



VNiVERSiDAD D SALAMANCA

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL



Resecciones pulmonares anatómicas sublobares frente a resecciones pulmonares mayores en el tratamiento del carcinoma de pulmón en estadios iniciales

Autor: Miguel Blázquez Fraile

Tutores: Marcelo Jiménez López, Marta Gracia Fuentes Gago

Trabajo Fin de Grado. Año 2019

ÍNDICE

Resumen	página 3
Introducción.....	página 4
Justificación	página 5
Objetivos.....	página 6
Material y método.....	página 6
Resultados.....	página 10
Discusión	página 21
Conclusiones.....	página 22
Bibliografía y anexos.....	página 23

RESUMEN

La lobectomía pulmonar constituye el tratamiento de elección del cáncer de pulmón en estadios iniciales (estadios I y II). Varios estudios retrospectivos sugieren que la resección pulmonar anatómica sublobar (RPAS) podría ofrecer resultados similares a la lobectomía en estadios iniciales de la enfermedad.

Objetivo: evaluar los resultados de RPAS frente a lobectomía pulmonar en términos de supervivencia global, recurrencia, mortalidad perioperatoria y complicaciones.

Método: Mediante búsqueda electrónica en bases de datos (MEDLINE, CENTRAL, Web of Science) y registros (ICTRP y Clinicaltrials.gov) se recopilaron un total de 8098 referencias, de las que sólo dos estudios cumplieron con los criterios de inclusión.

Resultados: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en supervivencia global a 1, 3 y 5 años y recurrencia entre ambas intervenciones (p -valor > 0,293). En los pacientes intervenidos mediante RPAS, la linfadenectomía sistemática aporta mejor supervivencia global a 3 y 5 años (IC 0.237-0.691), y menor recurrencia (IC 3,447-21,065) que la biopsia ganglionar selectiva. La morbimortalidad perioperatoria no difiere de manera significativa entre ambos grupos.

Conclusión: El bajo número de estudios incluidos y sus sesgos hacen que estos resultados deban tomarse con precaución. Los ensayos clínicos en marcha permitirán comprobar y matizar lo aquí expuesto.

Palabras clave: cáncer de pulmón, lobectomía, segmentectomía, linfadenectomía, sublobar, morbimortalidad.

INTRODUCCIÓN

Descripción de la afección

El cáncer de pulmón (CP) es el cáncer más frecuentemente diagnosticado a nivel mundial (11,6% del total de casos) y la primera causa de muerte por cáncer (18,4% del total de muertes por cáncer) (1). En España, es el tercer tumor más frecuente (con 28.645 casos diagnosticados en 2017) y el primero en mortalidad (22.187 casos en 2016) (2).

Pese a los esfuerzos por disminuir su incidencia y mejorar su pronóstico, el CP sigue suponiendo una enfermedad con un gran impacto social y económico. A diferencia de otros cánceres de incidencia comparable (colon, mama y próstata) cuyo pronóstico ha mejorado notablemente en las últimas décadas, la mejora de estos parámetros en el CP ha sido mucho más discreta.

Descripción de la intervención

Entre las diferentes alternativas terapéuticas del CP, la resección quirúrgica es el tratamiento que asocia mejores resultados de supervivencia a 5 años en estadios iniciales frente a otras terapias.

El tipo de resección depende de la extensión de la enfermedad y su localización, siendo la resección pulmonar anatómica (lobectomía, bilobectomía o neumonectomía) con linfadenectomía sistemática (resección ganglionar mediastínica e interlobar) el tratamiento estándar en pacientes que presenten aceptables criterios de operabilidad (4).

Una alternativa quirúrgica para pacientes que no toleren una lobectomía por comorbilidad o función pulmonar deficiente es la resección pulmonar anatómica sublobar (RPAS), también denominada segmentectomía reglada. La RPAS, consiste en resecar el segmento pulmonar donde asienta la enfermedad, seccionando su bronquio segmentario y sus elementos vasculares (arteria y vena segmentarias) junto con el parénquima pulmonar correspondiente. Así, se respeta la funcionalidad del resto de segmentos presentes en el lóbulo pulmonar, y disminuimos los efectos deletéreos sobre la función pulmonar (5).

Existe otro tipo de resección quirúrgica que se puede adaptar a este tipo de pacientes: la segmentectomía atípica. Consiste en resecar la lesión pulmonar con parénquima

circundante sin disección ni sección de estructuras broncovasculares. Este tipo de cirugía sólo puede aplicarse a lesiones pulmonares periféricas.

La ventaja de la RPAS frente a la segmentectomía atípica radica en que en la primera se extirpa un mayor número de ganglios linfáticos y se reseca la unidad funcional y anatómica pulmonar, suprimiendo su sistema linfático y broncovascular completamente. Esto resulta en una mejor supervivencia en los pacientes sometidos a RPAS frente a la resección en cuña (6).

De qué manera puede funcionar la intervención

La valoración de la función pulmonar preoperatoria y su estimación postoperatoria resultan indispensables antes de considerar una resección pulmonar. La función pulmonar preoperatoria es un factor predictor de mortalidad perioperatoria, morbilidad y disnea postoperatoria (7).

Varios estudios demuestran que la RPAS permite preservar una mejor función pulmonar que la lobectomía (5,8,9). Esto adquiere mayor importancia en el caso de reintervenciones por nuevos tumores pulmonares. La función pulmonar es además un factor que influye directamente en la calidad de vida. Por ello, debemos preservarla en la medida de lo posible para mantener una mejor calidad de vida y contribuir a la inclusión del paciente en sus actividades habituales en el menor tiempo posible.

JUSTIFICACIÓN

Los estadios iniciales (estadios I y II) suponen entre un 25 y un 30% del total de CP diagnosticados (3). El descenso del tabaquismo y el desarrollo de programas de diagnóstico precoz del CP en pacientes con patologías que predisponen para su desarrollo, nos hacen pensar que esta proporción aumentará en los próximos años.

Además, el envejecimiento de la población española y las comorbilidades que indefectiblemente acompañan a la edad parecen indicar que la RPAS será una alternativa cada vez más frecuentemente utilizada. Así, podemos ofrecer tratamiento radical a un

mayor número de pacientes con CP, para los que de otra forma, la cirugía aportaría un alto riesgo de morbilidad (11).

Existe controversia en torno a si la RPAS ofrece una supervivencia similar a la obtenida por la lobectomía pulmonar con linfadenectomía sistemática en pacientes en estadios iniciales. Diversos estudios con resultados contradictorios han abordado esta disyuntiva desde que en 1995 se estableciese la lobectomía como tratamiento de elección (12).

OBJETIVOS

El objetivo de esta revisión consiste en evaluar los resultados de RPAS frente a lobectomía pulmonar con linfadenectomía sistemática en pacientes con CP en estadios iniciales.

MATERIAL Y MÉTODO

Criterios de inclusión de los estudios para esta revisión

Tipos de estudios

Se incluyeron ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) y estudios de intervención no aleatorizados (aquellos en que los participantes no se asignan al azar a los distintos grupos de tratamiento).

Tipos de participantes

Pacientes diagnosticados de CP en estadios I y II previo a la cirugía. El criterio fue el estadio y no la clasificación TNM puesto que, aunque se han realizado múltiples modificaciones sobre la clasificación por estadios, los estadios I y II han mantenido los mismos criterios desde la quinta edición de 1997 si los consideramos como un único grupo. Sólo existe una diferencia entre la quinta edición de 1997 y las ediciones previas: a partir de 1997 se incluyen los tumores clasificados como T3N0M0 dentro del estadio II (anteriormente incluidos en estadio III) (13). Este criterio se ha mantenido en todas las clasificaciones posteriores (14,15).

Tipos de intervenciones

Resección pulmonar anatómica sublobar frente a lobectomía pulmonar. En la denominación resección sublobar incluimos resecciones sublobares regladas, no siendo ésta aplicable a las resecciones atípicas.

Tipos de medidas de desenlace

- Supervivencia global a 1 año, a 3 años y a más de 5 años.
- Recurrencia.
- Mortalidad perioperatoria.
- Complicaciones.

Métodos de búsqueda para la identificación de los estudios

Búsquedas electrónicas

Se siguió una estrategia de búsqueda electrónica previamente planeada en las siguientes bases de datos:

- MEDLINE (mediante PubMed);
- Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL) (mediante la Biblioteca Cochrane);
- Web of Science (mediante Web of Knowledge: acceso FECYT).

La estrategia utilizada se basó en la Estrategia de Búsqueda de Alta Sensibilidad de Cochrane, en su versión que maximiza la sensibilidad para identificar ensayos clínicos en MEDLINE (16) (Anexo 1). A partir de ella se elaboraron otras dos estrategias de búsqueda, adaptadas a las bases de datos anteriormente consideradas (Anexos 2 y 3).

Además, se llevó a cabo una búsqueda en los siguientes registros:

- Portal de búsqueda de la Plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos (ICTRP) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (apps.who.int/trialsearch) (Anexo 4);
- ClinicalTrials.gov (U.S. National Institutes of Health; clinicaltrials.gov/) (Anexo 5).

Búsqueda de otros recursos

Bibliografía citada por los artículos y ensayos clínicos obtenidos.

Obtención y análisis de los datos

Una vez realizada la búsqueda, se procedió a la recopilación y análisis de datos recomendada en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones (16).

Selección de estudios

El autor de la revisión (MBF) comprobó si los estudios encontrados cumplen con los criterios de inclusión, con posterior supervisión por su tutor. No existieron desacuerdos entre ambos en cuanto a la inclusión de los trabajos analizados.

Extracción y manejo de los datos

El autor extrajo los datos utilizando un formulario estandarizado para la extracción de datos, y adaptado de la plantilla facilitada por Cochrane para la extracción y manejo de datos de revisiones sistemáticas de intervenciones. Dicho formulario contiene la siguiente información: diseño, fechas en que se desarrolló el estudio, tamaño muestral de los estudios incluidos y de los grupos control e intervención, información sobre la población estudiada (datos demográficos, v. gr. edad), criterios de inclusión y exclusión del estudio, desenlaces relevantes, método utilizado para la medida de estos desenlaces y momento en que se midieron, datos sobre su financiación y declaraciones de interés.

Se extrajeron datos de los desenlaces necesarios para calcular las medidas estadísticas de tendencia central y dispersión de cada variable.

En la tabla “Características sobre estudios en marcha” (Resultados, Tabla 1) se proporciona información sobre estudios relevantes que se están llevando a cabo actualmente, incluyendo su código identificador.

Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos

Se utilizó la herramienta descrita en el Manual Cochrane (16) para evaluar el riesgo de sesgo de los desenlaces de interés presentes en los estudios incluidos. Se evaluaron los siguientes dominios:

- Sesgo de confusión (sesgo de selección).
- Sesgo de inclusión (sesgo de selección).
- Sesgo de clasificación (sesgo de selección).
- Generación y ocultación de la secuencia aleatoria (sesgo de selección).

- Cegamiento de participantes, personal y evaluadores (sesgo de realización y detección).
- Datos de desenlace incompletos (sesgo de desgaste).
- Sesgo en la medida de los desenlaces (sesgo de detección).
- Notificación selectiva de los desenlaces (sesgo de notificación).
- Otras fuentes de sesgo.

Clasificamos el riesgo de sesgo en bajo riesgo, alto riesgo y riesgo poco claro de sesgo para cada uno de los dominios, de acuerdo a lo expuesto en el Manual Cochrane (16).

Asimismo, clasificamos el riesgo de sesgo de cada desenlace dentro del estudio y entre estudios. De este modo tratamos de evaluar la calidad de la evidencia antes de llevar a cabo el análisis de los datos.

Medidas del efecto del tratamiento

Para las variables dicotómicas se utilizó el riesgo relativo (RR) e intervalo de confianza al 95% (IC) en cada estudio.

Aspectos relacionados con la unidad de análisis

Se ha considerado al paciente individual como unidad de análisis. Los ensayos clínicos informados por subgrupos de intervención se combinaron en un único grupo siguiendo las directrices recogidas en el Manual Cochrane (16).

Manejo de los datos no disponibles

El estudio de Ding et al (17), cumplía varios de los criterios de inclusión en esta revisión (pacientes en estadios iniciales de cáncer de pulmón randomizados en el grupo intervención a tratamiento con segmentectomía reglada) pero no precisaba si el grupo control recibió lobectomía, neumonectomía u otro tipo de intervención. Se trató de contactar con los responsables del estudio por e-mail y ante la falta de respuesta se optó por excluir el estudio.

Síntesis de los datos

Se ha llevado a cabo una síntesis cualitativa de los datos ante la imposibilidad de combinar los datos de forma cuantitativa, dado el escaso número de estudios que cumplen todos los criterios de inclusión (dos).

RESULTADOS

Descripción de los estudios:

Resultados de la búsqueda:

Se identificaron 8098 referencias mediante búsqueda electrónica en bases de datos (Figura 1). A éstas, se añaden 2 referencias adicionales encontradas mediante búsqueda manual. Tras eliminar las referencias duplicadas, quedaron 6308 referencias únicas. Se realizó un cribado de estas 6308 referencias en función de su título y resumen, quedando excluidas 6283. Se consultó el texto completo de las 25 referencias restantes y se excluyeron 23 por las siguientes razones: seis referencias carecen de datos publicados; seis referencias reportan los datos de seis estudios cuyo diseño no se corresponde con el de un ensayo clínico controlado; dos referencias reportan datos preliminares de ensayos terminados y publicados; y en nueve referencias la intervención recibida por los pacientes no concuerda con la definición de resección pulmonar anatómica sublobar.

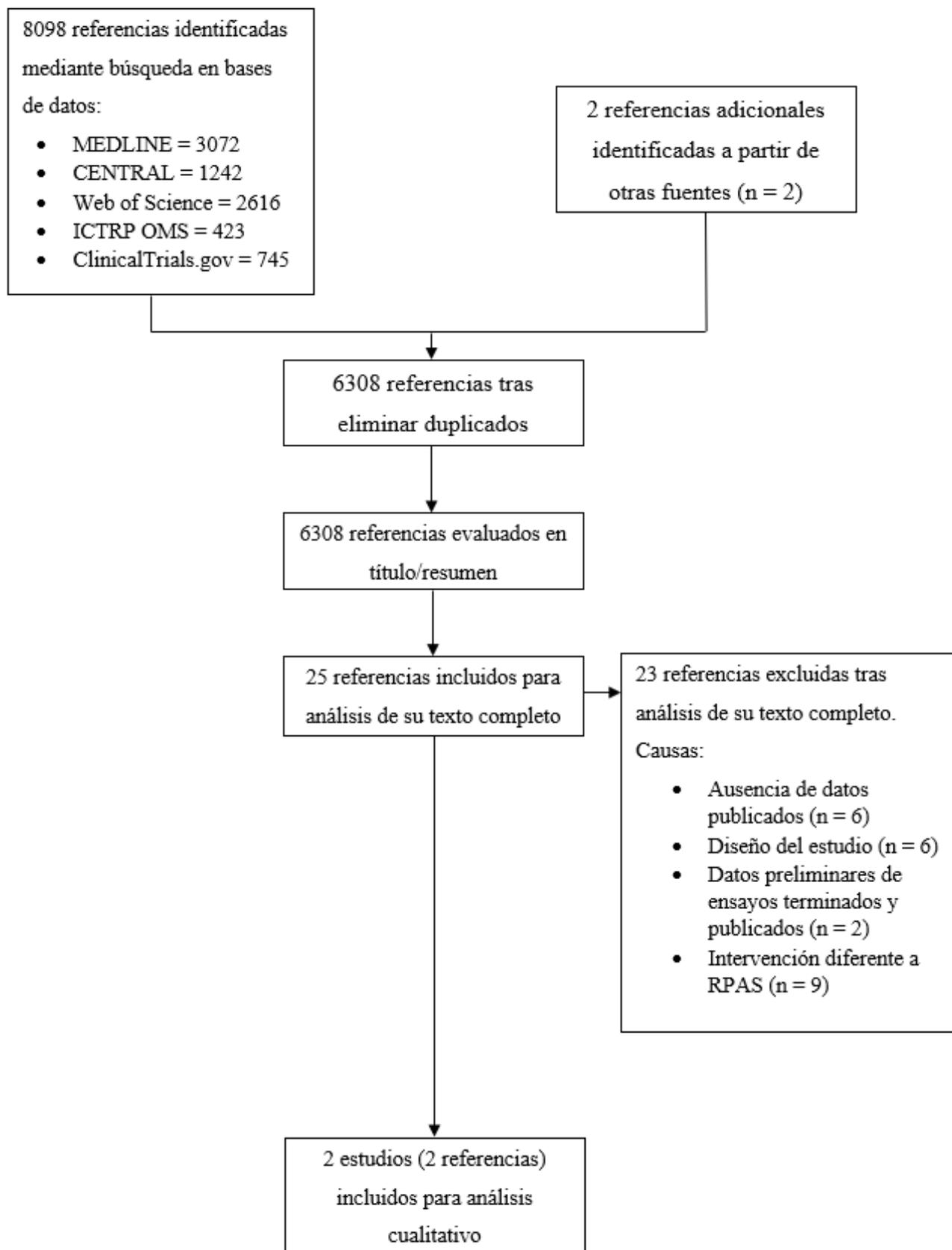
Estudios incluidos:

Se incluyeron dos estudios (18,19) que aportan un total de 881 participantes, si bien sólo el estudio de Cheng (18) aporta datos sobre supervivencia y recurrencia (n = 184).

Diseño

Altorki (19) reporta datos de un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico, actualmente activo, en el que participan pacientes de diversas instituciones sanitarias que realizan su actividad en Canadá, Estados Unidos y Australia. Cheng (18) reporta los datos de un estudio de intervención controlado no aleatorizado, llevado a cabo en una única institución en China.

Figura 1. Diagrama de flujo



Participantes

Los participantes de Altorki (19) tienen una edad media de 66.7 con una desviación estándar (SD) de 8.7 y un rango que abarca desde los 37 años hasta los 89. De ellos, 297 son hombres (43%) y 400 son mujeres (57%). Cheng 2012 sólo incluye a pacientes mayores de 70 años con un rango de edades que abarca de 70 a 82. De éstos, 149 son hombres y 35 son mujeres.

Para ser incluidos en el estudio, los pacientes de Altorki (19) debían tener un tumor periférico de 2 centímetros o menos (medido por tomografía computarizada) y carecer de afectación ganglionar (confirmada intraoperativamente mediante muestreo ganglionar mediastínico). La aleatorización se realizó intraoperativamente tras confirmar los criterios de inclusión.

Los pacientes del trabajo de Cheng (18) presentaron un cáncer de pulmón no microcítico confirmado por biopsia, periférico, con un tamaño no superior a 3 centímetros (medido por tomografía computarizada) y sin evidencias de enfermedad nodal o a distancia en TC, gammagrafía ósea y ecografía abdominal.

Intervención

En ambos estudios se compara RPAS (grupo experimental) con la lobectomía (grupo control). Pero, mientras que en Altorki (19) ambas intervenciones se acompañan de linfadenectomía mediastínica parcial (muestreo ganglionar), en Cheng (18) se aleatoriza a los pacientes en 4 subgrupos de tratamiento en función de la resección a realizar (RPAS o lobectomía) y de la linfadenectomía (disección ganglionar sistemática vs. biopsia ganglionar selectiva de los ganglios de tamaño patológico).

Desenlaces

Sólo Cheng (18) informa sobre supervivencia global y recurrencia. Altorki (19) reporta los datos sobre mortalidad perioperatoria. Ambos estudios reportan información sobre complicaciones perioperatorias, si bien Cheng (18) no especifica la metodología utilizada para diagnosticarlas, haciendo que no sea recomendable su combinación estadística.

Financiación

Ambos estudios informan sobre la financiación recibida. En el caso de Altorki (19) la financiación proviene del National Cancer Institute, cuya intervención se limitó a aprobar el diseño del ensayo clínico. La entidad no participó en la recolección de datos, interpretación, análisis o redacción del artículo.

El ensayo informado por Cheng (18) estuvo financiado por la National Natural Scientific Foundation of China y la Province Natural Scientific Foundation of Hunan, y los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

Otros estudios en marcha

Actualmente, se están llevando a cabo tres ensayos clínicos aleatorizados que tratan de abordar y responder a la pregunta planteada en esta revisión: CALGB/Alliance 140503, JCOG0802 y STEPS CTON1504. Del estudio CALGB/Alliance 140503 se han publicado datos preliminares sobre complicaciones y mortalidad perioperatorias, que se incluyen en la presente revisión (19). Del resto de ensayos aún no existen datos publicados. Las características principales de estos tres estudios se detallan en la tabla “Características de los estudios en marcha” (Tabla 1).

Riesgo de sesgo en los estudios incluidos

Se ha valorado el riesgo de sesgo de los dos estudios incluidos. Para valorar el riesgo de sesgo de Altorki (19) se ha utilizado la herramienta RoB 2, recomendada por el Manual Cochrane (16). Para evaluar el riesgo de sesgo de Cheng 2012 se utilizó la herramienta ROBINS-I para ensayos clínicos no aleatorizados. Esta herramienta evalúa tres dominios adicionales: el sesgo de confusión, el sesgo de selección y el sesgo de clasificación; mientras que deja sin evaluar el sesgo proveniente de la aleatorización al no existir en este tipo de estudios. A continuación se exponen las características más relevantes para cada dominio junto con una figura resumen (Figura 2):

Tabla 1. Características de los estudios en marcha

Identificador	CALGB 140503	JCOG0802	CTON1504
Nombre del estudio	Comparación de diferentes tipos de cirugía para el tratamiento de pacientes con CPNM ¹ en estadio IA	Ensayo clínico en fase 3 aleatorizado de lobectomía versus resección limitada para CPNM pequeño, de localización periférica	Comparación entre resección sublobar y lobectomía para el tratamiento quirúrgico de pacientes ancianos con CPNM (STEPS): un ensayo clínico en fase 3, abierto, multicéntrico, aleatorizado, de no inferioridad, aleatorizado
Métodos	ECA ² multicéntrico, 2 brazos	ECA multicéntrico, 2 brazos	ECA multicéntrico, 2 brazos
Participantes	Edad 18 años o más Nódulo de 2 cm o menos Localización periférica	Edad 29-79 años Estadio IA clínico Localización periférica	Edad 70 años o más Estadio IA clínico Localización periférica
Intervenciones	Brazo A: lobectomía Brazo B: segmentectomía o resección atípica	Brazo A: lobectomía con linfadenectomía sistemática Brazo B: segmentectomía con linfadenectomía sistemática	Brazo A: lobectomía Brazo B: segmentectomía o resección atípica
Desenlaces destacables	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia libre de enfermedad (hasta 7 años) • Supervivencia global (hasta 7 años) • Tasa de recurrencia locorregional y a distancia (hasta 7 años) • Función pulmonar a los 6 meses (TFEM³) 	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia libre de enfermedad • Supervivencia global • Recurrencia local • Eventos adversos • Porcentaje de pacientes con recurrencia local o metástasis (hasta 3 años) • Función pulmonar 	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia libre de enfermedad (hasta 3 años) • Supervivencia global (hasta 3 años) • Porcentaje de pacientes con recurrencia local o metástasis (hasta 3 años) • Complicaciones perioperatorias (primer mes) • Función pulmonar a los 6, 12 y 36 meses (FEV1 y FVC) • Calidad de vida (cuestionarios)
Fecha de inicio	Junio 2007	Agosto 2009	Enero 2016
Contacto	nkaltork@med.cornell.edu	mtsuboi@za2.so-net.ne.jp	jwangmd@yahoo.com
Información adicional	NCT00499330	UMIN000002317 ⁴	NCT02360761

¹ CPNM: cáncer de pulmón no microcítico

² ECA: ensayo clínico aleatorizado

³ TEFM: tasa de flujo espiratorio máximo

⁴ Erróneamente identificado como UMIN000001272 en varias publicaciones en inglés

Figura 2. Resumen del riesgo de sesgo en los estudios incluidos

	Sesgo de confusión	Sesgo de inclusión	Sesgo de clasificación	Aleatorización	Desviaciones de tratamiento	Datos de desenlace incompletos	Medición de los desenlaces	Notificación selectiva de los resultados	Otros sesgos
Altorki 2018				+	+	+	+	+	?
Cheng 2012	-	+	+		+	+	?	+	?

Los elementos que aparecen en blanco no se evaluaron debido al diseño del estudio (ver texto).

Sesgo de confusión

El estudio reportado por Cheng (18) presenta un riesgo de sesgo de confusión importante puesto que, si bien ha controlado algunos factores de confusión como la edad, el sexo o la presencia de comorbilidades, no ha controlado otros tales como la localización tumoral, el tamaño, la histología, el hábito tabáquico o el estado general.

No es necesario evaluar este dominio en Altorki (19) por tratarse de un ensayo clínico aleatorizado (ECA).

Sesgo de inclusión

El sesgo de inclusión en el estudio de Cheng (18) es bajo dado que los pacientes se han incluido en el estudio siguiendo unos criterios claros y fijados con antelación.

No ha sido necesario evaluar este dominio en Altorki (19) por tratarse de un ECA.

Sesgo de clasificación

Los datos reportados por Cheng (18) presentan un bajo riesgo de sesgo de clasificación. Las intervenciones y los grupos que recibieron cada intervención estaban bien definidos. Es improbable que se clasificara incorrectamente a los participantes en función del desenlace. La información sobre la intervención se recogió antes de observar el desenlace. No es necesario evaluar este dominio en Altorki (19) al tratarse de un ECA.

Riesgo de sesgo debido a la aleatorización

La secuencia utilizada en Altorki (19) garantizó la correcta asignación aleatoria de los participantes a cada grupo. Si bien la asignación no se ocultó a pacientes, cirujanos, enfermeros ni a los encargados del análisis estadístico, la secuencia aleatoria sí se ocultó exitosamente hasta asignar cada paciente a uno de los dos grupos. Por ello, el riesgo de sesgo debido a la aleatorización es bajo para este estudio.

No resulta necesario evaluar este dominio en Cheng (18) al tratarse de un estudio de intervención no aleatorizado.

Sesgo por desviaciones en el tratamiento

Dada la naturaleza quirúrgica de las intervenciones resulta imposible cegar a pacientes y trabajadores sobre la intervención realizada. Esto no supone un problema, sino que garantiza que cada paciente ha recibido la intervención que le correspondía en base al grupo asignado. Por ello, el riesgo de sesgo por desviaciones en el tratamiento se considera bajo para ambos estudios.

Datos de desenlace incompletos

El riesgo de sesgo para este dominio es bajo en ambos estudios puesto que las pérdidas en el seguimiento son mínimas: 4.3% en Cheng (18) y 0.7% en Altorki (19).

Sesgo de medida de los desenlaces

El riesgo de sesgo es bajo para los datos de supervivencia global y recurrencia en Cheng (18). También se observa un bajo riesgo de sesgo en la mortalidad perioperatoria reportada por Altorki (19). En cuanto a las complicaciones, Altorki (19) presenta un riesgo de sesgo bajo dado que utilizan unos criterios estandarizados para evaluarlas y clasificarlas (CTAE). No ocurre así en Cheng (18), donde las complicaciones se reportan en base a la evaluación clínica convencional realizada por los médicos encargados de su

seguimiento. Por esto, en Cheng (18) el riesgo de sesgo es moderado en cuanto a la medida de los desenlaces.

Sesgo de notificación selectiva de los resultados

Ambos estudios presentan un riesgo de sesgo bajo en este dominio.

Otras fuentes de sesgo

El uso de toracotomía en Cheng (18) podría haber disminuido el beneficio en morbilidad que teóricamente aportaría la RPAS. Se considera un riesgo de sesgo incierto.

En Altorki (19), la elección del tipo de abordaje quirúrgico según las preferencias del cirujano podría haber condicionado la mortalidad perioperatoria y complicaciones. Se desconoce hasta qué punto podrían haber influido factores de confusión en la toma de esta decisión. Se considera que el riesgo de sesgo es incierto en este estudio.

En base a esta evaluación del riesgo de sesgo se considera que:

- Cheng (18) presenta un riesgo de sesgo global importante, pero no crítico, lo que permite que se tengan en cuenta sus resultados. Se debe fundamentalmente al diseño del estudio, que al tratarse de un estudio de intervención no aleatorizado dificulta enormemente controlar todos los factores de confusión que pueden intervenir.
- Altorki (19) presenta un riesgo de sesgo entre dominios bajo. Sus resultados constituyen una de las mejores fuentes de evidencia a la hora de tomar decisiones clínicas.

Resultados de las intervenciones

Resección pulmonar anatómica sublobar versus lobectomía

Se han incluido dos estudios para esta comparación (18,19).

Cheng (18) hizo varios subgrupos dentro de estos dos grupos principales para comparar las diferencias entre realizar disección ganglionar sistemática y biopsia ganglionar selectiva (en la que sólo se resecan los ganglios sospechosos encontrados durante la cirugía).

En todos los pacientes de Altorki (19), independientemente del grupo al que perteneciesen, se realizó muestreo ganglionar, que a su vez servía como criterio de inclusión previo al ensayo. En este muestreo se resecaaron los ganglios linfáticos mediastínicos de los niveles 4, 7 y 10 cuando el tumor se encontraba en el pulmón derecho; mientras que si se encontraba en el pulmón izquierdo se extirparon los linfáticos de los niveles 5 - 6, 7 y 10.

Se expone la síntesis narrativa de los resultados y una tabla resumen (Tabla 2):

- Supervivencia global

Un estudio aporta datos sobre este desenlace (18). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la supervivencia global a 1, 3 y 5 años entre los pacientes que recibieron RPAS y aquellos que recibieron lobectomía. Sin embargo, sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que recibieron RPAS con disección ganglionar sistemática y aquellos que recibieron RPAS con biopsia ganglionar selectiva, experimentando una mayor supervivencia global a 3 y 5 años los pertenecientes del primer grupo. El riesgo relativo (RR) de muerte entre los pacientes en que la RPAS se acompañó de linfadenectomía sistemática fue de 0.405 veces el riesgo de muerte de los pacientes que recibieron RPAS con biopsia ganglionar selectiva, (IC 0.237-0.691). Por otra parte, el tipo de linfadenectomía aplicada a los pacientes del grupo lobectomía no supuso ninguna diferencia en cuanto a su supervivencia.

- Recurrencia

Cheng (18) aporta datos sobre este desenlace. Sin embargo, se limita a informar sobre si existió recurrencia en los 5 años de seguimiento, sin hacer referencia al momento temporal en que esta recurrencia se detecta. Asimismo, sólo hace referencia a recurrencia local, definida como recurrencia del cáncer en el pulmón ipsilateral y mediastino. No existen diferencias significativas en este desenlace entre el grupo RPAS y el grupo lobectomía. Pero sí encontramos diferencias dentro de los pacientes tratados con segmentectomía, con menor probabilidad de recurrencias en el grupo con mayor disección ganglionar ($p=0,000$ IC 3,447-21,065). Este resultado debe tomarse con cierta cautela por dos motivos: el pequeño tamaño de la muestra ($n = 184$) y sólo se evalúa la recurrencia local, sin tener en cuenta la recurrencia a distancia.

- Mortalidad perioperatoria

Altorki (19) aporta datos sobre la mortalidad perioperatoria considerando como intervalo de tiempo el que comienza con el propio acto quirúrgico y termina a los 90 días de la cirugía. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes en que se realizó RPAS y los que recibieron una lobectomía si bien el porcentaje de mortalidad en el grupo RPAS fue ligeramente inferior al de lobectomía (1,2% vs 1,7% $p>0,05$ IC -1,1-2,3). Al analizar el subgrupo de pacientes mayores de 80 años tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en mortalidad perioperatoria entre los pacientes que recibieron RPAS y aquellos en los que se realizó lobectomía.

- Complicaciones

Ambos estudios (18,19) evalúan el impacto de la intervención realizada sobre las complicaciones postoperatorias. Cheng (18) evaluó la aparición de complicaciones en el seguimiento convencional de los pacientes, sin ajustarse a unos criterios estandarizados, mientras que Altorki (19) siguió los Criterios de Terminología de Eventos Adversos (CTAE 4.0). Los datos reportados por Cheng (18) muestran que los pacientes con FEV1 preoperatorio menor de 1.5 litros sufrieron un mayor número de complicaciones respiratorias y necesitaron recibir ventilación mecánica durante más tiempo que aquellos que tenían un FEV1 preoperatorio mayor de 1.5 litros. Dentro del grupo de pacientes con FEV1 menor de 1.5 litros, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número de complicaciones respiratorias sufridas entre el grupo RPAS y el grupo lobectomía, si bien fueron mayores en el grupo de lobectomía que en el de RPAS (28,1% vs 15,62% $p=0,226$). La incidencia global de complicaciones en este estudio fue del 29.9%.

Altorki (19) se centra en las complicaciones de grado 3, 4 y 5 que, respectivamente, se corresponden con: complicaciones graves, complicaciones que amenazan la vida y complicaciones fatales. Las de grado 3 o superior fueron más frecuentes entre los pacientes con RPAS (19%) que entre los del grupo lobectomía (16%), si bien no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 2. Resumen de los resultados

Desenlaces	Impacto	Nº de participantes (Estudios)	Certeza sobre la evidencia (GRADE)
Supervivencia global (SG)	No se encontraron diferencias significativas en la supervivencia global a 1, 3 y 5 años entre los pacientes que recibieron RPAS y aquellos que recibieron lobectomía.	(1 estudio no aleatorizado)	⊕⊕○○ BAJA ^{1,2,3,4}
Recurrencia (RCR)	No existen diferencias significativas entre el grupo que recibió RPAS y el que recibió lobectomía.	(1 estudio no aleatorizado)	⊕⊕○○ BAJA ^{1,2,3,4}
Mortalidad perioperatoria (MP)	No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes en que se realizó RPAS y los que recibieron una lobectomía. Tampoco se encontraron diferencias al analizar la mortalidad perioperatoria en el subgrupo de pacientes mayores de 80 años.	(1 ECA (ensayo controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕○ MODERADA ^{2,4}
Complicaciones (AE)	Si bien la incidencia de complicaciones en Cheng 2012 es mayor que en Altorki 2018 (29.9% frente a 19%), sus cifras no son comparables al seguir criterios diferentes a la hora de evaluar los eventos adversos. Ambos coinciden en que no existen diferencias significativas en cuanto a las complicaciones perioperatorias experimentadas por el grupo que recibió RPAS y el que recibió lobectomía.	(2 estudios: 1 ECA y 1 estudio no aleatorizado)	⊕⊕⊕○ MODERADA ⁴

¹ El riesgo de sesgo es importante por la falta de control de factores de confusión que pueden influir en el resultado de la intervención. Destacan: la localización tumoral, el tamaño, la histología, el hábito tabáquico o el estado general.

² No es posible evaluar la inconsistencia ni la heterogeneidad al tratarse de un único estudio.

³ La población comprende únicamente a pacientes con 70 años o más.

⁴ En las síntesis narrativas se suele considerar que el riesgo de imprecisión es serio, al carecer de un análisis cualitativo de los resultados.

DISCUSIÓN

El tratamiento quirúrgico del cáncer de pulmón en estadios iniciales lleva siendo objeto de discusión desde que en 1995 se estableciese la lobectomía como tratamiento de elección (20).

El objetivo de esta revisión ha sido recopilar, evaluar y sintetizar la evidencia proveniente de estudios prospectivos controlados que tratan de responder a esta cuestión. Que sólo se hayan podido incluir 2 referencias de 6308 inicialmente encontradas muestra la escasez de evidencias prospectivas que respondan a esta pregunta. Entre las posibles causas está la dificultad para obtener una muestra suficiente que cumpla con los criterios de inclusión y de seguir a dichos pacientes durante al menos cinco años, además de los costes en recursos materiales y humanos que ello supone. A esto se añade la variabilidad en la terminología que describe estas intervenciones: resección limitada, resección sublobar, segmentectomía reglada, resección pulmonar anatómica sublobar, etc. Son términos que, si bien en ocasiones se utilizan como sinónimos, no siempre son intercambiables al describir intervenciones diferentes. Estas diferencias en torno a la terminología utilizada han supuesto la exclusión de 8 estudios prospectivos cuyas intervenciones no se ajustaban a las descritas por esta revisión.

La evidencia recopilada muestra que la RPAS acompañada de disección ganglionar sistemática es equivalente en términos de supervivencia global y recurrencia a la lobectomía. La extensión de la linfadenectomía que acompaña a la lobectomía no modifica la supervivencia global ni la recurrencia. Estas conclusiones provienen de un único estudio (18) que, si bien es prospectivo, se realizó con una muestra pequeña (en torno a 30 pacientes en cada grupo de tratamiento) y carece de aleatorización. Deben ser tomadas con cautela hasta obtener los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados que actualmente se están llevando a cabo.

La RPAS no se asocia a una menor mortalidad perioperatoria que la lobectomía, ni siquiera en los pacientes mayores de 80 años. La edad no debe suponer justificación para realizar RPAS en lugar de lobectomía. Esta información proviene del ensayo clínico aleatorizado internacional reportado por Altorki (19), lo que supone una buena fuente de evidencia.

Ambos estudios (18,19) concuerdan en que no existen diferencias significativas en el número de complicaciones sufridas por los pacientes que recibieron RPAS respecto a los que recibieron lobectomía. Si bien el grupo que recibió lobectomía tuvo una mayor proporción de complicaciones que el grupo que recibió RPAS. Los resultados del resto de ensayos clínicos en marcha podrán ayudar a precisar esta conclusión aparentemente contraintuitiva.

Hemos de señalar que el tipo de abordaje quirúrgico puede modificar los resultados obtenidos. Sabemos que los abordajes mínimamente invasivos (videotoracoscopia o cirugía robótica) disminuyen de forma significativa la morbimortalidad asociada al procedimiento (23). Sin embargo, en el estudio de Cheng (18) todos los pacientes fueron intervenidos mediante toracotomía y en el estudio de Altorki (19) fueron intervenidos mediante toracotomía, videotoracoscopia o robótica en función de la preferencia del cirujano, y esta variabilidad no ha sido tomada en cuenta a la hora de realizar el análisis. Por lo tanto, la falta de diferencias estadísticamente significativas podría ser esclarecida en los estudios desarrollados que aúnan pacientes tratados de forma mínimamente invasiva.

CONCLUSIONES

- La evidencia proveniente de estudios prospectivos sobre esta cuestión es muy limitada.
- Es necesario establecer una terminología común que reduzca la variabilidad en la práctica quirúrgica.
- La RPAS acompañada de disección ganglionar sistemática podría ofrecer la misma supervivencia global que la lobectomía en pacientes con cáncer de pulmón en estadios iniciales, con una recurrencia similar.
- Es necesario investigar si RPAS mediante técnicas mínimamente invasivas ofrece ventajas frente a la lobectomía en morbimortalidad perioperatoria.
- No existen unas evidencias claras sobre las situaciones en que está indicado realizar RPAS en lugar de lobectomía. Esperamos que los resultados de los ensayos clínicos que se están llevando a cabo en la actualidad permitan esclarecer esta cuestión.

BIBLIOGRAFÍA Y ANEXOS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 1 de noviembre de 2018;68(6):394-424.
2. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica. *Las Cifras del Cáncer en España*. 2018. Madrid; 2018.
3. Walters S, Maringe C, Coleman MP, Peake MD, Butler J, Young N, et al. Lung cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK: a population-based study, 2004–2007. *Thorax*. 1 de junio de 2013;68(6):551-64.
4. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. 17 de enero de 2019;21(1):3-17.
5. Saito H, Nakagawa T, Ito M, Imai K, Ono T, Minamiya Y. Pulmonary Function After Lobectomy Versus Segmentectomy in Patients with Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *World J Surg*. 31 de agosto de 2014;38(8):2025-31.
6. Hou B, Deng X-F, Zhou D, Liu Q-X, Dai J-G. Segmentectomy versus wedge resection for the treatment of high-risk operable patients with stage I non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2016;10(5):435-43.
7. Wilson H, Gammon D, Routledge T, Harrison-Phipps K. Clinical and quality of life outcomes following anatomical lung resection for lung cancer in high-risk patients. *Ann Thorac Med*. 2017;12(2):83-7.
8. Takizawa T, Haga M, Yagi N, Terashima M, Uehara H, Yokoyama A, et al. Pulmonary function after segmentectomy for small peripheral carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1 de septiembre de 1999;118(3):536-41.
9. Nomori H, Cong Y, Sugimura H. Systemic and regional pulmonary function after segmentectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1 de septiembre de 2016;152(3):747-53.
10. Fernández-Cuenca R, Llácer A, López-Cuadrado T, Gómez-Barroso D. Mortalidad por causas externas en España. *Bol Epidemiológico Sem*. 4 de agosto de 2014;22(6):56-71.
11. Martin-Ucar A, Nakas A, Pilling J, West K, Waller D. A case-matched study of anatomical segmentectomy versus lobectomy for stage I lung cancer in high-risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. abril de 2005;27(4):675-9.
12. Piedra Fernández I, Quero Valenzuela F, Cueto Ladrón de Guevara A. Documento de consenso Neumosur sobre el diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer de pulmón: 7.3 Tratamiento quirúrgico del CNCP estadios I y II. *Rev Esp Patol Torac*. 2017;29(2):Suplemento 1: 79-84.
13. Watanabe Y. *TNM Classification for Lung Cancer*. Vol. 9, *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2003.

14. Lim W, Ridge CA, Nicholson AG, Mirsadraee S. The 8th lung cancer TNM classification and clinical staging system: review of the changes and clinical implications. *Quant Imaging Med Surg.* agosto de 2018;8(7):709-18.
15. Mirsadraee S, Oswal D, Alizadeh Y, Caulo A, van Beek E. The 7th lung cancer TNM classification and staging system: Review of the changes and implications. *World J Radiol.* 28 de abril de 2012;4(4):128-34.
16. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville JA. Searching for studies. En: Higgins JPT, Green S *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* [Internet]. [Internet] Version 5.1.0. London: The Cochrane collaboration; 2011. Disponible en: <http://handbook.cochrane.org>
17. Ding N, Zhou N, Li Q, Ren G, Zhou M. Analysis of middle- and long-term efficacy of thoracoscope-assisted segmental resection of the lung on non-small cell lung cancer in the early stage. *Oncol Lett.* marzo de 2018;15(3):3662-8.
18. Cheng YD, Duan CJ, Dong S, Zhang H, Zhang SK, Wang SQ, et al. Clinical controlled comparison between lobectomy and segmental resection for patients over 70 years of age with clinical stage I non-small cell lung cancer. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* diciembre de 2012;38(12):1149-55.
19. Altorki NK, Wang X, Wigle D, Gu L, Darling G, Ashrafi AS, et al. Perioperative mortality and morbidity after sublobar versus lobar resection for early-stage non-small-cell lung cancer: post-hoc analysis of an international, randomised, phase 3 trial (CALGB/Alliance 140503). *Lancet Respir Med.* diciembre de 2018;6(12):915-24.
20. Ginsberg RJ, Rubinstein L V. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg.* septiembre de 1995;60(3):613-5.
21. Zhang L, Li M, Yin R, Zhang Q, Xu L. Comparison of the oncologic outcomes of anatomic segmentectomy and lobectomy for early-stage non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* febrero de 2015;99(2):728-37.
22. Bedetti B, Bertolaccini L, Rocco R, Schmidt J, Solli P, Scarci M. Segmentectomy versus lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis.* junio de 2017;9(6):1615+.
23. Desai H, Natt B, Kim S, Bime C. Decreased In-hospital Mortality after Lobectomy Using Video-Assisted Thoracoscopic Surgery Compared to Open Thoracotomy. *Ann Am Thorac Soc.* 25 de octubre de 2016;AnnalsATS.201606-429OC.

Anexo 1. Estrategia de búsqueda en MEDLINE (mediante PubMed)

- #1 “Pulmonary Surgical Procedures”[MeSH] OR “Pulmonary Surgical Procedures”[All Fields] OR “Pulmonary Surgical Procedure”[All Fields] OR “Pulmonary Surgery”[All Fields] OR “Lung Surgical Procedures”[All Fields] OR “Lung Surgical Procedure”[All Fields] OR “Lung Surgery”[All Fields]
- #2 “Pneumonectomy”[Mesh] OR “Pneumonectomy”[All Fields] OR “Pneumonectomies”[All Fields] OR “Partial Pneumonectomy”[All Fields] OR “Partial Pneumonectomies”[All Fields] OR “Lobectomy”[All Fields] OR “Lobectomies”[All Fields] OR “Anatomic* Lobectomy”[All Fields] OR “Anatomic* Lobectomies”[All Fields] OR “Pulmonary Resection”[All Fields] OR “Pulmonary Resections”[All Fields] OR “Pulmonary Anatomic* Resection”[All Fields] OR “Pulmonary Anatomic* Resections”[All Fields] OR “Anatomic* Pulmonary Resection”[All Fields] OR “Anatomic* Pulmonary Resections”[All Fields] OR “Lung Resection”[All Fields] OR “Lung Resections”[All Fields] OR “Lung Anatomic* Resection”[All Fields] OR “Lung Anatomic* Resections”[All Fields] OR “Anatomic* Lung Resection”[All Fields] OR “Anatomic* Lung Resections”[All Fields] OR “Pulmonary Abcission”[All Fields] OR “Pulmonary Abcissions”[All Fields] OR “Pulmonary Anatomic* Abcission”[All Fields] OR “Pulmonary Anatomic* Abcissions”[All Fields] OR “Anatomic* Pulmonary Abcission”[All Fields] OR “Anatomic* Pulmonary Abcissions”[All Fields] OR “Lung Abcission”[All Fields] OR “Lung Abcissions”[All Fields] OR “Lung Anatomic* Abcission”[All Fields] OR “Lung Anatomic* Abcissions”[All Fields] OR “Anatomic* Lung Abcission”[All Fields] OR “Anatomic* Lung Abcissions”[All Fields] OR “Sublobar Resection”[All Fields] OR “Sublobar Resections”[All Fields] OR “Anatomic* Sublobar Resection”[All Fields] OR “Anatomic* Sublobar Resections”[All Fields] OR “Sublobar Anatomic* Resection”[All Fields] OR “Sublobar Anatomic* Resections”[All Fields] OR “Segmentectomy”[All Fields] OR “Segmentectomies”[All Fields] OR “Segmental Resection”[All Fields] OR “Segmental Resections”[All Fields] OR “Anatomic* Sublobar Pulmonary Resection”[All Fields] OR “Anatomic* Sublobar Pulmonary Resections”[All Fields] OR “Sublobar Anatomic* Pulmonary Resection”[All Fields] OR “Sublobar Anatomic* Pulmonary Resections”[All Fields] OR “Anatomic* Sublobar Lung Resection”[All Fields] OR “Anatomic* Sublobar Lung

- Resections"[All Fields] OR "Sublobar Anatomic* Lung Resection"[All Fields]
 OR "Sublobar Anatomic* Lung Resections"[All Fields]
- #3 #1 OR #2
- #4 "Lung Neoplasms"[Mesh] OR "Lung Neoplasm*"[All Fields] OR "Pulmonary
 Neoplasm*"[All Fields] OR "Pulmonary Cancer*"[All Fields] OR "Lung
 Cancer*"[All Fields] OR "Pulmonary Carcinoma*"[All Fields] OR "Lung
 Carcinoma*"[All Fields]
- #5 "Carcinoma, Bronchogenic"[Mesh] OR "Carcinoma*, Bronchogenic*"[All
 Fields] OR "Bronchogenic* Carcinoma*"[All Fields] OR "Bronchogenic*
 Cancer*"[All Fields] OR "Bronchogenic* Neoplasm*"[All Fields]
- #6 #4 OR #5
- #7 #3 AND #6
- #8 randomized controlled trial [pt]
- #9 controlled clinical trial [pt]
- #10 randomized [tiab]
- #11 randomly [tiab]
- #12 trial [tiab]
- #13 groups [tiab]
- #14 #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
- #15 animals [mh] NOT humans [mh]
- #16 #7 AND #14
- #17 #16 NOT #15

Anexo 2. Estrategia de búsqueda en Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL) (mediante la Biblioteca Cochrane)

- #1 MeSH descriptor: [Pulmonary Surgical Procedures] explode all tres
- #2 “Pulmonary Surgical Procedures”:ti,ab,kw OR “Pulmonary Surgical Procedure”:ti,ab,kw OR “Pulmonary Surgery”:ti,ab,kw OR “Lung Surgical Procedures”:ti,ab,kw OR “Lung Surgical Procedure”:ti,ab,kw OR “Lung Surgery”:ti,ab,kw
- #3 MeSH descriptor: [Pneumonectomy] explode all trees
- #4 “Pneumonectomy”:ti,ab,kw OR “Pneumonectomies”:ti,ab,kw OR “Partial Pneumonectomy”:ti,ab,kw OR “Partial Pneumonectomies”:ti,ab,kw OR “Lobectomy”:ti,ab,kw OR “Lobectomies”:ti,ab,kw OR “Anatomic* Lobectomy”:ti,ab,kw OR “Anatomic* Lobectomies”:ti,ab,kw OR “Pulmonary Resection”:ti,ab,kw OR “Pulmonary Resections”:ti,ab,kw OR “Pulmonary Anatomic* Resection”:ti,ab,kw OR “Pulmonary Anatomic* Resections”:ti,ab,kw OR “Anatomic* Pulmonary Resection”:ti,ab,kw OR “Anatomic* Pulmonary Resections”:ti,ab,kw OR “Lung Resection”:ti,ab,kw OR “Lung Resections”:ti,ab,kw OR “Lung Anatomic* Resection”:ti,ab,kw OR “Lung Anatomic* Resections”:ti,ab,kw OR “Anatomic* Lung Resection”:ti,ab,kw OR “Anatomic* Lung Resections”:ti,ab,kw OR “Pulmonary Abscission”:ti,ab,kw OR “Pulmonary Abscissions”:ti,ab,kw OR “Pulmonary Anatomic* Abscission”:ti,ab,kw OR “Pulmonary Anatomic* Abscissions”:ti,ab,kw OR “Anatomic* Pulmonary Abscission”:ti,ab,kw OR “Anatomic* Pulmonary Abscissions”:ti,ab,kw OR “Lung Abscission”:ti,ab,kw OR “Lung Abscissions”:ti,ab,kw OR “Lung Anatomic* Abscission”:ti,ab,kw OR “Lung Anatomic* Abscissions”:ti,ab,kw OR “Anatomic* Lung Abscission”:ti,ab,kw OR “Anatomic* Lung Abscissions”:ti,ab,kw OR “Sublobar Resection”:ti,ab,kw OR “Sublobar Resections”:ti,ab,kw OR “Anatomic* Sublobar Resection”:ti,ab,kw OR “Anatomic* Sublobar Resections”:ti,ab,kw OR “Sublobar Anatomic* Resection”:ti,ab,kw OR “Sublobar Anatomic* Resections”:ti,ab,kw OR “Segmentectomy”:ti,ab,kw OR “Segmentectomies”:ti,ab,kw OR “Segmental Resection”:ti,ab,kw OR “Segmental Resections”:ti,ab,kw OR “Anatomic* Sublobar Pulmonary Resection”:ti,ab,kw OR “Anatomic* Sublobar Pulmonary Resections”:ti,ab,kw OR “Sublobar Anatomic* Pulmonary Resection”:ti,ab,kw OR “Sublobar Anatomic* Pulmonary Resections”:ti,ab,kw OR “Anatomic*

Sublobar Lung Resection”:ti,ab,kw OR “Anatomic* Sublobar Lung Resections”:ti,ab,kw OR “Sublobar Anatomic* Lung Resection”:ti,ab,kw OR “Sublobar Anatomic* Lung Resections”:ti,ab,kw

#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4

#6 MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees

#7 “Lung Neoplasm*”:ti,ab,kw OR “Pulmonary Neoplasm*”:ti,ab,kw OR “Pulmonary Cancer*”:ti,ab,kw OR “Lung Cancer*”:ti,ab,kw OR “Pulmonary Carcinoma*”:ti,ab,kw OR “Lung Carcinoma*”:ti,ab,kw

#8 MeSH descriptor: [Carcinoma, Bronchogenic] explode all trees

#9 “Carcinoma*, Bronchogenic*”:ti,ab,kw OR “Bronchogenic* Carcinoma*”:ti,ab,kw OR “Bronchogenic* Cancer*”:ti,ab,kw OR “Bronchogenic* Neoplasm*”:ti,ab,kw

#10 #6 OR #7 OR #8 OR #9

#11 #5 AND #10

Anexo 3. Estrategia de búsqueda en Web of Science (mediante Web of Knowledge: acceso FECYT).

- #1 TS=(“Pulmonary Surgical Procedure*” OR “Pulmonary Surger*” OR “Lung Surgical Procedure*” OR “Lung Surger”)
- #2 TS=(“Pneumonectom*” OR “Partial Pneumonectom*” OR “Lobectom*” OR “Anatomic* Lobectom*” OR “Pulmonary Resection*” OR “Pulmonary Anatomic* Resection*” OR “Anatomic* Pulmonary Resection*” OR “Lung Resection*” OR “Lung Anatomic* Resection*” OR “Anatomic* Lung Resection*” OR “Pulmonary Abcission*” OR “Pulmonary Anatomic* Abcission*” OR “Anatomic* Pulmonary Abcission*” OR “Lung Abcission*” OR “Lung Anatomic* Abcission*” OR “Anatomic* Lung Abcission*” OR “Sublobar Resection*” OR “Anatomic* Sublobar Resection*” OR “Sublobar Anatomic* Resection*” OR “Segmentectom*” OR “Segmental Resection*” OR “Anatomic* Sublobar Pulmonary Resection*” OR “Sublobar Anatomic* Pulmonary Resection*” OR “Anatomic* Sublobar Lung Resection*” OR “Sublobar Anatomic* Lung Resection”)
- #3 #1 OR #2
- #4 TS=(“Lung Neoplasm*” OR “Pulmonary Neoplasm*” OR “Pulmonary Cancer*” OR “Lung Cancer*” OR “Pulmonary Carcinoma*” OR “Lung Carcinoma”)
- #5 TS=(“Carcinoma*, Bronchogenic*” OR “Bronchogenic* Carcinoma*” OR “Bronchogenic* Cancer*” OR “Bronchogenic* Neoplasm”)
- #6 #4 OR #5
- #7 TS= clinical trial* OR TS=research design OR TS=comparative stud* OR TS=evaluation stud* OR TS=controlled trial* OR TS=follow-up stud* OR TS=prospective stud* OR TS=random* OR TS=(single blind*) OR TS=(double blind*)
- #8 #3 AND #6 AND #7

Anexo 4. Estrategia de búsqueda en el ICTRP de la OMS (mediante la búsqueda avanzada)

In the Condition	Lung Neoplasm OR Pulmonary Cancer OR Pulmonary Carcinoma OR Bronchogenic Carcinoma OR Bronchogenic Cancer OR Bronchogenic Neoplasm OR Non-small Cell Lung Cancer OR NSCLC OR Small-cell Lung Cancer OR SCLC
In the Intervention	Surgery OR Lobectomy OR Segmentectomy OR Pneumonectomy OR Resection OR Abcission
Recruitment status	ALL

Anexo 5. Estrategia de búsqueda en ClinicalTrials.gov (mediante la búsqueda avanzada)

Condition or disease Lung Cancer

Study Type All Studies

Intervention Surgery