuvo lugar en Morioka, en 2014. Se establecieron recomendaciones globales, según la evidencia disponible, acerca de resecciones mayores y menores. El AL se convirtió en el tratamiento indicado para las resecciones menores, ya que se había demostrado una menor estancia

hospitalaria y menores complicaciones postoperatorias. Sin embargo, no se pudo establecer tal recomendación para las resecciones mayores, aunque se estableció la recomendación de que el AL se adoptase de forma paulatina y en centros de alto volumen y experiencia. Además, se introdujeron cambios conceptuales innovadores, que mejoraban la técnica laparoscópica, como fue el abordaje caudal o la posición decúbito lateral izquierda o prono. Sin embargo, no realizaron secciones específicas para lesiones malignas hepáticas. Únicamente establecieron que, para pacientes con MHCCR, la HPP suponía la técnica recomendada.

Finalmente, la última reunión de consenso celebrada hasta la fecha, que tuvo lugar en Shouthampton⁸⁰ en 2017, se llevó a cabo con el objetivo de realizar unas guías clínicas que orientasen de forma segura la práctica de la RHL. A diferencia de las dos reuniones de consenso anteriores, se tuvieron en consideración entidades específicas, como las MHCCR o el CHC. Gracias al aumento de estudios publicados durante esta etapa, se pudieron resolver muchas de las inquietudes que se presentaban hasta ese momento.

En el caso de pacientes con MHCCR, en Southampton se presentó evidencia que sugiere que el AL presentaba beneficios en los resultados a corto plazo, en términos de una reducción en la estancia hospitalaria, pérdida de sangre y necesidad de transfusión, con similares resultados oncológicos. Algún estudio incluso mostró beneficios similares en pacientes mayores de 70 años⁸⁹. Finalmente, se mantuvo el consenso de que la HPP debía continuar siendo la técnica de elección en estos pacientes.

Cabe destacar, que por primera vez en unas guías clínicas, se habla de forma específica de las MHCCR sincrónicas. La literatura muestra cómo el AL se asocia con una menor estancia hospitalaria y similares resultados a corto plazo, sin que existan diferencias en cuanto a la SG. La evidencia sugiere que las hepatectomías mayores son procedimientos complejos que deben quedar excluidas de la cirugía combinada; sin embargo, las resecciones simultáneas asociadas a lesiones hepáticas periféricas, que requieran una hepatectomía menor o una SLI, han demostrado ser una buena

opción de tratamiento en pacientes seleccionados. Aun así, las guías clínicas enfatizan la necesidad de establecer un enfoque multidisciplinar para estos pacientes.

Estas recomendaciones, junto con los resultados obtenidos de los dos primeros estudios aleatorizados (Fretland⁶⁸ y Robles-Campos⁶⁹), publicados acerca de esta materia, nos permite justificar sólidamente el uso del AL para pacientes con MHCCR con la certeza de que obtendremos beneficios en cuanto a resultados a corto plazo con similares tasas de supervivencia.

Tras la extensa revisión de la literatura en la última reunión de consenso, se decidió realizar el presente metanálisis, incorporando únicamente los estudios de más alta calidad disponibles hasta la fecha. Un metanálisis compuesto en gran parte por estudios retrospectivos debe abordarse con precaución. Como se ha comentado en el apartado anterior, en este trabajo - a diferencia de los metanálisis publicados anteriormente-, se incluyó el primer estudio aleatorizado prospectivo⁶⁸, y se distribuyeron los estudios en diferentes subgrupos: resecciones menores, mayores, sincrónicas y resecciones combinadas. Se escogieron estos subgrupos ya que, eran los que más información aportaban en la literatura. A pesar de tener la intención de incluir grupos adicionales (edad avanzada, resecciones en segmentos complicados...), que hubiesen añadido valor a nuestro metanálisis, no se obtuvieron datos suficientes para llevarlos a cabo.

Este metanálisis apoya los resultados obtenidos en estudios anteriores. Se observa una menor estancia hospitalaria en todos los grupos, a excepción de las resecciones mayores. El resto de los resultados a corto plazo varían entre los grupos, pero son similares a los obtenidos en publicaciones previas. El grupo de resecciones combinadas, es el que más información aporta, permitiéndonos obtener resultados de variables adicionales como necesidad de transfusiones y margen de resección.

Tradicionalmente ha existido incertidumbre acerca de que la RHL podría no conseguir un adecuado margen de resección en las MHCCR, lo que daría como

resultado tasas más altas de márgenes positivos R1 o resecciones hepáticas mayores innecesarias. Estudios recientes han sugerido que un margen de resección de 1 mm es suficiente para lograr una supervivencia a largo plazo en pacientes con MHCCR¹⁶². Sin embargo, el debate sobre cuál es el margen de resección óptimo necesario para las MHCCR, todavía sigue en curso. Para aclarar este aspecto, incluimos en el metaanálisis, la tasa de margen de resección. Ocho estudios proporcionaron esta información^{68,89,97,123,126,131,133,134}, sin encontrar diferencias entre el grupo laparoscópico y abierto. Estudios recientes confirman estos resultados y además, algunos aportan nueva información, como el publicado por Martínez-Cecilia¹⁶³ en febrero de 2020. Este estudio, mediante un PSM, evaluó la influencia de 1 mm y márgenes más amplios en la SG y SLE en el grupo laparoscópico y abierto. Sus resultados sugieren que un margen de resección positivo (menor de 1 mm) no afecta la SG tras la resección laparoscópica de las MHCCR, como lo hace con la resección abierta; sin embargo, afecta igualmente la SLE en ambos grupos. Este hallazgo posiblemente se deba a que, existe un mayor número de re-hepatectomías por recurrencia en el grupo laparoscópico, debido a la reducción teórica de adherencias tras la primera resección. Este hecho podría haber mejorado los resultados finales de la SG y podría representar una ventaja adicional del AL. Sin embargo, un margen positivo continúa afectando la SLE y debe evitarse. Márgenes más amplios (> 1 mm) no parecen mejorar los resultados oncológicos en cirugía abierta ni laparoscópica.

Además, en el presente estudio, se realizó de forma específica un análisis adicional de la proporción de resecciones menores/mayores realizadas en el AL y AA. Se observó una tasa significativamente mayor de resecciones menores en el grupo laparoscópico ($p < 0.001$). Sin embargo, no podemos distinguir, en los estudios analizados, si los casos más complejos fueron asignados al grupo abierto, aunque el emparejamiento fuese adecuado, en la mayoría de los casos.

El realizar estos análisis, en subgrupos específicos, permite aumentar el valor de este estudio, si bien se hace necesario la publicación de un mayor número de estudios que se enfoquen específicamente en este tipo de resecciones, o al menos

que consideren la dificultad de la resección, para poder sacar conclusiones más robustas.

A la luz de los resultados del presente estudio, se puede confirmar que los resultados a corto plazo están a favor del AL para la mayoría de los subgrupos de resección. Con respecto a los resultados a largo plazo, no se observan diferencia en la SG ni SLE en ninguna de las series analizadas, lo que elimina la incertidumbre que antiguamente existía acerca de la eficacia oncológica en el AL. Sin embargo, las resecciones mayores, deberían reservarse específicamente a centros de alto volumen, cirujanos con experiencia y siempre aplicada a pacientes seleccionados por un equipo multidisciplinar.

6.3.2. Beneficios objetivos y potenciales de la cirugía hepática laparoscópica en las MHCCR.

Los beneficios potenciales de las RHL ya se han demostrado en estudios más pequeños^{68,88,89,130}. Sin embargo, decir únicamente que el AL presenta beneficios a favor de los resultados a corto plazo, es simplificar el hecho de que puedan existir potenciales ventajas clínicas derivadas de este abordaje.

Existe una evidencia cada vez mas fundamentada de que las complicaciones postoperatorias no sólo tienen un impacto directo sobre los resultados del paciente. También, a través de una respuesta inflamatoria sistémica o una respuesta inmunológica deteriorada, pueden afectar al pronóstico del cáncer de forma específica^{164,165}. En 2017, Yamashita¹⁶⁶ publicó un estudio, donde demuestra el impacto que produce la gravedad de las complicaciones postoperatorias en la supervivencia específica del cáncer después de la resección de MHCCR, en pacientes con estado mutacional RAS conocido. Sus resultados sugieren que unas complicaciones postoperatorias graves, afectan directamente al pronóstico de los pacientes sometidos a resección de MHCCR. Además, de los pacientes que presentaban mutación RAS, aquellos con un índice de complicación alto, presentaron una peor supervivencia específica de cáncer que aquellos con un índice de complicación bajo y, asimismo, una tasa de SLE peor a los 3 años.

Estos datos sugieren que, independientemente del análisis de mutaciones RAS, la calidad de la cirugía debe perfeccionarse para así, minimizar el riesgo de complicaciones postoperatorias y aumentar la probabilidad de supervivencia a largo plazo. En el presente estudio, se ha observado, de forma significativa, una menor tasa de complicaciones postoperatorias, en el grupo de series combinadas, para el AL. Se podría, por tanto, sugerir que realizar un AL, no sólo disminuiría las complicaciones postoperatorias, sino que incluso, podría ofrecer un beneficio oncológico adicional.

En el contexto de la cirugía de las MHCCR, es bien sabido que la pérdida de sangre intraoperatoria es un factor independiente de mal pronóstico¹⁶⁷. Jiang¹⁶⁸, publicó un estudio donde confirma que, la pérdida de sangre, durante la resección de las MHCCR, es un predictor independiente de supervivencia a largo plazo y de recurrencia tumoral. Afirma que, un mayor volumen sanguíneo se asocia con una mayor tasa de recurrencia y una peor supervivencia a largo plazo. Sin embargo, las razones de este proceso siguen sin estar claras. Por un lado, la pérdida sanguínea, podría aumentar el riesgo de rotura tumoral intraoperatoria y diseminación hematológica, lo que podría aumentar el riesgo de recurrencia. Además, grandes cantidades de pérdida de sangre pueden inducir hipoperfusión tisular y una oxigenación inadecuada lo que promueve la inestabilidad genómica y conduce a una variedad de cambios genéticos, que resultaría en el desarrollo de un fenotipo más agresivo de las células tumorales residuales.

Por lo tanto, los resultados encontrados en este estudio, acerca de la asociación entre una menor pérdida de sangre y el AL, en el grupo de resecciones menores, otorgaría una ventaja más para esta técnica.

Del mismo modo, se ha observado en este estudio que, la estancia hospitalaria, en el grupo laparoscópico, es menor para la mayoría de las series analizadas (excepto en las resecciones hepáticas mayores). El AL produce un menor estrés quirúrgico, lo que permite una recuperación precoz y un ingreso hospitalario más corto. Como

resultado, el paciente puede optar a una administración de quimioterapia adyuvante más temprana y, por lo tanto, mejorar su pronóstico oncológico, como se muestra en varios estudios publicados recientemente^{153,156}.

Con respecto a los resultados a largo plazo, en este estudio, no se observan diferencias en la SG o SLE en ninguna de las series analizadas, lo que disipa la incertidumbre acerca de que el AL presente una eficacia oncológica inferior comparado con el AA. Cabe destacar que la información obtenida para las series de resecciones menores y mayores en cuanto a supervivencia ha sido nula y únicamente hemos obtenido información de SG a 1 año para las resecciones sincrónicas. Estos mismos resultados se ha publicado en varios estudios^{88,89,99,130}. Recientes estudios aportan nueva información que resulta de gran interés. El metanálisis publicado por Zhang¹⁰⁵, observó una SG a los 3 años significativamente mayor para el grupo laparoscópico (OR, 1.37; 95% CI, 1.11 to 1.69; I2=0%; p=0.003). Igualmente, Syn¹⁴⁶ informa recientemente de un beneficio inesperado en la supervivencia a largo plazo para el AL, a los 10 años de seguimiento, el tiempo de supervivencia medio fue de 8,6 meses (12,1%) más, en el grupo laparoscópico (p<0.0001). En el subgrupo de pacientes >65 años tratados por laparoscopia experimentaron una esperanza de vida a los 3 años más larga (+6.2%, p=0.018), y aquellos que sobrevivieron mas de 5 años (46.1%) se consideraron curados de la enfermedad.

Estos resultados se deben interpretar con prudencia, pero como se ha sugerido previamente, pueden existir mecanismos clínicos y/o biológicos que modifiquen el beneficio de la supervivencia asociado con la laparoscopia, Alguno de estos posibles mecanismos se detallan a continuación: (1) el AL permite un inicio de la quimioterapia adyuvante más temprano¹¹⁶, (2) la morbilidad postoperatoria se ha establecido como un predictor independiente de supervivencia a largo plazo; dado que el AL en estudios previos se ha asociado a una menor morbilidad, ello podría mejorar la supervivencia a largo plazo¹⁶⁹, (3) la cirugía laparoscópica produce menos adherencias, lo que puede traducirse en menos complicaciones

postoperatorias tras re-hepatectomías y, por lo tanto, mejores tasas de supervivencia¹⁴⁶. (4) Los cirujanos que practican habitualmente la CHL tienen más experiencia, y se ha demostrado que la experiencia quirúrgica es un predictor independiente de la SG¹⁷⁰. (5) La técnica de preservación de parénquima, sobre la que se hace gran énfasis con la laparoscopia se ha asociado con una mejor supervivencia, posiblemente por el menor riesgo posterior de producir insuficiencia hepática¹⁴⁶. (6)

También se deben considerar mecanismos inmunomediados: el grupo del ensayo Oslo-CoMet, realizó un análisis adicional comparando la respuesta inflamatoria tras la RHL y abierta en MHCCR¹⁷¹. Midieron un total de 25 marcadores y pudieron comprobar que la resección abierta aumenta de forma significativa los niveles de 5 de ellos. Además, demostraron una significativa menor cantidad de marcadores inflamatorios en el AL. En especial, de la HMGB-1 (proteína 1 del grupo de alta movilidad o anfoterina), la cual, recientemente se ha observado que estimula la proliferación de células tumorales a través de una alteración del metabolismo tumoral y su inhibición o la de sus receptores, reduce el crecimiento tumoral¹⁷². Por lo tanto, la laparoscopia parece no sólo disminuir la inflamación sino también, los niveles de una proteína con potencial oncogénico.

Finalmente, existen herramientas que aunque no son exclusivas de un AL, su uso se favorece en este entorno, como la fluorescencia con ICG. A nivel hepático he ha utilizado con diversos objetivos como la localización de lesiones hepáticas subcapsulares, la evaluación de la función hepática y más recientemente para trazar estrategias de hepatectomías para resecciones oncológicas y para planificar la hepatectomía en el trasplante hepático de donante vivo¹⁷³.

Esta técnica podría ayudar a lograr resecciones de "preservación de parénquima anatómicas" que, a su vez, contribuiría a una reducción del remanente hepático

isquémico (RHI). Si bien, se ha demostrado que la HPP en pacientes con MHCCR aumenta la probabilidad de realizar una re-hepatectomía en caso de recurrencia, una resección anatómica produce un menor riesgo de presentar un RHI. La gravedad del RHI, se ha establecido como predictor independiente de SLE y supervivencia específica de cáncer. Una cirugía meticulosa basada en un conocimiento anatómico detallado de cada paciente y la utilización de herramientas como la ecografía intraoperatoria y el ICG es de vital importancia para disminuir el RHI, y puede ser el único factor pronóstico en la actualidad que podría ser modificado positivamente por los cirujanos hepáticos al tratar pacientes con MHCCR¹⁷⁴.

La publicación de los dos primeros estudios aleatorizados ha supuesto un gran avance, y deberían ser la base para futuros ensayos clínicos, ya que tanto los criterios de inclusión, como el análisis estadístico se realizaron meticulosamente. Además, en el caso del Oslo-Comet⁶⁸ diversos estudios adicionales han informado, por ejemplo, de un mejor coste-efectividad para el AL.

Los resultados de este metanálisis respaldan el uso de un abordaje mínimamente invasivo para la resección de MHCCR. Un AL no presenta un impacto perjudicial en los resultados a largo plazo y, además, proporciona mejores resultados a corto plazo para la mayoría de los grupos de resección.

Sería deseable que próximos estudios incluyesen análisis centrados en grupos específicos de resección, de forma prospectiva y aleatorizada. Estos resultados producirán conclusiones más sólidas a las que se podrá otorgar un nivel más alto de evidencia. Esta evidencia permitirá establecer nuevas y sólidas recomendaciones orientadas a la mejor aplicación del AL en pacientes con MHCCR.

7. CONCLUSIONES

1. El abordaje laparoscópico en el tratamiento de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal, presenta beneficios, en comparación al abordaje abierto, en términos de estancia hospitalaria. En las resecciones combinadas se ha observado una menor tasa de complicaciones postoperatorias y una menor necesidad de transfusión. Además, presenta un beneficio en cuanto a una menor pérdida de sangre en el grupo de resecciones menores.
2. En relación con los resultados oncológicos, el abordaje laparoscópico no es inferior con respecto al abierto. La evidencia sugiere similares tasas tanto de supervivencia global como de supervivencia libre de enfermedad.
3. Con respecto a las resecciones mayores, continúa existiendo incertidumbre acerca de la eficacia y seguridad oncológica, si bien, parece que hay una tendencia hacia un beneficio en la recuperación, con resultados oncológicos comparables a medio plazo.
4. Los resultados aquí expuestos, respaldan el uso del abordaje laparoscópico para pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal, por sus beneficios a corto plazo y sus similares resultados oncológicos, cuando es realizado por un equipo multidisciplinar, en centros de alto volumen y con cirujanos experimentados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2016 Jan 12;25(1):16–27.
2. Adam R, De Gramont A, Figueras J, Guthrie A, Kokudo N, Kunstlinger F, et al. The Oncosurgery Approach to Managing Liver Metastases from Colorectal Cancer: A Multidisciplinary International Consensus. *The Oncologist*. 2012 Oct 26;17(10):1225–39.
3. Gatta G, Capocaccia R, Sant M, et al. Understanding variations in survival for colorectal cancer in Europe: a EURO CARE high resolution study. *Gut*. 2000; 47:533–538.
4. Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist J, Hemminki K. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Sci Rep*. 2016 Jul 15; 6:29765.
5. Van den Eynde M, Hendlisz A. Treatment of colorectal liver metastases: a review. *Rev Recent Clin Trials*. 2009 Jan;4(1):56–62.
6. 't Lam-Boer J, Ali Al C, Verhoeven RHA, Roumen RMH, Lemmens VEPP, Rijken AM, De Wilt JHW (2015) Large variation in the utilization of liver resections in stage IV colorectal cancer patients with metastases confined to the liver. *Eur J Surg Oncol* 41:1217–1225.
7. Nesbitt C, Glendinning RJ, Byrne C, Poston GJ. Factors that influence treatment strategies in advanced colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007;33: S88–94.
8. Adams, R. B., Aloia, T. A., Loyer, E., Pawlik, T. M., Taouli, B., & Vauthey, J. (2013). Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: expert consensus statement. *HPB*, 15(2), 91–103.
9. Cieslak KP, Huisman F, Bais T, Bennink RJ, van Lienden KP, Verheij J, et al: Future remnant liver function as predictive factor for the hypertrophy response after portal vein embolization. *Surgery* 2017.
10. Truant S, Séquier C, Leteurtre E, Boleslawski E, Elamrani M, Huet G, Duhamel A, Hebbar M, Pruvot FR. Tumour biology of colorectal liver metastasis is a more important factor in survival than surgical margin clearance in the era of modern chemotherapy regimens. *HPB (Oxford)*. 2015 Feb;17(2):176-84.
11. Montalti R, Tomassini F, Laurent S, Smeets P, De Man M, Geboes K, Libbrecht LJ, Troisi RI. Impact of surgical margins on overall and recurrence-free survival in parenchymal-sparing laparoscopic liver resections of colorectal metastases. *Surg Endosc* (2015) 29:2736–2747
12. Conrad, C., Vauthey, J.-N., Masayuki, O., Sheth, R. A., Yamashita, S., Passot, G., ... You, Y. N. (2017). Individualized Treatment Sequencing Selection Contributes to Optimized Survival in Patients with Rectal Cancer and Synchronous Liver Metastases. *Annals of Surgical Oncology*, 24(13), 3857–3864.
13. Mentha G, Majno PE, Andres A, Rubbia-Brandt L, Morel P, Roth AD. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg*. 2006;93(7):872–878.
14. 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 Journal. International Hepato-Pancreato-Biliary Association Inc*; 2021 Apr 3;18(3):209–20.
15. Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol*. 1999; 10:663–669.
16. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al: Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371(9617):1007-16.
17. Guillermo Borga H, Bárbara Martínez A, José Maldonado R. Frecuencia mutacional kras-nras en cáncer de colon metastásico/recaída implicaciones en la supervivencia. *Revista Venezolana de Oncología*, vol. 29, núm. 1, 2017
18. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, et al: Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011; 377(9783):2103-14.
19. Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, Valle J, O'Reilly D, Siriwardena A, et al: Systemic

- chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: The New EPOC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(6):601-11.
20. Saltz L, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013–2019.
 21. Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, Kretzschmar A, Michael M, DiBartolomeo M, Mazier MA, Canon JL, Georgoulas V, Peeters M, et al: Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol* 2009, 20:1842–1847.
 22. Stein A, Glockzin G, Wienke A, Arnold D, Edelmann T, Hildebrandt B, et al: Treatment with bevacizumab and FOLFOXIRI in patients with advanced colorectal cancer: presentation of two novel trials (CHARTA and PERIMAX) and review of the literature. *BMC Cancer* 2012; 12356.
 23. Vigano L, Capussotti L, De Rosa G, De Saussure WO, Mentha G, Rubbia-Brandt L: Liver resection for colorectal metastases after chemotherapy: impact of chemotherapy-related liver injuries, pathological tumor response, and micrometastases on long-term survival. *Ann Surg* 2013; 258(5):731- 40; discussion 741-2.
 24. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, et al: Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24(13):2065-72.
 25. Robinson SM, Wilson CH, Burt AD, Manas DM, White SA: Chemotherapy-associated liver injury in patients with colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(13):4287-99.
 26. Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, Casnedi S, Chenard-Neu MP, Dufour P, Bachellier P, Jaeck D. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg.* 2008 Jan;247(1):118-24.
 27. Welsh FK, Tilney HS, Tekkis PP, John TG, Rees M: Safe liver resection following chemotherapy for colorectal metastases is a matter of timing. *Br J Cancer* 2007; 96(7):1037-42. 57.
 28. Kishi Y, Zorzi D, Contreras CM, Maru DM, Kopetz S, Ribero D, et al: Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(11):2870-6.
 29. Ychou M, Hohenberger W, Thezenas S, Navarro M, Maurel J, Bokemeyer C, et al: A randomized phase III study comparing adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid with FOLFIRI in patients following complete resection of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Oncol* 2009; 20(12):1964- 70.
 30. Benson AB, 3rd, Bekaii-Saab T, Chan E, Chen YJ, Choti MA, Cooper HS, et al: Metastatic colon cancer, version 3.2013: featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11(2):141-52; quiz 152.
 31. Cirocchi R, Trastulli S, Boselli C, Montedori A, Cavaliere D, Parisi A, et al: Radiofrequency ablation in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (6):CD006317.
 32. Ruers T, Van Coevorden F, Punt CJ, Pierie JE, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, et al: Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109(9).
 33. Ierardi AM, Floridi C, Fontana F, Chini C, Giorlando F, Piacentino F, et al: Microwave ablation of liver metastases to overcome the limitations of radiofrequency ablation. *Radiol Med* 2013; 118(6):949-61.
 34. Scheffer HJ, Nielsen K, van Tilborg AA, Vieveen JM, Bouwman RA, Kazemier G, et al: Ablation of colorectal liver metastases by irreversible electroporation: results of the COLDFIRE-I ablateand-resect study. *Eur Radiol* 2014; 24(10):2467-75.
 35. Cannon R, Ellis S, Hayes D, Narayanan G, Martin RC: Safety and early efficacy of irreversible electroporation for hepatic tumors in proximity to vital structures. *J Surg Oncol* 2013; 107(5):544-9.

36. Wright GP, Marsh JW, Varma MK, Doherty MG, Bartlett DL, Chung MH: Liver Resection After Selective Internal Radiation Therapy with Yttrium-90 is Safe and Feasible: A Bi-institutional Analysis. *Ann Surg Oncol* 2017; 24(4):906-913.
37. Bozkurt MF, Salanci BV, Uğur Ö: Intra-Arterial Radionuclide Therapies for Liver Tumors. *Semin Nucl Med* 2016; 46(4):324-39.
38. Chakedis J, Squires MH, Beal EW, Hughes T, Lewis H, Paredes A, Al-Mansour M, Sun S, Cloyd JM, Pawlik TM. Update on current problems in colorectal liver metastasis. *Curr Probl Surg*. 2017 Nov;54(11):554-602.
39. Pardo F, Sangro B, Lee RC, Manas D, Jeyarajah R, Donckier V, Maleux G, Pinna AD, Bester L, Morris DL, Iannitti D, Chow PK, Stubbs R, Gow PJ, Masi G, Fisher KT, Lau WY, Kouladouros K, Katsanos G, Ercolani G, Rotellar F, Bilbao JI, Schoen M. The Post-SIR-Spheres Surgery Study (P4S): Retrospective Analysis of Safety Following Hepatic Resection or Transplantation in Patients Previously Treated with Selective Internal Radiation Therapy with Yttrium-90 Resin Microspheres. *Ann Surg Oncol* 2017 Sep;24(9):2465-2473.
40. Van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK, Findlay MP, Ricke J, Peeters M, et al: SIRFLOX: Randomized Phase III Trial Comparing First-Line mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Versus mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Plus Selective Internal Radiation Therapy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34(15):1723-31.
41. Secondary technical resectability of colorectal cancer liver metastases after chemotherapy with or without selective internal radiotherapy in the randomized SIRFLOX trial. B. Garlipp, P. Gibbs, G. A. Van Hazel, R. Jeyarajah, R. C. G. Martin, C. J. Bruns, H. Lang, D. M. Manas, G. M. Ettorre, F. Pardo, V. Donckier, C. Benckert, T. M. van Gulik, D. Goéré, M. Schoen, J. Pratschke, W. O. Bechstein, A. M. de la Cuesta, S. Adeyemi, J. Ricke, M. Seidensticker. *Br J Surg*. 2019 Dec; 106(13): 1837–1846.
42. Moris D, Ronnekleiv-Kelly S, Rahnamai-Azar AA, Felekouras E, Dillhoff M, Schmidt C, et al: Parenchymal-Sparing Versus Anatomic Liver Resection for Colorectal Liver Metastases: a Systematic Review. *J Gastrointest Surg* 2017.
43. Brouquet A, Abdalla EK, Kopetz S, Garrett CR, Overman MJ, Eng C, et al: High survival rate after two-stage resection of advanced colorectal liver metastases: response-based selection and complete resection define outcome. *J Clin Oncol* 2011; 29(8):1083-90
44. Ribero D, Abdalla EK, Madoff DC, Donadon M, Loyer EM, Vauthey JN: Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects on regeneration, resectability and outcome. *Br J Surg* 2007; 94(11):1386-94.
45. Shindoh J, Truty MJ, Aloia TA, Curley SA, Zimmitti G, Huang SY, et al: Kinetic growth rate after portal vein embolization predicts posthepatectomy outcomes: toward zero liver-related mortality in patients with colorectal liver metastases and small future liver remnant. *J Am Coll Surg* 2013; 216(2):201-9.
46. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, et al: Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg* 2012; 255(3):405- 14.
47. Bertens KA, Hawel J, Lung K, Buac S, Pineda-Solis K, Hernandez-Alejandro R: ALPPS: challenging the concept of unresectability--a systematic review. *Int J Surg* 2015; 13280-7.
48. Gorgen, A., Muaddi, H., Zhang, W., McGilvray, I., Gallinger, S., & Sapisochin, G. (2018). The New Era of Transplant Oncology: Liver Transplantation for Nonresectable Colorectal Cancer Liver Metastases. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2018, 1–7.
49. M. Hagness, A. Foss, P.-D. Line, T. Scholz et al., "Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer," *Annals of Surgery*, vol. 257, no. 5, pp. 800–806, 2013.
50. Spaner SJ, Warnock GL. A Brief History of Endoscopy, Laparoscopy, and Laparoscopic Surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 1997 Dec;7(6):369-73.
51. Kelling G. Ueber Oesophagoskopie und Kõlioskopie. *Munch Med Wochenschr*. 1902. 1:21-24.
52. Jakobaeus HC: Über Laparo-und Thorakoskopie: In: Brauer (Hrsg) Beiträge zur Klinik der Tuberkulose und spezifischen Tuber Kulose forschung Kabitzsch. *Munchener Medizinischen Wochenschrift*, No. 40
53. Semm K. [Laparoscopy in gynecology]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1967 Nov;27(11):1029-

- 42.
54. MOURET, P.: «Laparoscopic biliary surgery», citado por Cushieri. Ed. Blackwell Scientific Pub. 1990, Oxford.
 55. DUBOIS, F.; BERTHELOT, G.; LEVARD, H.: «Cholecystectomy par coelioscopie», Presse Médical, 1989, 18: 980. 33.
 56. REDDICK E.J.; OLSEN, D.O.: «Laparoscopic laser cholecystectomy. A comparison with mini.lap cholecystectomy», Surg. Endoscopy 1989; 3: 131.
 57. Ciria R, Cherqui D, Geller DA, Briceño J, Wakabayashi G. Comparative Short-term Benefits of Laparoscopic Liver Resection: 9000 Cases and Climbing. *Annals of Surgery*. 2016 Apr;263(4):761–77.
 58. Reich H, McGlynn F, DeCaprio J, Budin R. Laparoscopic excision of benign liver lesions. *Obstet Gynecol*. 1991 Nov;78(5 Pt 2):956–8.
 59. Azagra JS, Goergen M, Gilbert E, et al. Laparoscopic anatomical (hepatic) left lateral segmentectomy-technical aspects. *Surg Endosc*. 1996; 10:758– 761.
 60. Kaneko H, Takagi S, Shiba T. Laparoscopic partial hepatectomy and left lateral segmentectomy: technique and results of a clinical series. *Surgery*. 1996; 120:468 – 475.
 61. Hüscher CG, Lirici MM, Chiodini S, Recher A. Current position of advanced laparoscopic surgery of the liver. *J R Coll Surg Edinb*. 1997 Aug;42(4):219-25.
 62. Cherqui D, Husson E, Hammoud R, et al. Laparoscopic liver resections: a feasibility study in 30 patients. *Ann Surg*. 2000; 232:753–762.
 63. Cherqui D, Soubrane O, Husson E, et al. Laparoscopic living donor hepatectomy for liver transplantation in children. *Lancet*. 2002; 359:392–396.
 64. Troisi RI, Wojcicki M, Tomassini F, Houtmeyers P, Vanlander A, Berrevoet F, et al. Pure laparoscopic full-left living donor hepatectomy for calculated small-for-size LDLT in adults: proof of concept. *Am J Transplant*. 2013 Sep;13(9):2472–8.
 65. Samstein B, Cherqui D, Rotellar F, Griesemer A, Halazun KJ, Kato T, et al. Totally laparoscopic full left hepatectomy for living donor liver transplantation in adolescents and adults. *Am J Transplant*. 2013 Sep;13(9):2462–6.
 66. Soubrane O, Perdigao Cotta F, Scatton O. Pure laparoscopic right hepatectomy in a living donor. *Am J Transplant*. 2013 Sep;13(9):2467–71.
 67. Rotellar F, Pardo F, Benito A, Marti Cruchaga P, Zozaya G, Lopez L, et al. Totally laparoscopic right-lobe hepatectomy for adult living donor liver transplantation: useful strategies to enhance safety. *Am J Transplant*. 2013 Dec;13(12):3269–73.
 68. Fretland ÅA, Dagenborg VJ, Bjørnelv GMW, Kazaryan AM, Kristiansen R, Fagerland MW, et al. Laparoscopic Versus Open Resection for Colorectal Liver Metastases: The OSLO-COMET Randomized Controlled Trial. *Annals of Surgery*. 2018 Feb;267(2):199–207.
 69. Robles-Campos R, Lopez-Lopez V, Brusadin R, Lopez-Conesa A, Gil-Vazquez PJ, Navarro-Barrios Á, Parrilla P. Open versus minimally invasive liver surgery for colorectal liver metastases (LapOpHuva): a prospective randomized controlled trial. *Surg Endosc*. 2019 Dec;33(12):3926-3936.
 70. Ban D, Tanabe M, Ito H, et al. A novel difficulty scoring system for laparoscopic liver resection. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21:745-753.
 71. Wakabayashi G. What has changed after the Morioka consensus conference 2014 on laparoscopic liver resection? *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2016 Aug;5(4):281–9.
 72. Tanaka S, Kubo S, Kanazawa A, Takeda Y, Hirokawa F, Nitta H, et al. Validation of a Difficulty Scoring System for Laparoscopic Liver Resection: A Multicenter Analysis by the Endoscopic Liver Surgery Study Group in Japan. *Journal of the American College of Surgeons*. 2017 Aug;225(2):249–258.e1.
 73. Kawaguchi Y, Fuks D, Kokudo N, Gayet B. Difficulty of Laparoscopic Liver Resection: Proposal for a New Classification. *Annals of Surgery*. 2018 Jan;267(1):13–7.
 74. Halls MC, Berardi G, Cipriani F, Barkhatov L, Lainas P, Harris S, et al. Development and validation of a difficulty score to predict intraoperative complications during laparoscopic liver resection. *Br J Surg*. 2018 Aug;105(9):1182-1191.
 75. Buell JF, Cherqui D, Geller DA, O'Rourke N, Iannitti D, Dagher I, et al. The international position on laparoscopic liver surgery: The Louisville Statement, 2008. 2009. pp. 825–30.
 76. Wakabayashi G, Cherqui D, Geller DA, Buell JF, Kaneko H, Han H-S, et al. Recommendations

- for laparoscopic liver resection: a report from the second international consensus conference held in Morioka. 2015. pp. 619
77. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008; 336:924–926
 78. Lesurtel M, Perrier A, Bossuyt PM, et al. An independent jury-based consensus conference model for the development of recommendations in medico-surgical practice. *Surgery* 2014; 155:390–397.
 79. Mc Culloch P, Altman DG, Campbell WB, et al. No surgical innovation without evaluation: the IDEAL recommendations. *Lancet* 2009; 374:1105–1112.
 80. Abu Hilal M, Aldrighetti L, Dagher I, Edwin B, Troisi RI, Alikhanov R, et al. The Southampton Consensus Guidelines for Laparoscopic Liver Surgery: From Indication to Implementation. *Annals of Surgery*. 2018 Jul;268(1):11–8.
 81. SIGN 50: A guideline developer's handbook. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Available at: www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html.
 82. Dalkey NC, Helmer O. An experimental application of the Delphi method to the use of experts. *Manage Sci*. 1963; 9:458–467.
 83. AGREE II-GRS Instrument. Approval of Guidelines Research and Evaluation (AGREE). Available at: <http://www.agreetrust.org/resource-centre/agree-ii-grs-instrument/>.
 84. Vigano L, Laurent A, Tayar C, Tomatis M, Ponti A, Cherqui D: The learning curve in laparoscopic liver resection: improved feasibility and reproducibility. *Ann Surg* 2009; 250(5):772-82.
 85. Lalmahomed ZS, Ayez N, van der Pool AE, Verheij J, JN IJ, Verhoef C. Anatomical versus nonanatomical resection of colorectal liver metastases: is there a difference in surgical and oncological outcome? *World journal of surgery*. 2011;35(3):656–661.
 85. Nakaseko, Y., Ishizawa, T., & Saiura, A. (2018). Fluorescence-guided surgery for liver tumors. *Journal of Surgical Oncology*.
 87. Handgraaf HJM, Boogerd LSF, Höppener DJ, et al. Long-term follow-up after near-infrared fluorescence-guided resection of colorectal liver metastases: a retrospective multicenter analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2017; 43:1463-1471.
 88. Cipriani F, Rawashdeh M, Stanton L, Armstrong T, Takhar A, Pearce NW, Primrose J, Abu Hilal M. Propensity score-based analysis of outcomes of laparoscopic versus open liver resection for colorectal metastases. *Br J Surg*. 2016 Oct;103(11):1504-12.
 89. Martínez-Cecilia D, Cipriani F, Shelat V, Ratti F, Tranchart H, Barkhatov L, Tomassini F, Montalti R, Halls M, Troisi RI, Dagher I, Aldrighetti L, Edwin B, Abu Hilal M. Laparoscopic Versus Open Liver resection for Colorectal Metastases in Elderly and Octogenarian Patients: A Multicenter Propensity Score Based Analysis of Short- and Long-term Outcomes. *Ann Surg*. 2017 Jun;265(6):1192-1200.
 90. Luo LX, Yu ZY, Bai YN. Laparoscopic hepatectomy for liver metastases from colorectal cancer: a meta-analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2014 Apr;24(4):213-22.
 91. Wei M, He Y, Wang J, Chen N, Zhou Z, Wang Z. Laparoscopic versus open hepatectomy with or without synchronous colectomy for colorectal liver metastasis: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Jan 29;9(1): e87461.
 92. Lupinacci RM, Andraus W, De Paiva Haddad LB, Carneiro D' Albuquerque LA, Herman P. Simultaneous laparoscopic resection of primary colorectal cancer and associated liver metastases: a systematic review. *Tech Coloproctol*. 2014 Feb;18(2):129-35.
 93. O'Rourke N, Shaw I, Nathanson L, Martin I, Fielding G. Laparoscopic resection of hepatic colorectal metastases. *HPB (Oxford)*. 2004;6(4):230-5.
 94. Mala T, Edwin B, Gladhaug I, Fosse E, Søreide O, Bergan A, Mathisen O. A comparative study of the short-term outcome following open and laparoscopic liver resection of colorectal metastases. *Surg Endosc*. 2002 Jul;16(7):1059-63.
 95. Castaing D, Vibert E, Ricca L, Azoulay D, Adam R, Gayet B. Oncologic results of laparoscopic versus open hepatectomy for colorectal liver metastases in two specialized centers. *Ann Surg*. 2009 Nov;250(5):849-55
 96. Abu Hilal M, Underwood T, Zuccaro M, Primrose J, Pearce N. Short- and medium-term results of totally laparoscopic resection for colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2010 Jun;97(6):927-33.

97. Nguyen KT, Marsh JW, Tsung A, Steel JJ, Gamblin TC, Geller DA. Comparative benefits of laparoscopic vs open hepatic resection: a critical appraisal. *Arch Surg*. 2011 Mar;146(3):348-56.
98. Topal B, Tiek J, Fieuids S, Aerts R, Van Cutsem E, Roskams T, Prenen H. Minimally invasive liver surgery for metastases from colorectal cancer: oncologic outcome and prognostic factors. *Surg Endosc*. 2012 Aug;26(8):2288-98.
99. Lewin JW, O'Rourke NA, Chiow AKH, Bryant R, Martin I, Nathanson LK, Cavallucci DJ. Long-term survival in laparoscopic vs open resection for colorectal liver metastases: inverse probability of treatment weighting using propensity scores. *HPB (Oxford)*. 2016 Feb;18(2):183-191.
100. Tranchart H, Fuks D, Vigano L, Ferretti S, Paye F, Wakabayashi G, Ferrero A, Gayet B, Dagher I. Laparoscopic simultaneous resection of colorectal primary tumor and liver metastases: a propensity score matching analysis. *Surg Endosc*. 2016 May;30(5):1853-62.
101. Ratti F, Catena M, Di Palo S, Staudacher C, Aldrighetti L. Impact of totally laparoscopic combined management of colorectal cancer with synchronous hepatic metastases on severity of complications: a propensity-score-based analysis. *Surg Endosc*. 2016 Nov;30(11):4934-4945.
102. Lin Q, Ye Q, Zhu D, Wei Y, Ren L, Zheng P, Xu P, Ye L, Lv M, Fan J, Xu J. Comparison of minimally invasive and open colorectal resections for patients undergoing simultaneous R0 resection for liver metastases: a propensity score analysis. *Int. J Colorectal Dis* 2015 Mar;30(3):385-95.
103. Schiffman SC, Kim KH, Tsung A, Marsh JW, Geller DA. Laparoscopic versus open liver resection for metastatic colorectal cancer: a metaanalysis of 610 patients. *Surgery* 2015 Feb;157(2):211-22.
104. Zhou Y, Xiao Y, Wu L, Li B, Li H. Laparoscopic liver resection as a safe and efficacious alternative to open resection for colorectal liver metastasis: a meta-analysis. *BMC Surg* 2013 Oct 1; 13:44.
105. Zhang XL, Liu RF, Zhang D, Zhang YS, Wang T. Laparoscopic versus open liver resection for colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis of studies with propensity score-based analysis. *Int J Surg*. 2017 Aug; 44:191-203.
106. PRISMA: Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analyses. <http://www.prisma-statement.org>.
107. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *arXiv.org*. 2014. p. arXiv:1407.8038.
108. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986 Sep;7(3):177-88.
109. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ. British Medical Journal Publishing Group*; 2003 Sep 6;327(7414):557-60.
110. MANTEL N, HAENSZEL W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst*. 1959 Apr;22(4):719-48.
111. <http://www.cebm.brown.edu/openmeta/>
112. Huh JW, Koh YS, Kim HR, Cho CK, Kim YJ. Comparison of laparoscopic and open colorectal resections for patients undergoing simultaneous R0 resection for liver metastases. *Surg Endosc* (2011) 25:193-198
113. Chen KY, Xiang GA, Wang HN, Xiao FL. Simultaneous laparoscopic excision for rectal carcinoma and synchronous hepatic metastasis. *Chin Med J* 2011;124(19):2990-2992
114. Karagkounis G, Akyuz M, Guerron AD, Yazici P, Aucejo FN, Quintini C, Miller CM, Vogt DP, Fung JJ, Berber E. Perioperative and oncologic outcomes of minimally invasive liver resection for colorectal metastases: A case-control study of 130 patients. *Surgery* 2016; 160:1097-103
115. Allard MA, Cunha AS, Gayet B, Adam R, Goere D, Bachellier P, Azoulay D, Ayav A, Navarro F, Pessaux P; Colorectal Liver Metastases-French Study Group. Early and Long-term Oncological Outcomes After Laparoscopic Resection for Colorectal Liver Metastases A Propensity Score-based Analysis. *Annals of Surgery*, Volume 262, Number 5, November 2015

116. Tohme S, Goswami J, Han K, Chidi AP, Geller DA, Reddy S. Minimally Invasive Resection of Colorectal Cancer Liver Metastases Leads to an Earlier Initiation of Chemotherapy Compared to Open Surgery. *J Gastrointest Surg*. 2015 Dec;19(12):2199–206.
117. Langella S, Russolillo N, D'Eletto M, Forchino F, Lo Tesoriere R, Ferrero A. Oncological safety of ultrasound-guided laparoscopic liver resection for colorectal metastases: a case-control study. *Updates Surg* (2015) 67:147–155
118. Iwahashi S, Shimada M, Utsunomiya T, Imura S, Morine Y, Ikemoto T, Arakawa Y, Mori H, Kanamoto M, Yamada S. Laparoscopic hepatic resection for metastatic liver tumor of colorectal cancer: comparative analysis of short- and long-term results. *Surg Endosc* (2014) 28:80–84
119. Kubota Y, Otsuka Y, Tsuchiya M, Katagiri T, Ishii J, Maeda T, Tamura A, Kaneko H. Efficacy of laparoscopic liver resection in colorectal liver metastases and the influence of preoperative chemotherapy. *World Journal of Surgical Oncology* 2014, 12:351
120. Guerron AD, Aliyev S, Agcaoglu O, Aksoy E, Taskin HE, Aucejo F, Miller C, Fung J, Berber E. Laparoscopic versus open resection of colorectal liver metastasis. *Surg Endosc* (2013) 27:1138–1143
121. Doughtie CA, Egger ME, Cannon RM, Martin RC, McMasters KM, Scoggins CR. Laparoscopic Hepatectomy Is a Safe and Effective Approach for Resecting Large Colorectal Liver Metastases. *Am Surg*. 2013 Jun;79(6):566-71.
122. Cannon RM, Scoggins CR, Callender GG, McMasters KM, Martin RC 2nd. Laparoscopic versus open resection of hepatic colorectal metastases. *Surgery*. 2012 Oct;152(4):567-73;
123. Nachmany I, Pencovich N, Zohar N, Ben-Yehuda A, Binyamin C, Goykhman Y, Lubezky N, Nakache R, Klausner JM. Laparoscopic versus open liver resection for metastatic colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2015 Dec;41(12):1615-20.
124. Cheung TT, Poon RT, Yuen WK, Chok KS, Tsang SH, Yau T, Chan SC, Lo CM. Outcome of laparoscopic versus open hepatectomy for colorectal liver metastases. *ANZ J Surg*. 2013 Nov;83(11):847-52.
125. Inoue Y, Hayashi M, Tanaka R, Komeda K, Hirokawa F, Uchiyama K. Short-term Results of Laparoscopic versus Open Liver Resection for Liver Metastasis from Colorectal Cancer: A Comparative Study. *Am Surg*. 2013 May;79(5):495-501.
126. Hasegawa Y, Nitta H, Sasaki A, Takahara T, Itabashi H, Katagiri H, Otsuka K, Nishizuka S, Wakabayashi G. Long-term outcomes of laparoscopic versus open liver resection for liver metastases from colorectal cancer: A comparative analysis of 168 consecutive cases at a single center. *Surgery*. 2015 Jun;157(6):1065-72.
127. Topal H, Tiek J, Aerts R, Topal B. Outcome of laparoscopic major liver resection for colorectal metastases. *Surg Endosc*. 2012 Sep;26(9):2451-5.
128. Jung KU, Kim HC, Cho YB, Kwon CH, Yun SH, Heo JS, Lee WY, Chun HK. Outcomes of Simultaneous Laparoscopic Colorectal and Hepatic Resection for Patients with Colorectal Cancers: A Comparative Study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2014 Apr;24(4):229-35.
129. Hu MG, Ou-yang CG, Zhao GD, Xu DB, Liu R. Outcomes of Open Versus Laparoscopic Procedure for Synchronous Radical Resection of Liver Metastatic Colorectal Cancer: A Comparative Study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2012 Aug;22(4):364-9.
130. Untereiner X, Cagniet A, Memeo R, Tzedakis S, Piardi T, Severac F, Mutter D, Kianmanesh R, Marescaux J, Sommacale D, Pessaux P. Laparoscopic hepatectomy versus open hepatectomy for colorectal cancer liver metastases: comparative study with propensity score matching. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2016 Aug;5(4):290-9.
131. Beppu T, Wakabayashi G, Hasegawa K, Gotohda N, Mizuguchi T, Takahashi Y, Hirokawa F, Taniai N, Watanabe M, Katou M, Nagano H, Honda G, Baba H, Kokudo N, Konishi M, Hirata K, Yamamoto M, Uchiyama K, Uchida E, Kusachi S, Kubota K, Mori M, Takahashi K, Kikuchi K, Miyata H, Takahara T, Nakamura M, Kaneko H, Yamaue H, Miyazaki M, Takada T. Long-term and perioperative outcomes of laparoscopic versus open liver resection for colorectal liver metastases with propensity score matching: a multi-institutional Japanese study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015 Oct;22(10):711-20.
132. de'Angelis N, Eshkenazy R, Brunetti F, Valente R, Costa M, Disabato M, Salloum C,


- Compagnon P, Laurent A, Azoulay D. Laparoscopic Versus Open Resection for Colorectal Liver Metastases: A Single-Center Study with Propensity Score Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2015 Jan;25(1):12-20.
133. Qiu J, Chen S, Pankaj P, Wu H. Laparoscopic Hepatectomy is Associated with Considerably Less Morbidity and a Long-term Survival Similar to That of the Open Procedure in Patients With Hepatic Colorectal Metastases. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2014 Dec;24(6):517-22.
 134. Montalti R, Berardi G, Laurent S, Sebastiani S, Ferdinande L, Libbrecht LJ, Smeets P, Brescia A, Rogiers X, de Hemptinne B, Geboes K, Troisi RI. Laparoscopic liver resection compared to open approach in patients with colorectal liver metastases improves further resectability: Oncological outcomes of a case-control matched-pairs analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2014 May;40(5):536-544.
 135. Qiu J, Chen S, Pankaj P, Wu H. Laparoscopic Hepatectomy for Hepatic Colorectal Metastases – A Retrospective Comparative Cohort Analysis and Literature Review. *PLoS One*. 2013;8(3): e60153.
 136. Nomi T, Fuks D, Kawaguchi Y, Mal F, Nakajima Y, Gayet B. Laparoscopic major hepatectomy for colorectal liver metastases in elderly patients: a single-center, case-matched study. *Surg Endosc*. 2015 Jun;29(6):1368-75.
 137. Doughtie CA, Egger ME, Cannon RM, Martin RC, McMasters KM, Scoggins CR. Laparoscopic hepatectomy is a safe and effective approach for resecting large colorectal liver metastases. *Am Surg*. 2013 Jun;79(6):566-71.
 138. Nomi T, Fuks D, Louvet C, Nakajima Y, Gayet B. Outcomes of Laparoscopic Liver Resection for Patients with Large Colorectal Liver Metastases: A Case-Matched Analysis. *World J Surg*. 2016 Jul;40(7):1702-8.
 139. Ferretti S, Tranchart H, Buell JF, Eretta C, Patrity A, Spampinato MG, Huh JW, Viganò L, Han HS, Ettorre GM, Jovine E, Gamblin TC, Belli G, Wakabayashi G, Gayet B, Dagher I. Laparoscopic Simultaneous Resection of Colorectal Primary Tumor and Liver Metastases: Results of a Multicenter International Study. *World J Surg*. 2015 Aug;39(8):2052-60.
 140. Truant S, Séquier C, Leteurtre E, Boleslawski E, Elamrani M, Huet G, Duhamel A, Hebbard M, Pruvot FR. Tumour biology of colorectal liver metastasis is a more important factor in survival than surgical margin clearance in the era of modern chemotherapy regimens. *HPB (Oxford)*. 2015 Feb;17(2):176-84.
 141. Postigranova N, Kazaryan AM, Røsok BI, Fretland Å, Barkhatov L, Edwin B. Margin status after laparoscopic resection of colorectal liver metastases: does a narrow resection margin have an influence on survival and local recurrence? *HPB (Oxford)*. 2014 Sep;16(9):822-9.
 142. Weber JC, Bachellier P, Oussoultzoglou E, Jaeck D. Simultaneous resection of colorectal primary tumour and synchronous liver metastases. *Br J Surg*. 2003 Aug;90(8):956-62.
 143. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315(7109):629-34.
 144. Ciria R, Ocaña S, Gomez-Luque I, Cipriani F, Halls M, Fretland ÅA, Okuda Y, Aroori S, Briceño J, Aldrighetti L, Edwin B, Hilal MA. A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing the Short- And Long-Term Outcomes for Laparoscopic and Open Liver Resections for Liver Metastases From Colorectal Cancer. *Surg Endosc*. 2020 Jan;34(1):349-360.
 145. Xie SM, Xiong JJ, Liu XT, Chen HY, Iglesia-García D, Altaf K, Bharucha S, Huang W, Nunes QM, Szatmary P, Liu XB. Laparoscopic Versus Open Liver Resection for Colorectal Liver Metastases: A Comprehensive Systematic Review and Meta- analysis. *Sci Rep*. 2017 Apr 21;7(1):1012.
 146. Syn NL, Kabir T, Koh YX, Tan HL, Wang LZ, Chin BZ, Wee I, Teo JY, Tai BC, Goh BKP. Survival Advantage of Laparoscopic Versus Open Resection for Colorectal Liver Metastases: A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials and Propensity-score Matched Studies. *Ann Surg*. 2019 Oct 22.
 147. LESLEY A. STEWART MICHAEL J. CLARKE Metodología practica del metanalisis (revisiones) que utilizan datos actualizados de pacientes individuales. *Statistics in Medicine*, Vol. 14, 2057-2079, 1995

148. Fretland ÅA, Dagenborg VJ, Waaler Bjørnelv GM, Aghayan DL, Kazaryan AM, Barkhatov L, Kristiansen R, Fagerland MW, Edwin B, Andersen MH. Quality of life from a randomized trial of laparoscopic or open liver resection for colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2019 Sep;106(10):1372-1380.
149. Fretland A, Aghayan D, Edwin B, and OSLO-COMET Trial Group. Long-term survival after laparoscopic versus open resection for colorectal liver metastases. *Journal of Clinical Oncology* 2019 37:18_suppl, LBA3516-LBA3516
150. Aghayan DL, Fretland ÅA, Kazaryan AM, Sahakyan MA, Dagenborg VJ, Bjørnbeth BA, Flatmark K, Kristiansen R, Edwin B. Laparoscopic Versus Open Liver Resection in the Posterosuperior Segments: A Sub-Group Analysis From the OSLO-COMET Randomized Controlled Trial. *HPB (Oxford)*. 2019 Nov;21(11):1485-1490
151. Hallet J, Sa Cunha A, Cherqui D, Gayet B, Goéré D, Bachellier P, Laurent A, Fuks D, Navarro F, Pessaux P; French Colorectal Liver Metastases Working Group, Association Française de Chirurgie. Laparoscopic Compared to Open Repeat Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases: a Multi-institutional Propensity-Matched Analysis of Short- and Long-Term Outcomes. *World J Surg*. 2017 Dec;41(12):3189-3198.
152. Van der Poel MJ, Barkhatov L, Fuks D, Berardi G, Cipriani F, Aljauossi A, Lainas P, Dagher I, D'Hondt M, Rotellar F, Besselink MG, Aldrighetti L, Troisi RI, Gayet B, Edwin B, Abu Hilal M. Multicentre propensity score-matched study of laparoscopic versus open repeat liver resection for colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2019 May;106(6):783-789.
153. Okumura S, Tabchouri N, Leung U, Tinguely P, Louvet C, Beaussier M, Gayet B, Fuks D. Laparoscopic Parenchymal-Sparing Hepatectomy for Multiple Colorectal Liver Metastases Improves Outcomes and Salvageability: A Propensity Score-Matched Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2019 Dec;26(13):4576-4586.
154. Okuno M, Goumard C, Mizuno T, Omichi K, Tzeng CD, Chun YS, Aloia TA, Fleming JB, Lee JE, Vauthey JN, Conrad C. Operative and short-term oncologic outcomes of laparoscopic versus open liver resection for colorectal liver metastases located in the posterosuperior liver: a propensity score matching analysis. *Surg Endosc*. 2018 Apr;32(4):1776-1786.
155. Efanov M, Granov D, Alikhanov R, Rutkin I, Tsvirkun V, Kazakov I, Vankovich A, Koroleva A, Kovalenko D. Expanding indications for laparoscopic parenchyma-sparing resection of posterosuperior liver segments in patients with colorectal metastases: comparison with open hepatectomy for immediate and long-term outcomes. *Surg Endosc*. 2020 Jan 13.
156. Kawai T, Goumard C, Jeune F, Savier E, Vaillant JC, Scatton O. Laparoscopic liver resection for colorectal liver metastasis patients allows patients to start adjuvant chemotherapy without delay: a propensity score analysis. *Surg Endosc*. 2018 Jul;32(7):3273-3281
157. Moris D, Tsilimigras DI, Machairas N, Merath K, Cerullo M, Hasemaki N, Prodromidou A, Cloyd JM, Pawlik TM. Laparoscopic synchronous resection of colorectal cancer and liver metastases: A systematic review. *J Surg Oncol*. 2019 Jan;119(1):30-39.
158. Ivanecz A, Krebs B, Stozer A, Jagric T, Plahuta I, Potrc S. Simultaneous Pure Laparoscopic Resection of Primary Colorectal Cancer and Synchronous Liver Metastases: A Single Institution Experience with Propensity Score Matching Analysis. *Radiol Oncol*. 2017 Nov 1;52(1):42-53.
159. Shin JK, Kim HC, Lee WY, Yun SH, Cho YB, Huh JW, Park YA, Heo JS, Kim JM. Comparative study of laparoscopic versus open technique for simultaneous resection of colorectal cancer and liver metastases with propensity score analysis. *Surg Endosc*. 2019 Nov 15.
160. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996 Jan 13;312(7023):71-2.
161. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol*. 5 ed. 2005 Apr 20;5(1): xi, 564–10.
162. Hamady ZZ, Lodge JP, Welsh FK, Toogood GJ, White A, John T, Rees M. One-millimeter cancer-free margin is curative for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2014 Mar;259(3):543-8.
163. Martínez-Cecilia D, Wicherts DA, Cipriani F, Berardi G, Barkhatov L, Lainas P, D'Hondt M, Rotellar F, Dagher I, Aldrighetti L, Troisi RI, Edwin B, Abu Hilal M. Impact of resection


- margins for colorectal liver metastases in laparoscopic and open liver resection: a propensity score analysis. *Surg Endosc.* 2020 Feb 27.
164. Lodewick TM, de Jong MC, van Dam RM, et al. Effects of postoperative morbidity on long-term outcome following surgery for colorectal liver metastases. *World J Surg.* 2015; 39:478–486.
 165. Mavros MN, de Jong M, Dogeas E, et al. Impact of complications on longterm survival after resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2013; 100:711–718.
 166. Yamashita S, Sheth RA, Niekamp AS, Aloia TA, Chun YS, Lee JE, Vauthey JN, Conrad C. Comprehensive Complication Index Predicts Cancer-specific Survival After Resection of Colorectal Metastases Independent of RAS Mutational Status. *Ann Surg.* 2017 Dec;266(6):1045-1054.
 167. Margonis GA, Kim Y, Samaha M, Buettner S, Sasaki K, Gani F, Amini N, Pawlik TM. Blood loss and outcomes after resection of colorectal liver metastases. *J Surg Res.* 2016 May 15;202(2):473-80.
 168. Jiang W, Fang YJ, Wu XJ, Wang FL, Lu ZH, Zhang RX, Ding PR, Fan WH, Pan ZZ, De-Sen Wan. Intraoperative blood loss independently predicts survival and recurrence after resection of colorectal cancer liver metastasis. *PLoS One.* 2013 Oct 1;8(10): e76125.
 169. Farid SG, Aldouri A, Morris-Stiff G, et al. Correlation between postoperative infective complications and long-term outcomes after hepatic resection for colorectal liver metastasis. *Ann Surg.* 2010;251:91–100.
 170. Giuliante F, Ardito F, Vellone M, et al. Role of the surgeon as a variable in long-term survival after liver resection for colorectal metastases. *J Surg Oncol.* 2009;100:538–545.
 171. Fretland AA, Sokolov A, Postriganova N, Kazaryan AM, Pischke SE, Nilsson PH, Rognes IN, Bjornbeth BA, Fagerland MW, Mollnes TE, Edwin B. Inflammatory Response After Laparoscopic Versus Open Resection of Colorectal Liver Metastases: Data from the Oslo-CoMet Trial. *Medicine (Baltimore).* 2015 Oct;94(42): e1786.
 172. Kang R, Tang D, Schapiro NE, Loux T, Livesey KM, Billiar TR, Wang H, Van Houten B, Lotze MT, Zeh HJ. The HMGB1/RAGE inflammatory pathway promotes pancreatic tumor growth by regulating mitochondrial bioenergetics. *Oncogene.* 2014 Jan 30;33(5):567-77
 173. Rossi G, Tarasconi A, Baiocchi G, De' Angelis GL, Gaiani F, Di Mario F, Catena F, Dalla Valle R. Fluorescence guided surgery in liver tumors: applications and advantages. *Acta Biomed.* 2018 Dec 17;89(9-S):135-140.
 174. Yamashita S, Venkatesan AM, Mizuno T, Aloia TA, Chun YS, Lee JE, Vauthey JN, Conrad C. Remnant Liver Ischemia as a Prognostic Factor for Cancer-Specific Survival After Resection of Colorectal Liver Metastases. *JAMA Surg.* 2017 Oct 18;152(10): e172986.

ANEXO 1.
CUESTIONARIO DE CALIDAD SIGN


RESECCIONES MENORES

 SIGN	<h3>Methodology Checklist 4: Case-control studies</h3>	
Nachmany,a, N. Pencovich a, N. Zohar, A. Ben-Yehuda, C. Binyamin, Y. Goykhman, N. Lubezky, R. Nakache, J.M. Klausner Laparoscopic versus open liver resection for metastatic colorectal cancer <p style="text-align: right;">European Journal of Surgical Oncology, 41 (2015) 1615-1620</p>		
Guideline topic: Colorectal Liver Metastases	Key Question No: Are LLR indicated for the management of CRLM?	Reviewer:S. Ocaña, R. Ciria
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY		
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question. <i>They evaluated the safety and efficacy of LLR compared to the open approach for CRLM in a recently established minimally invasive, hepatobiliary surgery service</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
SELECTION OF SUBJECTS		
1.2	The cases and controls are taken from comparable populations. <i>Patients were designated for LLR or OLR according to surgeon's preference. The majority of LLR consisted of minor resections.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	The same exclusion criteria are used for both cases and controls. <i>Patients were excluded if the hepatic lesion was of non-colorectal origin.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	What percentage of each group (cases and controls) participated in the study? <i>Cases: 42/174 Controls: 132/174</i>	Cases: 42 Controls: 132
1.5	Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences. <i>Although there were differences in number of metastases p=0.01</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	Cases are clearly defined and differentiated from controls. <i>No. Although 5 patients were converted from lap to open resection.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.7	It is clearly established that controls are non-cases. <i>Yes, Open cases.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
ASSESSMENT		
1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment. <i>Restrospective study.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way. <i>The perioperative course as well as the long term outcomes are presented.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
CONFOUNDING		


1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. <i>No, there is a potential bias not considered in the limitations of the study that is number of metastases.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
STATISTICAL ANALYSIS		
1.11	Confidence intervals are provided. <i>Yes</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? <i>Patients not comparable</i> <i>Bias of number of metastases.</i> <i>Majority of LLR consisted in minor resections</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> <i>Acceptable (+) <input type="checkbox"/></i> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome? <i>Yes, although not perfect due to majority of LLR consisted in minor resections</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.4	Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..	
	<i>The benefits of LLR are largely related to the extents of the procedure and the accessibility of the lesion. LLR was associated with decreased major postoperative complications and shorter length of stay. Patients that underwent laparoscopic non-anatomical resections or left lateral sectionectomies, benefited the most, with significantly decreased blood lose, decreased major and minor postoperative complications, and a significant, 2-day shorter LOS.</i>	

	METHODOLOGY CHECKLIST 4: CASE-CONTROL STUDIES	
<p>Tan To Cheung, Ronnie T. P. Poon, Wai Key Yuen, Kenneth S. H. Chok, Simon H. Y. Tsang, Thomas Yau, See Ching Chan and Chung Mau Lo</p> <p>Outcome of laparoscopic versus open hepatectomy for colorectal liver metastases</p> <p style="text-align: right;">ANZ J Surg 83 (2013) 847–852</p>		
Guideline topic: Colorectal Liver Metastases	Key Question No: Are LLR indicated for the management of CRLM?	Reviewer: S. Ocaña, R. Ciria
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY		
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question. <i>The aim of this study is to compare the survival outcome of laparoscopic liver resection with open liver resection for colorectal metastases.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
SELECTION OF SUBJECTS		
1.2	The cases and controls are taken from comparable populations. <i>The selection of laparoscopic approach depended on the operating surgeons' clinical judgment.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	The same exclusion criteria are used for both cases and controls. <i>The criteria for resectability on imaging were: the absence of extrahepatic disease; anatomically suitable disease; technically feasible disease; and the absence of main portal vein or inferior vena cava tumour thrombus.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	What percentage of each group (cases and controls) participated in the study? <i>Cases: 20/60</i> <i>Controls: 40</i>	Cases: 20 Controls: 40
1.5	Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences. <i>Case-matched control for comparison in a 1:2 ratio.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	Cases are clearly defined and differentiated from controls. <i>Yes. Pure laparoscopic although two patients in the early study period required hand-port conversion for laparoscopic resection</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.7	It is clearly established that controls are non-cases. <i>Yes, Open cases.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
ASSESSMENT		
1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment. <i>Restrospective study.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> <i>Does not apply</i> <input type="checkbox"/>
1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way. <i>The immediate operative outcomes and survival outcomes including operation morbidity were compared.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
CONFOUNDING		
1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. <i>There is case-matched done and there is no difference between the two groups.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>

STATISTICAL ANALYSIS		
1.11	Confidence intervals are provided. Yes	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? Well done. Case matched control 1:2 ratio. No difference between the two groups. Although There is a potential bias in the selection of laparoscopic approach that depended on the operating surgeons' clinical judgment. Tumor size is bigger in open (p<0.085) Laparoscopic liver resections were performed mainly for lesions located on the periphery of the liver or on the left lobe of the liver.	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.4	Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..	
	Survival was not compromised by the laparoscopic approach. Laparoscopic liver resection involving non-cirrhotic livers is safely performed in many centres. As survival outcome is not inferior, the many advantages of laparoscopic liver resection will make it a popular option in the future as the body of evidence gets stronger.	


		<h2 style="text-align: center;">Methodology Checklist 4: Case-control studies</h2>	
YOSHIHIRO INOUE, MICHIHIRO HA Y ASHIRYO T ANAKA, KOJI KOMEDA, FUMITOSHI HIROKA W A, KAZUHISA UCHIY AMA. Short-term Results of Laparoscopic versus Open Liver Resection for Liver Metastasis from Colorectal Cancer: A Comparative Study THE AMERICAN SURGEON May 2013 Vol.79			
Guideline topic: Colorectal Liver Metastases		Key question No: Are LLR indicated for the management of CRLM?	Reviewer: S. Ocaña, R. Ciria
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY			
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question. <i>The present study retrospectively addressed the indications and evaluated the degree of invasiveness of laparoscopic liver resection for liver metastasis from colorectal cancer at a single institution.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
SELECTION OF SUBJECTS			
1.2	The cases and controls are taken from comparable populations. <i>Both groups performed liver resection for a maximum lesion size of 5 cm or less.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.3	The same exclusion criteria are used for both cases and controls. <i>Patients with complicated cirrhosis (Child-Pugh Class B-C) or an American Society of Anesthesiology (ASA) classification greater than 4 were excluded from the study.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.4	What percentage of each group (cases and controls) participated in the study? <i>Cases: 23/214 Controls: 24/214</i>	Cases: 23 Controls: 24	
1.5	Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences. <i>Yes. There was no difference between the two groups.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.6	Cases are clearly defined and differentiated from controls. <i>Yes. One patient (4.2%) was converted to open liver resection and was excluded from the result of the laparoscopic group.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.7	It is clearly established that controls are non-cases. <i>Yes. Open</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
ASSESSMENT			
1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment. <i>Restrospective study.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>	
1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way. <i>Primary outcomes are degree of invasiveness, postoperative morbidity.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
CONFOUNDING			
1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	

	The potential historical bias is reduced by the design of the study resulting in an open group that was well matched with the laparoscopic group for all demographic data.	Can't say <input type="checkbox"/>
STATISTICAL ANALYSIS		
1.11	Confidence intervals are provided.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? <i>Well done. Comparable populations and same exclusion criteria.</i> <i>Well matched with the laparoscopic group for all demographic data.</i> <i>Although is not a randomized controlled trial and the number of their study is small.</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.4	Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..	
	<p>The data of the present series demonstrate the lower invasiveness and safety of laparoscopic liver resection even for patients with CRCLM.</p> <p>Prove that laparoscopy offers better postoperative laboratory test results and better short-term outcomes, although there was no difference in the complication rate.</p> <p>Tumors with diameters smaller than 5 cm may be appropriate for laparoscopic liver resections for CRCLM.</p>	


		<h2>Methodology Checklist 4: Case-control studies</h2>	
<p>T. Mala, B. Edwin, I. Gladhaug, E. Fosse, O. Søreide, A. Bergan, É. Mathisen</p> <p>A comparative study of the short-term outcome following open and laparoscopic liver resection of colorectal metastases</p> <p>Surgical endoscopy, 2002 vol.16 (7) pp. 1059-1063</p>			
Guideline topic: Colorectal Liver Metastases		Key question No: Are LLR indicated for the management of CRLM?	Reviewer: S. Ocaña, R. Ciria
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY			
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question. <i>In the present retrospective study compare the short-term outcome after laparoscopic and conventional liver resection in patients with colorectal liver metastases.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
SELECTION OF SUBJECTS			
1.2	The cases and controls are taken from comparable populations. <i>The choice of technique was left to the discretion of the attending surgeons.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.3	The same exclusion criteria are used for both cases and controls. <i>Exclusion criteria are not clearly specified.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.4	What percentage of each group (cases and controls) participated in the study?	Cases: 13 Controls: 14	
1.5	Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences. <i>Yes. there were no statistically significant differences between the two groups.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.6	Cases are clearly defined and differentiated from controls. <i>Yes. Laparoscopic</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.7	It is clearly established that controls are non-cases. <i>Yes. Open</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
ASSESSMENT			
1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment. <i>Retrospective study</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>	
1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way. <i>Yes. Endpoints were success of tumor resection, safety, postoperative patient comfort, and hospital stay.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
CONFOUNDING			

1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. <i>Potencial selection bias due to the choice of technique was left to the discretion of the attending surgeons.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
STATISTICAL ANALYSIS		
1.11	Confidence intervals are provided.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? <i>Poor matching, small sample although there were no differences between groups.</i> <i>Potencial selection bias due to the choice of technique was left to the discretion of the attending surgeons.</i> <i>Exclusion criteria are not clearly specified.</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.4	Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..	
	<i>Shows that laparoscopic minor liver resection is safe.</i> <i>The main advantages of laparoscopic liver resection are associated with improved postoperative patient comfort and reduced hospital stay.</i> <i>Short-term outcome seems comparable to that of conventional surgery with the additional benefits derived from minimally invasive therapy.</i>	


RESECCIONES MAYORES

 SIGN	<h3>Methodology Checklist 4: Case-control studies</h3>	
Yasushi Hasegawa, Hiroyuki Nitta, Akira Sasaki, Takeshi Takahara, Hidenori Itabashi, Hirokatsu Katagiri, Koki Otsuka, Satoshi Nishizuka, and Go Wakabayashi.		
Long-term outcomes of laparoscopic versus open liver resection for liver metastases from colorectal cancer: A comparative analysis of 168 consecutive cases at a single center		
Surgery, 157 (2015) 1065-1072		
Guideline topic: Colorrectal Liver Metastases	Key Question No: Are LLR indicated for the management of CRLM?	Reviewer: S. Ocaña, R. Ciria
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY		
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question. <i>Compare the long-term outcomes of consecutive patients undergoing LH or open hepatectomy (OH) for the treatment of CRLM at a single institution.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
SELECTION OF SUBJECTS		
1.2	The cases and controls are taken from comparable populations. <i>They choosed patients more suitable for laparoscopic approach</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	The same exclusion criteria are used for both cases and controls. <i>Exclusion criteria for laparoscopic liver resection were a tumor size >10 cm, number of lesions to be resected >4, lesions spreading to other organs, and the need for bile ducts and/or vessels resection with reconstruction.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	What percentage of each group (cases and controls) participated in the study? <i>Cases: 100/168</i> <i>Controls: 68/168</i>	Cases: 100 Controls: 68
1.5	Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences. <i>They matched 168 consecutive cases using the JSHBPS nomogram and has been used for patient survival prediction. It is suited to compare 2 groups with different backgrounds</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	Cases are clearly defined and differentiated from controls. <i>Yes, laparoscopic liver resection was defined as pure laparoscopy, hand-assisted laparoscopy, or the hybrid technique. Although 1 patient was converted to open laparotomy.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.7	It is clearly established that controls are non-cases. <i>Yes. Open</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
ASSESSMENT		
1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment. <i>Retrospective study</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>

1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way. <i>Patient and tumor characteristics, operative methods and results, overall survival, recurrence-free survival, and recurrence patterns were analyzed and compared between LH and OH patients</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
CONFOUNDING		
1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. <i>Bias on number of liver metastases (p=0.03) and largest tumor diameter (p=0.0002) Majority of LH were minor hepatectomy. (80,4%).</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
STATISTICAL ANALYSIS		
1.11	Confidence intervals are provided.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? <i>Well done. To compare the long-term survival of 2 patient groups with different tumor backgrounds, the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery (JSHBPS) nomogram was used for OS and RFS. Although there were:</i> <i>Bias on number of liver metastases and largest tumor diameter..</i> <i>Selection bias due to they choosed patients more suitable for laparoscopic approach</i> <i>Different exclusion criteria for open and laparoscopic.</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.4	Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..	
	<i>Our findings confirmed that laparoscopic liver resection was technically adequate for treating malignant tumors.</i> <i>Long-term survival was comparable between CRLM patients undergoing laparoscopic liver resection and those undergoing open liver resection.</i>	


	<h2 style="text-align: center;">Methodology Checklist 4: Case-control studies</h2>	
<p>Nachmany,a, N. Pencovich a, N. Zohar, A. Ben-Yehuda,• C. Binyamin, Y. Goykhman, N. Lubezky, R. Nakache, J.M. Klausner</p> <p>Laparoscopic versus open liver resection for metastatic colorectal cáncer</p> <p style="text-align: right;">European Journal of Surgical Oncology, 41 (2015) 1615-1620</p>		
<p>Guideline topic: Colorrectal Liver Metastases</p>	<p>Key Question No: Are LLR indicated for the management of CRLM?</p>	<p>Reviewer:S. Ocaña, R. Ciria</p>
<p>SECTION 1: INTERNAL VALIDITY</p>		
<p>1.1</p>	<p>The study addresses an appropriate and clearly focused question.</p> <p style="color: red;">They evaluated the safety and efficacy of LLR compared to the open approach for CRLM in a recently established minimally invasive, hepatobiliary surgery service</p>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't say <input type="checkbox"/></p>
<p>SELECTION OF SUBJECTS</p>		
<p>1.2</p>	<p>The cases and controls are taken from comparable populations.</p> <p style="color: red;">Patients were designated for LLR or OLR according to surgeon's preference. The majority of LLR consisted of minor resections.</p>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't say <input type="checkbox"/></p>
<p>1.3</p>	<p>The same exclusion criteria are used for both cases and controls.</p> <p style="color: red;">Patients were excluded if the hepatic lesion was of non-colorectal origin.</p>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't say <input type="checkbox"/></p>
<p>1.4</p>	<p>What percentage of each group (cases and controls) participated in the study?</p> <p style="color: red;">Cases: 42/174 Controls: 132/174</p>	<p>Cases: 42 Controls: 132</p>
<p>1.5</p>	<p>Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences.</p> <p style="color: red;">Although there were differences in number of metastases p=0.01</p>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't say <input type="checkbox"/></p>
<p>1.6</p>	<p>Cases are clearly defined and differentiated from controls.</p> <p style="color: red;">No. Although 5 patients were converted from lap to open resection.</p>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't say <input type="checkbox"/></p>
<p>1.7</p>	<p>It is clearly established that controls are non-cases.</p> <p style="color: red;">Yes, Open cases.</p>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't say <input type="checkbox"/></p>
<p>ASSESSMENT</p>		

1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment. <i>Restrospective study.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way. <i>The perioperative course as well as the long term outcomes are presented.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
CONFOUNDING		
1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. <i>No, there is a potential bias not considered in the limitations of the study that is number of metastases.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
STATISTICAL ANALYSIS		
1.11	Confidence intervals are provided. <i>Yes</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? <i>Patients not comparable</i> <i>Bias of number of metastases.</i> <i>Majority of LLR consisted in minor resections</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome? <i>Yes, although not perfect due to majority of LLR consisted in minor resections</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.4	Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..	
	<i>The benefits of LLR are largely related to the extents of the procedure and the accessibility of the lesion. LLR was associated with decreased major postoperative complications and shorter length of stay. Patients that underwent laparoscopic non-anatomical resections or left lateral sectionectomies, benefited the most, with significantly decreased blood lose, decreased major and minor postoperative complications, and a significant, 2-day shorter LOS.</i>	


	<h2 style="text-align: center;">Methodology Checklist 4: Case-control studies</h2>	
<p style="text-align: center;">Halit Topal • Joyce Tiek • Raymond Aerts • Baki Topal</p> <p>Outcome of laparoscopic major liver resection for colorectal metastases.</p> <p style="text-align: right;">Surg Endosc (2012) 26:2451–2455</p>		
Guideline topic: Colorectal Liver Metastases	Key question No: Are LLR indicated for the management of CRLM?	Reviewer: S. Ocaña, R. Ciria
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY		
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question. <i>The aim of the present study is to evaluate the clinical and oncologic outcome of patients who underwent laparoscopic major liver resection for CRLM.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
SELECTION OF SUBJECTS		
1.2	The cases and controls are taken from comparable populations. <i>No clarity about how each group was selected.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	The same exclusion criteria are used for both cases and controls. <i>Exclusion criteria are not clearly specified.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	What percentage of each group (cases and controls) participated in the study? <i>Cases: 20/117</i> <i>Controls: 20/97</i>	Cases: 20 Controls: 20
1.5	Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences. <i>All patients in the LMLR group were matched with 20 patients in the OMLR group based on 13 parameters. There were no significant differences in patient characteristics between the two groups</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	Cases are clearly defined and differentiated from controls. <i>Yes. Laparoscopic</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.7	It is clearly established that controls are non-cases. <i>Yes. Open.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>

ASSESSMENT		
1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment. <i>Restrospective study</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> <i>Does not apply</i> <input type="checkbox"/>
1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way. <i>Yes. Endpoints were perioperative outcome, complications, oncological outcome, overall and disease-free survival rates.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
CONFOUNDING		
1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. <i>Yes. After matching There were no significant differences in patient characteristics between the two groups, although there is a potential selection bias due to there is not clarity about how each group was selected.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
STATISTICAL ANALYSIS		
1.11	Confidence intervals are provided.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? <i>Well matched patients 1:1. No differences between groups. Although there is a potential selection bias due to there is not clarity about how each group was selected.</i> <i>Small sample.</i> <i>Exclusion criteria are not clearly specified.</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.4	Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..	
	<i>Short- and long-term outcomes were similar in the matched patient groups undergoing LMLR versus OMLR.</i> <i>Severe postoperative complications (TOSGS grade C3) occurred mainly in patients who underwent simultaneous hepatic and colorectal resection.</i> <i>It is possible to perform major hepatectomy laparoscopically with the benefits of minimally invasive surgery and without losing the therapeutic efficacy of hepatic resection for CRLM.</i> <i>Multidisciplinary adequate patient selection and sufficient experience with minimally invasive surgery are mandatory.</i>	


RESECCIONES SINCRÓNICAS

 SIGN	<h3>Methodology Checklist 4: Case-control studies</h3>	
Hadrien Tranchart • David Fuks • Luca Viganò • Stefano Ferretti • Francis Paye • Go Wakabayashi • Alessandro Ferrero • Brice Gayet • Ibrahim Dagher		
Laparoscopic simultaneous resection of colorectal primary tumor and liver metastases: a propensity score matching analysis		
Surg Endosc (2016) 30:1853–1862		
Guideline topic: Colorectal Liver Metastases	Key Question No: What is the role of laparoscopy in the management of simultaneous colonic and liver resection for synchronous CRLM?	Reviewer: S. Ocaña, R. Ciria
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY		
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question. <i>The aim of this study was to compare using propensity score matching the short- and long-term outcomes of a large number of patients undergoing combined resection of CRC and SCRLM by laparoscopy or open surgery in tertiary referral liver surgery units.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
SELECTION OF SUBJECTS		
1.2	The cases and controls are taken from comparable populations. <i>Almost but not comparable; in patients and methods states: Patients with solitary liver lesions of 5 cm or less, located in liver segments II–VI were considered as more suitable to LLR</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	The same exclusion criteria are used for both cases and controls. <i>Yes. Exclusion criteria were tumors close to the portal pedicle or hepatic veins</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	What percentage of each group (cases and controls) participated in the study? <i>Controls: 89/241 Cases: 89/142</i>	Cases: 89 Controls: 89
1.5	Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences. <i>Yes. Propensity score matching to exclude patients</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	Cases are clearly defined and differentiated from controls. <i>Yes. Laparoscopic</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>

1.7	It is clearly established that controls are non-cases. <i>Yes. Only open cases</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
ASSESSMENT		
1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment. <i>Retrospective study.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> <i>Does not apply</i> <input type="checkbox"/>
1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way. <i>Yes; primary outcomes are perioperative variables, complications, mortality, survival and disease-free survival.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
CONFOUNDING		
1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. <i>No. There is a potential bias not considered in the limitations of the study, that is location in postero-supreior segments of the liver (the most complicated)</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
STATISTICAL ANALYSIS		
1.11	Confidence intervals are provided.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? <i>Well done, including propensity score matching and control of baseline variables, but location on difficult segments was not included.</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome? <i>Yes, although not perfect due to not consideration of laparoscopy to difficult segments.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.4	Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..	
	<i>The present study suggested the safety of laparoscopic approach: short- term outcomes were similar to open surgery in comparable patients.</i> <i>The rates of postoperative complications are not increased by laparoscopy.</i> <i>Laparoscopic approach did not allow shortening hospital stay or diminishing blood loss.</i>	

	<h2 style="text-align: center;">Methodology Checklist 4: Case-control studies</h2>	
<p style="text-align: center;">Francesca Ratti • Marco Catena • Saverio Di Palo • Carlo Staudacher • Luca Aldrighetti</p> <p>Impact of totally laparoscopic combined management of colorectal cancer with synchronous hepatic metastases on severity of complications: a propensity-score-based analysis</p> <p style="text-align: right;">Surg Endosc. 2016 Mar 4.</p>		
Guideline topic: Colorectal Liver Metastases	Key Question No: What is the role of laparoscopy in the management of simultaneous colonic and liver resection for synchronous CRLM?	Reviewer: S. Ocaña, R. Ciria
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY		
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question. <i>Aim of this study was to compare outcome of combined resections for SCLM performed by TLA or by open approach, in a propensity-score-based study.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
SELECTION OF SUBJECTS		
1.2	The cases and controls are taken from comparable populations. <i>Almost but not comparable. In discussion: Conversion rate was low due to a limited number of major hepatectomies and resections for lesions in posterosuperior segments, reflecting an initially cautious policy of indication to TLA</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	The same exclusion criteria are used for both cases and controls. <i>Yes. 5 exclusion criteria.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	What percentage of each group (cases and controls) participated in the study? <i>Cases: 25/25</i> <i>Controls: 50/91</i>	Cases: 25 Controls: 50
1.5	Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences. <i>Yes. TLS group was matched in a ratio of 1:2 with patients who undergone TOA. Matching was achieved based on propensity scores.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	Cases are clearly defined and differentiated from controls. <i>Yes. Laparoscopic.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.7	It is clearly established that controls are non-cases. <i>Yes. Only open.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
ASSESSMENT		

1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment. <i>Retrospective study.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way. <i>Yes. Morbidity graded according to Modified Accordion Severity Grading System, and mortality. Secondary endpoints were long-term outcome comparison and analysis of factors affecting disease recurrence.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
CONFOUNDING		
1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. <i>Yes. To adjust for the different covariate distributions of the two groups, matching control patients in TOA group were selected according to propensity scores based on seven covariates in a ratio of 1:2 with the TLA group.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
STATISTICAL ANALYSIS		
1.11	Confidence intervals are provided.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? <i>The study includes propensity score matching and control of baseline variables.</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.4	Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..	
	<p><i>In the present study, confirmed superiority of minimally invasive technique in terms of short-term outcomes and long-term results, in spite of comparable oncological radicality</i></p> <p><i>PMI was significantly lower in TLA compared to TOA group (0.14 vs 0.20, p=0.05) as well as severity score for complicated patients (0.6 vs 0.85, p=0.04)</i></p> <p><i>Cannot provide any evidence regarding a possible correlation of Pringle maneuver with increased rate of leakage from colorectal anastomosis. This event is less likely to occur in the TLA group compared to the TOA group (18.7 vs 24.2 %) and, when it occurs, is more likely to be less severe in the TLA group.</i></p> <p><i>Despite surgical approach did not resulted significantly associated to overall survival at multivariate analysis, this study is the first reporting a significantly lower rate of disease recurrence in the TLA group</i></p>	

	<h2 style="text-align: center;">Methodology Checklist 4: Case-control studies</h2>	
<p>QiLin, QinghaiYe, DexiangZhu, YeWei, LiRen, Peng Zheng , Pingping Xu , Lechi Ye, Minzhi Lv, Jia Fan, Jianmin Xu</p> <p>Comparison of minimally invasive and open colorectal resections for patients undergoing simultaneous R0 resection for liver metastases: a propensity score analysis</p> <p style="text-align: right;">Int J Colorectal Dis (2015) 30:385–395</p>		
<p>Guideline topic: Colorrectal Liver Metastases</p>	<p>Key Question No: What is the role of laparoscopy in the management of simultaneous colonic and liver resection for synchronous CRLM?</p>	<p>Reviewer: S. Ocaña, R. Ciria</p>
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY		
<p>1.1</p>	<p>The study addresses an appropriate and clearly focused question.</p> <p style="color: red;">This study compared the short- and long-term outcomes between minimally invasive and open colorectal resection for patients undergoing simultaneous resection for liver metastases.</p>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't say <input type="checkbox"/></p>
SELECTION OF SUBJECTS		
<p>1.2</p>	<p>The cases and controls are taken from comparable populations.</p> <p style="color: red;">The criteria for selection for simultaneously minimal invasive operation include the following: patients who meet all the standards of open surgery and patients medically fit to undergo pneumoperitoneum</p> <p style="color: red;">A minimally invasive approach may be suitable for patients with multiple lesions when the lesions can be resected with a single anatomic hepatectomy with a clear margin, but not when multiple, complicated, or bilobar procedures are required</p>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't say <input type="checkbox"/></p>
<p>1.3</p>	<p>The same exclusion criteria are used for both cases and controls.</p> <p style="color: red;">Patients with obstructive colorectal cancer, with cancer perforation, or with T4 colorectal cancer were excluded. Patients with metastatic tumors adjacent to major vessels, requiring vascular reconstruction, or located in the caudate lobe were excluded.</p> <p style="color: red;">Those who had liver cirrhosis or who underwent previous hepatic resections or ablations of the SCRLMs were all excluded from the present study.</p>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't say <input type="checkbox"/></p>
<p>1.4</p>	<p>What percentage of each group (cases and controls) participated in the study?</p> <p style="color: red;">Cases: 36/98</p> <p style="color: red;">Controls: 36/98</p>	<p>Cases: 36</p> <p>Controls: 36</p>
<p>1.5</p>	<p>Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences.</p> <p style="color: red;">Yes. Propensity score matching.</p>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't say <input type="checkbox"/></p>
<p>1.6</p>	<p>Cases are clearly defined and differentiated from controls.</p> <p style="color: red;">Yes. Minimally invasive surgery.</p>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't say <input type="checkbox"/></p>

1.7	It is clearly established that controls are non-cases. <i>Yes. Open surgery.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
ASSESSMENT		
1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment. <i>Restrospective study.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> <i>Does not apply</i> <input type="checkbox"/>
1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way. <i>Perioperative clinicopathologic data, morbidity, mortality, and oncologic outcome were compared between the minimally invasive and open groups.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
CONFOUNDING		
1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. <i>Yes, propensity score of each patient who underwent minimally invasive surgery was calculated based on a logistic regression model. These variables were chosen empirically based on factors we believed to be important contributors to the operative difficulty risk of complications/mortalities and differences in oncologic outcomes.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
STATISTICAL ANALYSIS		
1.11	Confidence intervals are provided.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? <i>Well done. Propensity score matching. The process of matching based on the propensity score yields a matched sample (1:1) that is better balanced in the covariates included in the selection model</i> <i>There is a potencial bias in the selection of minimally invasive approach: may be suitable for patients with multiple lesions when the lesions can be resected with a single anatomic hepatectomy with a clear margin, but not when multiple, complicated, or bilobar procedures are required</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.4	Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..	
	<i>Minimally invasive colorectomy and hepatectomy are realizable options for patients with colorectal and liver cancer, respectively.</i> <i>The minimally invasive approach has several well-known advantages over conventional laparotomy, including less pain, an earlier recovery, and a shorter hospital stay</i> <i>The estimated blood loss, bowel function return time, and postoperative hospital stay of SCRLM patients with the minimally invasive surgery were significantly lower than those with open resection.</i> <i>The two groups did not differ significantly in terms of the 5-year overall survival rate and disease-free survival rate.</i> <i>Minimally invasive simultaneous colorectal and/or hepatic resection could be a valid therapeutic option for SCRLM patients,</i>	



Methodology Checklist 4: Case-control studies

Kyung Uk Jung, Hee Cheol Kim, Yong Beom Cho, Choon Hyuck David Kwon, Seong Hyeon Yun, Jin Seok Heo, Woo Yong Lee, and Ho-Kyung Chun.

Outcomes of Simultaneous Laparoscopic Colorectal and Hepatic Resection for Patients with Colorectal Cancers: A Comparative Study

JOURNAL OF LAPAROENDOSCOPIC & ADVANCED SURGICAL TECHNIQUES Volume 24, Number 4, 2014

Guideline topic: Colorectal Liver Metastases

Key question No:
What is the role of laparoscopy in the management of simultaneous colonic and liver resection for synchronous CRLM?

Reviewer:
S. Ocaña,
R. Ciria

SECTION 1: INTERNAL VALIDITY

1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question. <i>Report their collective experience of patients with colorectal cancers treated with totally laparoscopic colorectal and liver resection, in comparison with those treated with an open approach.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
SELECTION OF SUBJECTS		
1.2	The cases and controls are taken from comparable populations. <i>The selection criteria for simultaneous laparoscopic procedures were not determined strictly. In the early phase, they selected patients with a unilobar hepatic metastasis (i.e. left lateral sectionectomy), without a need for simultaneous resection of the other side of the liver or intraoperative RFA.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	The same exclusion criteria are used for both cases and controls. <i>Minor procedures that did not need the expertise of a hepatobiliary surgeon and could be performed by a colorectal surgeon alone, such as intraoperative liver biopsy or wedge resection of an SLM in the liver's edge, were excluded from analysis. Patients who underwent resection for a CRC and intraoperative radiofrequency ablation (RFA) without liver resection were also excluded.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	What percentage of each group (cases and controls) participated in the study? <i>Cases: 24/265 Controls: 24/265</i>	Cases: 24 Controls: 24
1.5	Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences. <i>The 24 laparoscopic cases were matched with open cases at a ratio of 1:1, based on the types of colorectal and hepatic surgery.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	Cases are clearly defined and differentiated from controls. <i>Yes. Laparoscopic</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>

1.7	It is clearly established that controls are non-cases. Yes. Open	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
ASSESSMENT		
1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment. Restrospective study	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way. Yes. Primary outcomes are perioperative outcomes and postoperative complications,	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
CONFOUNDING		
1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. No. Selection bias on laparoscopic approach because they selected patients with a unilobar hepatic metastasis, without a need for simultaneous resection of the other side of the liver or intraoperative RFA.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
STATISTICAL ANALYSIS		
1.11	Confidence intervals are provided.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? Laparoscopic cases were matched with open cases at a ratio of 1:1, based on the types of colorectal and hepatic surgery. But there is a tren to of having bilobar disease in the open group. Most laparoscopic were unilobar (96%)	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.4	Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..	
	Despite a longer operation time and greater blood loss, postoperative recovery was clearly faster in the laparo- scopic group than in the open group; these patients resumed a soft diet earlier and were discharged 2 days sooner on average than those in the open group. Simultaneous laparoscopic colorectal and hepatic resection is safe and feasible with acceptable pathology parameters. The general benefits of laparoscopy were well maintained in this long and extensive procedure. Totally laparoscopic approach might provide short-term benefits associated with enhanced postoperative recovery and reduce the minor complications associated with the presence of a large surgical wound.	



Methodology Checklist 4: Case-control studies

Ming-gen Hu, Cai-guo Ou-yang Guo-dong Zhao, Da-bin Xu, and Rang Liu.

Outcomes of Open Versus Laparoscopic Procedure for Synchronous Radical Resection of Liver Metastatic Colorectal Cancer: A Comparative Study

Surg Laparosc Endosc Percutan Tech • Volume 22, Number 4, August 2012

Guideline topic: Colorectal Liver Metastases

Key question No:
What is the role of laparoscopy in the management of simultaneous colonic and liver resection for synchronous CRLM?

Reviewer:
S. Ocaña,
R. Ciria


SECTION 1: INTERNAL VALIDITY

1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question. <i>The aim of this study was to examine the feasibility, procedural safety, and oncological integrity of 1-stage totally laparoscopic procedure for the radical resection of liver metastatic CRC in a head-to-head comparison with the l-stage open procedure simultaneously.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
-----	--	--


SELECTION OF SUBJECTS

1.2	The cases and controls are taken from comparable populations. <i>The choice of either procedure was solely the decision of individual patients, and they were well informed of the known merits and drawbacks of either procedure.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	The same exclusion criteria are used for both cases and controls. <i>Yes. Liver metastasis located in the right hemiliver at a size of > 6 cm or requiring the resection of > 2 segments; if any other extrahepatic metastasis disallowed the radical resection; if he/she had a previous history of abdominal surgery or tuberculous peritonitis; or if he/she was complicated with serious cardiopulmonary insufficiency or any other contraindication for receiving radical liver metastasis resection.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	What percentage of each group (cases and controls) participated in the study? <i>Cases: 13/84 Controls: 13/84</i>	Cases: 13 Controls: 13
1.5	Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences. <i>The laparoscopic patients were matched in a 1:1 ratio.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	Cases are clearly defined and differentiated from controls. <i>Yes. Laparoscopic.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.7	It is clearly established that controls are non-cases. <i>Yes. Open.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>

ASSESSMENT		
1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment. Restrospective study	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way. Yes. Surgical outcomes, complications, overall survival rate.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
CONFOUNDING		
1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. There were no differences in baseline characteristics patients but there is a potential selection bias due to the choice of either procedure was solely the decision of individual patients. Both laparoscopy group and laparotomy group were less advanced in liver metastasis.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
STATISTICAL ANALYSIS		
1.11	Confidence intervals are provided.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? Matched 1:1. No differences in baseline characteristics patients Laparoscopy group and laparotomy group were less advanced in liver metastasis, thus enabling the subsequent radical therapy in patients who required no preceding neoadjuvant therapies. Small sample. Selection bias due to the choice of either procedure was solely the decision of individual patients. Most hepatectomies were partial resection n=9 (13) Bias due to the liver metastases were confined to the left hemiliver or to 1 or 2 segments in the right hemiliver to ensure procedural safety because of the technical difficulties in the resection of a larger lesion in the right hemiliver.	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.4	Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..	
	Patients having undergone laparoscopic resection had less severe postoperative pain, accelerated recovery such as earlier resumption of off-bed activities and oral intake, and shorter hospitalization duration. In carefully selected patients, the totally laparoscopic resection was technically feasible and safe.	


	<h2 style="text-align: center;">Methodology Checklist 4: Case-control studies</h2>	
<p>Jung Wook Huh • Yang Seok Koh • Hyeong Rok Kim • Chol Kyoon Cho • Young Jin Kim</p> <p>Comparison of laparoscopic and open colorectal resections for patients undergoing simultaneous R0 resection for liver metastases</p> <p style="text-align: right;">Surg Endosc (2011) 25:193–198</p>		
Guideline topic: Colorectal Liver Metastases	Key question No: What is the role of laparoscopy in the management of simultaneous colonic and liver resection for synchronous CRLM?	Reviewer: S. Ocaña, R. Ciria
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY		
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question. <i>This study compared the outcomes between laparoscopic and open colorectal resections for patients undergoing simultaneous surgery for liver metastases.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
SELECTION OF SUBJECTS		
1.2	The cases and controls are taken from comparable populations. <i>No clarity about how each group was selected.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	The same exclusion criteria are used for both cases and controls. <i>Exclusion criteria are not clearly specified.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	What percentage of each group (cases and controls) participated in the study?	Cases: 20 Controls: 20
1.5	Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences. <i>Groups were well matched in terms of age, gender, body mass index, American Society of Anesthesiologists score, primary tumor location, differentiation, depth of primary tumor invasion, primary nodal status, presence of lymphovascular or perineural invasion, largest hepatic lesion, number of liver metastases, bilobar metastases, and pre- operative serum CEA level.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	Cases are clearly defined and differentiated from controls. <i>Laparoscopic. No patient undergoing the laparoscopic procedure experienced conversion to the open technique.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.7	It is clearly established that controls are non-cases. <i>Open.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
ASSESSMENT		

1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment. <i>Retrospective study.</i>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input type="checkbox"/>
1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way. <i>Differences between the two groups were analyzed using the chi-square test, Fisher's exact test, or the Mann-Whitney U test, as appropriate. Survival rates were calculated using the Kaplan-Meier method, and survival curves were compared using the log-rank test. A p value of 0.05 or less was considered statistically significant.</i>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
CONFOUNDING			
1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. <i>No differences between groups in basal characteristics, although there is a potential selection bias in how they chose laparoscopic group.</i>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
STATISTICAL ANALYSIS			
1.11	Confidence intervals are provided.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY			
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? <i>Well match 1:1. But small sample size</i> <i>Potential selection bias. Exclusion criteria are not clearly specified.</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/>	Acceptable (+) <input type="checkbox"/>
		Unacceptable reject 0 <input type="checkbox"/>	- <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
2.4	Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..		
	<i>This study is the first to compare the possible benefits of laparoscopic colorectal resection combined with liver resection and those of the open technique.</i> <i>This study showed that the former resulted in decreased operative blood loss and earlier recovery of bowel function, with comparable oncologic outcomes in the two groups.</i> <i>Our comparative data confirmed the benefits of this minimal access approach to stage 4 disease, with no differences in terms of postoperative complications or survival.</i>		

	<h2 style="text-align: center;">Methodology Checklist 4: Case-control studies</h2>	
<p>CHEN Kai-yun, XIANG Guo-an, WANG Han-ning and XIAO Fang-lian</p> <p>Simultaneous laparoscopic excision for rectal carcinoma and synchronous hepatic metastasis</p> <p><i>Chin Med J 2011;124(19):2990-2992</i></p>		
<p>Guideline topic: Colorrectal Liver Metastases</p>	<p>Key question No: What is the role of laparoscopy in the management of simultaneous colonic and liver resection for synchronous CRLM?</p>	<p>Reviewer: S. Ocaña, R. Ciria</p>
<p>SECTION 1: INTERNAL VALIDITY</p>		
<p>1.1</p>	<p>The study addresses an appropriate and clearly focused question.</p> <p style="color: red;">The aim of this study was to evaluate the therapeutic efficacy of simultaneous laparoscopic excision for rectal carcinoma with synchronous hepatic metastasis.</p>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't say <input type="checkbox"/></p>
<p>SELECTION OF SUBJECTS</p>		
<p>1.2</p>	<p>The cases and controls are taken from comparable populations.</p> <p style="color: red;">No clarity about how each group was selected.</p>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't say <input type="checkbox"/></p>
<p>1.3</p>	<p>The same exclusion criteria are used for both cases and controls.</p> <p style="color: red;">Exclusion criteria included the rectal tumor fit for Mile's surgery (this will prolong the operation time) and the number of liver lesions more than 3.</p>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't say <input type="checkbox"/></p>
<p>1.4</p>	<p>What percentage of each group (cases and controls) participated in the study?</p> <p style="color: red;">Cases: 23/41 Controls: 18/41</p>	<p>Cases: 23 Controls: 18</p>
<p>1.5</p>	<p>Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences.</p> <p style="color: red;">Yes. There were no differences between groups.</p>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't say <input type="checkbox"/></p>
<p>1.6</p>	<p>Cases are clearly defined and differentiated from controls.</p> <p style="color: red;">Yes. Laparoscopic</p>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't say <input type="checkbox"/></p>
<p>1.7</p>	<p>It is clearly established that controls are non-cases.</p> <p style="color: red;">Yes. Open.</p>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't say <input type="checkbox"/></p>
<p>ASSESSMENT</p>		

1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment. Restrospective study	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way. Primary outcomes are postoperative complications and 1, 3 and 5-year survival rates.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
CONFOUNDING		
1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. Although there is no differences between groups there is a potential selection bias due to there was no clarity about how each group was selected.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
STATISTICAL ANALYSIS		
1.11	Confidence intervals are provided.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? No differences between groups. But small sample, not matched, no clarity about how each group was selected, most liver lesions were localized in segment 3. Exclusion criteria included number of lesions more than 3.	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.4	Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..	
	In this study, there were significant differences of intra-operative blood loss and blood transfusion between the two groups, together without motality, indicating that laparoscopic excision for rectal carcinoma and synchronous hepatic metastasis was safe. Simultaneous laparoscopic excision for rectal carcinoma and synchronous hepatic metastasis was safe and effective, which might be helpful to bring better therapeutic efficacy for patients.	

SERIES “COMBINADAS”

	<h3>Methodology Checklist 4: Case-control studies</h3>	
<p>Asmund Avdem Fretland, Vegar Johansen Dagenborg, Gudrun Maria Waaler Bjørnelv, Airazat M. Kazaryan, Ronny Kristiansen, Morten Wang Fagerland, John Hausken, Tor Inge Tønnessen, Andreas Abildgaard, Leonid Barkhatov, Sheraz Yaqub, Bard I. Røsok, Bjørn Atle Bjørnbeth, Marit Helen Andersen, Kjersti Flatmark, Eline Aas, and Bjørn Edwin</p> <p>Laparoscopic Versus Open Resection for Colorectal Liver Metastases</p> <p>The OSLO-COMET Randomized Controlled Trial</p> <p style="text-align: right;">Annals of Surgery , Volume 268, Number 6, December 2018</p>		
Guideline topic: Colorectal Liver Metastases	Key Question No: Are LLR indicated for the management of CRLM?	Reviewer: S. Ocaña, R. Ciria
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY		
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question. To perform the first randomized controlled trial to compare laparoscopic and open liver resection.*	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
SELECTION OF SUBJECTS		
1.2	The cases and controls are taken from comparable populations. Patients were eligible for the trial if diagnosed with CRC liver metastases that could be radically resected by a parenchyma-sparing liver resection, defined as a resection of less than 3 consecutive liver segments.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	The same exclusion criteria are used for both cases and controls. Multiple resections were allowed. Patients with recurrent metastases after previous liver resection (open or laparoscopic) were eligible, as were patients with resectable metastases in lungs or adrenal glands. Patients with other extrahepatic CRC metastases were excluded, as were patients scheduled for concomitant ablation, vascular or biliary reconstruction, or synchronous resection of a primary tumor.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	What percentage of each group (cases and controls) participated in the study? Cases: 133 Controls: 147	Cases: 133 Controls: 147
1.5	Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences. The groups were similar with 1 exception: More patients in the laparoscopic surgery group had undergone liver resection previously.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	Cases are clearly defined and differentiated from controls. Yes. All laparoscopic although two patients (2%) were switched to the conventional OH procedure.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.7	It is clearly established that controls are non-cases. Yes. Open	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
ASSESSMENT		

1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment. <i>In this investigator-initiated, open-label, single-center, superiority trial we randomly assigned patients to laparoscopic liver resection (experimental group) or open liver resection (control group).</i>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input type="checkbox"/>
1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way. <i>The primary outcome was postoperative complications within 30 days (Accordion grade 2 or higher). Secondary outcomes included cost-effectiveness, postoperative hospital stay, blood loss, operation time, and resection margins.</i>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
CONFOUNDING			
1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. <i>Yes. Groups were similar in most of baseline characteristics</i>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
STATISTICAL ANALYSIS			
1.11	Confidence intervals are provided.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY			
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? <i>In the present trial, the primary outcome was scored by a blinded assessor, limiting observer bias to the greatest extent possible.</i> <i>The single-center design is a limitation of their trial, and may affect the external validity.</i> <i>The patients and caregivers were not blinded, and this may have introduced treatment bias.</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/>	Acceptable (+) <input type="checkbox"/>
		Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>	
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
2.4	Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..		
	<i>Found a significantly lower 30-day complication rate in the laparoscopic-surgery group compared to the open-surgery group (p=0.021)</i> <i>The rate of free resection margins in this trial was not significantly different between the groups, and was comparable to data from open liver resection.</i> <i>Found blood loss in the lower range of this spectrum, with no difference between the groups.</i> <i>Laparoscopic liver resection was cost effective, with similar costs but higher QALYs than open liver resection.</i>		



Methodology Checklist 4: Case-control studies

David Martinez-Cecilia, Federica Cipriani, Shelat Vishal, Francesca Ratti, Hadrien Tranchart, Leonid Barkhatov, Roberto Montalti, Mark Halls, Roberto Troisi, Ibrahim Dagher, Luca Aldrighetti, Bjorn Edwin, Mohammad Abu Hilal.

Laparoscopic versus open liver resection for colorectal metastases in elderly and octogenarian patients: A multicentre propensity score based analysis of short and long term outcomes

Ann Surg, 2017 Jun;265(6):1192-1200.

Guideline topic: Colorectal Liver Metastases	Key Question No: Are LLR indicated for the management of CRLM?	Reviewer: S. Ocaña, R. Ciria
--	--	------------------------------------

SECTION 1: INTERNAL VALIDITY

1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question. <i>This study aims to compare the perioperative and oncological outcomes of laparoscopic and open liver resection for colorectal liver metastases in the elderly.*</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
-----	--	--

SELECTION OF SUBJECTS

1.2	The cases and controls are taken from comparable populations. <i>Patients were assessed for indication, feasibility, and the type of resection required, before a decision regarding the surgical approach. During the early part of the study period, LLRs were performed only in the anterior and peripheral liver segments.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	The same exclusion criteria are used for both cases and controls. <i>Exclusion criteria are not clearly specified.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	What percentage of each group (cases and controls) participated in the study?	Cases: 225 Controls: 225
1.5	Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences. <i>Yes. Propensity score matching to exclude patients</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	Cases are clearly defined and differentiated from controls. <i>Yes. Laparoscopic.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.7	It is clearly established that controls are non-cases. <i>Yes. Only open cases</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>


ASSESSMENT

1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment. <i>Study aims have been considered after the completion of the recruitment, so no knowledge of the exposure should influence the case ascertainment.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way. <i>Yes; primary outcomes are perioperative variables, complications, mortality, survival and disease-free survival</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>


CONFOUNDING

1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
------	--	--


	Yes. Propensity score is done.	Can't say <input type="checkbox"/>
STATISTICAL ANALYSIS		
1.11	Confidence intervals are provided.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? <i>Well done, including propensity score matching and control of baseline variables.</i> <i>Although selection bias because patients were assessed for indication, feasibility, and the type of resection required, before a decision regarding the surgical approach.</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.4	Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..	
	<p>The cohort was later divided into 3 subgroups based on age to assess if the comparative results between laparoscopic and open resection varied with age.</p> <p>After propensity score matching neither a shorter operative time nor a lower rate of transfusion were observed, thus suggesting a bias of selection in the laparoscopic group and confirming the need for a proper matching to ensure that the results were derived from unbiased data to produce a high level of evidence.</p> <p>Recurrence free survival and overall survival were comparable after LLR and OLR.</p>	

		<h2>Methodology checklist 4: case-control studies</h2>	
<p>Xavier Untereiner, Audrey Cagniet, Riccardo Memeo, Stylianos Tzedakis, Tullio Piardi, François Severac, Didier Mutter, Reza Kianmanesh, Jacques Marescaux, Daniele Sommacale, Patrick Pessaux</p> <p>Laparoscopic hepatectomy versus open hepatectomy for colorectal cancer liver metastases: comparative study with propensity score matching</p> <p style="text-align: right;"><i>HepatoBiliary Surg Nutr</i> 2016;5(4):290-299</p>			
Guideline topic: Colorectal Liver Metastases		Key question No: Are LLR indicated for the management of CRLM?	Reviewer: S. Ocaña, R. Ciria
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY			
1.1	<p>The study addresses an appropriate and clearly focused question.</p> <p><i>The objective of this study was to compare the results of laparoscopic hepatectomy with those of open hepatectomy for colorectal cancer liver metastases (CCLM) using a propensity score matching (PSM) in two university hospital settings.</i></p>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't say <input type="checkbox"/></p>	
SELECTION OF SUBJECTS			
1.2	<p>The cases and controls are taken from comparable populations.</p> <p><i>The LA was selected by each team depending on CCLM size and localization during an interdisciplinary meeting.</i></p>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't say <input type="checkbox"/></p>	
1.3	<p>The same exclusion criteria are used for both cases and controls.</p> <p><i>Exclusion criteria are not clearly detailed.</i></p>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't say <input type="checkbox"/></p>	
1.4	<p>What percentage of each group (cases and controls) participated in the study?</p> <p><i>Cases: 18/18</i></p> <p><i>Controls: 18/101</i></p>	<p>Cases: 18</p> <p>Controls: 18</p>	
1.5	<p>Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences.</p> <p><i>Yes PSM is done with no differences between groups.</i></p>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't say <input type="checkbox"/></p>	
1.6	<p>Cases are clearly defined and differentiated from controls.</p> <p><i>Yes. Laparoscopic including 1 robot-assisted laparoscopy using the da VinciTM robot.</i></p>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't say <input type="checkbox"/></p>	
1.7	<p>It is clearly established that controls are non-cases.</p> <p><i>Yes. Open.</i></p>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't say <input type="checkbox"/></p>	
ASSESSMENT			
1.8	<p>Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment.</p> <p><i>Retrospective study.</i></p>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/></p>	


1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way. Overall survival and recurrence-free survival were analyzed according to the Kaplan-Meier estimate. Survival curves were compared using the log rank test.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Can't say <input type="checkbox"/>
CONFOUNDING				
1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. Yes. All demographic and preoperative characteristics of patients who were operated on laparoscopically were compared using a univariate analysis in order to assess comparability of both groups. Although there is a potential selection bias due to LA was selected by each team depending on CCLM size and localization.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Can't say <input type="checkbox"/>
STATISTICAL ANALYSIS				
1.11	Confidence intervals are provided.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY				
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? <i>Well done. PSM with no differences between groups.</i> <i>Although small simple. Selection bias due to LA was selected by each team depending on CCLM size and localization.</i> <i>Exclusion criteria are not clearly detailed.</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/>	Acceptable (+) <input type="checkbox"/>	Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Can't say <input type="checkbox"/>
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
2.4	Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..			
	<p>After a PSM on essential factors which influence morbidity and mortality, there were no longer any differences between the two groups with a tendency towards a blood loss reduction and fewer medical complications</p> <p>A Cox test was performed and there was no difference in terms of survival or recurrence, according to the main prognostic criteria.</p> <p>In our study, benefits of the LA were not significantly demonstrated. However with PSM, intraoperative bleeding tended to decrease (30 vs. 200 mL, P=0.066), as did hospital stay with a median duration of 6 vs. 8 days (P=0.282), which came at the cost of a longer operative time (230 vs. 180 minutes, P=0.224)</p>			

		<h2>Methodology Checklist 4: Case-control studies</h2>	
Joel W. Lewin, Nicholas A. O'Rourke, Adrian K.H. Chiow, Richard Bryant, Ian Martin, Leslie K. Nathanson & David J. Cavallucci			
Long-term survival in laparoscopic vs open resection for colorectal liver metastases: inverse probability of treatment weighting using propensity scores			
HPB (Oxford). 2016 Feb;18(2):183–91.			
Guideline topic: Colorrectal Liver Metastases		Key Question No: Are LLR indicated for the management of CRLM?	Reviewer: S. Ocaña, R. Ciria
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY			
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question. <i>This study compares long-term outcomes between intention-to-treat laparoscopic and open approaches to colorectal liver metastases (CLM), using inverse probability of treatment weighting (IPTW) based on propensity scores to control for selection bias.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
SELECTION OF SUBJECTS			
1.2	The cases and controls are taken from comparable populations. <i>More complicated patients were reserved for the open group.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.3	The same exclusion criteria are used for both cases and controls. <i>Yes. Excluding seven patients with planned two-stage hepatectomy,</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.4	What percentage of each group (cases and controls) participated in the study? <i>Cases: 146, Controls: 138</i> <i>222 patients had a single operation and 27 had two or more liver resections.</i>	Cases: 146 Controls: 138	
1.5	Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences. <i>Yes. For pretreatment covariates where the balance estimates remained of concern (ASAM >0.2), double-robust (DR) Cox proportional hazards regression was performed. DR Cox combines regression and PS weights such that any bias due to small imbalances that persist after weighting can be accounted for via subsequent regression.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.6	Cases are clearly defined and differentiated from controls. <i>Almost but some cases were hybrid operations and hand assisted. These were included as laparoscopic procedures.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.7	It is clearly established that controls are non-cases. <i>Yes. Only open</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
ASSESSMENT			


1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment. <i>No. It's a retrospective study.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way. <i>Yes. Primary outcomes are overall survival and recurrence free survival.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
CONFOUNDING		
1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. <i>Almost but one covariate was not captured completely in the model "technical difficulty", the fact that the laparoscopic group had approximately half the positive margin rate (8% vs 18%) does raise the spectre of unexplained complexity reserved for the open group.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
STATISTICAL ANALYSIS		
1.11	Confidence intervals are provided. <i>Yes. HR with CI</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? <i>Inverse probability of treatment weighting using propensity scores. For pre-treatment covariates where the balance estimates remained of concern (ASAM >0.2), double-robust (DR) Cox proportional hazards regression was performed.</i> <i>Most liver resections in open group were hemihepatectomy n=95 (138) vs laparoscopic n=39 (146)</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.4	Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..	
	<i>This study represents the largest cohort of laparoscopic resections for CLM and the largest comparative study of its kind This is the first study to use IPTW where the results may be more broadly applicable and comparable to a RCT.</i> <i>The surgical approach did not influence the selection of neoadjuvant or adjuvant treatments applied.</i> <i>LLR for CLM is at least oncologically equivalent to open resection, with comparable long term survival</i>	

		<h2>Methodology Checklist 4: Case-control studies</h2>	
<p>Georgios Karagkounis, Muhammet Akyuz, Alfredo Daniel Guerron, Pinar Yazici, Federico N. Aucejo, Cristiano Quintini, Charles M. Miller, David P. Vogt, John J. Fung, and Eren Berber.</p> <p>Perioperative and oncologic outcomes of minimally invasive liver resection for colorectal metastases: A case-control study of 130 patients</p> <p style="text-align: right;">Surgery 2016;160:1097-103</p>			
Guideline topic: Colorectal Liver Metastases		Key Question No: Are LLR indicated for the management of CRLM?	Reviewer: S. Ocaña, R. Ciria
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY			
1.1	<p>The study addresses an appropriate and clearly focused question.</p> <p>Compare the perioperative and oncologic outcomes of open liver resection and minimally invasive liver resection in the management of colorectal liver metastases.</p>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
SELECTION OF SUBJECTS			
1.2	<p>The cases and controls are taken from comparable populations.</p> <p>Patient selection for MILR or OLR was based on surgeon preference and expertise.</p>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
1.3	<p>The same exclusion criteria are used for both cases and controls.</p> <p>Different exclusion criteria. Among patients who underwent OLR during the same period, those who would not have been eligible for MILR (contraindications to laparoscopy, largest tumor >7 cm, or major hepatic vessel involvement) were excluded.</p>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
1.4	<p>What percentage of each group (cases and controls) participated in the study?</p> <p>Cases: 65/130</p> <p>Controls: 65/130</p>	Cases: 65	Controls: 65
1.5	<p>Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences.</p> <p>Yes. Baseline characteristics, including demographics, tumor size, number, and lobar distribution, as well as preoperative and postoperative chemotherapy rates, were similar in both groups with one exception: Patients undergoing MILR were more likely to have a higher American Society of Anesthesiologists score (3-4 vs 1-2, p=.03).</p>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
1.6	<p>Cases are clearly defined and differentiated from controls.</p> <p>Yes. MILR included pure laparoscopic, hand-assisted, and robot-assisted approaches. Although conversion to open occurred in 5 (7.7%)</p>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
1.7	<p>It is clearly established that controls are non-cases.</p> <p>Yes. Only open</p>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
ASSESSMENT			


1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment. <i>Retrospective study.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way. <i>Summary statistics for the population were presented as totals and frequencies for categorical variables and as median values with inter-quartile ranges (IQRs) for continuous variables.</i> <i>Overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) for the study population was estimated from the time of the operation using the Kaplan-Meier method and differences were assessed with the log-rank test.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
CONFOUNDING		
1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. <i>Yes, although there is a bias on patients undergoing MILR were more likely to have a higher American Society of Anesthesiologists score (3-4 vs 1-2, p= .03).</i> <i>There is a certain degree of selection bias exists between the 2 groups. The selection of patients for MILR was not strictly random, while the specific skillset of each surgeon may have influenced their decisions.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
STATISTICAL ANALYSIS		
1.11	Confidence intervals are provided.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? <i>Matching 1:1, baseline characteristics were similar between groups.</i> <i>Seleccion bias because MILR or OLR was based on surgeon preference and expertise.</i> <i>Diferent exclusion criteria.</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Unacceptable - reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.4	Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..	
	<i>Complication rates, overall, major or minor, were not greater with minimally invasive approaches, and there were no mortalities in either group.</i> <i>The negative resection margin rate of MILR was similar to that of the open resection group.</i> <i>None of the perioperative or survival outcomes appeared to trend in a direction unfavorable for MILR, suggesting that the probability that any adverse effects of laparoscopy were missed due to study power is limited.</i> <i>This was a comparison of a selected group of patients considered candidates for minimally invasive surgery based on tumor size <7 cm and no major hepatic vessel involvement, which along with the relatively limited number of major hepatectomies included, may suggest that the results cannot be generalized to the entire CRLM population.</i>	

		<h2>Methodology Checklist 4: Case-control studies</h2>	
<p>F. Cipriani, M. Rawashdeh, L. Stanton, T. Armstrong, A. Takhar, N. W. Pearce, J. Primrose and M. Abu Hilal</p> <p>Propensity score-based analysis of outcomes of laparoscopic versus open liver resection for colorectal metastases</p> <p style="text-align: right;">Br J Surg, 2016 pp. 1-9</p>			
Guideline topic: Colorectal Liver Metastases		Key question No: Are LLR indicated for the management of CRLM?	Reviewer: S. Ocaña, R. Ciria
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY			
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question. <i>The aim of this study was to compare the surgical and oncological outcomes of patients with colorectal liver metastases undergoing LLR and OLR using propensity score matching to minimize bias.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
SELECTION OF SUBJECTS			
1.2	The cases and controls are taken from comparable populations. <i>The resulting cohort was divided into a laparoscopic group and an open group based on the approach to liver resection (prematching cohort).</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.3	The same exclusion criteria are used for both cases and controls. <i>Exclusion criteria were the presence of concomitant extrahepatic liver metastases, synchronous colorectal resection of primary tumours, intraoperative or postoperative ablation (radiofrequency or microwave) and two-stage hepatectomy.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.4	What percentage of each group (cases and controls) participated in the study? <i>Cases: 133/176</i> <i>Controls: 133/191</i>	Cases: 133 Controls: 133	
1.5	Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences. <i>PS matching was performed on the initial cohort in order to adjust any difference in average outcomes for treatment selection bias resulting in a non-significant difference between the two groups</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.6	Cases are clearly defined and differentiated from controls. <i>Purely laparoscopic procedure was attempted in all patients and no hybrid techniques were used.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.7	It is clearly established that controls are non-cases. <i>Yes. Open</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
ASSESSMENT			


1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment. <i>Restorspective study</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way. <i>Main endpoint was to assess the short- and long-term oncological efficiency of LLRs compared with the open approach. Long-term outcomes included overall survival (OS), recurrence-free survival (RFS) and disease-free survival (DFS), and their cumulative estimates at 1, 3 and 5years. Perioperative outcomes were also analysed for the assessment of feasibility and efficacy of the procedures.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
CONFOUNDING		
1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. <i>In the present study, all major reported confounders in the allocation of patients to laparoscopic or open surgery for CRLM were taken into account, along with a number of factors influencing long-term oncological outcomes.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
STATISTICAL ANALYSIS		
1.11	Confidence intervals are provided.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? <i>Well done. Propensity score matching, resulting in a non-significant difference between the two groups.</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.4	Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..	
	<i>The results obtained when analysing the matched groups suggest that oncological outcomes obtained with the laparoscopic approach are similar to those for open surgery.</i> <i>Propensity score matching showed that LLR for CRLM may provide R0 resection rates and long-term OS comparable to those for OLR, with lower blood loss and morbidity, and shorter postoperative hospital stay.</i>	

		<h2>Methodology Checklist 4: Case-control studies</h2>	
<p>Marc-Antoine Allard, Antonio Sa Cunha, Brice Gayet, Rene Adam, Diane Goere, Philippe Bachellier, Daniel Azoulay, Ahmet Ayav, Francis Navarro, and Patrick Pessaux.</p> <p>Early and Long-term Oncological Outcomes After Laparoscopic Resection for Colorectal Liver Metastases A Propensity Score-based Analysis</p> <p>Annals of Surgery, Volume 262, Number 5, November 2015</p>			
Guideline topic: Colorrectal Liver Metastases		Key Question No: Are LLR indicated for the management of CRLM?	Reviewer: S. Ocaña, R. Ciria
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY			
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question. <i>This study aimed to compare early and long-term outcomes of patients who underwent CLM resection by either OA or LA after matching with a propensity score-based method.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
SELECTION OF SUBJECTS			
1.2	The cases and controls are taken from comparable populations. <i>The 2 initial groups were not comparable.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.3	The same exclusion criteria are used for both cases and controls. <i>Exclusion criteria are not clearly detailed.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.4	What percentage of each group (cases and controls) participated in the study? <i>Cases: 153/173</i> <i>Controls: 153/2444</i>	Cases: 153 Controls: 153	
1.5	Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences. <i>The groups were similar after matching.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.6	Cases are clearly defined and differentiated from controls. <i>Yes.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.7	It is clearly established that controls are non-cases. <i>Yes. Open</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
ASSESSMENT			
1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment. <i>Retrospective study.</i>	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> <i>Does not apply</i> <input type="checkbox"/>


1.9	<p>Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way.</p> <p>Early outcome was assessed by using the 90-day mortality, length of hospital stay, and occurrence of severe complications defined by Grade III to V Clavien-Dindo classification.</p> <p>The 2 endpoints for survival evaluation were overall survival (OS) and disease-free survival (DFS)</p>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't say <input type="checkbox"/></p>
CONFOUNDING		
1.10	<p>The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.</p> <p>Propensity score is done.</p> <p>For early outcome analysis, PS was estimated by using factors with a potential impact on morbidity:</p>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't say <input type="checkbox"/></p>
STATISTICAL ANALYSIS		
1.11	Confidence intervals are provided.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	<p>How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?</p> <p><i>Well conducted propensity score study, although exclusion criteria are not clearly detailed.</i></p> <p><i>The LA group exhibited less advanced hepatic disease compared with that of the OA group, resulting in significantly improved survival.</i></p> <p><i>Feasibility issues may compromise the set-up of a randomized trial comparing the 2 approaches.</i></p> <p><i>The present analysis shows that the LA group exhibited limited liver disease compared with the entire population.</i></p>	<p>High quality (++) <input type="checkbox"/></p> <p>Acceptable (+) <input type="checkbox"/></p> <p>Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/></p>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't say <input type="checkbox"/></p>
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.4	<p>Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..</p> <p><i>After matching for operative risk factors, we observed that LA is associated with lower severe morbidity and a lower rate of in-hospital transfusions.</i></p> <p><i>The rate of hepatic recurrence was comparable in the 2 groups and no scar relapse was reported. This shows that oncological prognosis is not altered by laparoscopy</i></p>	

	<h2 style="text-align: center;">Methodology Checklist 4: Case-control studies</h2>	
<p style="text-align: center;">Tohme S, Goswami J, Han K, Chidi AP, Geller DA, Reddy S Minimally Invasive Resection of Colorectal Cancer Liver Metastases Leads to an Earlier Initiation of Chemotherapy Compared to Open Surgery. <i>J Gastrointest Surg. 2015 Dec;19(12):2199– 206.</i></p>		
Guideline topic: Colorectal Liver Metastases	Key Question No: Are LLR indicated for the management of CRLM?	Reviewer: S. Ocaña, R. Ciria
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY		
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question. <i>The aim of this study was to determine difference in timing to postoperative chemotherapy for minimally invasive resection vs. open resection of colorectal cancer liver metastases.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
SELECTION OF SUBJECTS		
1.2	The cases and controls are taken from comparable populations. <i>No. In Patients and methods: the type of surgical resection that the patient received was based on lesion location and assessment of overall clinical status.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	The same exclusion criteria are used for both cases and controls. <i>Of the 79 patients who underwent MIR, seven did not have adequate follow-up data and in six patients the surgery of record was not their first resection of liver metastases and thus were excluded from the study</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	What percentage of each group (cases and controls) participated in the study? <i>Cases: 66/79 Controls: 66/432</i>	Cases: 66 Controls: 66
1.5	Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences. <i>Yes. Each patient who underwent MIR was individually matched to one patient who underwent OR based on risk factors primarily associated with short-term postoperative complications</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	Cases are clearly defined and differentiated from controls. <i>No. Although 3 (4%) were converted to open.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.7	It is clearly established that controls are non-cases. <i>Yes. Open controls</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
ASSESSMENT		
1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment. <i>No. Restrospective study.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way. <i>Yes. Primary study endpoint: timing of postoperative chemotherapy and long-term outcomes</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
CONFOUNDING		
1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>


	After comparison there were differences between number of lesions p=0.02	Can't say <input type="checkbox"/>
STATISTICAL ANALYSIS		
1.11	Confidence intervals are provided. Yes	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? LOW QUALITY <i>Matched 1:1 at a single institution.</i> <i>Selection bias due to the type of surgical resection that the patient received was based on lesion location and assessment of overall clinical status.</i> <i>Number of tumors was higher in the open group p=0.02</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.4	Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..	
	<p>Multivariable analysis demonstrated that postoperative complications modified the effect of surgical technique on timing of postoperative chemotherapy.</p> <p>Postoperative complications did not significantly affect timing of postoperative chemotherapy for patients who underwent minimally invasive resection.</p> <p>The key finding of this study is that a minimally invasive approach to resection of CRCLM is an effect modifier for the influence of postoperative complications on timing of postoperative chemotherapy.</p>	

	<h2 style="text-align: center;">Methodology Checklist 4: Case-control studies</h2>	
<p style="text-align: center;">Toru Beppu · Go Wakabayashi · Kiyoshi Hasegawa · Naoto Gotohda · Toru Mizuguchi · Yutaka Takahashi · Fumitoshi Hirokawa · Nobuhiko Taniai · Manabu Watanabe · Masato Katou · Hiroaki Nagano · Goro Honda · Hideo Baba · Norihiro Kokudo · Masaru Konishi · Koichi Hirata · Masakazu Yamamoto · Kazuhisa Uchiyama · Eiji Uchida · Shinya Kusachi · Keiichi Kubota · Masaki Mori · Keiichi Takahashi · Ken Kikuchi · Hiroaki Miyata · Takeshi Takahara · Masafumi Nakamura · Hironori Kaneko · Hiroki Yamaue · Masaru Miyazaki · Tadahiyo Takada</p> <p>Long-term and perioperative outcomes of laparoscopic versus open liver resection for colorectal liver metastases with propensity score matching: a multi-institutional Japanese study.</p> <p style="text-align: right;">J Hepatobiliary Pancreat Sci (2015) 22:711–720</p>		
Guideline topic: Colorectal Liver Metastases	Key Question No: Are LLR indicated for the management of CRLM?	Reviewer: S. Ocaña, R. Ciria
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY		
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question. <i>The aim of the present study was to clarify the surgical outcome and long-term prognosis of laparoscopic liver resection (LLR) compared with conventional open liver resection (OLR) in patients with colorectal liver metastases (CRLM).</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
SELECTION OF SUBJECTS		
1.2	The cases and controls are taken from comparable populations. <i>LLR operative procedures were selected by surgeons depending on their familiarity with and understanding of the instruments and individual procedures</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	The same exclusion criteria are used for both cases and controls. <i>Practically all patients with CRLM treated with initial hepatic resection were enrolled. Patients had a histologically proven diagnosis of colorectal cancer with synchronous or metachronous liver metastases.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	What percentage of each group (cases and controls) participated in the study? <i>Cases: 171/513 (PSM)</i> <i>Controls: 342/513</i>	Cases: 171 Controls: 342
1.5	Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences. <i>Yes. Propensity score matching</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	Cases are clearly defined and differentiated from controls. <i>Yes. Pure, HALS, or Hybrid approach as defined by the 2008 Consensus Conference.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.7	It is clearly established that controls are non-cases. <i>Yes. Only open</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
ASSESSMENT		

1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment. <i>Retrospective study.</i>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input type="checkbox"/>
1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way. <i>Intraoperative and postoperative parameters, RFS, OS, and disease-specific survival.</i>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
CONFOUNDING			
1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. <i>Yes, although there is a bias on timing of liver metastases in PSM (p=0.015)</i>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
STATISTICAL ANALYSIS			
1.11	Confidence intervals are provided.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY			
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? <i>Well, done, including propensity score matching and control of baseline variables, but there is a bias on timing of liver metastases.</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/>	Acceptable (+) <input type="checkbox"/>
		Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>	
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
2.4	Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..		
	<p><i>We clearly demonstrated lower intraoperative blood loss (163g vs 415 g, P < 0.001) and a smaller ratio of massive bleeding larger than 1,000 mL (6.4% vs 17.6%, P < 0.001) in LLR.</i></p> <p><i>Among other perioperative findings, they observed a shorter hospital stay and equivalent operation time, complication rate, transfusion rate, and R0 operation rate in LLR compared with OLR.</i></p> <p><i>Morbidity rates and levels of complication were similar including no port site recurrences or seeding of malignant cells.</i></p>		

		<h2>Methodology Checklist 4: Case-control studies</h2>	
<p>Yasushi Hasegawa, Hiroyuki Nitta, Akira Sasaki, Takeshi Takahara, Hidenori Itabashi, Hirokatsu Katagiri, Koki Otsuka, Satoshi Nishizuka, and Go Wakabayashi.</p> <p>Long-term outcomes of laparoscopic versus open liver resection for liver metastases from colorectal cancer: A comparative analysis of 168 consecutive cases at a single center</p> <p style="text-align: right;">Surgery, 157 (2015) 1065-1072</p>			
Guideline topic: Colorrectal Liver Metastases		Key Question No: Are LLR indicated for the management of CRLM?	Reviewer: S. Ocaña, R. Ciria
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY			
1.1	<p>The study addresses an appropriate and clearly focused question.</p> <p>Compare the long-term outcomes of consecutive patients undergoing LH or open hepatectomy (OH) for the treatment of CRLM at a single institution.</p>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't say <input type="checkbox"/></p>	
SELECTION OF SUBJECTS			
1.2	<p>The cases and controls are taken from comparable populations.</p> <p>They choosed patients more suitable for laparoscopic approach.</p>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't say <input type="checkbox"/></p>	
1.3	<p>The same exclusion criteria are used for both cases and controls.</p> <p>Exclusion criteria for laparoscopic liver resection were a tumor size >10 cm, number of lesions to be resected >4, lesions spreading to other organs, and the need for bile ducts and/or vessels resection with reconstruction.</p>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't say <input type="checkbox"/></p>	
1.4	<p>What percentage of each group (cases and controls) participated in the study?</p> <p>Cases: 100/168</p> <p>Controls: 68/168</p>	<p>Cases: 100</p> <p>Controls: 68</p>	
1.5	<p>Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences.</p> <p>They matched 168 consecutive cases using the JSHBPS nomogram and has been used for patient survival prediction. It is suited to compare 2 groups with different backgrounds</p>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't say <input type="checkbox"/></p>	
1.6	<p>Cases are clearly defined and differentiated from controls.</p> <p>Yes, laparoscopic liver resection was defined as pure laparoscopy, hand-assisted laparoscopy, or the hybrid technique. Although 1 patient was converted to open laparotomy.</p>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't say <input type="checkbox"/></p>	
1.7	<p>It is clearly established that controls are non-cases.</p> <p>Yes. Open</p>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't say <input type="checkbox"/></p>	
ASSESSMENT			

1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment. <i>Retrospective study</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way. <i>Patient and tumor characteristics, operative methods and results, overall survival, recurrence-free survival, and recurrence patterns were analyzed and compared between LH and OH patients</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
CONFOUNDING		
1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. <i>Bias on number of liver metastases (p=0.03) and largest tumor diameter (p=0.0002) Majority of LH were minor hepatectomy. (80,4%)</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
STATISTICAL ANALYSIS		
1.11	Confidence intervals are provided.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? <i>Well done. To compare the long-term survival of 2 patient groups with different tumor backgrounds, the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery (JSHBPS) nomogram was used for OS and RFS. Although there were:</i> <i>Bias on number of liver metastases and largest tumor diameter..</i> <i>Selection bias due to they choosed patients more suitable for laparoscopic approach</i> <i>Different exclusion criteria for open and laparoscopic.</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.4	Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..	
	<i>Our findings confirmed that laparoscopic liver resection was technically adequate for treating malignant tumors.</i> <i>Long-term survival was comparable between CRLM patients undergoing laparoscopic liver resection and those undergoing open liver resection.</i>	

		<h2>Methodology Checklist 4: Case-control studies</h2>	
<p>Nachmany,a, N. Pencovich a, N. Zohar, A. Ben-Yehuda, • C. Binyamin, Y. Goykhman, N. Lubezky, R. Nakache, J.M. Klausner</p> <p>Laparoscopic versus open liver resection for metastatic colorectal cáncer</p> <p style="text-align: right;">European Journal of Surgical Oncology, 41 (2015) 1615-1620</p>			
Guideline topic: Colorrectal Liver Metastases		Key Question No: Are LLR indicated for the management of CRLM?	Reviewer:S. Ocaña, R. Ciria
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY			
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question. <i>They evaluated the safety and efficacy of LLR compared to the open approach for CRLM in a recently established minimally invasive, hepatobiliary surgery service</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
SELECTION OF SUBJECTS			
1.2	The cases and controls are taken from comparable populations. <i>Patients were designated for LLR or OLR according to surgeon's preference. The majority of LLR consisted of minor resections.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.3	The same exclusion criteria are used for both cases and controls. <i>Patients were excluded if the hepatic lesion was of non-colorectal origin.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.4	What percentage of each group (cases and controls) participated in the study? <i>Cases: 42/174</i> <i>Controls: 132/174</i>	Cases: 42 Controls: 132	
1.5	Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences. <i>Although there were differences in number of metastases p=0.01</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.6	Cases are clearly defined and differentiated from controls. <i>No. Although 5 patients were converted from lap to open resection.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.7	It is clearly established that controls are non-cases. <i>Yes, Open cases.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
ASSESSMENT			
1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment. <i>Restrospective study.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input type="checkbox"/>

1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way. <i>The perioperative course as well as the long term outcomes are presented.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
CONFOUNDING		
1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. <i>No, there is a potential bias not considered in the limitations of the study that is number of metastases.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
STATISTICAL ANALYSIS		
1.11	Confidence intervals are provided. <i>Yes</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? <i>Patients not comparable</i> <i>Bias of number of metastases.</i> <i>Majority of LLR consisted in minor resections</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome? <i>Yes, although not perfect due to majority of LLR consisted in minor resections</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.4	Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..	
	<i>The benefits of LLR are largely related to the extents of the procedure and the accessibility of the lesion. LLR was associated with decreased major postoperative complications and shorter length of stay. Patients that underwent laparoscopic non-anatomical resections or left lateral sectionectomies, benefited the most, with significantly decreased blood lose, decreased major and minor postoperative complications, and a significant, 2-day shorter LOS.</i>	



Methodology Checklist 4: Case-control studies

Serena Langella • Nadia Russolillo • Marco D'Eletto • Fabio Forchino • Roberto Lo Tesoriere • Alessandro Ferrero
Oncological safety of ultrasound-guided laparoscopic liver resection for colorectal metastases: a case-control study

Updates Surg (2015) 67:147–155

Guideline topic: Colorectal Liver Metastases

Key Question No: Are LLR indicated for the management of CRLM?

Reviewer:
S. Ocaña,
R. Ciria

SECTION 1: INTERNAL VALIDITY


1.1	<p>The study addresses an appropriate and clearly focused question.</p> <p>The aim of this study is to assess oncologic results after ultrasound-guided laparoscopic liver resection (LLR) or open liver resection (OLR) for colorectal metas- tases.</p>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't say <input type="checkbox"/></p>
-----	---	---

SELECTION OF SUBJECTS


1.2	<p>The cases and controls are taken from comparable populations.</p> <p>Laparoscopic approach was considered in patients with metastases located in the anterolateral segments And there were other technical contraindications</p>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't say <input type="checkbox"/></p>
1.3	<p>The same exclusion criteria are used for both cases and controls.</p> <p>No clearly specified</p>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't say <input type="checkbox"/></p>
1.4	<p>What percentage of each group (cases and controls) participated in the study?</p> <p>Cases: 37/844</p> <p>Controls: 37/844</p>	<p>Cases: 37</p> <p>Controls: 37</p>
1.5	<p>Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences.</p> <p>All patients undergoing LLR were matched at a ratio of 1:1 with 37 OLR.</p> <p>Matching was intended to limit confounding factors such as different biological behavior of the disease or the extent of resection to focus on a comparable subset of patients.</p>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't say <input type="checkbox"/></p>
1.6	<p>Cases are clearly defined and differentiated from controls.</p> <p>Yes. Laparoscopic approach.</p>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't say <input type="checkbox"/></p>
1.7	<p>It is clearly established that controls are non-cases.</p> <p>Yes. All open</p>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't say <input type="checkbox"/></p>

ASSESSMENT

1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment. Retrospective study.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input type="checkbox"/>
1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way. Preoperative characteristics, intraoperative data, pathological results, and short- and long-term outcomes were compared between the two groups.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
CONFOUNDING			
1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. There is a potential bias due to bilobar distribution although not significant it is more than double 3 vs 7 There is a bias in percentage of simultaneous colorectal resection	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
STATISTICAL ANALYSIS			
1.11	Confidence intervals are provided.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY			
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? Acceptable although there are some bias: Table 3 has mistakes; incorrect % in simultaneous colorectal resection 3(30) and 9 (90) Bilobar distribution although not significant it is more than double 3 vs 7 Drain in 100% of open wick is related with sepsis and hepatic collection. Table 5: Timing synchronous is 20 although in table 3 is 3+9, although in table 1 is 10 + 10. Incongruity.	High quality (++) <input type="checkbox"/>	
		Acceptable (+) <input type="checkbox"/>	
		Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>	
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
2.4	Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..		
	These data may be related to the extensive use of intraoperative ultrasonography that has been shown to improve the adequacy of disease-free resection margin during LLR. Multiple metastases and postoperative complications were independent predictors of worse overall survival.		

		<h2>Methodology Checklist 4: Case-control studies</h2>	
<p>Nicola de'Angelis, Rony Eshkenazy, Francesco Brunetti, Roberto ValenteMara Costa, Mara Disabato, Chady Salloum, Philippe CompagnonAlexis Laurent, and Daniel Azoulay.</p> <p>Laparoscopic Versus Open Resection • for Colorectal Liver Metastases: • A Single-Center Study with Propensity Score Analysis</p> <p>Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques 2015.25:12-20</p>			
Guideline topic: Colorrectal Liver Metastases		Key Question No: Are LLR indicated for the management of CRLM?	Reviewer: S. Ocaña, R. Ciria
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY			
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question. The aim of the study was to compare the long-term oncologic results of laparoscopic liver resection (LLR) versus open liver resection (OLR) for colorectal liver metastasis	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
SELECTION OF SUBJECTS			
1.2	The cases and controls are taken from comparable populations. Primarily resectable liver disease in a single procedure and absence of metastatic extrahepatic disease.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.3	The same exclusion criteria are used for both cases and controls. Re-hepatectomies for recurrent liver metastases, combined colectomy or proctectomy, two-stage hepatectomy, and patients needing preoperative portal vein embolization were excluded.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.4	What percentage of each group (cases and controls) participated in the study? Cases: 52/483 Controls: 52/483	Cases: 52 Controls: 52	
1.5	Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences. Yes. Propensity score matching.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.6	Cases are clearly defined and differentiated from controls. Yes. Although there were 3 conversions to laparotomy	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.7	It is clearly established that controls are non-cases. Yes. Open	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
ASSESSMENT			

1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment. <i>Restrospective study</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> <i>Does not apply</i> <input type="checkbox"/>
1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way. <i>Long-term outcomes included overall and disease-free 1-, 3-, and 5-year survival rates. Overall survival and recurrence-free survival.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
CONFOUNDING		
1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. <i>The propensity score on which the groups were matched was calculated including the factors that are accounted as bias in the selection of the surgical approach as well as parameters known to potentially influence the clinical outcomes and prognosis.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
STATISTICAL ANALYSIS		
1.11	Confidence intervals are provided.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? <i>Well done, propensity score matching was performed to minimize selection bias in the control group.</i> <i>Although before PSM there were considerable imbalances between LLR and OLR in relation to de size of the largest CRLM nodule, the number of CRLM, and the proportion of synchronous or methacronous.</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.4	Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..	
	<i>Demonstration that LLR and OLR have similar long-term overall and disease-free survival rates.</i> <i>The two surgical approaches are associated with similar postoperative morbidity and mortality.</i> <i>Although the two surgical approaches have similar short-term results, laparoscopy is associated with a faster recovery.</i>	

		<h2>Methodology Checklist 4: Case-control studies</h2>	
<p>Shuichi Iwahashi • Mitsuo Shimada • Tohru Utsunomiya • Satoru Imura • Yuji Morine • Tetsuya Ikemoto • Yusuke Arakawa • Hiroki Mori • Mami Kanamoto • Shinichiro Yamada</p> <p>Laparoscopic hepatic resection for metastatic liver tumor of colorectal cancer: comparative analysis of short- and long-term results</p> <p style="text-align: right;">Surg Endosc (2014) 28:80–84</p>			
Guideline topic: Colorectal Liver Metastases		Key question No: Are LLR indicated for the management of CRLM?	Reviewer: S. Ocaña, R. Ciria
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY			
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question. <i>This study evaluated the short and long-term outcomes of Lap-Hx compared with open hepatectomy (Open-Hx) for patients with colorectal liver metastasis (CLM).</i>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
SELECTION OF SUBJECTS			
1.2	The cases and controls are taken from comparable populations. <i>No. The indication for Lap-Hx of CLM was a tumor size smaller than 5 cm. Patients undergoing a re-resection and those who have tumors invading major vessels or huge tumors are excluded from Lap-Hx.</i>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	The same exclusion criteria are used for both cases and controls. <i>Exclusion criteria are not clearly specified.</i>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	What percentage of each group (cases and controls) participated in the study?	Cases: 21	Controls: 21
1.5	Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences. <i>21 lap patients were compared with 21 matched by tumor size who underwent open resection during the same period.</i>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	Cases are clearly defined and differentiated from controls. <i>Yes. Laparoscopic</i>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.7	It is clearly established that controls are non-cases. <i>Yes. Open</i>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
ASSESSMENT			

1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment. Restrospective study	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way. Yes. Primary outcomes are perioperative parameters, complications, long-term outcomes and portoperative survival rates.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
CONFOUNDING		
1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. No. Potential bias in selection of laparoscopic approach. Tumor size smaller than 5 cm.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
STATISTICAL ANALYSIS		
1.11	Confidence intervals are provided.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? Lap-Hx compared with Open-Hx for patients with CLM by matched-pair analysis. Insufficient number of patients. Bias on the selection of laparoscopic approach.	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.4	Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..	
	Blood loss with Lap-Hx was significantly less than with Open-Hx, and the hospital stay with Lap-Hx tended to be shorter than with Open-Hx. Regarding long-term outcomes, there were no significant differences in overall or disease-free survival between the Lap-Hx and Open-Hx groups.	



Methodology Checklist 4: Case-control studies

Jianguo Qiu, MD, Shuting Chen, Praseon Pankaj and Hong Wu

Laparoscopic Hepatectomy is Associated With Considerably Less Morbidity and a Long-term Survival Similar to That of the Open Procedure in Patients With Hepatic Colorectal Metastases

Surg Laparosc Endosc Percutan Tech , Volume 24, Number 6, December 2014

Guideline topic: Colorectal Liver Metastases

Key Question No: Are LLR indicated for the management of CRLM?

Reviewer:

S. Ocaña,

R. Ciria

SECTION 1: INTERNAL VALIDITY

1.1	<p>The study addresses an appropriate and clearly focused question.</p> <p>The purpose of this study was to review the results of LH retrospectively and to compare them with those obtained using the conventional OH procedure for HCRM patients.</p>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't say <input type="checkbox"/></p>
-----	---	---

SELECTION OF SUBJECTS

1.2	<p>The cases and controls are taken from comparable populations.</p> <p>The decision to resect the tumor laparoscopically by the conventional OH or conversion to open surgery was left to the surgeon, taking into account the surgeon's experience in laparoscopic surgery, the number of lesions, and the tumor location.</p>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't say <input type="checkbox"/></p>
-----	--	---

1.3	<p>The same exclusion criteria are used for both cases and controls.</p> <p>All patients were required to meet the following eligible criteria for tumor resectability: lesions that were not associated with major vascular structures; tumor number ≤ 5 and the largest tumor ≤ 5cm in diameter; tumors located in the left or the peripheral right segments of the liver (Couinaud segments II to VI); absence of other distant/ organs metastases, which was diagnosed radiologically before surgery; indocyanine green retention at 15 minutes (ICG- R15) $< 15\%$.</p>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't say <input type="checkbox"/></p>
-----	--	---

1.4	<p>What percentage of each group (cases and controls) participated in the study?</p> <p>Cases: 24/156</p> <p>Controls: 25/156</p>	<p>Cases: 24</p> <p>Controls: 25</p>
-----	---	--------------------------------------

1.5	<p>Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences.</p> <p>The 2 groups were well-matched for age, sex, the American Society of Anesthesiology class, the prehepatectomy CEA level, the tumor size, the type of liver resection, and the primary tumor location.</p>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't say <input type="checkbox"/></p>
-----	--	---

1.6	Cases are clearly defined and differentiated from controls. <i>Yes. All laparoscopic although two patients (8.3%) were switched to the conventional OH procedure because of intraoperative venous bleeding.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.7	It is clearly established that controls are non-cases. <i>Yes. Open</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
ASSESSMENT		
1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment. <i>Restrospective study</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> <i>Does not apply</i> <input type="checkbox"/>
1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way. <i>They have examined the surgical short-term and 3-year long-term outcomes of LH and compared them with those obtained using the conventional OH procedure.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
CONFOUNDING		
1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. <i>There is a potencial bias on the decision to resect the tumor laparoscopically, it depends on the surgeon choice. Most of the hepatectomies were segments II-III</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
STATISTICAL ANALYSIS		
1.11	Confidence intervals are provided.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? <i>Patientes were well-matched although bias on the decision to resect the tumor laparoscopically by the conventional OH or conversion to open surgery was left to the surgeon. Most of the hepatectomies were segments II-III</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.4	Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..	
	<i>The LH group had a significantly shorter hospital stay and less postoperative complication rates when compared with all cases in the OH group. They strongly recommend the use of intraoperative ultrasound not only to make a correct staging of the disease but also to decrease the potential high risk of insufficient tumor clearance during laparoscopic procedure. There was no significant difference between the 2 procedures regarding 1-, 3-, and 5-year OS rates. Short-term outcomes after laparoscopic liver resection of patients with colorectal hepatic metastases were comparable to those after the conventional open procedure, and extensive experience in hepatic and laparoscopic surgery was the essential prerequisite to optimize outcomes.</i>	



Methodology Checklist 4: Case-control studies

R. Montalti G. Berardi, S. Laurent, S. Sebastiani L. Ferdinande, L.J. Libbrecht, P. Smeets, A. Brescia, X. Rogiers B. de Hemptinne K. Geboes R.I. Troisi

Laparoscopic liver resection compared to open approach in patients with colorectal liver metastases improves further resectability: Oncological outcomes of a case-control matched-pairs analysis

EJSO 40 (2014) 536-544

Guideline topic: Colorectal Liver Metastases

Key Question No: Are LLR indicated for the management of CRLM?

Reviewer:
S. Ocaña,
R. Ciria


SECTION 1: INTERNAL VALIDITY

1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question. The aim of this study is to analyze single center long- term surgical and oncological outcomes after liver resection for CRLM.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
-----	---	--


SELECTION OF SUBJECTS

1.2	The cases and controls are taken from comparable populations. Resections of lesions more than 20 cm and/or that required biliary or vascular reconstructions were considered contraindications to laparoscopic approach	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	The same exclusion criteria are used for both cases and controls. Only patients undergoing a first hepatectomy were included in the study and patients with extrahepatic disease were excluded.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	What percentage of each group (cases and controls) participated in the study? Cases: 57/293 Controls: 57/293	Cases: 57 Controls: 57
1.5	Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences. 1:1 case control matched-pairs analysis, focusing on preoperative oncological characteristics, surgical margins, patterns of recurrences, and repeated surgical treatment in case of tumor relapse.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	Cases are clearly defined and differentiated from controls. Yes. All laparoscopic although conversion to laparotomy was necessary in 9/57 (15.8%) cases	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>

1.7	It is clearly established that controls are non-cases. <i>Yes. Open</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
ASSESSMENT		
1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment. <i>Restrospective study</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> <i>Does not apply</i> <input type="checkbox"/>
1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way. <i>Yes. Primary outcomes are perioperative variables, complications, long term outcomes, and recurrence treatment.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
CONFOUNDING		
1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. <i>Yes. 1:1 Case control matched-pairs analysis focusing on preoperative oncological characteristics, surgical margins, patterns of recurrences, and repeated surgical treatment in case of tumor relapse.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
STATISTICAL ANALYSIS		
1.11	Confidence intervals are provided.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? <i>Well done. 1:1 Case control matched-pairs analysis.</i> <i>There is a potential bias in the selection of laparoscopic approach: Resections of lesions more than 20 cm and/or that required biliary or vascular reconstructions were considered contraindications</i> <i>Most hepatectomies were minor (77%)</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.4	Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..	
	<i>Laparoscopic liver resections have comparable long-term OS and DFS to the open approach and are associated with a shorter hospital stay and diminished blood loss. This approach allows higher re-operability during follow-up.</i> <i>Conversion rate was slightly higher than these other studies but the overall reduced morbidity rate confirms that the laparoscopic technique should be preferred when possible.</i>	

		<h2>Methodology Checklist 4: Case-control studies</h2>	
<p>Yoshihisa Kubota, Yuichiro Otsuka, Masaru Tsuchiya, Toshio Katagiri, Jun Ishii, Tetsuya Maeda, Akira Tamura and Hironori Kaneko</p> <p>Efficacy of laparoscopic liver resection in colorectal liver metastases and the influence of preoperative chemotherapy</p> <p>World Journal of Surgical Oncology 2014, 12:351</p>			
Guideline topic: Colorectal Liver Metastases		Key question No: Are LLR indicated for the management of CRLM?	Reviewer: S. Ocaña, R. Ciria
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY			
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question. <i>This study comparatively analyzed the invasiveness and short-term prognosis of LLR and open liver resection (OR) performed for CLM after 2006 and also investigated the safety of LLR following chemotherapy.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
SELECTION OF SUBJECTS			
1.2	The cases and controls are taken from comparable populations. <i>LLR was contraindicated in three of the patients on the basis of tumor location.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.3	The same exclusion criteria are used for both cases and controls. <i>Exclusion criteria are not clearly specified.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.4	What percentage of each group (cases and controls) participated in the study? <i>Cases; 43/105</i> <i>Controls: 62/105</i>	Cases: 43 Controls: 62	
1.5	Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences. <i>But LLR group had a significantly higher number of solitary tumors and number of partial hepatectomy and lateral hepatectomy. No matched is done.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.6	Cases are clearly defined and differentiated from controls. <i>There were 26 cases (60.5%) of pure laparoscopic liver resection, nine cases (20.9%) of hand-assisted laparoscopic surgery, and eight cases (18.6%) of laparoscopy-assisted liver resection.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	

1.7	It is clearly established that controls are non-cases. <i>Yes. Open.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
ASSESSMENT		
1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment. <i>Restrospective study</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> <i>Does not apply</i> <input type="checkbox"/>
1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way. <i>Invasiveness and short-term prognosis of LLR and OR, and evaluated the safety of LLR and the effect of chemotherapy on LLR. In addition, the rates of overall survival (OS) and disease- free survival (DFS) were compared.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
CONFOUNDING		
1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. <i>There are selection bias in number of solitary tumors (p=0.008) and number of partial hepatectomy and lateral hepatectomy (p<0.001)</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
STATISTICAL ANALYSIS		
1.11	Confidence intervals are provided.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? <i>Acceptable but there is selection bias in LLR group, that had a significantly higher number of solitary tumors and number of partial hepatectomy and lateral hepatectomy. No Matching.</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> <i>Acceptable (+)</i> <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.4	Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..	
	<i>The LLR group had no serious complications, and the length of hospital stay was shorter, indicating the minimal invasiveness. No adverse effects of chemotherapy on hepatic functional reserve were observed prior to surgery. LLR is comparable with OR with regard to short-term prognosis. LLR is thus a well-accepted surgical option for CLM, and chemotherapy drugs can be used without adverse effects with the proper knowledge of drug properties.</i>	

	<h2 style="text-align: center;">Methodology Checklist 4: Case-control studies</h2>	
<p style="text-align: center;">Alfredo D. Gueron • Shamil Aliyev • Orhan Agcaoglu • Erol Aksoy • Halit Eren Taskin • Federico Aucejo • Charles Miller • John Fung • Eren Berber</p> <p>Laparoscopic versus open resection of colorectal liver metastasis</p> <p style="text-align: right;">Surg Endosc (2013) 27:1138–1143</p>		
Guideline topic: Colorectal Liver Metastases	Key question No: Are LLR indicated for the management of CRLM?	Reviewer: S. Ocaña, R. Ciria
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY		
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question. <i>This study aimed to compare the perioperative and short-term oncologic outcomes between LLR and open resection of colorectal liver metastasis.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
SELECTION OF SUBJECTS		
1.2	The cases and controls are taken from comparable populations. <i>The patients were selected for LLR versus the open resection approach based on surgeon preference because the study included multiple liver surgeons with or without expertise in minimally invasive liver surgery.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	The same exclusion criteria are used for both cases and controls. <i>No clarity about how each group was selected.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	What percentage of each group (cases and controls) participated in the study?	Cases: 40 Controls: 40
1.5	Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences. <i>The groups were compared in terms of demographics, tumor size, type of resection, perioperative parameters, and survival Matched by tumor size who underwent open resection during the same period.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	Cases are clearly defined and differentiated from controls. <i>No. There were laparoscopic, hand-access port (n = 16) was used as necessary, especially at the beginning of the study. The robot also was used in the recent cases but they don't say the number. And conversion to open surgery was 5 % (n = 2)</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>

1.7	It is clearly established that controls are non-cases. Yes. Open.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
ASSESSMENT		
1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment. Restrospective study.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way. Yes. Primary outcomes are tumor size, type of resection, perioperative parameters, and survival.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
CONFOUNDING		
1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. No. Potencial selection bias due to he patients were selected for LLR based on surgeon preference. In the demographic data the proportion of patients with more advanced ASA scores was higher in the LLR group. (p<0.042)	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
STATISTICAL ANALYSIS		
1.11	Confidence intervals are provided.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? Acceptable. Matched by tumor size. Although Potencial selection bias due to he patients were selected for LLR based on surgeon preference.	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Unacceptable reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.4	Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..	
	LLR is superior to open resection for CLM in terms of blood loss and hospital stay. Disease-free and overall survival were similar between LLR and open resection.	



Methodology Checklist 4: Case-control studies

C. Anne Doughtie, Michael E. Egger, Robert M. Cannon, Robert C. G. Martin, Kelly M. mCmasters, Charles R. Scoggins

Laparoscopic Hepatectomy Is a Safe and Effective Approach for Resecting Large Colorectal Liver Metastases

THE AMERICAN SURGEON June 2013 Vol. 79

Guideline topic: Colorectal Liver Metastases

Key question No:
What is the role of laparoscopy in the management of simultaneous colonic and liver resection for synchronous CRLM?

Reviewer:
S. Ocaña,
R. Ciria

SECTION 1: INTERNAL VALIDITY

1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question. This study aimed to further analyze the safety and efficacy of the laparoscopic approach for resecting large, greater than 5 cm, colorectal liver metastasis.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
-----	--	--

SELECTION OF SUBJECTS

1.2	The cases and controls are taken from comparable populations. No clarity about how each group was selected.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
-----	---	--


1.3	The same exclusion criteria are used for both cases and controls. Only those patients with the largest metastasis measuring greater than 5 cm based on preoperative cross-sectional imaging, computed tomography in the majority of patients, were included in this analysis.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
-----	---	--

1.4	What percentage of each group (cases and controls) participated in the study? Cases: 8/84 Controls: 76/84	Cases: 8 Controls: 76
-----	---	--


1.5	Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences. Patient demographics and operative and perioperative outcomes were compared between patients undergoing an open hepatectomy compared with those undergoing a laparoscopic hepatectomy.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
-----	---	--

1.6	Cases are clearly defined and differentiated from controls. Yes. Laparoscopic	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
-----	---	--


1.7	It is clearly established that controls are non-cases. Yes. Open	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
ASSESSMENT		
1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment. Restrospective study.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way. Yes. Primary outcomes are operative and perioperative parameters and disease-free survival and overall survival.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
CONFOUNDING		
1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. Yes although there is a potential bias due to small simple size of 8 patients in the laparoscopic group.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
STATISTICAL ANALYSIS		
1.11	Confidence intervals are provided.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? Potential bias due to small simple size of 8 patients in the laparoscopic group. Nevertheless, this study is the first to address the safety and efficacy of laparoscopic liver resection for large lesions. No confidence intervals are provided	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome? There is evidence of an association but there is a limitation and a potential bias due to small simple size	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.4	Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..	
	Laparoscopic liver resection as a suitable alternative to open liver resection for lesions greater than 5 cm by demonstrating reduced blood loss, length of stay, and perioperative complications while still achieving RO resections.	

		<h2>Methodology Checklist 4: Case-control studies</h2>	
Jianguo Qiu, Shuting Chen, Prasoon Pankaj, Hong Wu			
Laparoscopic Hepatectomy for Hepatic Colorectal Metastases – A Retrospective Comparative Cohort Analysis and Literature Review			
PLOS ONE March 2013 Volume 8 Issue 3 e60153			
Guideline topic: Colorectal Liver Metastases		Key question No: Are LLR indicated for the management of CRLM?	Reviewer: S. Ocaña, R. Ciria
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY			
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question. <i>The aim of the present study was to compare perioperative outcomes between the LH and OH procedures performed at a single medical center.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
SELECTION OF SUBJECTS			
1.2	The cases and controls are taken from comparable populations. <i>Eligibility criteria for tumor resection to LH patients: tumor(s) located in the left or right peripheral segments of the liver (Couinaud segments II–VI).</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.3	The same exclusion criteria are used for both cases and controls. <i>Lesions not associated with major vascular structures; tumor number, ≤5 and the largest tumor ≤5 cm in diameter; absence of other distant/organs metastases via preoperative radiological diagnosis and indocyanine green retention at 15 min (ICG-R15) <15%</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.4	What percentage of each group (cases and controls) participated in the study? <i>Cases: 30/170 Controls: 140/170</i>	Cases: 30 Controls: 30	
1.5	Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences. <i>Initially, an unmatched comparison of patients who underwent LH was weighed against patients undergoing conventional OH procedures. In addition, a matched cohort comparison was performed to assess true outcome differences between the LH and OH procedures.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.6	Cases are clearly defined and differentiated from controls. <i>Laparoscopic. However, two patients (6.6%) in the LH group underwent open procedure due to intraoperative hemorrhage.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.7	It is clearly established that controls are non-cases. <i>Yes. Open</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
ASSESSMENT			

1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment. Retrospective study	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way. Yes. Primary endpoint were perioperative and oncological outcomes.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
CONFOUNDING		
1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. They perform a matched cohort comparison without significant differences, although there is a potential bias in the selection of LH: only tumor(s) located in the left or right peripheral segments of the liver (Couinaud segments II–VI).	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
STATISTICAL ANALYSIS		
1.11	Confidence intervals are provided.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? Although at first there were differences between groups like resected hepatic specimen mass was greater in the OH group, indicating an increased bias for tumor variety than that in the LH group, after matched comparison there were not significant differences. There is a potential bias in the selection of LH: only tumor(s) located in the left or right peripheral segments of the liver (Couinaud segments II–VI). Small sample.	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.4	Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..	
	They highly recommend the employment of intraoperative ultrasound examinations to correctly stage the disease and decrease the potential high risk of insufficient tumor clearance in laparoscopic procedures. LH for metastatic colorectal cancer is a safe and feasible treatment, even in patients who underwent prior laparotomy surgeries LH provides significantly less morbidity and shorter hospital stay than OH, without compromising curability or increasing morbidity.	

		<h2>Methodology Checklist 4: Case-control studies</h2>	
<p>Robert M. Cannon, Charles R. Scoggins, Glenda G. Callender, Kelly M. McMasters, and Robert C. G. Martin II.</p> <p>Laparoscopic versus open resection of hepatic colorectal metastases</p> <p style="text-align: right;">Surgery, 152 (2012) 567-574</p>			
Guideline topic: Colorectal Liver Metastases		Key question No: Are LLR indicated for the management of CRLM?	Reviewer: S. Ocaña, R. Ciria
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY			
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question. <i>This study was undertaken to assess the safety and efficacy of laparoscopic versus open resection of hepatic colorectal metastases</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
SELECTION OF SUBJECTS			
1.2	The cases and controls are taken from comparable populations. <i>Their preference is to reserve open resection for centrally located lesions, such as those at the base of segments 4 or 5 at the hilum or in proximity to the hepatic veins and there is variability between the individual surgeons</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.3	The same exclusion criteria are used for both cases and controls. <i>Has no absolute inclusion criteria for laparoscopic versus open hepatic resection, although they exclude lesions requiring vascular/biliary reconstruction and caudate resections.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.4	What percentage of each group (cases and controls) participated in the study? <i>Cases: 35/175</i> <i>Controls: 140/175</i>	Cases: 35 Controls: 140	
1.5	Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences. <i>Matching was by propensity scoring 1:4</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.6	Cases are clearly defined and differentiated from controls. <i>Yes. Laparoscopic</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.7	It is clearly established that controls are non-cases. <i>Yes. Open</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
ASSESSMENT			
1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment. <i>Restrospective study</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>	

1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way. Yes. Primary outcomes were patient demographics, tumor characteristics, operative factors, short-term outcomes, and overall and disease-free survival.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
CONFOUNDING		
1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. No. In spite of PSM, left lateral segmentectomy was significantly more common in the laparoscopic group (P<0.001), while wedge resection/bisegmentectomy was significantly more common in the open group (p<0.001)	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
STATISTICAL ANALYSIS		
1.11	Confidence intervals are provided.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? Two propensity-matched groups were constructed. The inclusive cohort includes patients from 1995 through 2010, while the restricted cohort includes patients from 2002 through 2010. The rationale for analyzing the inclusive and restricted cohorts separately is to limit time selection bias. Although In spite of PSM, left lateral segmentectomy was significantly more common in the laparoscopic group (P<0.001), while wedge resection/bisegmentectomy was significantly more common in the open group (p<0.001) They reserve open resection for centrally located lesions, such as those at the base of segments 4 or 5 at the hilum or in proximity to the hepatic veins	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.4	Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..	
	Laparoscopic resection is an effective and beneficial alternative to open resection for appropriately selected patients with hepatic colorectal metastases. Rates of margin-negative resection in this series were also similar or better in the laparoscopic versus open cohorts, demonstrating that adequate delineation of intrahepatic tumor anatomy can be obtained during laparoscopic resection.	

		<h2>Methodology Checklist 4: Case-control studies</h2>	
<p>Baki Topal • Joyce Tiek • Steffen Fieuws • Raymond Aerts • Eric Van Cutsem • Tania Roskams • Hans Prenen</p> <p>Minimally invasive liver surgery for metastases from colorectal cancer: oncologic outcome and prognostic factors</p> <p style="text-align: right;">Surg Endosc (2012) 26:2288–2298</p>			
Guideline topic: Colorectal Liver Metastases		Key question No: Are LLR indicated for the management of CRLM?	Reviewer: S. Ocaña, R. Ciria
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY			
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question. <i>The aim of the current study was to analyze the long- term oncologic outcome of MILS in patients with CRLM and to determine prognostic indicators in the era of modern treatment modalities.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
SELECTION OF SUBJECTS			
1.2	The cases and controls are taken from comparable populations. <i>Criteria to select patients for MILS were expertise in MILS, the ability to obtain tumor-free resection margins, and minimal risk of conversion to open surgery.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.3	The same exclusion criteria are used for both cases and controls. <i>Patients who underwent their primary liver surgery in another institution and were referred for repeat hepatic surgery were excluded from the study.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.4	What percentage of each group (cases and controls) participated in the study? <i>Cases: 81/274</i> <i>Controls: 193/274</i>	Cases: 81 Controls: 193	
1.5	Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences. <i>Yes. Although there were differences between groups after comparison.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.6	Cases are clearly defined and differentiated from controls. <i>MILS (resection: 37; radiofrequency ablation (RFA): 34; resection + RFA: 10). All MILS procedures were purely laparoscopic and assisted by laparoscopic ultrasound.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.7	It is clearly established that controls are non-cases. <i>Yes. Open</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
ASSESSMENT			
1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment. <i>Retrospective study</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>	
1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way. <i>Evaluate: potential prognostic factors on survival, postoperative complications, overall and disease-free survival rate.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
CONFOUNDING			
1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	

	No. There were differences between groups after comparison in liver surgery, in type of liver resection and in simultaneous colorectal resection with hepatic surgery.	Can't say <input type="checkbox"/>
STATISTICAL ANALYSIS		
1.11	Confidence intervals are provided.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? Acceptable, comparison is made although there is no match. There were differences between groups: the resection/ RFA ratio was higher in the OLS group, more patients in the OLS group underwent major liver resection compared to the MILS group and simultaneous colorectal resection and hepatic surgery was performed more frequently in the OLS group. Small sample	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.4	Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..	
	Survival after surgical treatment of patients with CRLM is determined by tumor burden and biological behavior. Fong's CRS is the only independent prognostic factor that determines both overall and disease-free survival of surgically treated patients. Multidisciplinary discussion by an expert panel of all patients with CRLM prior to the initiation of any therapeutic strategy is mandatory.	



Methodology Checklist 4: Case-control studies

Kevin Tri Nguyen, J. Wallis Marsh, Allan Tsung, J. Jennifer L. Steel, T. Clark Gamblin, David A. Geller.

Comparative Benefits of Laparoscopic vs Open Hepatic Resection

Arch surg, 2011 vol. 146 (3) pp. 348-9

Guideline topic: Colorectal Liver Metastases

Key question No:
What is the role of laparoscopy in the management of simultaneous colonic and liver resection for synchronous CRLM?

Reviewer:
S. Ocaña,
R. Ciria

SECTION 1: INTERNAL VALIDITY

1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question. <i>They matched their experience of laparoscopic hepatic resections to open hepatic resections for colorectal cancer (CRC) metastasis and hepatocellular carcinoma (HCC) for comparison of perioperative, oncological, and survival outcomes.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
-----	---	--


SELECTION OF SUBJECTS

1.2	The cases and controls are taken from comparable populations. <i>They choose which patients are suitable for the laparoscopic approach.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	The same exclusion criteria are used for both cases and controls. <i>Exclusion criteria are not clearly specified.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	What percentage of each group (cases and controls) participated in the study? <i>Cases: 24/108</i> <i>Controls: 25</i>	Cases: 24 Controls: 25
1.5	Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences. <i>Performed a matched comparison.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	Cases are clearly defined and differentiated from controls. <i>Yes. 21 hand- assisted; 3 pure laparoscopic</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.7	It is clearly established that controls are non-cases. <i>Yes. Open</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>


ASSESSMENT

1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment. <i>Retrospective study</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> <i>Does not apply</i> <input type="checkbox"/>
-----	--	---

1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way. Perioperative, oncological, and survival outcomes. Finally, financial cost comparisons were presented.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
CONFOUNDING		
1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. They performed match comparison without differenced between groups. Although selection bias due to they choose which patients are suitable for the laparoscopic approach	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
STATISTICAL ANALYSIS		
1.11	Confidence intervals are provided.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? Matched outcomes comparisons of laparoscopic and open liver resection for CRC metastases and HCC. No differences between groups. Selection bias due to they choose which patients are suitable for the laparoscopic approach Most resections were minor (17/24)	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.4	Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..	
	Minimally invasive hepatic resection for benign and malignant liver lesions is safe and feasible with significant benefits for patients consisting of less blood loss, less narcotic requirements, and shorter length of hospital stay. There are no economic disadvantages to the laparoscopic approach. Case-cohort matched studies show no difference in oncologic outcomes between the laparoscopic and open groups.	

		<h2 style="text-align: center;">Methodology Checklist 4: Case-control studies</h2>	
<p>M. Abu Hilal, T. Underwood, M. Zuccaro, J. Primrose and N. Pearce</p> <p>Short- and medium-term results of totally laparoscopic resection for colorectal liver metastases</p> <p>British Journal of Surgery 2010; 97: 927–933</p>			
Guideline topic: Colorectal Liver Metastases		Key question No: Are LLR indicated for the management of CRLM?	Reviewer: S. Ocaña, R. Ciria
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY			
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question. <i>Short- and medium-term results of the laparoscopic management of CRLM in a large series are reported. The oncological safety and efficiency of the totally laparoscopic approach were also evaluated, including assessment of resection margins, local recurrence and portsite metastasis.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
SELECTION OF SUBJECTS			
1.2	The cases and controls are taken from comparable populations. <i>Patients were assessed for tumour resectability and the type of operation required, before a decision was made regarding their suitability for a totally laparoscopic approach; this avoided any fear of performing an unnecessarily extended laparoscopic resection.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.3	The same exclusion criteria are used for both cases and controls. <i>Patients with tumours near the hilum or the planned resection margin and those with very large tumours (over 10 cm) were considered unsuitable for the laparoscopic approach</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.4	What percentage of each group (cases and controls) participated in the study?	Cases: 50 Controls: 85	
1.5	Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.6	Cases are clearly defined and differentiated from controls. <i>Yes, although conversion from a laparoscopic to an open procedure was necessary in six patients (12 per cent).</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
1.7	It is clearly established that controls are non-cases.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	
ASSESSMENT			
1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment. <i>Retrospective study</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>	

1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way. Operative details, hospital stay, postoperative results and medium-term survival.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
CONFOUNDING		
1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. Potential bias due to the decision was made regarding their suitability for a totally laparoscopic approach. No confidence intervals used. No matched	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
STATISTICAL ANALYSIS		
1.11	Confidence intervals are provided.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? No matched. Potential bias due to the decision was made regarding their suitability for a totally laparoscopic approach. No confidence intervals used. Different exclusion criteria between groups.	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.4	Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..	
	Totally laparoscopic CRLM resection had good short- and medium-term results in terms of mortality, morbidity, resection margins, local recurrence or port-site metastasis, and survival. Compared with contemporaneous open experience, the laparoscopic approach was safe and effective in a highly selected consecutive series.	

 SIGN	<h2 style="text-align: center;">Methodology Checklist 4: Case-control studies</h2>	
<p style="text-align: center;">Denis Castaing, Eric Vibert, Luana Ricca, Daniel Azoulay, Rene Adam, and Brice Gayet.</p> <p style="text-align: center;">Oncologic Results of Laparoscopic Versus Open Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases in Two Specialized Centers</p> <p style="text-align: center;">Annals of Surgery • Volume 250, Number 5, November 2009</p>		
Guideline topic: Colorectal Liver Metastases	Key question No: Are LLR indicated for the management of CRLM?	Reviewer: S. Ocaña, R. Ciria
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY		
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question. <i>Compare oncologic results of laparoscopic versus open hepatectomy for resection of colorectal metastases to the liver.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
SELECTION OF SUBJECTS		
1.2	The cases and controls are taken from comparable populations. <i>Laparoscopic was performed in cases judged technically suitable for laparoscopic approach.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	The same exclusion criteria are used for both cases and controls. <i>Therapeutic guidelines were equivalent between the 2 centers.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	What percentage of each group (cases and controls) participated in the study? <i>Cases: 60/215</i> <i>Controls: 60/1783</i>	Cases: 60 Controls: 60
1.5	Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences. <i>Patients were grouped based on established preoperative prognostic factors. To limit selection bias due to differing chemotherapy protocols, 60 patients from LG were compared with an equivalent number derived from 142 patients in OG,</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	Cases are clearly defined and differentiated from controls. <i>The procedures were performed completely laparoscopically without hand-assistance.. Although six laparoscopic procedures (10%) were converted</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.7	It is clearly established that controls are non-cases. <i>Yes.Open.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
ASSESSMENT		
1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment. <i>Retrospective study</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>

1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way. <i>Short-term results: hospital course and postoperative features. Long-term results: recurrence-free survival, disease-free survival, and overall survival.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
CONFOUNDING		
1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. <i>Laparoscopic was performed in cases judged technically suitable for laparoscopic approach.</i> <i>The use of nonanatomic resections was more frequent in LG, and the use of combined anatomic resection with wedge resection was more common in OG.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
STATISTICAL ANALYSIS		
1.11	Confidence intervals are provided.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? <i>Well done. Patients were grouped based on established preoperative prognostic factors. The 2 groups were established based on preoperative parameters</i> <i>But there were differences in the size of metastases. $p < 0.02$</i> <i>There is a selection bias due to laparoscopic was performed in cases judged technically suitable for laparoscopic approach</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> <i>Acceptable (+) <input type="checkbox"/></i> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.4	Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..	
	<i>Surgical approach did not alter overall survival.</i> <i>In selected patients by experienced surgeons, indicate that laparoscopic surgery produces equivalent results compared with open surgery.</i>	

ANEXO 2. TABLAS DE EVIDENCIA

SERIES DE CASOS

CQ1

Guideline topic: CRLM-Series			
CQ	Are LLR indicated for the management of CRLM?		
Fuks D, Nomi T, Ogiso S, Gelli M, Velayutham V, Conrad C, et al.	2015	British Journal of Surgery	Colorectal liver metastasis
Laparoscopic two-stage hepatectomy for bilobar colorectal liver metastases.			
Study type	Specifications on study design	Study gr.	Control gr.
<ul style="list-style-type: none"> • Case series 	<ul style="list-style-type: none"> • Retrospective • Single center 	198 patients Number of cases 34 patients with bilobar CRLM. Only 26 completed the second stage hepatectomy (67%) <i>Only patients who exhibited adequate downstaging or stable disease were considered for TSH.</i>	No comparative Notes: <ul style="list-style-type: none"> • Patients were considered for laparoscopic TSH when removal of all CRLM with tumour-free margins was deemed impossible using a single laparoscopic liver procedure (even in combination with additional techniques).
<p>This study aimed to evaluate the feasibility, safety and oncological outcomes of laparoscopic TSH for bilobar. CRLM.</p> <p>Limitations: In this study the second stage was completed in almost 80% (26 of 34) patients. This high success rate can be explained partly by the stringent patient selection for laparoscopic TSH, including a very limited number of patients with extrahepatic disease. Retrospective analysis with a limited sample size and a clear selection of patients. Population is heterogeneous.</p> <p>Conclusions: First-stage laparoscopic liver resection consisted of minor hepatectomies in 29 patients. The median interval between the two liver resections was 3· 1 (range 0· 9–10· 0) months. PVO was used in 20 patients to increase the volume of the remnant liver. The rate of overall postoperative complications were comparable between the first- and second-stage hepatectomies (p=0.895). hospital stay was longer after the second-stage hepatectomy compared with the first stage (mean 9· 0 versus 6· 1 days; P =0· 022). Overall survival was significantly better than in the eight patients who did not complete the two-stage strategy (P <0· 001).</p>			

Guideline topic: CRLM-Series			
CQ	Are LLR indicated for the management of CRLM?		
Montalti R, Tomassini F, Laurent S, Smeets P, De Man M, Geboes K, et al.	2015	Surgical Endoscopy	Colorectal liver metastasis
Impact of surgical margins on overall and recurrence-free survival in parenchymal-sparing laparoscopic liver resections of colorectal metastases.			
Study type	Specifications on study design	Study gr.	Control gr.
<ul style="list-style-type: none"> • Case series 	<ul style="list-style-type: none"> • Retrospective • Single center • No randomized 	Number of cases 114 first LLR for CRLM	No comparative Notes: <ul style="list-style-type: none"> • R1 margins were defined when the tissue width was \leq 1 mm. • Historically, 1 cm was considered the minimum safe surgical margin for hepatic resection
<p>They analyzed the impact of surgical margins in laparoscopic liver resections (LLR) for CRLM, using the parenchymal-sparing approach on overall (OS) and recurrence-free survival (RFS).</p> <p>The conversion rate was 14.9%. The median margin width amounted to 3 mm (range 0–40); R1 resection was recorded in 14 (12.3 %) cases. The only independent risk factor for OS was the CEA level [\geq 10 mcg/L (HR = 5.85, 95 % CI 2.02–16.9, p = 0.001, Multivariate analysis showed that lesions located in PS segments (HR = 2.40, 95 % CI 1.24–4.61, p = 0.009) and blood loss [\geq 3 PRBC (HR = 3.22, 95 % CI 1.23–7.99, p = 0.012) were independent variables for tumor recurrence. Multivariate logistic regression analysis revealed that the number of nodules (more than 2) was the only variable independently associated with R1 resection (OR = 9.32, 95 % CI 1.14–32.5, p = 0.037). This study showed that the laparoscopic parenchyma-preserving approach with the CUSA is possible and that R1 margins are a risk factor for tumor recurrence but not for overall survival.</p>			

Guideline topic: CRLM-Series				
CQ		Are LLR indicated for the management of CRLM?		
Francesco Di Fabio, Leonid Barkhatov, Italo Bonadio, • Eleonora Dimovska, Asmund A. Fretland, Neil W. Pearce, Roberto I. Troisi, Bjørn Edwin, and • Mohammed Abu Hilal.		2015	Surgery	Colorectal liver metastasis
The impact of laparoscopic versus open colorectal cancer surgery on subsequent laparoscopic resection of liver metastases: A multicenter study				
Study type	Specifications on study design	Study gr. Number of cases (394) 360 prior open colorectal resection 88 prior laparoscopic colorectal resection	Control gr. No comparative	Notes: <ul style="list-style-type: none"> • Potential selection bias due to criteria for not consider suitable for laparoscopic: patients with cirrhosis Child-Pugh categories B and C, very large fixed tumour, and tumour next to the hilum, the inferior vena cava, and the middle hepatic vein. • No difference in intra- operative unfavorable incidents has been found among the 3 centers (22% for Southampton, 23% for Oslo, and 24% for Ghent; P = .974). • Postoperative duration of stay was shorter in patients who had previous laparoscopic compared with open colorectal resection in both in the minor and major hepatectomy groups.
<p>The aim of this multicenter study was to investigate the impact of open versus laparoscopic colorectal surgery on the subsequent minimally invasive surgery for CRCLM.</p> <p>Limitations: Selection bias due to the choice of more suitable patients. Small simple size in patients undergoing laparoscopic major hepatectomy.</p> <p>Conclusions: 'Intraoperative unfavorable incidents" was further analyzed in a multivariate logistic regres- sion model and it shows that only prior open colorectal surgery (odds ratio, 2.8; P = .006) and major laparoscopic hepatectomy (odds ratio, 2.4; P = .009) were associated independently with intraoperative unfavorable incidents. Laparoscopic minor hepatectomy can be performed safely in patients who have undergone previous open colorectal surgery, but laparoscopic major hepatectomy after open colorectal surgery may be challenging. Careful risk assessment in the decision-making process is required not to compro- mise patient safety and to guarantee the expected benefits from the minimally invasive approach.</p>				

Guideline topic: CRLM-Series				
CQ		Are LLR indicated for the management of CRLM?		
Postriganova N, Kazaryan AM, Røsok BI, Fretland AA, Barkhatov L, Edwin B.		2014	HPB Oxford	Colorectal liver metastasis
Margin status after laparoscopic resection of colorectal liver metastases: does a narrow resection margin have an influence on survival and local recurrence?				
Study type	Specifications on study design	Study gr. 425 LLR Number of cases 352 procedures in 317 patients <u>155 patients</u>	Classification No comparative	Notes: <ul style="list-style-type: none"> • Primary laparoscopic liver resections for colorectal metastases were included in the study • Two-stage resections, procedures accompanied by concominat liver ablations and one case of perioperative mortality were excluded.
<p>The aim of the current study was to determine whether resection margins of 10 mm provide a survival benefit over narrower resection margins.</p> <p>Limitations: No randomized study with modern parenchyma dissection techniques.</p> <p>Conclusions: Conversion rate was 3.2%. Postoperative complications developed in 11% of patients. The median hospital stay was 3 days. Rates of actuarial 5-year overall, disease-free and recurrence-free survival were 49%, 41% and 33%, respectively. Median survival was 65 months. Margin status had no significant impact on patient survival. Patients with margins of < 1 mm achieved survival comparable with that in patients with margins of ≥ 10 mm. the association between resection margin and survival may not be apparent. Interestingly, in the current series, patients with resection margins of < 1 mm (Group 1) achieved a 5-year survival rate of 54%, whereas patients with resection margins of ≥ 10 mm (Group 4) obtained a 5-year survival rate of 45%. However, this difference was not significant.</p>				

Guideline topic: CRLM-Series				
CQ		Are LLR indicated for the management of CRLM?		
Kilburn DJ, Chiow AKH, Lewin J, Kienzle N, Cavallucci DJ, Bryant R, et al.		2014	ANZ J Surg	Colorectal liver metastasis
Laparoscopic approach to a planned two-stage hepatectomy for bilobar colorectal liver metastases.				
Study type	Specifications on study design	Study gr. 340 patients Number of cases	Control gr. No comparative	Notes: • The main limitation to single-stage resection in bilobar disease is the need to preserve an adequate disease-free future liver remnant volume (FLRV) to prevent post-operative liver failure.
• Case series	• Retrospective • Single center			
<p>This report describes the technical aspects and outcomes of a laparoscopic approach in planned two-stage liver resections for patients with bilobar colorectal cancer (CRC) liver-only metastases. The second stage procedures were all done via laparotomy. The median operative time was 158 min (120–220 min) and the median blood loss was 450 (100–600) mL. To reduce morbidity and possibly make the second operation easier, with fewer adhesions, they report a series of seven patients undergoing a two-stage hepatectomy, with a laparoscopic first stage. Initial laparoscopic resection as part of twostage hepatectomy is safe and feasible in expert hands. It can be combined with RPVL with good hypertrophy of liver remnant.</p>				

Guideline topic: CRLM-Series				
CQ		Are LLR indicated for the management of CRLM?		
Nguyen KT, Geller DA.		2010	Journal of Surgical Oncology	Colorectal liver metastasis
Outcomes of laparoscopic hepatic resection for colorectal cancer metastases.				
Study type	Specifications on study design	Study gr. Number of cases 300 patients aprox.	Control gr. No comparative	Notes: • LR for CRLM requires experience and expertise in open liver resection, advance laparoscopy and laparoscopy ultrasonography.
• Literature review	Review of several papers Retrospective			
<p>This review summarize the expanding literatura on outcomes of minimally invasive hepatic resection for CLM. Four recent studies show 5 year overall survival rates, which are comparable to results in modern open hepatic resection series. Laparoscopic approach is safe and feasible, even in patients with prior abdominal surgery, and provides short-term benefits, without compromising long-term oncologic outcomes.</p>				

Guideline topic: CRLM-Series				
CQ		Are LLR indicated for the management of CRLM?		
Abu Hilal M, Underwood T, Zuccaro M, Primrose J, Pearce N.		2010	British Journal of Surgery	Colorectal liver metastasis
Short- and medium-term results of totally laparoscopic resection for colorectal liver metastases.				
Study type	Specifications on study design	Study gr. 135 patients Number of cases 50 patients with CRLM	Control gr. 85 open resection (non comparative analysis)	Notes: • Ultrasonography was used routinely to achieve an adequate disease-free margin.
• Case series	• Single center • Retrospective			
<p>This paper is a case series study where of all patients were treated for CRLM between 2004 and 2009 who were reviewed retrospectively.</p> <p>Limitations: No comparative study. A short period of follow up.</p> <p>Conclusions: The conversion rate was 12%. Median hospital stay was 4 days. The morbidity rate was 15%. R0 resection was obtained in 48 patients after laparoscopic surgery with a mean histological tumour-free margin of 17.0 (range 1–60)mm; 76 per cent of patients had a margin larger than 1 cm.</p>				

Guideline topic: CRLM-Series				
CQ		Are LLR indicated for the management of CRLM?		
Kazaryan AM, Marangos IP, Røsok BI, Rosseland AR, Villanger O, Fosse E, et al.		2010	Annals of surgery	Colorectal liver metastasis
Laparoscopic resection of colorectal liver metastases: surgical and long-term oncologic outcome.				
Study type	Specifications on study design	Study gr. Number of cases 107 patients LR	Control gr. No comparative	Notes: <ul style="list-style-type: none"> To check a possible discordance between intent-to-treat and per-protocol analyses, hospital parameters and survival were also presented as laparoscopically completed cases. To report intraoperative incidents they use the modified Satava classification.
<ul style="list-style-type: none"> Case series 	<ul style="list-style-type: none"> Single center Retrospective 			
<p>This study aimed to analyze immediate and long-term outcomes after resection of colorectal liver metastases in a larger patient cohort and the difference between observed and predicted [Fong's and Basingstoke Predictive Index (BPI) scores] survivals.</p> <p>Limitations: This is a very good study. The statistic used is very correct and with a high bias control.</p> <p>Conclusions: The conversion rate was 4.2%. The surgical complications rate was 13.6%. The resection margin was negative in 141 (93.4%) of 151 specimens. The 5-year actuarial overall and disease-free survivals were 51% and 42% for primary laparoscopic liver resections (47% and 42% as intend-to-treat). Oncologic outcome, including long-term survival, is comparable to or better than that of open surgery; the observed actuarial survival is better than expected by Fong's and BPI's scoring systems.</p>				

Guideline topic: CRLM-Series				
CQ		Are LLR indicated for the management of CRLM?		
Nguyen KT, Laurent A, Dagher I, Geller DA, Steel J, Thomas MT, et al.		2009	Annals of Surgery	Colorectal liver metastasis
Minimally invasive liver resection for metastatic colorectal cancer: a multi-institutional, international report of safety, feasibility, and early outcomes.				
Study type	Specifications on study design	Study gr. Number of cases <u>109 patients</u>	Control gr. No comparative	Notes: <ul style="list-style-type: none"> Synchronous liver lesions 11% Preoperative chemotherapy in 68%
<ul style="list-style-type: none"> Case series 	<ul style="list-style-type: none"> Multicenter Retrospective 			
<p>Multicenter and international series on minimally invasive liver resection for colorectal carcinoma metastasis.</p> <p>Limitations: Patients requiring concomitant procedures (colon resection, radiofrequency ablation and hernia repair) may benefit from an open approach.</p> <p>Conclusions: The conversion rate was 3.7%. Major resections were achieved in 45% of all patients. Median blood loss was 200 mL (range, 20–2500 mL) with 10.1% of patients receiving a blood transfusion. Complication rate was 11.9%. Median length of stay was 4 days. Negative margins were achieved in 94.5% of patients with median depth 10 mm (0.5–60mm). Overall survivals at 1-, 3-, and 5-year for the entire series were 88%, 69%, and 50%, respectively. Disease-free survivals at 1-, 3-, and 5-year were 65%, 43%, and 43%, respectively. LLR for colorectal metastasis is safe, feasible and oncologically comparable to open liver resection, even with prior intraabdominal operations, in selected patients and when performed by experienced surgeons.</p>				

Guideline topic: CRLM-Series				
CQ	Are LLR indicated for the management of CRLM?			
O'Rourke N, Shaw I, Nathanson L, Martin I, Fielding G.		2004	HBP (Oxford)	Colorectal liver metastasis
Laparoscopic resection of hepatic colorectal metastases.				
Study type	Specifications on study design	Study gr. 84 laparoscopic resection Number of cases 28 metastases; <u>22 CRLM</u>	Control gr. No comparative	Notes: • 13:LLS; 9 Right Hepat; 6 segmental or subsegmental resection.
• Case series	<ul style="list-style-type: none"> Retrospective Single center No comparative 			
<p>A retrospective review of all laparoscopic liver resections performed by four surgeons in Brisbane (1997-2004).</p> <p>Limitations: This study was published on 2004 even published series were limited. Therefore the conclusions are arriving early years and must pass to advance. They conclude that the laparoscopic LLS approach should be considered gold standard. In this article, there are only 22 patients in the series with CRLM. The conclusions should not be extrapolated to the general population because the statistical power is small for a heterogeneous and small sample.</p> <p>Conclusions: The conversion rate was 9.4%. LLS was confirmed as the least demanding procedure with no conversions and minimal blood loss. Margins were more than 1 cm in 54% of the cases. Mean follow up of the 22 patients with CRLM was 20 months. 13 are alive without recurrence, two are alive with recurrence and six have died with disease. The overall and disease-free survival rates in the 16 patients followed for 1 year with CRLM were 88% and 81% respectively.</p>				

CQ2

Guideline topic: CRLM-Series				
CQ	What is the role of laparoscopy in the management of simultaneous colonic and liver resection for synchronous CRLM?			
Garritano S, Selvaggi F, Spampinato MG.		2016	Biomed Res Int	Colorectal liver metastasis
Simultaneous Minimally Invasive Treatment of Colorectal Neoplasm with Synchronous Liver Metastasis.				
Study type	Specifications on study design	Study gr. 150 patients Number of cases Who underwent one step MIA for primary CRC with SLMs.	Control gr. No comparative	Notes: • The approach was laparoscopic in 139 (92. 7%) cases and robotic-assisted in 11 (7. 3%) cases.
<ul style="list-style-type: none"> Systematic review (20 papers) 	<ul style="list-style-type: none"> Retrospective Intention to treat No comparative 			
<p>The aim of this review is to analyse current literature concerning one-stage MIA for CRC and SMLs patients, with particular emphasis on technical issues and perioperative and oncologic outcomes.</p> <p>Limitations: The limited use of neoadjuvant chemotherapy along with a limited use of performed major hepatectomies could explain the overall low rate of complications in this review.</p> <p>Conclusions: Total median time was 320 min, median estimated blood loss was 259 ml. Overall morbidity and mortality rates were 18 % and 1 .3 %, respectively. The most common complication was colorectal anastomotic leakage. Median length of hospital stay was 8.5 days. The reported data con firmed the feasibility and safety of simultaneous MIA with acceptable perioperative morbidity and mortality. this review showed that MIA for simultaneous colectomy and hepatectomy can be performed safely even in cases requiring major liver resections, when the combined procedures are performed by specialized and well trained teams.</p>				

Guideline topic: CRLM-Series				
CQ	What is the role of laparoscopy in the management of simultaneous colonic and liver resection for synchronous CRLM?			
Ferretti S, Tranchart H, Buell JF, Eretta C, Patriiti A, Spampinato MG, et al. Laparoscopic Simultaneous Resection of Colorectal Primary Tumor and Liver Metastases: Results of a Multicenter International Study.			2015	World Journal of Surgery Colorectal liver metastasis
Study type	Specifications on study design	Study gr. Number of cases	Control gr.	Notes:
<ul style="list-style-type: none"> Case series 	<ul style="list-style-type: none"> Retrospective Multicentre (14 experienced centers) 	142 LLR with simultaneous colorectal surgery for SCRLM	No comparative	<ul style="list-style-type: none"> Exclusion criteria were tumors close to the portal pedicle or hepatic veins, an American Society of Anesthesiologists score (ASA) exceeding III, a decompensated cirrhosis, esophageal varices grade [1, and a platelet count\ 80 9 109 /L.
<p>They aimed to report a large International multicenter series of laparoscopic simultaneous resection of CRC and SCRLM.</p> <p>Limitations: The exclusion criteria are not the same in all centers involved in this study. The majority of liver resection were minor procedures and only 12% of the patients had hemihepatectomies. Non comparative study.</p> <p>Conclusions: The global morbidity rate was 31% and the specific liver and colorectal morbidities did not differ significantly (p=1.00). After a median follow up of 29 months, 40 patients developed tumor recurrence, 16 patients had exclusive liver recurrence and two patients had anastomotic recurrence. Seven factor were found to be risk factors for postoperative complications: ASA socre, BMI, global operative time, blood loss, transfusión, Pringle's maneuver and length of stay and by multivariable analysis, ASA score and global operative time were independent predictors of postoperative morbidity. They showed that in experienced centers, simultaneous laparoscopic approach os technically feasible, safe and associated with good oncological outcomes</p>				

Guideline topic: CRLM-Series				
CQ	What is the role of laparoscopy in the management of simultaneous colonic and liver resection for synchronous CRLM?			
Berti S, Francone E, Minuto M, Bonfante P, Sagnelli C, Bianchi C, et al. Synchronous totally laparoscopic management of colorectal cancer and resectable liver metastases: a single center experience.			2015	Langenbecks Arch Surg Colorectal liver metastasis
Study type	Specifications on study design	Study gr. Number of cases	Control gr.	Notes:
<ul style="list-style-type: none"> Case series 	<ul style="list-style-type: none"> Retrospective Single center 	35 patients	No comparative	<ul style="list-style-type: none"> Patient selection for the laparoscopic resection of CRC and LM followed the criteria summarized by Morino.
<p>This paper aims at discussing the technique and results of a one-step laparoscopic approach for colorectal cancer and liver metastases resection on a series of 35 patients.</p> <p>Limitations: This study was limited only to patients underwent minor resection. It was limited follo-up and restricted number of patients.</p> <p>Conclusions: Any case to needed conversión. In highly selected patients, a single-stage approach to treat colorectal cancer metastatic to the liver could be favored over the conventional two-stage procedures, given the comparable mortality and morbidity, as well as similar long-term outcomes.</p>				

Guideline topic: CRLM-Series				
CQ	What is the role of laparoscopy in the management of simultaneous colonic and liver resection for synchronous CRLM?			
Ando K, Oki E, Ikeda T, Saeki H, Ida S, Kimura Y, et al.		2014	Surg Today	Colorectal liver metastasis
Simultaneous resection of colorectal cancer and liver metastases in the right lobe using pure laparoscopic surgery.				
Study type	Specifications on study design	Study gr.	Control gr.	Notes:
<ul style="list-style-type: none"> Case report 	<ul style="list-style-type: none"> Retrospective Single center 	Number of cases 2 patients (simultaneous resection of CRLM in the right lobe)	No comparative	<ul style="list-style-type: none"> The locations of the metastases were identified by ultrasonography.
<p>This study evaluated a new method to resect both colorectal cancer and liver metastases in the right lobe by laparoscopic surgery.</p> <p>The liver metastases were resected before the primary colorectal cancer. The total number of trocars used for this procedure was therefore nine. This study demonstrated that metastatic liver tumors can be resected synchronously or metachronously. With their procedure (left hemi-prone position for metastases resection), the metastases in the right lobe of the liver could be resected simultaneously under pure laparoscopic surgery.</p>				

Guideline topic: CRLM-Series				
CQ	What is the role of laparoscopy in the management of simultaneous colonic and liver resection for synchronous CRLM?			
Inoue A, Uemura M, Yamamoto H, Hiraki M, Naito A, Ogino T, et al.		2014	Int Surg	Colorectal liver metastasis
Short-term outcomes of simultaneous laparoscopic colectomy and hepatectomy for primary colorectal cancer with synchronous liver metastases.				
Study type	Specifications on study design	Study gr.	Control gr.	Notes:
<ul style="list-style-type: none"> Case series 	<ul style="list-style-type: none"> Retrospective Single center 	Number of cases 10 patients underwent simultaneous laparoscopic colectomy and hepatectomy	No comparative	<ul style="list-style-type: none"> Exclusion criteria: Patients with high-risk comorbidities, bulky tumors, extensive lymph node metastases, and cancer invading other organs. Intermittent Pringle's maneuver and the HALS (hand-assisted laparoscopic surgery) technique were performed in 5 and 2 patients.
<p>This study evaluated the safety, feasibility, and short-term outcomes of simultaneous laparoscopic surgery for primary colorectal cancer with synchronous liver metastases.</p> <p>Limitations: In this study they limited the indication for simultaneous laparoscopic hepatectomies to those patients with minor liver resection, tumor size less than 5 cm and up to 3 liver lesions.</p> <p>Conclusions: The median total incision length and operative time were 10 cm (range, 3–21) and 452 minutes (range, 275–880), respectively. No case was converted to standard open surgery. A negative resection margin was achieved in all cases. The surgical option of performing simultaneous laparoscopic colectomy and hepatectomy for primary CRC and SCRLM is now possible thanks to recent improvements in laparoscopic surgery.</p>				

Guideline topic: CRLM-Series				
CQ	What is the role of laparoscopy in the management of simultaneous colonic and liver resection for synchronous CRLM?			
Lupinacci RM, Andraus W, De Paiva Haddad LB, Carneiro D Albuquerque LA, Herman P.		2014	Tech Coloproctol	Colorectal liver metastasis
Simultaneous laparoscopic resection of primary colorectal cancer and associated liver metastases: a systematic review.				
Study type	Specifications on study design	Study gr.	Control gr.	Notes:
<ul style="list-style-type: none"> Systematic Review (14 different articles) 	<ul style="list-style-type: none"> Retrospective Review of several papers. No analyze 	39 resection Number of cases 14 different articles (no randomized trial)	No control group	<ul style="list-style-type: none"> Minimally invasive simultaneous resection was considered if totally laparoscopic, hand-assisted or robot-assisted resections were performed for both primary and metastatic lesions during one single procedure.
<p>The aim of this study was to review the literatura on feasibility and short-term results of simultaneous laparoscopic resection.</p> <p>Limitations: No randomized trials are available. Oncological results could not be assessed and were not in the scope of this study. Most of the articles included are either case reports or small series with few procedures which usually only report sucessful cases.</p> <p>Conclusions: No conversión. Mortality was null. The most frequent complication was anastomotic leak, which occurred after a simultaneous low rectal resection. Good patient selection and refined surgical technique are the keys to sucessful simultaneous resection. Simultaneous LLS associated with CRC resection should be routinely proposed.</p>				

Guideline topic: CRLM-Series				
CQ	What is the role of laparoscopy in the management of simultaneous colonic and liver resection for synchronous CRLM?			
Spampinato MG, Mandalà L, Quarta G, Del Medico P, Baldazzi G.		2013	Surgery	Colorectal liver metastasis
One-stage, totally laparoscopic major hepatectomy and colectomy for colorectal neoplasm with synchronous liver metastasis: safety, feasibility and short-term outcome.				
Study type	Specifications on study design	Study gr.	Control gr.	Notes:
<ul style="list-style-type: none"> Case report 	<ul style="list-style-type: none"> Retrospective Single center No comparative 	5 patients Number of cases 4 patients 3 right hep 1 left hep 3 sigmoidectomies 1 anterior resection (1 patients was changed intraoperatively to a staged treatment with a "liver first approach)	No comparative	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria were age < 70 years, body mass index < 30, and American Society of Anesthesiologists class I-II. All selected patients had an asymptomatic primary tumor and a resectable monolobar metastatic liver disease at the time of diagnosis, and did not show extrahepatic disease before chemotherapy.
<p>They aimed to evaluate the safety, feasibility and short-term outcomes of a small cohort of highly selected patients treated by 1-stage, totally laparoscopic major hepatectomy and colorectal resection.</p> <p>Limitations: These results need to be validated by larger, prospective, randomized studies.</p> <p>Conclusions: All procedures were completed via a totally laparoscopic approach with no conversión to hybrid or open procedures. Median estimated blood was 475 mL with no need for blood transfusión. There was no perioperative mortality. At a median follow-up of 14 months (range, 7–20) all patients are alive. Our data confirmed that laparoscopic hepatectomies for CRN with SLM can be performed safely with an acceptable morbidity rate and the benefit of a faster recovery from the operation, allowing a rapid return to adjuvant treatments.</p>				

Guideline topic: CRLM-Series				
CQ	What is the role of laparoscopy in the management of simultaneous colonic and liver resection for synchronous CRLM?			
Hatwell C, Bretagnol F, Farges O, Belghiti J, Panis Y.		2013	Colorectal disease	Colorectal liver metastasis
Laparoscopic resection of colorectal cancer facilitates simultaneous surgery of synchronous liver metastases.				
Study type	Specifications on study design	Study gr.	Control gr.	Notes:
<ul style="list-style-type: none"> Case report 	<ul style="list-style-type: none"> Retrospective Single center 	51 patients Number of cases 28 left or sigmoid colon 2 right colon 1 both 20 rectum <hr/> 15 Solitary LM 16 multiple unilobar 20 bilobar liver	No comparative	<ul style="list-style-type: none"> The inclusion criteria concerned all patients with resectable colorectal cancer. Combined colorectal and liver resection was considered if all of the following criteria were present: an anticipated R0 resection of colon and rectal cancer; satisfactory anastomosis; and expected duration of the overall procedure of less than 8 h.
<p>The aim of this study was to assess the benefit of the laparoscopic approach for colorectal cancer resection during simultaneous liver resection of synchronous resectable LM.</p> <p>Conclusions: Conversion rate was 8%. The median operation time was 402 min. The median hospital stay was 16 days. Blood transfusion rate was 12%. 55% patients experienced postoperative complications.</p>				

Guideline topic: CRLM-Series				
CQ	What is the role of laparoscopy in the management of simultaneous colonic and liver resection for synchronous CRLM?			
Hoekstra LT, Busch ORC, Bemelman WA, Van Gulik TM, Tanis PJ.		2012	HPB Surg	Colorectal liver metastasis
Initial experiences of simultaneous laparoscopic resection of colorectal cancer and liver metastases.				
Study type	Specifications on study design	Study gr.	Control gr.	Notes:
<ul style="list-style-type: none"> Case report 	<ul style="list-style-type: none"> Retrospective Single center 	Number of cases 5 cases of simultaneous colonic and liver resection for synchronous CRLM by laparoscopic approach	No comparative	<ul style="list-style-type: none"> Simultaneous resection of primary colorectal carcinoma and synchronous liver metastases. Patients with a solitary, peripherally located metastasis in segments 2–6 are the most ideal candidates for simultaneous laparoscopic resection. A midline incision is useful to retrieve the specimen and use a handport to mobilize the liver for right lesions.
<p>The aim of this study was to evaluate their initial experiences of simultaneous laparoscopic resection of primary CRC and SLM. The primary tumor was located in the colon in two patients and in the rectum in three patients. The SLM was solitary in four patients and multiple in the remaining patient. Surgical approach was total laparoscopic (2 patients) or hand-assisted laparoscopic (3 patients).</p> <p>Limitations: There are no randomized controlled trials comparing simultaneous and staged resections and the existing comparative studies are obviously difficult to interpret due to selection bias.</p> <p>Conclusions: All laparoscopic resections were successful without conversion to open surgery. Median postoperative hospital stay was 9 days. In conclusion their initial experience in combination with the previously published data indicate that simultaneous laparoscopic resection of primary CRC and synchronous liver metastases is feasible and advisable in selected patients, provided that appropriate expertise is available.</p>				

Guideline topic: CRLM-Series				
CQ	What is the role of laparoscopy in the management of simultaneous colonic and liver resection for synchronous CRLM?			
Francesco M. Polignano • Aaron J. Quyn • Pandanaboyana Sanjay • Nikola A. Henderson • Iain S. Tait		2012	Surg Endosc	Colorectal liver metastasis
Totally laparoscopic strategies for the management of colorectal cancer with synchronous liver metastasis				
Study type	Specifications on study design	Study gr.	Control gr.	Notes:
<ul style="list-style-type: none"> Case series 	<ul style="list-style-type: none"> Retrospective Single center 	Number of cases <ul style="list-style-type: none"> 13 patients successfully underwent synchronous resection of primary colorectal tumor and liver metastases. 	63 colectomy in isolation 51 liver resection in isolation (non comparative analysis)	<ul style="list-style-type: none"> Simultaneous resection of primary colorectal carcinoma and synchronous liver metastases. No significant increases in morbidity were noted compared with a cohort of patients who underwent laparoscopic rectal resection during the same study period. However, the operative time was significantly longer in the synchronous resection group. Lesions in the anteroinferior segments of the liver (II-III-IV-V-VI) to be particularly suitable for synchronous resections, whereas posterior segments, such as segment VII, appeared to be less suitable.
<p>The present study was designed to assess the feasibility and safety of totally laparoscopic synchronous, resections, and radiofrequency ablation in the management of SCRLM, with the specific goal to determine whether a synchronous procedure has higher morbidity or mortality compared with laparoscopic colectomies or liver resections in isolation.</p> <p>Limitations: Non comparative study.</p> <p>Conclusions: The combination of liver and colorectal resection can be performed as safely as an isolated resection of either organ. Their opinion is that liver- first approach will become increasingly popular to prevent progression of liver metastases in patients with stage IV rectal cancer. Totally laparoscopic management of stage IV colorectal cancer with liver metastases is feasible with low morbidity in selected cases, using a combination of synchronous liver resection, in situ ablation, or by means of a reversed "liver first" staged resection.</p>				

Guideline topic: CRLM-Series				
CQ	What is the role of laparoscopy in the management of simultaneous colonic and liver resection for synchronous CRLM?			
Tranchart H, Diop PS, Lainas P, Pourcher G, Catherine L, Franco D, et al.		2011	HPB (Oxford)	Colorectal liver metastasis
Laparoscopic major hepatectomy can be safely performed with colorectal surgery for synchronous colorectal liver metastasis.				
Study type	Specifications on study design	Study gr.	Control gr.	Notes:
<ul style="list-style-type: none"> Case report 	<ul style="list-style-type: none"> Retrospective Single center 	Number of cases Two case Major liver resection laparoscopic	No comparative	<ul style="list-style-type: none"> This is the first study reporting simultaneous, entirely laparoscopic major liver resection associated with a laparoscopic colorectal resection.
<p>Compared with conventional laparotomy, the laparoscopic approach has several advantages in the combined colorectal and liver major resection. Laparoscopy is increasing used in the treatment of CRLM, was associated with lower morbidity, less pain, a faster recovery and a shorter hospital stay than open surgery, without compromising oncological clearance.</p>				

Guideline topic: CRLM-Series				
CQ	What is the role of laparoscopy in the management of simultaneous colonic and liver resection for synchronous CRLM?			
Kim SH, Lim S-B, Ha YH, Han S-S, Park SJ, Choi HS, et al.		2008	World Journal of Surgery	Colorectal liver metastasis
Laparoscopic-assisted combined colon and liver resection for primary colorectal cancer with synchronous liver metastases: initial experience.				
Study type	Specifications on study design	Study gr. 10 patients Number of cases	Control gr. No comparative	Notes:
<ul style="list-style-type: none"> Case series 	<ul style="list-style-type: none"> Retrospective Single center No comparative 			<ul style="list-style-type: none"> 5 low anterior resections, 3 anterior resections, 1 right hemicolectomy and 1 subtotal colectomy. 6 major hepatectomies, 3 segmentectomies and 1 tumorectomy. No patients received preoperative chemotherapy.
<p>The aim of this study was to determine the feasibility of laparoscopic-assisted combined colon and liver resection for primary colorectal cancer with synchronous liver metastases.</p> <p>Limitations: Non comparative study with a few number of patients.</p> <p>Conclusions: For the combined liver surgery, a median 12 cm upper midline incision was created for hepatic parenchymal dissection. They used this incision to mobilize and do parenchyma transection in major hepatectomy. This study of 10 patients suggests that laparoscopic-assisted combined colon and liver resection may be a feasible and safe alternative for selected patients with primary colorectal cancer and synchronous liver metastases.</p>				

REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METANÁLISIS

CQ1

Guideline topic: COLORECTAL LIVER METASTASIS				
CQ 1	Are LLR indicated for the management of CRLM?			
Suzanne C Schiffman, Kevin H Kim, Allan Tsung, J Wallis Marsh, and David A Geller		2015	Surgery.	Topic: Colorectal liver metastasis
Laparoscopic versus open liver resection for metastatic colorectal cancer: a metaanalysis of 610 patients.				
Study type	Specifications on study design	-	-	Notes:
<ul style="list-style-type: none"> Systematic Review and Meta-analysis 	<ul style="list-style-type: none"> Two authors carried out electronic literature searches (SCS and DAG) independently using PubMed to identify studies comparing LLR with OLR in patients with mCRC. According to the guidelines, "At least two relevant electronic sources must be searched". 			<ul style="list-style-type: none"> Not acceptable
				Study quality <ul style="list-style-type: none"> ++ High quality + Acceptable - Low quality Unacceptable - reject 0 <input type="checkbox"/>

Guideline topic: COLORECTAL LIVER METASTASIS					
CQ 1		Are LLR indicated for the management of CRLM?			
Li-Xi Luo, Zhao-Yan Yu, and Yan-Nan Bai		2014	Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques		Topic: Colorectal liver metastasis
Laparoscopic hepatectomy for liver metastases from colorectal cancer: a meta-analysis					
Study type	Specifications on study design	Study gr.	Control group	Notes:	Study quality
<ul style="list-style-type: none"> Systematic Review and Meta-analysis 	<ul style="list-style-type: none"> Excellent search strategy. Excellent methodology 	624 241 cases lap	383 open cases	<ul style="list-style-type: none"> Lower incidence of R1 resection was observed in the laparoscopic group (relative risk [RR] = 0.357; 95% CI 0.180, 0.708; P = .003; I2 = 0.0%) than in the open group. Low occurrence of postoperative complications, similar mortality. Less blood loss, less need for transfusion. Comparable operative time and length of hospital stay. 	<ul style="list-style-type: none"> ++ High quality + Acceptable - Low quality Unacceptable – reject 0 □
<p>The authors performed this meta-analysis, evaluating all published evidence including controlled trials and observational studies, in order to determine which of the two surgical approaches is preferable for CRCLM patients in both short- term and long-term results.</p> <ul style="list-style-type: none"> 7 papers selected 3 retrospective / 4 prospective / no RCT Newcastle-Ottawa assessing resulted in similar quality among the seven studies, with the scores ranging from 6 stars to 8 stars <p>Conclusions: The maximal size of CRCLM in the LH group was nearly 0.5 cm smaller than those in the OH group. No statistical difference was detected in number of CRCLM, presence of multiple CRCLM or bilobar CRCLM, serum carcinoembryonic antigen level, and rate of anatomic resection</p>					

Guideline topic: COLORECTAL LIVER METASTASIS					
CQ 1		Are LLR indicated for the management of CRLM?			
Yanming Zhou, Yaqing Xiao, Lupeng Wu, Bin Li, and Hua Li		2013	BMC Surg		Topic: Colorectal liver metastasis
Laparoscopic liver resection as a safe and efficacious alternative to open resection for colorectal liver metastasis: a meta-analysis.					
Study type	Specifications on study design	Study gr.	Control gr.	Notes:	Study quality
<ul style="list-style-type: none"> Systematic Review and Meta-analysis 	<ul style="list-style-type: none"> Insufficient results and poor methodology 	695 268 cases lap	427 open cases	<ul style="list-style-type: none"> The pooled analysis showed that patients undergoing laparoscopic resection had a higher incidence of negative margin resection than patients in the open group (93.7 % vs. 84.4%; P= 0.001) Recurrence, pooled data on three studies showed no difference between two groups (33.3% vs. 37.3%; P= 0.14). No recurrence at laparoscopic port sites was reported in all 8 included studies. 	<ul style="list-style-type: none"> ++ High quality + Acceptable - Low quality Unacceptable – reject 0 □
<p>The authors made a meta-analysis to provide a better quality of evidence in the literature to support the recommendation of LLR as an alternative option for CLM treatment. The funnel plot of standard of error by effect estimate of morbidity showed none of the studies lay outside the limits of the 95% CI, indicating no evidence of publication bias.</p> <p>Limitations: Funnel plots only for morbidity incorrect. Types of resections were not matched. The studies included in the analysis did have surgeons of varying experience with LLR, but unfortunately none of these studies reported on their initial experience of this technique. The means and SDs were imputed as described by Hozo et al. what is</p>					

outdated and imprecise.
 Conclusions: Intra-operative blood loss, the proportion of patients requiring blood transfusion, morbidity and the length of hospital stay were all significantly reduced after LLR. Postoperative recurrence, 5-year overall and disease-free survivals were comparable between two groups.

CQ2

Guideline topic: COLORECTAL LIVER METASTASIS					
CQ 2	What is the role of laparoscopy in the management of simultaneous colonic and liver resection for synchronous CRLM?				
MingTian Wei, YaZhou He, JiaRong Wang, Nan Chen, ZongGuang Zhou, and ZiQiang Wang			2014	PLoS ONE.	Topic: Colorectal liver metastasis
Laparoscopic versus open hepatectomy with or without synchronous colectomy for colorectal liver metastasis: a meta-analysis.					
Study type • Systematic Review and Meta-analysis	Specifications on study design • Insufficient results and poor methodology.	Study group 975 CRLM 379 lap cases 107: compared laparoscopic hepatectomy and open hepatectomy synchronously combined with primary colorectal tumor resection	Control group 599 open cases	Notes: • Less blood loss, shorter hospitalization time, and less operative transfusion rate • Lower hospital morbidity rate (OR=0.57, 95%CI:0.42–0.78, P = 0.0005) and better R0 resection (OR = 2.44, 95%CI:1.21–4.94, P = 0.01) • No significant differences between two surgical procedures on recurrence and overall survival.	Study quality • ++ High quality • + Acceptable • - Low quality • Unacceptable – reject 0 □
<p>The aim of this study was to to compare short-term and long-term results of CLM patients undergoing laparoscopic and open hepatectomy. In addition, outcomes of laparoscopic versus open procedures for simultaneous primary colorectal tumor and liver metastasis resection were compared.</p> <p>Limitations: No data on type of liver resection or type of colonic resection. Inclusion criteria too wide: diagnosis of colorectal liver metastasis in adult patients, (2) the surgical procedure compares laparoscopic and open regimens, (3) the studies provides short- or long-term outcomes, and (4) available data for each surgical régime. Overall survival considered for long-term results. This is unacceptable, as median follow-up was not included.</p> <p>Conclusions: Laparoscopic hepatectomy with or without synchronous colectomy are acceptable for selective CLM patients <i>Synchronous hepatectomy and colectomy</i>: laparoscopic procedure displayed shorter hospitalization (MD=23.40, 95%CI:24.37–2.44, P,0.00001) than open procedure. Other outcomes, including surgical time, estimated blood loss, hospital morbidity, and overall survival did not differ significantly in the comparison</p>					

Guideline topic: COLORECTAL LIVER METASTASIS						
CQ 2		What is the role of laparoscopy in the management of simultaneous colonic and liver resection for synchronous CRLM?				
R M Lupinacci, W Andraus, L B De Paiva Haddad, L A Carneiro D Albuquerque, and P Herman		2014		Tech Coloproctol.		Topic: Colorectal liver metastasis
Simultaneous laparoscopic resection of primary colorectal cancer and associated liver metastases: a systematic review.						
Study type	Specifications on study design	Study group	Control group	Notes:	Study quality	
<ul style="list-style-type: none"> Systematic Review and Meta-analysis 	<ul style="list-style-type: none"> Insufficient results and poor methodology. 	39 cases lap	-	<ul style="list-style-type: none"> There were 9 (23%) major hepatic resections. The most commonly performed liver resection was left lateral sectionectomy (LLS) in 26 (67 %) patients. Estimated blood loss varied between 10 and 650 ml and was not related to the type of liver or colorectal resection performed. Length of hospital stay ranged from 4 to 54 days with an average of 9 days. 	<ul style="list-style-type: none"> ++ High quality + Acceptable - Low quality Unacceptable – reject 0 □ 	
<p>The aim of this study was to systematically review the literature identifying all data concerning feasibility and short-term results of simultaneous resection of synchronous liver metastases. Only totally laparoscopic, hand-assisted or robot-assisted resections. No hybrid procedures included.</p> <p>Limitations: Although in the text appears that “there was no conversion to open resection”, there were conversions in the series of Lee (as reported further in the text). In the text, regarding the series from Sasaki et al, appears the following: “In a large series of 82 laparoscopic liver resections, simultaneous resections were performed in 9 patients (2 LLS and 9 wedge resections) and was associated with a significantly (p = 0.05) higher morbidity”. Not sufficiently reported. Mortality was null. Description of complications poor. Text does not correlate with table 4. Anastomotic leaks happened but poor reported.</p> <p>Conclusions: The laparoscopic combined procedure appeared to be feasible and safe, even with major hepatectomies. Good patient selection and refined surgical technique are the keys to successful simultaneous resection. Simultaneous LLS associated with CRC resection should be routinely proposed.</p>						

ESTUDIOS COMPARATIVOS

CQ1

Guideline topic: COLORECTAL LIVER METASTASIS					
CQ 1		Are LLR indicated for the management of CRLM?			
Asmund Avdem Fretland, Vegar Johansen Dagenborg, Gudrun Maria Waaler Bjørnelv, Airazat M. Kazaryan, Ronny Kristiansen, Morten Wang Fagerland, John Hausken, Tor Inge Tønnessen, Andreas Abildgaard, Leonid Barkhatov, Sheraz Yaqub, Bard I. Røsok, Bjørn Atle Bjørnbeth, Marit Helen Andersen, Kjersti Flatmark, Eline Aas, and Bjørn Edwin		2018	<i>Annals of Surgery</i>		Topic: Colorectal liver metastasis
Laparoscopic Versus Open Resection for Colorectal Liver Metastases The OSLO-COMET Randomized Controlled Trial					
Study type • Case-control	Specifications on study design <ul style="list-style-type: none">• PSM• Randomized controlled trial.• Single Center	Study gr. 280 Matching: 133 lap 147 open	Control gr. 147 open	Notes: <ul style="list-style-type: none">• In the present trial, the primary outcome was scored by a blinded assessor, limiting observer bias to the greatest extent possible.• The single-center design is a limitation of their trial, and may affect the external validity.• The patients and caregivers were not blinded, and this may have introduced treatment bias.	Study quality <ul style="list-style-type: none">• ++ High quality• + Acceptable• - Low quality
<p>The Objective of this study was perform the first randomized controlled trial to compare laparoscopic and open liver resection. • Groups were similar in most of baseline characteristics</p> <p>Limitations: Single center, the patients and caregivers were not blinded, and this may have introduced treatment bias.</p> <p>Conclusions: Found a significantly lower 30-day complication rate in the laparoscopic-surgery group compared to the open-surgery group (p=0.021). The rate of free resection margins in this trial was not significantly different between the groups, and was comparable to data from open liver resection. Found blood loss in the lower range of this spectrum, with no difference between the groups. Laparoscopic liver resection was cost effective, with similar costs but higher QALYs than open liver resection.</p>					

Guideline topic: COLORECTAL LIVER METASTASIS					
CQ 1		Are LLR indicated for the management of CRLM?			
David Martinez-Cecilia, Federica Cipriani, Shelat Vishal, Francesca Ratti, Hadrien Tranchart, Leonid Barkhatov, Roberto Montalti, Mark Halls, Roberto Troisi, Ibrahim Dagher. Luca Aldrighetti, Bjorn Edwin, Mohammad Abu Hilal.		2018	<i>Annals of Surgery</i>		Topic: Colorectal liver metastasis
Laparoscopic versus open liver resection for colorectal metastases in elderly and octogenarian patients: A multicentre propensity score based analysis of short and long term outcomes					
Study type • Case-control	Specifications on study design • PSM • Multicenter	Study gr. 775 Matching: 225 lap 225 open	Control gr. 225open	Notes: • Well done, including propensity score matching and control of baseline variables. • Although selection bias because patients were assessed for indication, feasibility, and the type of resection required, before a decision regarding the surgical approach.	Study quality • ++ High quality • + Acceptable • - Low quality
<p>This study aims to compare the perioperative and oncological outcomes of laparoscopic and open liver resection for colorectal liver metastases in the elderly. •</p> <p>Limitations: Patients were assessed for indication, feasibility, and the type of resection required, before a decision regarding the surgical approach. During the early part of the study period, LLRs were performed only in the anterior and peripheral liver segments.</p> <p>Conclusions: The cohort was later divided into 3 subgroups based on age to assess if the comparative results between laparoscopic and open resection varied with age. After propensity score matching neither a shorter operative time nor a lower rate of transfusion were observed, thus suggesting a bias of selection in the laparoscopic group and confirming the need for a proper matching to ensure that the results were derived from unbiased data to produce a high level of evidence. Recurrence free survival and overall survival were comparable after LLR and OLR.</p>					

Guideline topic: COLORECTAL LIVER METASTASIS					
CQ 1		Are LLR indicated for the management of CRLM?			
Xavier Untereiner, Audrey Cagniet, Riccardo Memeo, Stylianos Tzedakis, Tullio Piardi, François Severac, Didier Mutter, Reza Kianmanesh, Jacques Marescaux, Daniele Sommacale, Patrick Pessaux		2017	Annals of Surgery		Topic: Colorectal liver metastasis
Laparoscopic hepatectomy versus open hepatectomy for colorectal cancer liver metastases: comparative study with propensity score matching					
Study type • Case-control	Specifications on study design • PSM • Multicenter	Study gr. 32 Matching: 18 lap 18 open	Control gr. 18 open	Notes: • <i>Well matched</i> • No differences between groups. • Rate of medical complications, which was reduced in the LA group (16% vs. 46.7%; P=0.002) • There were no significant differences in terms of recurrence-free survival [HR =0.99 (0.1–12.7); P=0.99].	Study quality • ++ High quality • + Acceptable • - Low quality
<p>The objective of this study was to compare the morbidity and the mortality of laparoscopic hepatectomy with open hepatectomy for CCLM using propensity score matching (PSM) in two University hospital settings.</p> <p>Limitations: relatively small sample size, with only 18 patients who benefited from a laparoscopic resection.</p> <p>Conclusions: Laparoscopic liver resections for CCLM seem to produce the same results as the OA in the short- and long-term. It could be considered as an alternative to open surgery and become the gold standard for carefully selected patients</p>					

Guideline topic: COLORECTAL LIVER METASTASIS					
CQ 1		Are LLR indicated for the management of CRLM?			
Joel W. Lewin, Nicholas A. O'Rourke, Adrian K.H. Chiow, Richard Bryant, Ian Martin, Leslie K. Nathanson & David J. Cavallucci		2016	HPB (Oxford).		Topic: Colorectal liver metastasis
Long-term survival in laparoscopic vs open resection for colorectal liver metastases: inverse probability of treatment weighting using propensity scores					
Study type • Case-control	Specifications on study design • Propensity score using (IPTW) • Multicenter: 3 institutions	Study gr. 249 Matching: 146 lap 138 open	Control gr. 138 open	Notes: • Propensity score matching • PTW based on propensity scores, via a weighted Cox proportional hazards model. • Selection bias in laparoscopic group: More complicated patients were reserved for the open group. • Survival analysis showed no difference in 5 year OS (54% vs 63%, p = 0.66) or median OS (118 vs 101 months) between the laparoscopic and	Study quality • ++ High quality • + Acceptable • - Low quality

				open groups respectively	
<p>This study represents the largest cohort of laparoscopic resections for CLM and the largest comparative study of its kind. This is the first study to use IPTW where the results may be more broadly applicable and comparable to a RCT.</p> <p>Limitations: One covariate not captured completely in our model is “technical difficulty”. The major limitation is that a non-randomised study cannot fully account for unobserved differences between groups. Most liver resections in open group were hemihepatectomy n=95 (138) vs laparoscopic n=39 (146)</p> <p>Conclusions: The surgical approach did not influence the selection of neoadjuvant or adjuvant treatments applied. LLR for CLM is at least oncologically equivalent to open resection, with comparable long term survival. T-stage of the primary (in particular T4) was a consistent predictor of increased risk of death and early recurrence in our population, as were bilateral lesions.</p>					

Guideline topic: COLORECTAL LIVER METASTASIS					
CQ 1		Are LLR indicated for the management of CRLM?			
Georgios Karagkounis, Muhammet Akyuz, Alfredo Daniel Guerron, Pinar Yazici, Federico N. Aucejo, Cristiano Quintini, Charles M. Miller, David P. Vogt, John J. Fung, and Eren Berber.		2016	Surgery		Topic: Colorectal liver metastasis
<p>Perioperative and oncologic outcomes of minimally invasive liver resection for colorectal metastases: A case-control study of 130 patients</p>					
Study type • Case-control	Specifications on study design • 1:1 matched patients. • Single center	Study gr. 130 Matching: 65 lap 65 open	Control gr. 65 open	Notes: • Matching 1:1, baseline characteristics were similar between groups. • Selection bias because MILR or OLR was based on surgeon preference and expertise. • Diferent exclusion criteria.	Study quality • ++ High quality • + Acceptable • - Low quality
<p>This study aims to compare the perioperative and oncologic outcomes of open liver resection and minimally invasive liver resection in the management of colorectal liver metastases.</p> <p>Limitations: Single center, there is a bias on patients undergoing MILR were more likely to have a higher American Society of Anesthesiologists score (3–4 vs 1–2, p= .03). There is a certain degree of selection bias exists between the 2 groups. The selection of patients for MILR was not strictly random, while the specific skillset of each surgeon may have influenced their decisions.</p> <p>Conclusions: Complication rates, overall, major or minor, were not greater with minimally invasive approaches, and there were no mortalities in either group. The negative resection margin rate of MILR was similar to that of the open resection group. None of the perioperative or survival outcomes appeared to trend in a direction unfavorable for MILR, suggesting that the probability that any adverse effects of laparoscopy were missed due to study power is limited. This was a comparison of a selected group of patients considered candidates for minimally invasive surgery based on tumor size <7 cm and no major hepatic vessel involvement, which along with the relatively limited number of major hepatectomies included, may suggest that the results cannot be generalized to the entire CRLM population.</p>					

Guideline topic: COLORECTAL LIVER METASTASIS					
CQ 1		Are LLR indicated for the management of CRLM?			
F. Cipriani, M. Rawashdeh, L. Stanton, T. Armstrong, A. Takhar, N. W. Pearce, J. Primrose and M. Abu Hilal		2016	Br J Surg		Topic: Colorectal liver metastasis
Propensity score-based analysis of outcomes of laparoscopic versus open liver resection for colorectal metastases					
Study type • Case-control	Specifications on study design • PSM • Large single-centre experience	Study gr. 367 Matching: 133 lap 133 open	Control gr. 133 open	Notes: • Propensity score matching, resulting in a non-significant difference between the two groups. • All major reported confounders in the allocation of patients to laparoscopic or open surgery for CRLM were taken into account	Study quality • ++ High quality • + Acceptable • - Low quality
<p>The present study reports the results of a single-centre experience in laparoscopic and open liver resection for CRLM before and after applying the PS matching method. PS matching was performed by taking into account major observed confounders in the allocation of patients to laparoscopic or open liver resection. The present results are from a large single-centre experience.</p> <p>Limitations: The inability to account for unknown confounders that might have a significant impact on patients' outcome. Retrospective study.</p> <p>Conclusions: The results obtained when analysing the matched groups suggest that oncological outcomes obtained with the laparoscopic approach are similar to those for open surgery. Propensity score matching showed that LLR for CRLM may provide R0 resection rates and long-term OS comparable to those for OLR, with lower blood loss and morbidity, and shorter postoperative hospital stay. Similar OS and R0 rate between the LLR and OLR group (median OS: 55.2 vs 65.3 months respectively, hazard ratio 0.70 (95 per cent CI 0.42 to 1.05; P = 0.082); R0 rate: 92.5 versus 86.5%, P = 0.186). The 5-year OS rate was 62.5 (95% CI 45.5 to 71.5%) for OLR and 64.3 (48.2 to 69.5) % for LLR.</p>					

Guideline topic: COLORECTAL LIVER METASTASIS					
CQ 1		Are LLR indicated for the management of CRLM?			
Marc-Antoine Allard, Antonio Sa Cunha, Brice Gayet, Rene Adam, Diane Goere, Philippe Bachellier, Daniel Azoulay, Ahmet Ayav, Francis Navarro, and Patrick Pessaux.		2015	Annals of Surgery		Topic: Colorectal liver metastasis
Early and Long-term Oncological Outcomes After Laparoscopic Resection for Colorectal Liver Metastases A Propensity Score-based Analysis					
Study type • Case-control	Specifications on study design • PSM • Multicenter	Study gr. 2620 Matching: 153 lap 153 open	Control gr. 153 open	Notes: • Well conducted propensity score study, although exclusion criteria are not clearly detailed. • The LA group exhibited less advanced hepatic disease compared with that of the OA group, resulting in significantly improved survival. • Feasibility issues may compromise the set-up of a randomized trial	Study quality • ++ High quality • + Acceptable • - Low quality

				comparing the 2 approaches.	
<p>This study aimed to compare early and long-term outcomes of patients who underwent CLM resection by either OA or LA after matching with a propensity score-based method.</p> <p>Limitations: exclusion criteria are not clearly detailed. The LA group exhibited less advanced hepatic disease compared with that of the OA group, resulting in significantly improved survival. Feasibility issues may compromise the set-up of a randomized trial comparing the 2 approaches. The present analysis shows that the LA group exhibited limited liver disease compared with the entire population.</p> <p>Conclusions: After matching for operative risk factors, we observed that LA is associated with lower severe morbidity and a lower rate of in-hospital transfusions. The rate of hepatic recurrence was comparable in the 2 groups and no scar relapse was reported. This shows that oncological prognosis is not altered by laparoscopy.</p>					

Guideline topic: COLORECTAL LIVER METASTASIS					
CQ 1	Are LLR indicated for the management of CRLM?				
Tohme S, Goswami J, Han K, Chidi AP, Geller DA, Reddy S		2015	J Gastrointest Surg.	Topic: Colorectal liver metastasis	
Minimally Invasive Resection of Colorectal Cancer Liver Metastases Leads to an Earlier Initiation of Chemotherapy Compared to Open Surgery.					
Study type • Case-control	Specifications on study design • 1:1 matched patients • Single institution	Study gr. 508 Matching: 66 lap 66 open	Control gr. 66 open	Notes: • Matched on risk factors primarily associated with short-term postoperative complications. • Selection bias due to the type of surgical resection. • Patients undergoing MIR of CRCLM had significantly shorter length of hospital stay, fewer major complications, and shorter interval to postoperative chemotherapy (median 42 vs. 63 days, p<0.001).	Study quality • ++ High quality • + Acceptable • - Low quality

This is a retrospective review of 1:1 matched patients undergoing MIR (n=66) and OR (n=66) for CRCLM at a single institution, based on risk factors primarily associated with short-term postoperative complications.

Limitations: Single center, potential for undetected bias, and length of follow-up. The type of surgical resection that the patient received was based on lesion location and assessment of overall clinical status. Not same exclusion criteria are used for both cases and controls. Differences between groups after matched: Number of tumors was higher in the open group p=0.02

Conclusions: Multivariable analysis demonstrated that postoperative complications modified the effect of surgical technique on timing of postoperative chemotherapy. Postoperative complications did not significantly affect timing of postoperative chemotherapy for patients who underwent minimally invasive resection. The key finding of this study is that a minimally invasive approach to resection of CRCLM is an effect modifier for the influence of postoperative complications on timing of postoperative chemotherapy.

Guideline topic: COLORECTAL LIVER METASTASIS					
CQ 1		Are LLR indicated for the management of CRLM?			
Nachmany, a, N. Pencovich a, N. Zohar, A. Ben-Yehuda, C. Binyamin, Y. Goykhman, N. Lubezky, R. Nakache, J.M. Klausner		2015	European Journal of Surgical Oncology		Topic: Colorectal liver metastasis
Laparoscopic versus open liver resection for metastatic colorectal cancer.					
Study type • Case-control	Specifications on study design • Single institution • Comparison with differences between groups.	Study gr. 174 42 lap 132 open	Control gr. 132 open	Notes: • Patients not comparable • Bias on number of metastases. • Eight patients in the OLR group had major complications, versus 1 in the LLR group (P=0.0016). • Patients in the LLR group had shorter length of stay (LOS) (6.78±2.75 versus 8.39±5.64 days, P=0.038)	Study quality • ++ High quality • + Acceptable • - Low quality
Case-control retrospective study describing their experience in laparoscopic liver resection for CLM in a single surgery service. Limitations: Patients not comparable. Bias in patient characteristics: number of metastases. Majority of LLR consisted in minor resections (85,8%) Conclusions: The benefits of LLR are largely related to the extents of the procedure and the accessibility of the lesion. LLR was associated with decreased major postoperative complications and shorter length of stay. Patients that underwent laparoscopic non-anatomical resections or left lateral sectionectomies, benefited the most, with significantly decreased blood loss, decreased major and minor postoperative complications, and a significant, 2-day shorter LOS.					
Guideline topic: COLORECTAL LIVER METASTASIS					
CQ 1		Are LLR indicated for the management of CRLM?			
Toru Beppu · Go Wakabayashi · Kiyoshi Hasegawa · Naoto Gotohda · Toru Mizuguchi · Yutaka Takahashi · Fumitoshi Hirokawa · Nobuhiko Taniai · Manabu Watanabe · Masato Katou · Hiroaki Nagano · Goro		2015	J Hepatobiliary Pancreat Sci		Topic: Colorectal liver metastasis

Honda · · Hideo Baba · Norihiro Kokudo · Masaru Konishi · Koichi Hirata · Masakazu Yamamoto · Kazuhisa Uchiyama · · Eiji Uchida · Shinya Kusachi · Keiichi Kubota · Masaki Mori · Keiichi Takahashi · Ken Kikuchi · Hiroaki Miyata · Takeshi Takahara · Masafumi Nakamura · Hironori Kaneko · Hiroki Yamaue · Masaru Miyazaki · Tadahihiro Takada					
Long-term and perioperative outcomes of laparoscopic versus open liver resection for colorectal liver metastases with propensity score matching: a multi-institutional Japanese study.					
Study type • Case-control	Specifications on study design <ul style="list-style-type: none"> • Multicentre • Propensity score matching 1:2 	Study gr. 513 171 lap 342 open	Control gr. 342 open	Notes: <ul style="list-style-type: none"> • Propensity score matching • Bias on timing of liver metastases 	Study quality <ul style="list-style-type: none"> • ++ High quality • + Acceptable • - Low quality
<p>Multicenter study one-to-two propensity score matching (PSM) analysis to clarify the surgical outcome and long-term prognosis of laparoscopic liver resection (LLR) compared with conventional open liver resection (OLR) in patients with colorectal liver metastases (CRLM).</p> <p>Limitations: In the propensity-matched cohort, median observation periods were different between the two procedures (LLR, 41.7 months vs OLR, 49.1 months), Bias on timing of liver metastases. Selection bias due to LLR operative procedures were selected by surgeons depending on their familiarity with and understanding of the instruments and individual procedures</p> <p>Conclusions: We clearly demonstrated lower intraoperative blood loss (163g vs 415 g, $P < 0.001$) and a smaller ratio of massive bleeding larger than 1,000 mL (6.4% vs 17.6%, $P < 0.001$) in LLR. Among other perioperative findings, they observed a shorter hospital stay and equivalent operation time, complication rate, transfusion rate, and R0 operation rate in LLR compared with OLR. Morbidity rates and levels of complication were similar including no port site recurrences or seeding of malignant cells.</p>					

Guideline topic: COLORECTAL LIVER METASTASIS					
CQ 1 Are LLR indicated for the management of CRLM?					
Serena Langella · Nadia Russolillo · Marco D'Eletto · Fabio Forchino · Roberto Lo Tesoriere · Alessandro Ferrero					
Oncological safety of ultrasound-guided laparoscopic liver resection for colorectal metastases: a case-control study					
Study type • Case-control	Specifications on study design <ul style="list-style-type: none"> • 1:1 matched patients • Single institution 	Study gr. 844 Matching: 37 lap 37 open	Control gr. 37 open	Notes: <ul style="list-style-type: none"> • Bias on table 3; incorrect % in simultaneous colorectal resection 3(30) and 9 (90). • Overall morbidity was significantly lower in LLR (13.5 vs 37.8 %, $p = 0.02$), although severe complications were similar among the two groups. • 3-year overall survival was 91.8 % LLR and 74.8 % OLR ($p = 0.14$). 3-year disease-free survival was 69.1 % LLR and 65.9 % OLR ($p = 0.53$). 	Study quality <ul style="list-style-type: none"> • ++ High quality • + Acceptable • - Low quality

Case-control study. Patients were matched at a ratio of 1:1 intended to limit confounding factors such as different biological behavior of the disease or the extent of resection to focus on a comparable subset of patients.

Limitations: No explain about the election of the approach. Table 3 has mistakes; incorrect % in simultaneous colorectal resection 3(30) and 9 (90). Bilobar distribution although not significant it is more than double 3 vs 7. Drain in 100% of open wick is related with sepsis and hepatic collection. Table 5: Timing synchronous is 20 although in table 3 is 3+9, although in table 1 is 10 + 10. Incongruity.

Conclusions: These data may be related to the extensive use of intraoperative ultrasonography that has been shown to improve the adequacy of disease-free resection margin during LLR. Multivariate analysis showed that postoperative complications [HR 3.42 (95 % CI 1.32–8.89)] and multiple metastases [HR 3.84 (95 % CI 1.34–10.83)] were independent predictors of worse survival (p = 0.01)

Guideline topic: COLORECTAL LIVER METASTASIS					
CQ 1		Are LLR indicated for the management of CRLM?			
Yasushi Hasegawa, MD, Hiroyuki Nitta, MD, Akira Sasaki, MD, Takeshi Takahara, MD, Hidenori Itabashi, MD, Hirokatsu Katagiri, MD, Koki Otsuka, MD, • Satoshi Nishizuka, MD, PhD, and Go Wakabayashi, MD, PhD, FACS		2015	Surgery	Topic: Colorectal liver metastasis	
Long-term outcomes of laparoscopic versus open liver resection for liver metastases from colorectal cancer: • A comparative analysis of 168 consecutive cases at a single center					
Study type • Case-control	Specifications on study design • matched 168 consecutive cases using the JSHBPS nomogram • Single institution	Study gr. 168 Matching: 100 lap 68 open	Control gr. 68 open	Notes: • Matched using the JSHBPS nomogram, has been used for patient survival prediction. It is suited to compare 2 groups with different backgrounds • The surgery time of LH patients was shorter (228 vs 277 min, P = .004), and their total blood loss was lower (127 vs 620 mL, P < .0001) than those of OH patients. • The rate of major morbidity (Clavien-Dindo classification of ≥III) was lower (8.8% vs 24.6%, P = .005) and the hospitalization duration was less (9 vs 17 days, P < .0001) in patients with LH than in those who underwent OH.	Study quality • ++ High quality • + Acceptable • - Low quality

This study is an “intent-to-treat” analysis for all patients who underwent liver resection for CRLM, matched 168 consecutive cases using the JSHBPS nomogram and has been used for patient survival prediction.

Limitations: B Bias on number of liver metastases (p=0.03) and largest tumor diameter (p=0.0002) Majority of LH were minor hepatectomy. (80,4%). Different exclusion criteria for open and laparoscopic. Selection bias due to they choosed patients more suitable for laparoscopic approach

Conclusions: Their findings confirmed that laparoscopic liver resection was technically adequate for treating malignant tumors. Long-term survival was comparable between CRLM patients undergoing laparoscopic liver resection and those undergoing open liver resection.

Guideline topic: COLORECTAL LIVER METASTASIS					
CQ 1		Are LLR indicated for the management of CRLM?			
Q Nicola de'Angelis, MD, PhD, Rony Eshkenazy, MD, Francesco Brunetti, MD, Roberto Valente, MD, PhD, Mara Costa, MD, Mara Disabato, MD, Chady Salloum, MD, Philippe Compagnon, MD, Alexis Laurent, MD, PhD, and Daniel Azoulay, MD, PhD		2015	Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques	Topic: Colorectal liver metastasis	
Laparoscopic Versus Open Resection for Colorectal Liver Metastases: A Single-Center Study with Propensity Score Analysis					
Study type • Case-control	Specifications on study design • Single tertiary-care center • PSM	Study gr. 483 Matching: 52 lap 52 open	Control gr. 52 open	Notes: • Propensity score matching • The overall 3- and 5- year survival rates were, respectively, 83% and 76% for LLR and 87% and 62% for OLR (P = .51). • The 3- and 5- year disease-free survival rates were, respectively, 28% and 21% for LLR and 31% and 21% for OLR (P = .71).	Study quality • ++ High quality • + Acceptable • - Low quality
<p>This study compared by using PSM analysis the laparoscopic and open approach for CRLM resection. An 1:1 “nearest neighbor” match paradigm was used: each LLR patient was matched with the OLR patient with the most similar estimated propensity score. After matching, the two groups were compared to control covariate balance and the similarity in baseline covariates between groups</p> <p>Limitations: Potential selection bias inherent to the evaluation of the surgical approach and historical bias related to the study period were controlled by the use of PSM. Before PSM were considerable imbalances between LLR and OLR in relation to de size of the largest CRLM nodule, the number of CRLM, and the proportion of synchronous or methacronous.</p>					

Conclusions: The two surgical approaches are associated with similar postoperative morbidity and mortality. Although the two surgical approaches have similar short-term results, laparoscopy is associated with a faster recovery.

Guideline topic: COLORECTAL LIVER METASTASIS					
CQ 1		Are LLR indicated for the management of CRLM?			
Jianguo Qiu, MD, Shuting Chen, Prasoon Pankaj and Hong Wu,		2014	Surg Laparosc Endosc Percutan Tech	Topic: Colorectal liver metastasis	
Laparoscopic Hepatectomy is Associated With Considerably Less Morbidity and a Long-term Survival Similar to That of the Open Procedure in Patients With Hepatic Colorectal Metastases					
Study type • Case-control	Specifications on study design • Single center • Matched patients	Study gr. 156 Matching: 14 lap 25 open	Control gr. 25 open	Notes: • Matched patients. • The LH had a significantly less estimated blood loss (210 vs. 380mL; P<0.01), less analgesic requirements (20.8% vs. 50.2%; P < 0.001), shorter hospital stay (7.4 vs. 11.4 d; P<0.0001), and less postoperative complication rates (25% vs. 48%; P=0.02)	Study quality • ++ High quality • + Acceptable • - Low quality

The purpose of this study is to review the results of LH retrospectively and to compare them with those obtained using the conventional OH procedure for HCRM patients. Well-matched for age, sex, the American Society of Anesthesiology class, the prehepatectomy CEA level, the tumor size, the type of liver resection, and the primary tumor location and who underwent OH during the same period.

Limitations: Potential selection bias inherent to the decision to resect the tumor laparoscopically by the conventional OH or conversion to open surgery was left to the surgeon, taking into account the surgeon's experience in laparoscopic surgery, the number of lesions, and the tumor location. Most of the hepatectomies were segments II-III

Conclusions: They strongly recommend the use of intraoperative ultrasound not only to make a correct staging of the disease but also to decrease the potential high risk of insufficient tumor clearance during laparoscopic procedure. Short-term outcomes after laparoscopic liver resection of patients with colorectal hepatic metastases were comparable to those after the conventional open procedure, and extensive experience in hepatic and laparoscopic surgery was the essential prerequisite to optimize outcomes. There were no significant differences between the 2 groups in tumor recurrence and the 3-year overall survival rate (24% vs. 30%; $P = 0.83$), respectively.

Guideline topic: COLORECTAL LIVER METASTASIS					
CQ 1		Are LLR indicated for the management of CRLM?			
R. Montalti G. Berardi, S. Laurent, S. Sebastiani L. Ferdinande, L.J. Libbrecht, P. Smeets, A. Brescia, X. Rogiers B. de Hemptinne K. Geboes R.I. Troisi		2014	EJSO		Topic: Colorectal liver metastasis
Laparoscopic liver resection compared to open approach in patients with colorectal liver metastases improves further resectability: Oncological outcomes of a case-control matched-pairs analysis					
Study type • Case-control	Specifications on study design • Single center • Matched-pairs	Study gr. 293 Matching: 57 lap 57 open	Control gr. 57 open	Notes: • Matched-pairs. • Morbidity rate was significantly less in the LR group ($p=0.002$); the length of hospital stay was 6.5 ± 5 days for the LR group and 9.2 ± 4 days for the OR group ($p=0.005$).	Study quality • ++ High quality • + Acceptable • - Low quality

				<ul style="list-style-type: none"> 5-y overall survival rate was 65% and 60% respectively (p=0.36) and the 5-y disease free survival rate was 38% and 29% respectively (p = 0.24). 	
--	--	--	--	---	--

1: 1 case control matched-pairs analysis, wich compares laparoscopic approach with the traditional open surgery, focusing on preoperative oncological characteristics, surgical margins, patterns of recurrences, and repeated surgical treatment in case of tumor relapse.

Limitations: Lesser follow-up in the laparoscopic group, the subjective evaluation of initial surgical laparoscopic approach. Most hepatectomies were minor. No comparable populations. Bias on selection of laparoscopic approach.

Conclusions: Laparoscopic liver resections have comparable long-term OS and DFS to the open approach and are associated with a shorter hospital stay and diminished blood loss. This approach allows higher re-operability during follow-up. Conversion rate was slightly higher than these other studies but the overall reduced morbidity rate confirms that the laparoscopic technique should be preferred when possible.

Guideline topic: COLORECTAL LIVER METASTASIS			
CQ 1	Are LLR indicated for the management of CRLM?		
Shuichi Iwahashi • Mitsuo Shimada • Tohru Utsunomiya • Satoru Imura • Yuji Morine • Tetsuya Ikemoto • Yusuke Arakawa • Hiroki Mori • Mami Kanamoto • Shinichiro Yamada	2014	<i>Surg Endosc</i>	Topic: Colorectal liver metastasis
Laparoscopic hepatic resection for metastatic liver tumor of colorectal cancer: comparative analysis of short- and long-term results			

Study type • Case-control	Specifications on study design • Single center • 1:1 matched-pair analysis	Study gr. 42 Matching: 21lap 21 open	Control gr. 21 open	Notes: • 1:1 matched-pair analysis. • Insufficient number of patients. • Bias on the selection of laparoscopic approach.	Study quality • ++ High quality • + Acceptable • - Low quality
<p>The current study investigated the short- and long-term outcomes of Lap-Hx compared with Open-Hx for patients with CLM by matched-pair analysis.</p> <p>Limitations: Insufficient number of patients. Potential bias in selection of laparoscopic approach. Tumor size smaller than 5 cm. Exclusion criteria are not clearly specified.</p> <p>Conclusions Blood loss with Lap-Hx was significantly less than with Open-Hx, and the hospital stay with Lap-Hx tended to be shorter than with Open-Hx. Regarding long-term outcomes, there were no significant differences in overall or disease-free survival between the Lap-Hx and Open-Hx groups.</p>					

Guideline topic: COLORECTAL LIVER METASTASIS				
CQ 1	Are LLR indicated for the management of CRLM?			
Yoshihisa Kubota, Yuichiro Otsuka, Masaru Tsuchiya, Toshio Katagiri, Jun Ishii, Tetsuya Maeda, Akira Tamura and Hironori Kaneko	2014	World Journal of Surgical Oncology	Topic: Colorectal liver metastasis	
Efficacy of laparoscopic liver resection in colorectal liver metastases and the influence of preoperative chemotherapy				

Study type • Case-control	Specifications on study design • Single institution • No matching	Study gr. 105 43 lap 62 open	Control gr. 62 open	Notes: • No matching. • The LLR group had significantly less blood loss ($P < 0.001$) and a shorter hospital stay ($P < 0.001$) • The surgical stress score and comprehensive risk score were significantly lower in the LLR group ($P < 0.001$)	Study quality • ++ High quality • + Acceptable • - Low quality
<p>This study compares the invasiveness and short-term prognosis of LLR and OR, and evaluates the safety of LLR and the effect of chemotherapy on LLR. No matched is done. Postoperative complications were evaluated and the Estimation of Physiologic Ability and Surgical Stress (E-PASS) scoring system [6] was used to assess the low invasiveness of the surgical procedures.</p> <p>Limitations: Exclusion criteria are not clearly specified. There is selection bias in LLR group, that had a significantly higher number of solitary tumors and number of partial hepatectomy and lateral hepatectomy. No comparable population because LLR was contraindicated in three of the patients on the basis of tumor location.</p> <p>Conclusions The LLR group had no serious complications, and the length of hospital stay was shorter, indicating the minimal invasiveness. No adverse effects of chemotherapy on hepatic functional reserve were observed prior to surgery. LLR is comparable with OR with regard to short-term prognosis. LLR is thus a well-accepted surgical option for CLM, and chemotherapy drugs can be used without adverse effects with the proper knowledge of drug properties.</p>					

Guideline topic: COLORECTAL LIVER METASTASIS			
CQ 1	Are LLR indicated for the management of CRLM?		
Tan To Cheung, Ronnie T. P. Poon, Wai Key Yuen, Kenneth S. H. Chok, Simon H. Y. Tsang, Thomas Yau, See Ching Chan and Chung Mau Lo	2013	ANZ J Surg	Topic: Colorectal liver metastasis

Outcome of laparoscopic versus open hepatectomy for colorectal liver metastases					
Study type <ul style="list-style-type: none"> • Case-control 	Specifications on study design <ul style="list-style-type: none"> • Single institution • 1:2 matched patients 	Study gr. 60 Matching: 20 lap 40 open	Control gr. 40 open	Notes: <ul style="list-style-type: none"> • 1:2 matched patients. • Comparing the laparoscopic group with the open resection group, the median operating time was 180 min versus 210 min ($P = 0.059$), the median blood loss was 200 versus 310 mL ($P = 0.043$). Hospital stay was 4.5 versus 7 days ($P = 0.021$), disease-free survival was 9.8 versus 10.9 months ($P = 0.299$), and the median survival was 69.4 versus 42.1 months ($P = 0.235$). 	Study quality <ul style="list-style-type: none"> • ++ High quality • + Acceptable • - Low quality
<p>20 patients laparoscopic resection for colorectal liver metastases were matched 1:2 to patients who received open liver resection. The immediate operative outcomes and survival outcomes including operation morbidity were compared.</p> <p>Limitations: There is a potential bias in the selection of laparoscopic approach that depended on the operating surgeons' clinical judgment. Tumor size is bigger in open ($p < 0.085$). Laparoscopic liver resections were performed mainly for lesions located on the periphery of the liver or on the left lobe of the liver.</p> <p>Conclusions: Laparoscopic liver resection is a safe and effective treatment for liver metastases in patients with colorectal cancer. It is associated with less blood loss and shorter comparable hospital stay when compared with open surgery. Long-term survival is to the conventional open approach.</p>					

Guideline topic: COLORECTAL LIVER METASTASIS				
CQ 1	Are LLR indicated for the management of CRLM?			
C. Anne Doughtie, Michael E. Egger, Robert M. Cannon, Robert C. G. Martin, Kelly M. Mcmasters, Charles R. Scoggins.	2013	THE AMERICAN SURGEON	Topic: Colorectal liver metastasis	

Laparoscopic Hepatectomy Is a Safe and Effective Approach for Resecting Large Colorectal Liver Metastases					
Study type • Case-control	Specifications on study design • Single institution • Comparison between groups.	Study gr. 84 8 lap 76 open	Control gr. 76 open	Notes: • Comparison between groups. • Complication rate (12.5 vs 60.5%; $P=0.0192$), blood loss (225 vs 400 mL; $P=0.0427$), and length of stay (3.5 vs 7.0 days; $P=0.0005$) were significantly higher in the open resection cohort.	Study quality • ++ High quality • + Acceptable • - Low quality
<p>A retrospective analysis of a single institution's prospective database was performed to determine if there was a difference in outcomes when comparing open hepatectomy with laparoscopic hepatectomy for large colorectal liver metastases. This study is the first to address the safety and efficacy of laparoscopic liver resection for large lesions</p> <p>Limitations: No matched. Bias due to small sample size of 8 patients in the laparoscopic group. No confidence intervals are provided. No clarity about how each group was selected.</p> <p>Conclusions: Laparoscopic liver resection as a suitable alternative to open liver resection for lesions greater than 5 cm by demonstrating reduced blood loss, length of stay, and perioperative complications while still achieving RO resections.</p>					

Guideline topic: COLORECTAL LIVER METASTASIS				
CQ 1	Are LLR indicated for the management of CRLM?			
Yoshihiro Inoue, Michihiro Hayashi, Ryo T. Anaka, Koji Komeda, Fumitoshi Hiroka, W A, Kazuhisa Uchiyama.	2013	THE AMERICAN SURGEON	Topic: Colorectal liver metastasis	

Short-term Results of Laparoscopic versus Open Liver Resection for Liver Metastasis from Colorectal Cancer: A Comparative Study					
Study type • Case-control	Specifications on study design • Single institution • Matched	Study gr. 214 Matching: 23 lap 24 open	Control gr. 24 open	Notes: • Well matched with the laparoscopic group for all demographic data. • The estimated blood loss was 99 ± 207 mL in the laparoscopic group and 397 ± 381 mL in the open group ($P = 0.0018$). • The laparoscopic group had a 8.7 per cent complication rate, whereas the open group had a complication rate of 20.8 per cent, although this difference was not significant ($P = 0.4158$).	Study quality • ++ High quality • + Acceptable • - Low quality
<p>This report retrospectively compared the degree of invasiveness of laparoscopic and conventional open liver resections for CRCLM from the perspective of the short-term outcomes at a single institution.</p> <p>Limitations: not a randomized controlled trial and the number of their study is small. They performed liver resection for a maximum lesion size of 5 cm or less. Small sample size</p> <p>Conclusions: The data of the present series demonstrate the lower invasiveness and safety of laparoscopic liver resection even for patients with CRCLM. Prove that laparoscopy offers better postoperative laboratory test results and better short-term outcomes, although there was no difference in the complication rate. Tumors with diameters smaller than 5 cm may be appropriate for laparoscopic liver resections for CRCLM.</p>					

Guideline topic: COLORECTAL LIVER METASTASIS	
CQ 1	Are LLR indicated for the management of CRLM?

Alfredo D. Guerron • Shamil Aliyev • Orhan Agcaoglu • Erol Aksoy • Halit Eren Taskin • Federico Aucejo • Charles Miller • John Fung • Eren Berber			2013	Surg Endosc	Topic: Colorectal liver metastasis
Laparoscopic versus open resection of colorectal liver metastasis					
Study type • Case-control	Specifications on study design • Single institution • Matched patients	Study gr. 80 Matching: 40 lap 40 open	Control gr. 40 open	Notes: • Matched by tumor size but with differences in ASA status (p<0.042) • The length of stay was shorter in the LLR group (3.7 vs 6.5 days; p<0.001). • The 30-day complication rate was similar between the LLR and open resection groups (15 vs 20 %, respectively, p = 0.591). • The 2-year overall sur- vival rate was 89 % for LLR and 81 % for open resection (p = 0.283). Disease-free survival (DFS) was similar in the two groups (23 months for the LLR patients; 23 months for the open resection patients; p = 0.904)	Study quality • ++ High quality • + Acceptable • - Low quality
<p>This report describes the results of LLR for CLM compared with the results for a matched series of patients who underwent open resection at a single institution.</p> <p>Limitations: differences in ASA status (p<0.042). Bias due to patients were selected for LLR based on surgeon preference. This is an initial report with a short-term follow-up evaluation</p> <p>Conclusions: LLR is superior to open resection for CLM in terms of blood loss and hospital stay. Disease-free and overall survival were similar between LLR and open resection.</p>					

Guideline topic: COLORECTAL LIVER METASTASIS	
CQ 1	Are LLR indicated for the management of CRLM?

Jianguo Qiu, Shuting Chen, Prasoon Pankaj, Hong Wu Laparoscopic Hepatectomy for Hepatic Colorectal Metastases – A Retrospective Comparative Cohort Analysis and Literature Review			2013	PLOS ONE	Topic: Colorectal liver metastasis
Study type • Case-control	Specifications on study design <ul style="list-style-type: none"> • Single institution • Matched cohort comparison 	Study gr. 170 Matching: 30 lap 140 open	Control gr. 140 open	Notes: <ul style="list-style-type: none"> • Unmatched comparison: resected hepatic specimen mass was greater in the OH group • Matched comparison 1:1 • LH patients had less estimated blood loss (215 ml vs. 385 ml, P,0.001), less morbidity (26.2% vs. 50%, P = 0.02), shorter hospital stay (7.5 days vs. 11.5 days, P,0.001), and lower analgesic requests than with those in the OH group. 	Study quality <ul style="list-style-type: none"> • ++ High quality • + Acceptable • - Low quality
<p>Initial experiences with total LH for the management of HCRM and examined the perioperative and oncological outcomes of LH compared to those of conventional OH procedures. In addition, a matched cohort comparison was performed to assess true outcome differences between the LH and OH procedures.</p> <p>Limitations: In unmatched comparison there were differences between groups like resected hepatic specimen mass was greater in the OH group (p<0.004), and in metastasis tumor number (p<0.001) There is a potential bias in the selection of LH: only tumor(s) located in the left or right peripheral segments of the liver (Couinaud segments II–VI). Small sample</p> <p>Conclusions: They highly recommend the employment of intraoperative ultrasound examinations to correctly stage the disease and decrease the potential high risk of insufficient tumor clearance in laparoscopic procedures. LH for metastatic colorectal cancer is a safe and feasible treatment, even in patients who underwent prior laparotomy surgeries. LH provides significantly less morbidity and shorter hospital stay than OH, without compromising curability or increasing morbidity.</p>					

CQ 1		Are LLR indicated for the management of CRLM?			
Robert M. Cannon, MD, Charles R. Scoggins, MD, MBA, Glenda G. Callender, MD, Kelly M. McMasters, MD, PhD, and Robert C. G. Martin II, MD, PhD			2012	Surgery	Topic: Colorectal liver metastasis
Laparoscopic versus open resection of hepatic colorectal metastases					
Study type • Case-control	Specifications on study design • Single institution • Matching was by propensity scoring 1:4	Study gr. 175 Matching: 35 lap 140 open	Control gr. 140 open	Notes: • Matching was by propensity scoring 1:4 • Blood loss (202 vs 385 mL; P < .001), complications (23% vs 50%; P = .004), and duration of stay (4.8 vs 8.3 days; P < .001) were less in the laparoscopic cohort. • Five-year OS (36% vs 42%; P = .818) and DFS (15% vs 22%; P = .346) were also similar in the laparoscopic and open groups.	Study quality • ++ High quality • + Acceptable • - Low quality
<p>This study was undertaken to evaluate the safety and efficacy of laparoscopic resection of hepatic colorectal metastases compared with a matching by propensity scoring 1:4 of patients undergoing open resection. Two propensity-matched groups were constructed.</p> <p>Limitations: In spite of PSM, left lateral segmentectomy was significantly more common in the laparoscopic group (P<0.001), while wedge resection/bisegmentectomy was significantly more common in the open group (p<0.001). Bias on the selection of open resection. Small sample. Has no absolute inclusion criteria for laparoscopic versus open hepatic resection.</p> <p>Conclusions: Laparoscopic resection is an effective and beneficial alternative to open resection for appropriately selected patients with hepatic colorectal metastases. Rates of margin-negative resection in this series were also similar or better in the laparoscopic versus open cohorts, demonstrating that adequate delineation of intrahepatic tumor anatomy can be obtained during laparoscopic resection.</p>					

Guideline topic: COLORECTAL LIVER METASTASIS					
CQ 1		Are LLR indicated for the management of CRLM?			
Halit Topal • Joyce Tiek • Raymond Aerts • Baki Topal			2012	Surg Endosc	Topic: Colorectal liver metastasis
Outcome of laparoscopic major liver resection for colorectal metastases					
Study type • Case-control	Specifications on study design • Single institution • Matched 1:1	Study gr. 117 Matching: 20 lap 20 open	Control gr. 20 open	Notes: • Matched 1:1 • There was no statistically significant difference in the rate of postoperative complications (both severity and location). • The estimated DFS and OS rates at 1, 2, and 5 years were comparable in the two groups (P = 0.637 and 0.872, respectively).	Study quality • ++ High quality • + Acceptable • - Low quality
<p>This study evaluate the clinical and oncologic outcome of patientes who uderwent laparoscopic major liver resection for CRLM. Is the first study to compare the short- and long-term outcomes of matched patient groups 1:1 undergoing either open or minimally invasive major hepatectomy for CRLM.</p> <p>Limitations: There is a potencial selection bias due to there is not clarity about how each group was selected. Small sample. Exclusion criteria are not clearly specified</p> <p>Conclusions: Short- and long-term outcomes were similar in the matched patient groups undergoing LMLR versus OMLR. Severe postoperative complications (TOSGS grade C3) occurred mainly in patients who underwent simultaneous hepatic and colorectal resection. It is possible to perform major hepatectomy laparoscopically with the benefits of minimally invasive surgery and without losing the therapeutic efficacy of hepatic resection for CRLM. Multidisciplinary adequate patient selection and sufficient experience with minimally invasive surgery are mandatory.</p>					

Guideline topic: COLORECTAL LIVER METASTASIS					
CQ 1		Are LLR indicated for the management of CRLM?			
Baki Topal • Joyce Tiek • Steffen Fieuws • Raymond Aerts • Eric Van Cutsem • Tania Roskams • Hans Prenen		2012	Surg Endosc		Topic: Colorectal liver metastasis
Minimally invasive liver surgery for metastases from colorectal cancer: oncologic outcome and prognostic factors					
Study type • Case-control	Specifications on study design • Single institution • Comparison between groups.	Study gr. 274 81 lap 193 open	Control gr. 193 open	Notes: • Postoperative complications were observed in 54 patients after OLS and in 11 after MILS (p = 0.016). • The median postoperative length of hospital stay was 9 days after OLS and 5 days after MILS (p \ 0.0001). • In multivariable analyses, the total CRS was the only independent predictor of both DFS (p = 0.0002) and OS (p = 0.002).	Study quality • ++ High quality • + Acceptable • - Low quality
<p>The aim of the current study was to analyze the long- term oncologic outcome of MILS in patients with CRLM and to determine prognostic indicators in the era of modern treatment modalities.</p> <p>Limitations: Differences between groups: the resection/ RFA ratio was higher in the OLS group, more patients in the OLS group underwent major liver resection compared to the MILS group and simultaneous colorectal resection and hepatic surgery was performed more frequently in the OLS group. Selection bias: Criteria to select patients for MILS were expertise in MILS.</p> <p>Conclusions: Survival after surgical treatment of patients with CRLM is determined by tumor burden and biological behavior. Fong's CRS is the only independent prognostic factor that determines both overall and disease-free survival of surgically treated patients. Multidisciplinary discussion by an expert panel of all patients with CRLM prior to the initiation of any therapeutic strategy is mandatory</p>					

Guideline topic: COLORECTAL LIVER METASTASIS					
CQ 1	Are LLR indicated for the management of CRLM?				
Kevin Tri Nguyen, MD, PhD; J. Wallis Marsh, MD, MBA; Allan Tsung, MD; J. Jennifer L. Steel, PhD; T. Clark Gamblin, MD, MS; David A. Geller, MD			2011	<i>Arch surg</i>	Topic: Colorectal liver metastasis
Comparative Benefits of Laparoscopic vs Open Hepatic Resection					
Study type • Case-control	Specifications on study design • Single institution • Matched	Study gr. 49 Matching: 24 lap 25 open	Control gr. 25 open	Notes: • Matched • No differences in baseline characteristics patients • Patients who underwent laparoscopic liver resection required significantly less narcotic requirement as indicated by a significantly lower epidural pain catheter placement for postoperative pain control compared with patients who underwent open liver resection (8.3% vs 40%; $P = .01$). • Length of stay was significantly shorter by more than 3 days for patients who underwent the laparoscopic resection approach (3.1 days vs 6.3 days; $P = .001$).	Study quality • ++ High quality • + Acceptable • - Low quality
<p>They matched their experience of laparoscopic hepatic resections to open hepatic resections for colorectal cancer (CRC) metastasis and hepatocellular carcinoma (HCC) for comparison of perioperative, oncological, and survival outcomes. Finally, financial cost comparisons were presented. Their original series of 314 patients undergoing laparoscopic hepatic resection represents 1 of the 3 largest single-center series reported.</p> <p>Limitations: small sample. Selection bias due to they choose which patients are suitable for the laparoscopic approach. Most resections were minor (17/24)</p> <p>Conclusions: Minimally invasive hepatic resection for benign and malignant liver lesions is safe and feasible with significant benefits for patients consisting of less blood loss, less narcotic requirements, and shorter length of hospital stay. There are no economic disadvantages to the laparoscopic approach. Case-cohort matched studies show no difference in oncological outcomes between the laparoscopic and open groups.</p>					

Guideline topic: COLORECTAL LIVER METASTASIS					
CQ 1		Are LLR indicated for the management of CRLM?			
M. Abu Hilal, T. Underwood, M. Zuccaro, J. Primrose and N. Pearce			2010	<i>British Journal of Surgery</i>	Topic: Colorectal liver metastasis
Short- and medium-term results of totally laparoscopic resection for colorectal liver metastases					
Study type • Case-control	Specifications on study design • Single Center • No Matched	Study gr. 135 50 lap 85 open	Control gr. 85 open	Notes: • No matched. • Potencial bias due to the decision was made regarding their suitability for a totally laparoscopic approach. No confidence intervals used. • Different exclusion criteria between groups.	Study quality • ++ High quality • + Acceptable • - Low quality
<p>Short and medium-term results of the laparoscopic management of CRLM in a large series are reported. The oncological safety and efficiency of the totally laparoscopic approach were also evaluated, including assessment of resection margins, local recurrence and portsite metastasis.</p> <p>Limitations: Potencial bias due to the decision was made regarding their suitability for a totally laparoscopic approach. No confidence intervals used. No matched. Single center.</p> <p>Conclusions: Totally laparoscopic CRLM resection had good short- and medium-term results in terms of mortality, morbidity, resection margins, local recurrence or port-site metastasis, and survival. Compared with contemporaneous open experience, the laparoscopic approach was safe and effective in a highly selected consecutive series.</p>					

Guideline topic: COLORECTAL LIVER METASTASIS					
CQ 1		Are LLR indicated for the management of CRLM?			
Denis Castaing, MD, Eric Vibert, MD, Luana Ricca, MD, Daniel Azoulay, MD, PhD, Rene Adam, MD, PhD, and Brice Gayet.		2009	Annals of Surgery		Topic: Colorectal liver metastasis
Oncologic Results of Laparoscopic Versus Open Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases in Two Specialized Centers					
Study type • Case-control	Specifications on study design • 2 centers • Matched	Study gr. 1998 Matching: 60 lap 60 open	Control gr. 60 open	Notes: • Matched • Compared on an intention to treat basis using 9 preoperative prognostic criteria obtained from LiverMetSurvey • One-, 3-, and 5-year patient survival for LH was 97%, 82%, and 64% and 97%, 70%, and 56% in the OH group, respectively ($P = 0.32$). One-, 3-, and 5-year disease-free survival was 70%, 47%, and 35% and 70%, 40%, and 27% ($P = 0.32$), respectively for the 2 groups.	Study quality • ++ High quality • + Acceptable • - Low quality
<p>Two groups composed of 60 patients each were obtained from 2 specialized liver units performing either OH or LH. The 2 groups were established based on preoperative parameters that were identified by LiverMetSurvey to impact the survival after hepatectomy for CLM. Patients were included in their respective group only if, preoperatively, they met all 9 prognostic parameters.</p> <p>Limitations: Laparoscopic was performed in cases judged technically suitable for laparoscopic approach. The use of nonanatomic resections was more frequent in LG, and the use of combined anatomic resection with wedge resection was more common in OG. There were differences in the size of metastases between groups $p < 0.02$. The reproducibility of their results is limited by the fact that LH was performed in a highly specialized center in hepatic laparoscopic surgery.</p> <p>Conclusions: Surgical approach did not alter overall survival. In selected patients by experienced surgeons, indicate that laparoscopic surgery produces equivalent results compared with open surgery.</p>					

Guideline topic: COLORECTAL LIVER METASTASIS					
CQ 1		Are LLR indicated for the management of CRLM?			
T. Mala, B. Edwin, I. Gladhaug, E. Fosse, O. Søreide, A. Bergan, é. Mathisen			2002	<i>Surgical endoscopy</i>	Topic: Colorectal liver metastasis
A comparative study of the short-term outcome following open and laparoscopic liver resection of colorectal metastases					
Study type • Case-control	Specifications on study design • Single center. • No matching. • Poor analysis	Study gr. 27 Matching: 13 lap 14 open	Control gr. 14 open	Notes: • No Matching. • Patients operated laparoscopically remained in hospital for median 4 days, while patients operated conventionally stayed median 8.5 days (p < 0.001). • Patients operated laparoscopically required less opioid medication than patients having conventional surgery (median 1 vs 5 days; p = 0.001).	Study quality • ++ High quality • + Acceptable • - Low quality
<p>Compare the short-term outcome after laparoscopic (n=13) and conventional liver resection (n=14) in patients with colorectal liver metastases.</p> <p>Limitations: Poor matching, small sample. Potencial selection bias due to the choice of technique was left to the discretion of the attending surgeons. Exclusion criteria are not clearly specified.</p> <p>Conclusions: Shows that laparoscopic minor liver resection is safe. The main advantages of laparoscopic liver resection are associated with improved postoperative patient comfort and reduced hospital stay. Short-term outcome seems comparable to that of conventional surgery with the additional benefits derived from minimally invasive therapy.</p>					

CQ2

Guideline topic: COLORECTAL LIVER METASTASIS					
CQ 2	What is the role of laparoscopy in the management of simultaneous colonic and liver resection for synchronous CRLM?				
Hadrien Tranchart • David Fuks • Luca Vigano • Stefano Ferretti • Francis Paye • Go Wakabayashi • Alessandro Ferrero • Brice Gayet • Ibrahim Dagher Laparoscopic simultaneous resection of colorectal primary tumor and liver metastases: a propensity score matching analysis			2016	<i>Surgical endoscopy</i>	Topic: Colorectal liver metastasis
Study type • PSM	Specifications on study design • Multicentre: 14 surgical centers • Propensity score matching	Study gr. 361 Matching: 89 lap 89 open	Control gr. 89 open	Notes: • Propensity score matching • Combined colorectal and liver resections • Bias on difficult segments and exclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Study quality • ++ High quality • + Acceptable • - Low quality
<p>International multicenter propensity score matching analysis. Patients were matched according to the most relevant demographic, oncologic and technical characteristics. The multi-institutional database collected the largest series available in the literature.</p> <p>Limitations: limited indications of simultaneous laparoscopic procedures. Procedures were performed in different institutions. Differences in surgical technique and perioperative patient management. Small differences between the two groups persisted despite matching. Bias in posterosuperior segments. Bias in exclusion criteria</p> <p>Conclusions: In highly selected patients and experienced centers, simultaneous laparoscopic approach is technically feasible, safe and associated with similar short- and long-term outcomes compared to open surgery</p>					

Guideline topic: COLORECTAL LIVER METASTASIS					
CQ 2	What is the role of laparoscopy in the management of simultaneous colonic and liver resection for synchronous CRLM?				
Francesca Ratti • Marco Catena • Saverio Di Palo • Carlo Staudacher • Luca Aldrighetti			2016	<i>Surgical endoscopy</i>	Topic: Colorectal liver metastasis
Impact of totally laparoscopic combined management of colorectal cancer with synchronous hepatic metastases on severity of complications: a propensity-score-based analysis					
Study type • PSM	Specifications on study design • Propensity score matching 1:2	Study gr. 116 Matching: 25 lap 50 open	Control gr. 50 open	Notes: • Propensity score matching • Combined colorectal and liver resections • Selection bias due to limited number on major hepatectomies and resections for lesions in posterosuperior segments in laparoscopic group. • PMI was significantly lower in TLA compared to TOA group (0.14 vs 0.20, p=0.05) as well as severity score for complicated patients (0.6 vs 0.85, p=0.04) • Leakage from colorectal anastomosis is less likely to occur in the TLA group compared to the TOA group (18.7 vs 24.2 %) and, when it occurs, is more likely to be less severe in the TLA group.	Study quality • ++ High quality • + Acceptable - Low quality
<p>Propensity score matching analysis. Patients were matched according the following seven covariates: age, American Society of Anesthesiology (ASA) score, number of chemotherapy cycles, primary tumor location, primary tumor staging, number of liver lesions and extent of hepatectomy. This is the first series comparing laparoscopic with open approach for treating patients with SCLM and specifically targeting the issue of risk and severity of postoperative complications with associated consequences on oncological outcome.</p> <p>Limitations: correlated with the retrospective study design and with the limited numerosity of the study group, bias due to a limited number of major hepatectomies and resections for lesions in posterosuperior segments, reflecting an initially cautious policy of indication to TLA.</p> <p>Conclusions: PMI was significantly lower in TLA compared to TOA group, as well as severity score for complicated patients reflecting a lower overall risk of complications but even a reduced severity of the complications, whenever occurring. Is feasible and its indications can be widened to encompass a larger population of patients, provided its benefits in terms of reduced overall risk and severity of complications, rapid functional recovery and favorable long-term outcomes.</p>					

Guideline topic: COLORECTAL LIVER METASTASIS					
CQ 2		What is the role of laparoscopy in the management of simultaneous colonic and liver resection for synchronous CRLM?			
QiLin, QinghaiYe, DexiangZhu, YeWei, LiRen, Peng Zheng , Pingping Xu , Lechi Ye, Minzhi Lv, Jia Fan, Jianmin Xu		2015	Int J Colorectal Dis		Topic: Colorectal liver metastasis
Comparison of minimally invasive and open colorectal resections for patients undergoing simultaneous R0 resection for liver metastases: a propensity score analysis					
Study type • Case-control	Specifications on study design • Single center • Propensity score matching	Study gr. 98 Matching: 36 lap 36 open	Control gr. 36 open	Notes: • Propensity score matching to minimize selection bias in the control group. • Minimally invasive group, the estimated blood loss (P<0.007), bowel function return time (P<0.016), and postoperative hospital stay (P < 0.011) were significantly lower than those in the open group, although the operating time was significantly longer (P < 0.001).	Study quality • ++ High quality • + Acceptable - Low quality
<p>This is the first study comparing the short- and long-term outcomes of minimally invasive colorectal resection and those of open technique for patients who underwent simultaneous hepatic resection with propensity score matching. 36 minimally invasive colorectal resections were propensity score-matched 1:1 to the 62 open resections. The patients who underwent minimal- ly invasive and open resection were well matched</p> <p>Limitations: bias on the selection of minimally invasive approach: may be suitable for patients with multiple lesions when the lesions can be resected with a single anatomic hepatectomy with a clear margin, but not when multiple, complicated, or bilobar procedures are required</p> <p>Conclusions: Minimally invasive colectomy and hepatectomy are realizable options for patients with colorectal and liver cancer, respectively. The two groups did not differ significantly in terms of the 5-year overall survival rate (51 vs. 55 %; P=0.794) and disease-free survival rate (38 vs. 27 %; P = 0.860). Minimally invasive simultaneous colorectal and/or hepatic resection could be a valid therapeutic option for SCRLM patients.</p>					

Guideline topic: COLORECTAL LIVER METASTASIS					
CQ 2		What is the role of laparoscopy in the management of simultaneous colonic and liver resection for synchronous CRLM?			
Kyung Uk Jung, MD; Hee Cheol Kim, MD, PhD, Yong Beom Cho, MD, PhD, Choon Hyuck David Kwon, MD, PhD, Seong Hyeon Yun, MD, PhD, Jin Seok Heo, MD, PhD, Woo Yong Lee, MD, PhD, and Ho-Kyung Chun, MD, PhD			2014	Journal Of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques	Topic: Colorectal liver metastasis
Outcomes of Simultaneous Laparoscopic Colorectal and Hepatic Resection for Patients with Colorectal Cancers: A Comparative Study					
Study type • Case-control	Specifications on study design • Single center • 1:1 matched • Combined colorectal and liver resections	Study gr. 265 Matching: 24 lap 24 open	Control gr. 24 open	Notes: • 1:1 matched • The median duration of operation was significantly longer in the laparoscopic group than in the open group (290 versus 244 minutes; P = .008), and the median estimated blood loss was larger (325 versus 250 mL; difference not significant, P=.35). • The postoperative complication rate was lower in the laparoscopic group (17% versus 42%; P= .06). The minor complication rate was significantly lower in the laparoscopic group (4% versus 33%; P= .02).	Study quality • ++ High quality • + Acceptable - Low quality
<p>This study is a retrospective, 1:1 case-match review of a single center. Laparoscopic cases were matched with open cases, based on the types of colorectal and hepatic surgery</p> <p>Limitations: The number of patients in the laparoscopic group was small. But there is a trend of having bilobar disease in the open group. Most laparoscopic were unilobar (96%). Selection bias on laparoscopic approach because they selected patients with a unilobar hepatic metastasis, without a need for simultaneous resection of the other side of the liver or intraoperative RFA.</p> <p>Conclusions: Postoperative recovery was clearly faster in the laparoscopic group than in the open group; these patients resumed a soft diet earlier and were discharged 2 days sooner on average than those in the open group. Simultaneous laparoscopic colorectal and hepatic resection is safe and feasible with acceptable pathology parameters. The general benefits of laparoscopy were well maintained in this long and extensive procedure. Totally laparoscopic approach might provide short-term benefits associated with enhanced postoperative recovery and reduce the minor complications associated with the presence of a large surgical wound.</p>					

Guideline topic: COLORECTAL LIVER METASTASIS					
CQ 2	What is the role of laparoscopy in the management of simultaneous colonic and liver resection for synchronous CRLM?				
Ming-gen Hu, PhD, Cai-guo Ou-yang, MD, Guo-dong Zhao, PhD, Da-bin Xu, MD, and Rang Liu, PhD		2012	Surg Laparosc Endosc Percutan Tech		Topic: Colorectal liver metastasis
Outcomes of Open Versus Laparoscopic Procedure for Synchronous Radical Resection of Liver Metastatic Colorectal Cancer: A Comparative Study					
Study type • Case-control	Specifications on study design • Single institution • Matched 1:1	Study gr. 84 Matching: 13 lap 13 open	Control gr. 13 open	Notes: • No differences in baseline characteristics patients • The operative duration of laparoscopic procedure was shorter than that of open procedure (313 ± 44 vs. 350 ± 46 min, <i>P</i> < 0.05). The volume of blood loss was comparable between the 2 groups (259 ± 111 vs. 273 ± 95 mL, <i>P</i> > 0.05). • The 1-, 3-, and 5-year survival rates were comparable between the 2 groups (<i>P</i> > 0.05).	Study quality • ++ High quality • + Acceptable • - Low quality
<p>They studied the feasibility, procedural safety, and oncological integrity of 1-stage totally laparoscopic procedure for the radical resection of CRC and synchronous liver metastatic diseases in comparison (1:1) with 1-stage open procedure. They did not enroll patients who had previously undergone neoadjuvant therapies to avoid the confounding effects of preceding treatment.</p> <p>Limitations: Laparoscopy group and laparotomy group were less advanced in liver metastasis, thus enabling the subsequent radical therapy in patients who required no preceding neoadjuvant therapies. Small sample. Selection bias due to the choice of either procedure was solely the decision of individual patients. Most hepatectomies were partial resection n=9 (13). Bias due to the liver metastases were confined to the left hemiliver or to 1 or 2 segments in the right hemiliver</p> <p>Conclusions: Patients having undergone laparoscopic resection had less severe postoperative pain, accelerated recovery such as earlier resumption of off-bed activities and oral intake, and shorter hospitalization duration. In carefully selected patients, the totally laparoscopic resection was technically feasible and safe.</p>					

Guideline topic: COLORECTAL LIVER METASTASIS					
CQ 2		What is the role of laparoscopy in the management of simultaneous colonic and liver resection for synchronous CRLM?			
Jung Wook Huh • Yang Seok Koh • Hyeong Rok Kim • Chol Kyoon Cho • Young Jin Kim		2011	<i>Surg Endosc</i>		Topic: Colorectal liver metastasis
Comparison of laparoscopic and open colorectal resections for patients undergoing simultaneous R0 resection for liver metastases					
Study type • Case-control	Specifications on study design • Single institution • Matched	Study gr. 49 Matched 20 lap 20 open	Control gr. 20 open	Notes: • Well Matched • The estimated blood loss was significantly lower in the laparoscopic group (350 ml) than in the open group (500 ml) (p = 0.048) • The operating time in the laparoscopic group was significantly longer (358 vs. 278 min; p = 0.004),	Study quality • ++ High quality • + Acceptable • - Low quality
<p>This study compared the outcome of laparoscopic colorectal resection for patients undergoing a simultaneous operation for synchronous liver metastases with that of the open approach.</p> <p>Limitations: small sample size and retrospective nature, based on their preliminary data. Differences between groups, easier location of lesion in LLR. No right hemihepatectomies in LLR group.</p> <p>Conclusions: laparoscopic colorectal resection with simultaneous resection of liver metastases has outcomes similar to those for the open approach but with some short- term advantages. It may be an alternative to open surgery for surgeons experienced with the laparoscopic approach in both colorectal and liver surgery.</p>					

Guideline topic: COLORECTAL LIVER METASTASIS					
CQ 2	What is the role of laparoscopy in the management of simultaneous colonic and liver resection for synchronous CRLM?				
CHEN Kai-yun, XIANG Guo-an, WANG Han-ning and XIAO Fang-lian			2011	Chin Med J	Topic: Colorectal liver metastasis
Simultaneous laparoscopic excision for rectal carcinoma and synchronous hepatic metastasis					
Study type • Case-control	Specifications on study design • Single institution • Comparison between groups	Study gr. 41 23 lap 18 open	Control gr. 18 open	Notes: • No differences in baseline characteristics patients • Combined colorectal and liver resections • The mean blood loss, the mean postoperative hospital stay, the mean blood transfusion and the mean intestinal functional recovery time showed a significant difference between the two groups (P <0.05). • The 1-, 3- and 5-year survival rates were 82.6%, 43.5% and 8.6% in the laparoscopic group, without significant difference compared with the open group (77.8%, 38.9% and 0) (P >0.05).	Study quality • ++ High quality • + Acceptable - Low quality
<p>The aim of this study was to evaluate the therapeutic efficacy of simultaneous laparoscopic excision for rectal carcinoma with synchronous hepatic metastasis. 23 patients underwent laparoscopic surgery and 18 patients underwent traditional open surgery to simultaneously remove the rectal tumor and hepatic metastasis lesions.</p> <p>Limitations: small sample, no clarity about how each group was selected, most liver lesions were localized in segment 3. Exclusion criteria included number of lesions more than 3.</p> <p>Conclusions: In this study, there were significant differences of intra-operative blood loss and blood transfusion between the two groups, together without mortality. Simultaneous laparoscopic excision for rectal carcinoma and synchronous hepatic metastasis was safe and effective, which might be helpful to bring better therapeutic efficacy for patients.</p>					

ANEXO 3. RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA (CQ1)

Considered Judgement Form
Part B – Evidence to recommendations
Proforma

<p>CQ 1a: Are LLR indicated for the management of CRLM?</p> <p>a. Short term outcomes</p> <p>b. Oncologic and long term outcomes</p>
<p>B.1 Balancing benefits and harms (see SIGN 50, section 6.2.2, 6.2.3)</p> <p><i>Comment here on the potential clinical impact of the intervention/action – eg. magnitude of effect; balance of risk and benefit.</i></p>
<p>B.1.a What benefit will the proposed intervention/action have?</p> <p><i>Describe the benefits. Highlight specific outcomes if appropriate.</i></p>
<p>Potential benefits from laparoscopic approach on CRLM are:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Similar morbidity, overall survival, disease-free survival and R0. • Lower blood loss and length of hospital stay, and faster recovery. • Tumor size did not influence short and long-term outcomes to treat large CRLMs. • Only prior open colorectal surgery and major laparoscopic hepatectomy were associated independently with intraoperative unfavorable incidents. Laparoscopic minor hepatectomy can be performed safely in patients who have undergone previous open colorectal surgery. • The association between resection margin and survival may not be apparent.
<p>B.1.b What harm might the proposed intervention/action do?</p> <p><i>Describe the benefits. Highlight specific outcomes if appropriate.</i></p>
<p>Laparoscopic liver resection for CRLM have not been associated to specific harms.</p>
<p>B.2 Impact on patients (see SIGN 50, section 6.2.4, 6.2.5)</p> <p><i>Is the intervention/action acceptable to patients and carers compared to comparison? Consider benefits vs harms, quality of life, other patient preferences (refer to patient issues search if appropriate). Are there any common comorbidities that could have an impact on the efficacy of the intervention?</i></p>
<p>Laparoscopic liver resection for CRLM seems to be feasible, safe and associated with similar short and long-term outcomes compared to open surgery, furthermore it has been confirmed lower blood loss and length of hospital stay, and faster recovery.</p> <p>No common comorbidities that have an impact on the efficacy of the intervention have been identified.</p>
<p>B.3 Feasibility (see SIGN 50, section 6.2.6)</p> <p><i>Is the intervention/action implementable in the European context? Consider existing cost effectiveness, financial, human and other resource implications.</i></p>
<p>Laparoscopic liver resection for CRLM is applicable in the European context. Cost effectiveness should not be worse than open approach due to the lower length of hospital stay and the similar rates in perioperative morbidity and mortality.</p>
<p>B.4 Recommendation (see SIGN 50, section 6.3)</p>
<p>B.4.a What recommendation(s) does the guideline development group agree are appropriate based on this evidence?</p>
<p>Strong recommendation: In experienced hands, laparoscopic liver resection for colorectal metastases is a valid alternative to open surgery. In selected patients, it is associated with a shorter hospital stay and lower complication rates, whereas the oncological outcomes, including long-term survival, are similar to those of open surgery.</p> <p>Strong recommendation: Parenchymal sparing resections should be adopted, when feasible, for the laparoscopic management of colorectal liver metastasis. The laparoscopic approach should not cause any alteration to the surgical indications.</p>
<p>B.4.b <i>“Strong” recommendation should be made where there is confidence that, for the vast majority of people, the intervention/action will do more good than harm (or more harm than good). The recommendation should be clearly directive and include ‘should/ should not’ in the wording.</i></p> <p><i>“Conditional” recommendations should be made where the intervention/action will do more good than harm (or more harm than good) for most patients, but may include caveats eg on the quality or size of the evidence base, or patient preferences. Conditional recommendations should include ‘should be considered/ should not be considered’ in the wording.</i></p>
<p>STRONG/CONDITIONAL</p>
<p>Strong recommendation for the use of LLR for CRLM in selected patients by specialized team is justified due to the high number of comparative studies and case series.</p> <p>Conditional recommendation for the use of LLR for CRLM for large tumors due to insufficient data.</p>
<p>5. Recommendations for research</p> <p><i>List any aspects of the question that have not been answered and should therefore be highlighted as an area in need of further research.</i></p>
<p>Following areas need further research:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A multicentre and randomized study of LLR vs open in major hepatectomies. • A multicentre and randomized study of LLR vs open with previous colorectal surgery.

ANEXO 4. RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA (CQ2)

Considered Judgement Form
Part B – Evidence to recommendations
Proforma

<p>CQ 1b: What is the role of laparoscopy in the management of simultaneous colonic and liver resection for synchronous CRLM?</p> <p>a. Short term outcomes</p> <p>b. Oncologic outcomes</p>
<p>B.1 Balancing benefits and harms (see SIGN 50, section 6.2.2, 6.2.3) <i>Comment here on the potential clinical impact of the intervention/action – eg. magnitude of effect; balance of risk and benefit.</i></p>
<p>B.1.a What benefit will the proposed intervention/action have? <i>Describe the benefits. Highlight specific outcomes if appropriate.</i></p>
<p>Potential benefits from laparoscopic approach on synchronous CRLM are:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lower length of hospital stay, overall risk of complications but even a reduced severity of the complications, whenever occurring in laparoscopic approach. • Similar blood loss, need of transfusion, morbidity, recurrence and overall survival. • Leakage anastomosis is less likely to occur and, when it occurs, is more likely to be less severe.
<p>B.1.b What harm might the proposed intervention/action do? <i>Describe the benefits. Highlight specific outcomes if appropriate.</i></p>
<p>Laparoscopic approach in synchronous CRLM have not been associated to specific harms.</p>
<p>B.2 Impact on patients (see SIGN 50, section 6.2.4, 6.2.5) <i>Is the intervention/action acceptable to patients and carers compared to comparison? Consider benefits vs harms, quality of life, other patient preferences (refer to patient issues search if appropriate). Are there any common comorbidities that could have an impact on the efficacy of the intervention?</i></p>
<p>Laparoscopic approach in synchronous CRLM seems to be feasible, safe and associated with similar short and long-term outcomes compared to open surgery, furthermore it has been confirmed the lower length of hospital stay. No common comorbidities that have an impact on the efficacy of the intervention have been identified.</p>
<p>B.3 Feasibility (see SIGN 50, section 6.2.6) <i>Is the intervention/action implementable in the European context? Consider existing cost effectiveness, financial, human and other resource implications.</i></p>
<p>The laparoscopic approach in synchronous CRLM is applicable in the European context. Cost effectiveness should not be worse than open approach due to the lower length of hospital stay and the similar rates in perioperative morbidity and mortality.</p>
<p>B.4 Recommendation (see SIGN 50, section 6.3)</p>
<p>B.4.a What recommendation(s) does the guideline development group agree are appropriate based on this evidence?</p> <p>Strong recommendation: Simultaneous laparoscopic colorectal and liver resection is an appropriate option in highly selected cases. The short-term outcomes of combined minor liver and colorectal resections are similar to those of combined open surgery.</p> <p>Strong recommendation: The decision regarding the timing of resection of colorectal or liver malignancies in synchronous disease is similar to open surgery</p> <p>Conditional recommendation: Combined major liver and colorectal resections can be complex and challenging, and currently there is insufficient evidence to support that this combined laparoscopic procedure produces similar outcomes to combined open procedures.</p>
<p>B.4.b “Strong” recommendation should be made where there is confidence that, for the vast majority of people, the intervention/action will do more good than harm (or more harm than good). The recommendation should be clearly directive and include ‘should/ should not’ in the wording.</p> <p><i>“Conditional” recommendations should be made where the intervention/action will do more good than harm (or more harm than good) for most patients, but may include caveats eg on the quality or size of the evidence base, or patient preferences. Conditional recommendations should include ‘should be considered/ should not be considered’ in the wording.</i></p>
<p>STRONG/CONDITIONAL</p>
<p><i>Strong recommendation for the use of simultaneous laparoscopic approach in CRLM for minor and easy segments hepatectomies is justified due to the high number of comparative studies and case series.</i></p> <p><i>Conditional recommendation for the use of simultaneous laparoscopic approach in CRLM for major and posterosuperior segments due to insufficient data.</i></p>
<p>5. Recommendations for research <i>List any aspects of the question that have not been answered and should therefore be highlighted as an area in need of further research.</i></p>
<p>Following areas need further research:</p> <ul style="list-style-type: none"> • To perform multicentre and randomized studies of simultaneous laparoscopic vs open major/minor hepatectomies in rectal/no rectal cancer.