



**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

---

**Título:**

**REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS DE LAS ESTRATEGIAS DE SEGUIMIENTO EN PACIENTES OPERADOS DE CÁNCER COLORRECTAL.**

---

**Memoria presentada para optar al grado de Doctor por  
Mohammed Alhayek**

**A Coruña 2015**



**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

Don Salvador Pita Fernández, Catedrático de Universidad de A Coruña, del Área de Conocimiento de Medicina Preventiva y Salud Pública, y Sonia Pértega Díaz, doctora por la Universidad de A Coruña, como Directores,

**CERTIFICAN** que el trabajo titulado:

**“REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS DE LAS ESTRATEGIAS DE SEGUIMIENTO EN PACIENTES OPERADOS DE CÁNCER COLORRECTAL”**

realizado por D. Mohammed Alhayek, ha sido realizado bajo su dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como tesis doctoral ante el Tribunal correspondiente en la Universidad de A Coruña, lo que firman a los efectos oportunos en A Coruña, Noviembre de 2015.

Fdo. Salvador Pita Fernández

Fdo. Sonia Pértega Díaz



## **AGRADECIMIENTOS**

Quisiera agradecer en primer lugar a mis directores de tesis, a Salvador Pita Fernández por creer en el proyecto e incentivar-me a llevarlo a cabo, por confiar en mí para realizarlo, y por el tiempo que ha invertido en ello. A Sonia Pértega Díaz por sus conocimientos, su manera de trabajar, su insistencia en hacer las cosas bien y por su rapidez y eficacia en resolver las dudas.

A la unidad de investigación por acogerme y ayudarme en los comienzos del trabajo, especialmente a Cristina González Martín por su desinteresada implicación en todo momento en el trabajo, por tener la suerte de poder contar con ella en los momentos más delicados desde que empecé con el proyecto, y sobre todo por animarme en los momentos difíciles para hacer lo que tuviera que hacer en su momento, sin ella hubiese sido mucho más difícil todo el proceso, una persona a quien estaré siempre agradecido.

A Teresa Mejuto Martí de la Axencia de Avaliación de Tecnoloxías sanitarias (Avalia-t) de la Consellería de Sanidade de Galicia por su ayuda en la búsqueda bibliográfica y dedicarnos su tiempo en realizarla de la mejor manera posible.

Al personal sanitario que se dedica a cuidar y tratar a los pacientes con cáncer de colon y también a los que se dedican al campo de la investigación sobre esta enfermedad.

Y por último a los pacientes que dan su consentimiento para utilizar sus datos en realizar estudios epidemiológicos para mejorar el conocimiento y el manejo de esta enfermedad, sin ellos ningún avance hubiese sido posible.

**A mi abuelo...porque quiero y admiro...**

**a mi familia...le debo lo que soy...**

**a mi pueblo... lo mínimo que puedo ofrecer...**

# ÍNDICE

	<b>Páginas</b>
<b>Listado de abreviaturas</b>	<b>11</b>
<b>Resumen</b>	<b>12-14</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>15-48</b>
1.1. Epidemiología del cáncer colorrectal.	16
1.1.1 A nivel mundial	16-19
1.1.2 En Europa	20-21
1.1.3 En España	22-24
1.2. Factores de riesgo	25-27
1.2.1. Factores genéticos	25-26
1.2.2. Antecedentes familiares	26
1.2.3. Factores Ambientales	26-27
1.3. Prevención secundaria del Cáncer colorrectal	28
1.4. Clasificación del cáncer colorrectal	29-31
1.4.1 Clasificación de Dukes o Astler y Coller	29
1.4.2. Estadiaje TNM	29-30
1.4.3.Localización	30
1.4.4. Clasificación según diferenciación	31
1.5. Clínica del cáncer colorrectal	31-32
1.6. Diagnóstico del cáncer colorrectal	32-33
1.7. Tratamiento del cáncer colorrectal	34-35
1.8. Cirugía curativa y recurrencias del cáncer colorrectal	35-36
1.9. Seguimiento de los pacientes después de la cirugía curativa del cáncer colorrectal.	37-40
1.10. El papel de la revisión sistemática y el meta-análisis en la evidencia científica:	40-48
1.10.1.Evolución histórica de la revisión sistemática y meta-análisis	40-44
1.10.2. Relevancia de las revisiones sistemáticas	44-45
1.10.3.Revisiones sistemáticas en la investigación clínica	45-46
1.10.4.Objetivos de una revisión sistemática y un meta-análisis	46
1.10.5. Ventajas y limitaciones	46-47

1.10.6. Fases de una revisión sistemática	47-48
<b>2. Justificación</b>	<b>49-50</b>
<b>3. Hipótesis</b>	<b>51-52</b>
<b>4. Objetivos</b>	<b>53-54</b>
<b>5. Material y métodos</b>	<b>55-72</b>
5.1. Diseño del estudio.	56
5.2. Criterios de inclusión/exclusión de los estudios incluidos en el meta-análisis	56-57
5.3. Variables de interés a evaluar.	57-59
5.4. Búsqueda bibliográfica	59-62
5.4.1. Bases de datos utilizados en la búsqueda	59
5.4.2. Estrategia de la búsqueda bibliográfica	60-62
5.5. Selección de los estudios	62-63
5.6. Evaluación de la calidad de los estudios	64
5.7. Extracción de la información	64
5.8. Análisis estadístico	65-72
<b>6. Resultados</b>	<b>73-142</b>
6.1. Estudios incluidos en el meta-análisis actual	74
6.1.1. Características de los pacientes incluidos en los estudios	74-76
6.1.2. Metodología, estrategias de seguimiento y diseño	77-89
6.1.3. Resultados individuales de los estudios incluidos en el meta-análisis	90-91
6.2. Mortalidad global	92-117
6.2.1. Meta-análisis según el tipo de seguimiento realizado (seguimiento intensivo, menos intensivo o no seguimiento)	92
a) Meta-análisis tomando como medida de efecto el hazard ratio	92-97
b) Meta-análisis tomando como medida de efecto el riesgo relativo	98-101
6.2.2. Meta-análisis según las pruebas diagnósticas incluidas en la estrategia de seguimiento intensivo	102
a) Determinaciones de CEA	102-103

b) Colonoscopias	104-106
c) Radiografías de tórax	107-109
d) Ecografías abdominales	110-111
e) Visitas y exámenes clínicos	112-113
f) Tomografía axial computerizada	114-115
6.2.3. Resumen de resultados	116-117
6.3. Mortalidad específica	118-121
6.4. Recurrencias	122-125
6.5. Recurrencias asintomáticas	126-129
6.6. Cirugía curativa de recurrencias	130-133
6.7. Supervivencia tras recurrencia	134-137
6.8. Tiempo hasta recurrencias	138-142
<b>7. Discusión</b>	<b>143-155</b>
<b>8. Limitaciones</b>	<b>156</b>
<b>9. Aportaciones del estudio</b>	<b>157-158</b>
<b>10. Conclusiones</b>	<b>159-160</b>
<b>11. Bibliografía</b>	<b>161-172</b>
<b>12. Comunicaciones y publicaciones derivadas del estudio</b>	<b>173-188</b>
12.1. Comunicaciones en congresos derivadas del estudio	174-175
12.2. Publicaciones derivadas del estudio	175-188
<b>13. Anexo I: Autorización de la organización mundial de la salud (Globocan) para utilizar los gráficos</b>	<b>189-190</b>

## Listado de abreviaturas

APC: Adenomatous poliposis coli

CCR: Cáncer colorrectal

CEA: Antígeno carcinoembrionario

Cx: Cirugía

DM: Diferencia de las medias

ECA: Ensayo clínico aleatorizado.

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal

HR: Hazard ratio

IACR: International Association of Cancer Registries

MD: Media de diferencias.

OMS: Organización mundial de la salud

OR: Odd ratio

PAF: Poliposis Adenomatosa Familiar

RM: Resonancia magnética

RR: Riesgo Relativo

Rx: Radiografía

TA: Tasas ajustadas por edad

TC: Tomografía computarizada

## **Resumen:**

### ***Introducción:***

Existen varias estrategias de seguimiento de los pacientes operados, con intención curativa, de cáncer colorrectal sin metástasis. Nuestro objetivo es evaluar el efecto del seguimiento intensivo de estos pacientes en términos de supervivencia y otras variables secundarias.

### ***Material y métodos:***

Revisión sistemática y meta-análisis de los ensayos clínicos aleatorizados y publicados sobre el tema hasta junio del 2014.

### ***Resultados:***

Se incluyeron 11 estudios (n=4055 pacientes). Se observó una mejoría de la supervivencia con el seguimiento intensivo (HR=0,75; 95%IC: 0,66; 0,86) y mayor probabilidad de: detección de recurrencias asintomáticas (RR=2,59; 95%IC: 1,66; 4,06), cirugía curativa de recurrencias (RR=1,98; 95%IC: 1,51; 2,60), supervivencia a las recurrencias (RR=2,13; 95%IC: 1,24; 3,69), y menor tiempo hasta la detección de recurrencias (diferencia de medias=-5,23 meses; 95%IC: -9,58; -0,88). No hubo diferencias significativas en las recurrencias totales ni en la mortalidad específica.

### ***Conclusiones:***

El seguimiento más intensivo de estos pacientes se asocia a: mejora la mortalidad global, aumento de detección de recurrencias asintomáticas, mayor posibilidad de realizar cirugía curativa de recurrencia, mayor supervivencia a las recurrencias y menor tiempo hasta la detección de recurrencias. El seguimiento intensivo no se demostró asociado con la disminución de la mortalidad específica ni con mayor detección de recurrencias totales.

## **Resumo:**

### ***Introducción:***

Existen varias estratexias para o seguimento dos pacientes operados con intención curativa para o cancro colorretal sen metástases . O noso obxectivo é avaliar o efecto de seguimento intensivo destes pacientes en termos de supervivencia e outras variables secundarias.

### ***Material y métodos:***

Revisión sistemática e meta-análise dos ensaios clínicos aleatorizados e publicados sobre o tema ata xuño do 2014.

### ***Resultados:***

Incluíronse 11 estudos (n=4055 pacientes). Observouse unha melloría da supervivencia co seguimento intensivo (HR=0,75; 95%IC: 0,66; 0,86) e maior probabilidade de: detección de recurrencias asintomáticas (RR=2,59; 95%IC: 1,66; 4,06), cirurxía curativa de recurrencias (RR=1,98; 95%IC: 1,51; 2,60), supervivencia ás recurrencias (RR=2,13; 95%IC: 1,24; 3,69), e menor tempo ata a detección de recurrencias (diferenza de medias=-5,23 meses; 95%IC: -9,58; -0,88). Non houbo diferenzas significativas nas recurrencias totais nin na mortalidade específica.

### ***Conclusiones:***

O seguimento máis intensivo do estes pacientes asóciase a: mellora a mortalidade global, aumento de detección de recurrencias asintomáticas, maior posibilidade de realizar cirurxía curativa de recurrencia, maior supervivencia ás recurrencias e menor tempo ata a detección de recurrencias. O seguimento intensivo non se demostrou asociado coa diminución da mortalidade específica nin con maior detección de recurrencias totais.

## **Abstract:**

### ***Background:***

A wide variety of follow-up strategies are used for patients with non metastatic colorectal cancer (CRC) after curative surgery. The aim is to review the impact of different follow-up strategies in these patients, in relation to overall survival and other outcomes.

### ***Methods:***

A systematic review and meta-analysis of published randomized clinical trials was carried out up to June 2014.

### ***Results:***

Eleven studies (n=4055 participants) were included in a meta-analysis. Intensive follow-up was associated with significant improvement in overall survival [hazard ratio (HR)=0.75; 95% confidence interval (CI) 0.66-0.86]. A higher detection of asymptomatic recurrences [relative risk (RR)=2.59; 95%CI 1.66-4.06], curative surgery attempted at recurrences (RR=1.98; 95%CI 1.51-2.60), survival after recurrences (RR=2.13; 95%CI 1.24-3.69), and a shorter time in detecting recurrences (mean difference = -5.23 months; 95%CI -9.58 to -0.88) was observed in the intervention group. There were no significant differences in the total tumor recurrences, nor in the cancer-specific survival.

### ***Conclusion:***

Intensive follow-up improves overall survival, increases the detection of asymptomatic recurrences and curative surgery attempted at recurrence, improves survival after recurrences, and is associated with a shorter time in detecting recurrences. Intensive follow-up could not be associated with improvement of cancer-specific survival nor with more detection of total recurrences.

# INTRODUCCIÓN

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER COLORRECTAL.

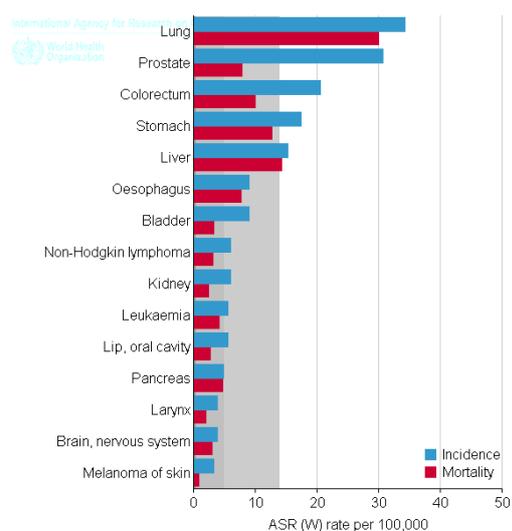
El cáncer colorrectal es uno de los cánceres más frecuentes en todas las regiones del mundo(1).Este cáncer supone un problema importante de salud pública a nivel mundial, a nivel de Europa y a nivel de España, ocupando uno de los primeros lugares entre todos los cánceres en cuanto a incidencia y mortalidad causada por el mismo(1).A continuación aportaremos la información y datos epidemiológicos de dicho cáncer (Incidencia y mortalidad) a nivel mundial, en Europa y en España.

### 1.1.1. A NIVEL MUNDIAL:

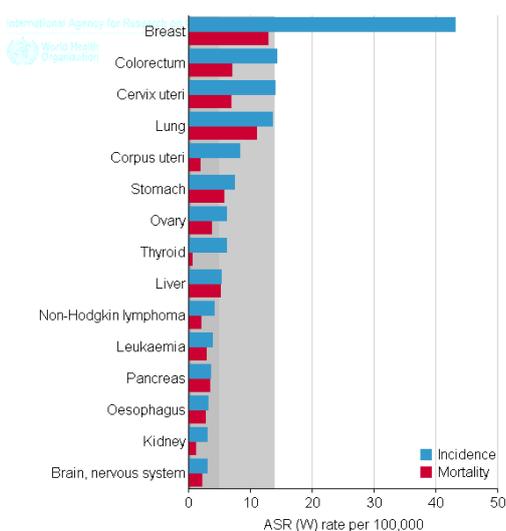
Uno de los principales problemas de salud a nivel mundial es el cáncer colorrectal (CCR). Actualmente es el tercer tumor más frecuente en hombres (tras el cáncer de pulmón y el de próstata) y el segundo en mujeres (después del cáncer de mama)(1) (Figura 1).

**Figura 1: Incidencia y mortalidad del CCR a nivel mundial en hombres y mujeres (1).**

#### Hombres



#### Mujeres



**Fuente: GLOBOCAN 2012. International Agency for Research on Cancer (IARC). Organización mundial de la salud (OMS).**

Más de la mitad de los casos de cáncer colorrectal se registran en países desarrollados, existiendo grandes diferencias según la distribución geográfica a nivel mundial, y su incidencia está en aumento en muchas regiones del mundo(1).

Existe una gran variabilidad en la incidencia del cáncer colorrectal en las diferentes regiones del mundo. Las mayores tasas de incidencia en el mundo se encuentran en Australia/Nueva Zelanda (44,8 por 100.000 en varones, 32,2 por 100.000 en mujeres), mientras que las tasas más bajas se encuentran en África (4,5 por 100.000 en varones y de 3,8 por 100.000 en mujeres)(2) (Figura 2).

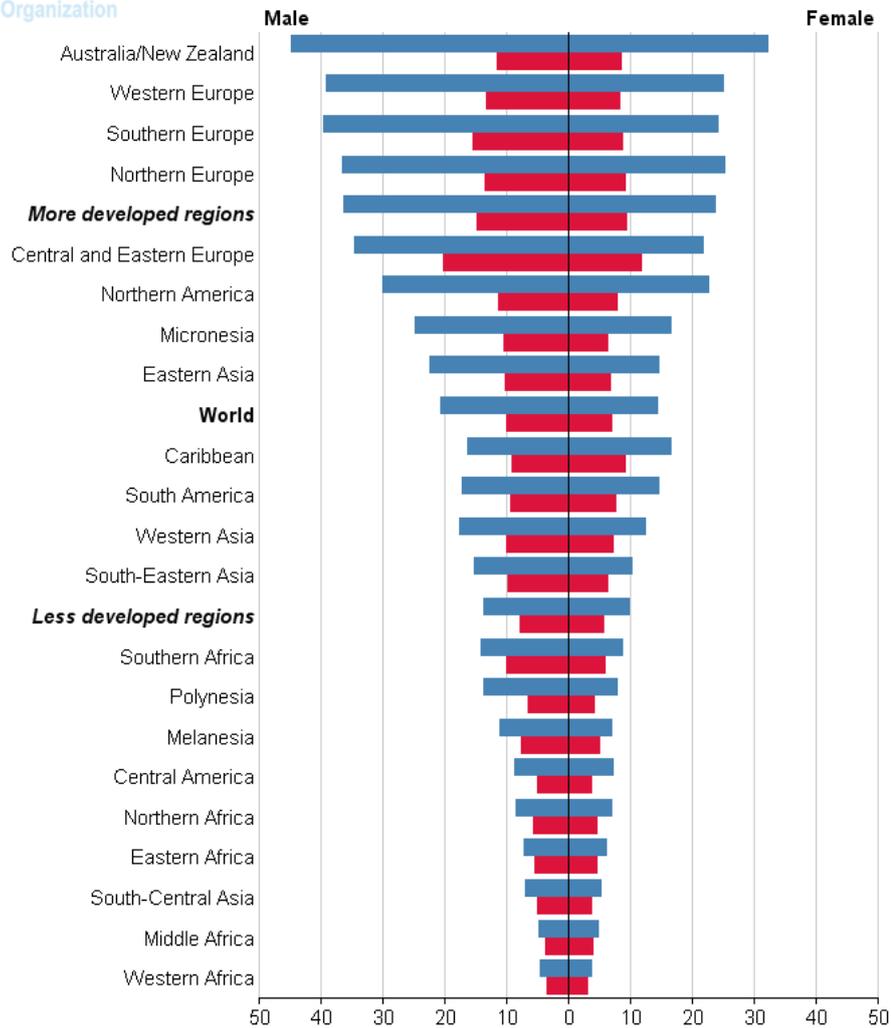
Sin embargo hay menos variabilidad en las tasas de mortalidad en todo el mundo, con las tasas estimadas más altas de mortalidad en ambos sexos en Europa Central y Oriental (20,3 por 100.000 para los hombres, 11,7 por 100.000 para las mujeres), y el más bajo en el África occidental (3,5 y 3,0, respectivamente). (Figura 2).

Como se había comentado previamente, el cáncer colorrectal representa el tercer tumor más frecuente del mundo en ambos sexos (9,7% del total de tumores detectados), después del cáncer de pulmón y el de mama, y con una tasa de incidencia ajustada por edad de 17,2 por 100000 personas(Tabla1). En hombres es el tercer tumor más frecuente (10,1%) después del de pulmón y próstata y con una tasa de incidencia ajustada por la edad de 20,6 por 100000 personas. En mujeres es el segundo tumor más frecuente después del de mama, con una frecuencia de 9,2% del total de tumores y con una tasa de incidencia ajustada por la edad de 14,3 por 100000 personas(1) (Tabla 1).

En cuanto a la mortalidad, el cáncer colorrectal representa el cuarto tumor con mayor mortalidad (8,5% de la mortalidad por todos los tumores) en ambos sexos(Tabla1) (8% en hombres y 9% en mujeres), con una tasa ajustada de mortalidad de 8,4 casos por 100000 personas (10 casos en hombres y 6,9 casos en mujeres)(1).

**Figura 2: Incidencia y mortalidad en hombres y mujeres del CCR en diferentes regiones mundiales (1).**

International Agency for Research on Cancer



GLOBOCAN 2012 (IARC)

■ Incidence  
■ Mortality

**Fuente: GLOBOCAN 2012. International Agency for Research on Cancer (IARC). Organización mundial de la salud (OMS)**

**Tabla 1: Tasas de Incidencia y mortalidad (brutas y ajustadas por edad) de los diferentes tipos de cáncer a nivel mundial.**

Cáncer	Incidencia			Mortalidad		
	Número	(%)	TA	Número	(%)	TA
Labios, cavidad oral	300373	2,1	4,0	145353	1,8	1,9
Nasofaringe	86691	0,6	1,2	50831	0,6	0,7
Faringe	142387	1,0	1,9	96105	1,2	1,3
Esófago	455784	3,2	5,9	400169	4,9	5,0
Estomago	951594	6,8	12,1	723073	8,8	8,9
Colorrectal	1360602	9,7	17,2	693933	8,5	8,4
Hígado	782451	5,6	10,1	745533	9,1	9,5
Vesícula Biliar	178101	1,3	2,2	142823	1,7	1,7
Páncreas	337872	2,4	4,2	330391	4,0	4,1
Laringe	156877	1,1	2,1	83376	1,0	1,1
Pulmón	1824701	13,0	23,1	1589925	19,4	19,7
Melanoma de piel	232130	1,7	3,0	55488	0,7	0,7
Sarcoma Kaposi	44247	0,3	0,6	26974	0,3	0,3
Mama	1671149	11,9	43,1	521907	6,4	12,9
Cérvix	527624	3,8	14,0	265672	3,2	6,8
Cuerpo útero	319605	2,3	8,3	76160	0,9	1,8
Ovarios	238719	1,7	6,1	151917	1,9	3,8
Próstata	1094916	7,8	30,7	307481	3,7	7,8
Testículos	55266	0,4	1,5	10351	0,1	0,3
Riñón	337860	2,4	4,4	143406	1,7	1,8
Vejiga	429793	3,1	5,3	165084	2,0	1,9
Cerebro, sistema nervioso	256213	1,8	3,4	189382	2,3	2,5
Tiroides	298102	2,1	4,0	39771	0,5	0,5
Linfoma Hodgkin	65950	0,5	0,9	25469	0,3	0,3
Linfoma No-Hodgkin	385741	2,7	5,1	199670	2,4	2,5
Mieloma múltiple	114251	0,8	1,5	80019	1,0	1,0
Leucemia	351965	2,5	4,7	265471	3,2	3,4
Total tumores malignos	14067894	100,0	182,0	8201575	100,0	102,4

%. Porcentaje entre el total de los cánceres

TA: Tasas ajustadas por edad (utilizando la población mundial como estándar)

**Fuente: GLOBOCAN 2012. IARC. Organización mundial de la salud (OMS).**

### **1.1.2 EN EUROPA**

En Europa el cáncer colorrectal representa el segundo tumor más frecuente en ambos sexos (12,7% del total de tumores detectados), después del cáncer de pulmón y el de mama, y con una tasa de incidencia ajustada por edad de 28,2 casos por 100000 personas(Tabla 2). En hombres es el tercer tumor más frecuente (12,9%) después del de pulmón y próstata y con una tasa de incidencia ajustada por la edad de 35,6 por 100000 personas. En mujeres es el segundo tumor más frecuente después del de mama, con una frecuencia de 12,4% del total de tumores y con una tasa de incidencia ajustada por la edad de 26,6 por 100000 mujeres(1)(Tabla 2).

En cuanto a la mortalidad, el cáncer colorrectal representa el tercer tumor con mayor mortalidad (11,8% de la mortalidad por todos los tumores) en ambos sexos(Tabla 2) (11,1% en hombres y 12,4% en mujeres), con una tasa ajustada de mortalidad de 12,3 casos por 100000 personas(Tabla 2) (15,7 casos en hombres y 9,7 casos en mujeres)(1).

**Tabla 2: Tasas de Incidencia y mortalidad (brutas y ajustadas por edad) de los diferentes tipos de cáncer en Europa.**

Cáncer	Incidencia			Mortalidad		
	Número	(%)	TA	Número	(%)	TA
Labios, cavidad oral	65933	1,8	4,6	25202	1,3	1,7
Nasofaringe	5307	0,1	0,4	2697	0,1	0,2
Faringe	35800	1,0	2,7	19160	1,0	1,4
Esófago	53457	1,4	3,4	46512	2,4	2,9
Estomago	161846	4,4	10,0	126315	6,5	7,4
Colorrectal	471240	12,7	28,2	228275	11,8	12,3
Hígado	70576	1,9	4,3	69046	3,6	4,0
Vesícula Biliar	31409	0,8	1,7	22352	1,2	1,2
Páncreas	110499	3,0	6,5	111029	5,7	6,4
Laringe	46168	1,2	3,3	22329	1,2	1,5
Pulmón	448618	12,1	28,8	388203	20,1	24,0
Melanoma de piel	104192	2,8	7,7	23508	1,2	1,5
Sarcoma Kaposi	2642	0,1	0,2	479	0,0	0,0
Mama	494076	13,3	66,5	142979	7,4	16,0
Cérvix	67355	1,8	11,2	28003	1,4	3,8
Cuerpo útero	107496	2,9	13,6	25878	1,3	2,6
Ovarios	70320	1,9	9,4	45945	2,4	5,2
Próstata	419915	11,3	58,5	101419	5,2	11,5
Testículos	23560	0,6	5,0	2302	0,1	0,4
Riñón	121629	3,3	8,3	52816	2,7	3,1
Vejiga	166583	4,5	9,7	58758	3,0	2,9
Cerebro, sistema nervioso	66487	1,8	5,5	50744	2,6	3,8
Tiroides	62811	1,7	5,4	7469	0,4	0,4
Linfoma Hodgkin	20410	0,5	2,0	5887	0,3	0,5
Linfoma No-Hodgkin	101940	2,7	7,0	42632	2,2	2,5
Mieloma múltiple	41719	1,1	2,5	26342	1,4	1,4
Leucemia	90391	2,4	6,8	60055	3,1	3,7
Total tumores malignos	3714707	100,0	247,0	1932760	100,0	114,0

%. Porcentaje entre el total de los cánceres

TA: Tasas ajustadas por edad (utilizando la población mundial como estándar)

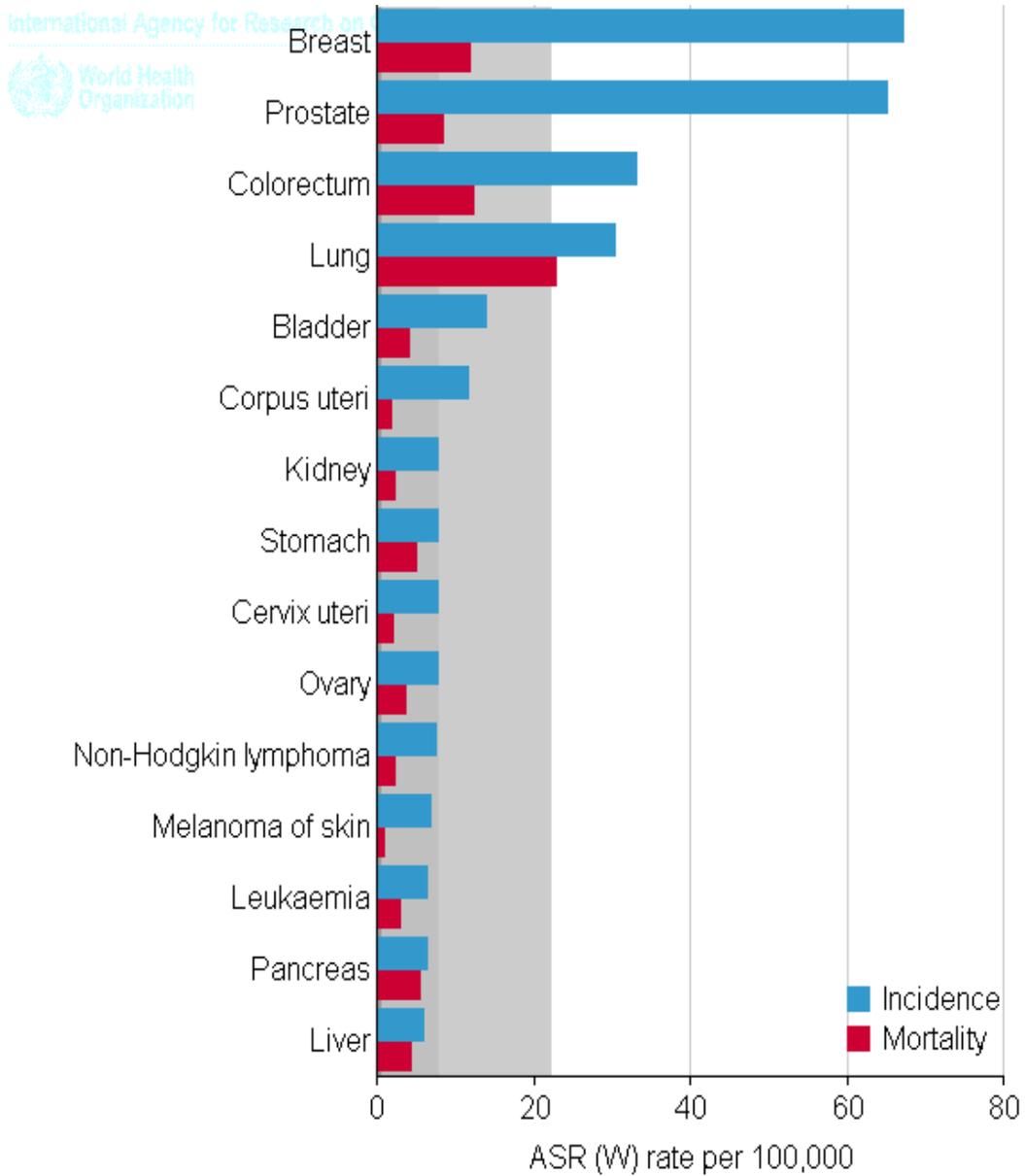
**Fuente: GLOBOCAN 2012. IARC. Organización mundial de la salud (OMS).**

### 1.1.3 EN ESPAÑA

En España el cáncer colorrectal es el tumor más frecuente en ambos sexos (15% del total de tumores incidentes) (Figura 3). Al ajustar la tasa de incidencia por edad es el tercer cáncer más incidente después del cáncer de pulmón y el de mama, y con una tasa de incidencia ajustada por edad de 33,1 casos por 100000 personas (Tabla 3). En hombres es el tercer tumor más frecuente (15%) después del de pulmón y próstata y con una tasa de incidencia ajustada por la edad de 43,9 por 100000 personas. En mujeres es el segundo tumor más frecuente después del de mama, con una frecuencia de 14,9% del total de tumores y con una tasa de incidencia ajustada por la edad de 24,2 por 100000 mujeres(1).

En cuanto a la mortalidad, el cáncer colorrectal representa el segundo tumor con mayor mortalidad (14,3% de la mortalidad por todos los tumores) en ambos sexos (13,7% en hombres y 15,2% en mujeres), con una tasa ajustada de mortalidad de 12,3 casos por 100000 personas(Tabla 3)(17,1 casos en hombres y 8,5 casos en mujeres)(1).

**Figura 3: Incidencia y mortalidad en ambos sexos del CCR en España.**



Fuente: GLOBOCAN 2012. IARC. Organización mundial de la salud (OMS).

**Tabla 3: Tasas de Incidencia y mortalidad (brutas y ajustadas por edad) de los diferentes tipos de cáncer a en España.**

Cáncer	Incidencia			Mortalidad		
	Número	(%)	TA	Número	(%)	TA
Labios, cavidad oral	4098	1,9	4,7	1117	1,1	1,2
Nasofaringe	350	0,2	0,5	188	0,2	0,2
Faringe	1530	0,7	2,1	765	0,7	1,0
Esófago	2090	1,0	2,5	1728	1,7	1,9
Estomago	7810	3,6	7,8	5389	5,2	4,9
Colorrectal	32240	15,0	33,1	14700	14,3	12,3
Hígado	5522	2,6	6,0	4536	4,4	4,3
Vesícula Biliar	2002	0,9	1,7	1174	1,1	0,9
Páncreas	6367	3,0	6,3	5720	5,6	5,5
Laringe	3182	1,5	4,1	1321	1,3	1,5
Pulmón	26715	12,4	30,3	21118	20,6	22,8
Melanoma de piel	5004	2,3	6,9	967	0,9	1,0
Sarcoma Kaposi	316	0,1	0,5	24	0,0	0,0
Mama	25215	11,7	67,3	6075	5,9	11,9
Cérvix	2511	1,2	7,8	848	0,8	2,1
Cuerpo útero	5121	2,4	11,6	1211	1,2	1,9
Ovarios	3236	1,5	7,7	1878	1,8	3,7
Próstata	27853	12,9	65,2	5481	5,3	8,6
Testículos	823	0,4	3,5	42	0,0	0,1
Riñón	6474	3,0	7,8	2295	2,2	2,2
Vejiga	13789	6,4	13,9	5007	4,9	4,0
Cerebro, sistema nervioso	3717	1,7	5,1	2668	2,6	3,3
Tiroides	2059	1,0	3,4	286	0,3	0,3
Linfoma Hodgkin	1150	0,5	2,3	212	0,2	0,3
Linfoma No-Hodgkin	6130	2,8	7,5	2337	2,3	2,2
Mieloma múltiple	2420	1,1	2,3	1675	1,6	1,4
Leucemia	5190	2,4	6,5	3212	3,1	3,0
Total tumores malignos	215534	100,0	249,1	102762	100,0	98,1

%. Porcentaje entre el total de los cánceres

TA: Tasas ajustadas por edad (utilizando la población mundial como estándar).

**Fuente: GLOBOCAN 2012. IARC. Organización mundial de la salud (OMS).**

## **1.2. FACTORES DE RIESGO**

### **1.2.1. FACTORES GENÉTICOS:**

La mayoría de los casos de cáncer colorrectal son adquiridos, sin embargo, un 5-6% de estos cánceres, son tumores asociados a síndromes hereditarios(3).

Este tipo de cánceres hereditarios han sido asociados a mutaciones germinales en genes como Adenomatous poliposis coli (APC) (síndrome PAF) o en los genes reparadores del DNA (principalmente MLH1, MSH2 y MSH6 en el caso del síndrome HNPCC) lo que hace que se desarrolle el tumor a edades más tempranas, provocando la aparición de la enfermedad en torno a los 40 años o incluso antes en lugar de en torno a los 68 años como ocurre en el cáncer colorrectal esporádico(4).

Los Síndromes de Poliposis son(5)

#### **1. Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF):**

Supone entre el 1-2% de todos los CCR y está asociado al gen APC(6). La forma de manifestarse es a través de múltiples pólipos en cualquier localización del tracto intestinal y de tamaño variables.

La PAF es un trastorno autosómico dominante con una penetrancia cercana al 100%(6)

#### **2. Poliposis hamartomatosa:**

Los síndromes con este tipo de pólipos son raros, se transmiten a través de herencia autosómica dominante. Representan menos del 1% de los casos nuevos de CCR. Afectando a población pediátrica y adolescente(5)

#### **3. Síndrome de Peutz-Jeghers:**

Se asocia a pigmentación muco-cutánea y poliposis gastrointestinal. Se transmite con herencia autosómica dominante.

Son pólipos de gran tamaño, de escaso número y localizados en colon e intestino delgado(5)

#### **4. Poliposis juvenil:**

Pólipos que aparecen generalmente en colon. Se asocia a mutaciones en la línea germinal PTEN, SMAD4, BMPR1(5).

## 5. Enfermedad de Cowden:

Son pólipos hamartomatosos que se localizan en cualquier sitio del tracto gastrointestinal. Se asocia a mutaciones de la línea PTEN(5).

### 1.2.2. ANTECEDENTES FAMILIARES:

Los antecedentes familiares confieren un mayor riesgo de desarrollar esta patología y el incremento del riesgo varía en función de las características de dicha historia familiar.

El riesgo de padecer cáncer colorrectal varía en función del grado del familiar afectado y la edad media en la que dicho familiar desarrolló la enfermedad (7-9). (Tabla 4).

**Tabla 4. Riesgo de cáncer padecer colorrectal según los antecedentes familiares(10).**

<b>Situación familiar</b>	<b>Riesgo acumulado de CCR</b>
Riesgo en población general	6%
Un familiar de primer grado con CCR	2-3 veces 3-4 veces
Dos familiares de primer grado con CCR Un familiar de primer grado con CCR diagnosticado antes de los 50 años	3-4 veces
Un familiar de segundo o tercero grado con CCR	~ 1,5 veces
Dos familiares de segundo grado con CCR	~ 2-3 veces
Un familiar de primer grado con adenoma colorrectal	~ 2 veces

### 1.2.3. FACTORES AMBIENTALES:

Los principales factores de riesgo para la aparición de tumores esporádicos son de tipo ambiental y suelen estar asociados a comportamientos propios del estilo de vida (Tabla 5).

Las diferencias existentes en los estilos de vida de las diversas poblaciones a nivel mundial pueden desempeñar un papel importante en el riesgo de desarrollo de CCR; así el consumo de tabaco y alcohol, la falta de actividad

física y la obesidad, constituyen por sí solos y de manera asociada, factores de riesgo para el desarrollo del CCR(11). La exposición a los productos derivados del tabaco de forma temprana, se asocia con un riesgo aumentado para el desarrollo del carcinoma colorrectal.

**Tabla 5. Principales factores de riesgo asociados al desarrollo del cáncer colorrectal(12).**

---

<b>Factores de Riesgo asociados a CCR en tumores esporádicos</b>	
-Edad avanzada	-Sexo masculino
-Colecistectomía	-Anastomosis ureterocólica
-Colitis Ulcerosa	-Enfermedad de Crohn
-Dieta rica en carnes y grasa	-Obesidad
-Estilo de vida sedentario	-Diabetes mellitus
-Dieta baja en fibra, folato y calcio	-Tabaquismo
-Irradiación previa	-Elevado consumo de alcohol
-Profesiones de riesgo: exposición a asbestos	
-F. hormonales: múltipara, edad tardía del primer embarazo, menopausia temprana	

---

Del mismo modo se han descrito varios factores que protegen frente al CCR, como por ejemplo, consumo de vitaminas antioxidantes, consumo de verduras y fruta, el consumo de AINES, y una dieta rica en calcio.

### **1.3 PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL CÁNCER COLORRECTAL:**

Las estrategias de cribado tienen como objetivo identificar individuos asintomáticos con lesiones precancerosas o en una fase inicial de la progresión tumoral.

El CCR cumple las condiciones necesarias para que sea susceptible de cribado, estas condiciones son: enfermedad con historia natural, pruebas diagnósticas con eficacia demostrada para detectar la enfermedad en fases asintomáticas y que son aplicables a la poblaciones sana, sin generar riesgos excesivos, el tratamiento de la enfermedad en fases precoces mejora el pronóstico de la misma y tener una buena relación coste-efectividad(13).

En la actualidad, hay muchas pruebas diagnósticas disponibles para el cribado del CCR. Éstas incluyen la prueba de búsqueda de sangre oculta en la deposición (FOBT), sigmoidoscopia flexible, colonoscopia, y enema de doble contraste con bario. Se recomienda, por lo general, que los pacientes empiecen con una prueba anual de búsqueda de sangre oculta en la deposición (FOBT) a la edad de 50 años y una sigmoidoscopia flexible cada 5 años después de los 50 años. También se recomienda realizar una colonoscopia cada 10 años si el FOBT es positivo o si se hallan adenomas durante la sigmoidoscopia. Además se recomienda realizar un enema de doble contraste con bario cada 5 a 10 años después de los 50 años de edad; sin embargo, la investigación actual señala que la colonoscopia es el procedimiento de exploración más efectivo.

En algunos casos la colonoscopia como proceso diagnóstico se puede convertir en terapéutico en el caso de la extirpación de pólipos encontrados en el colon ya que son las principales lesiones precancerosas del cáncer colorrectal(10, 13).

Los individuos interesados en el cribado del cáncer colorrectal deben ser informados por sus médicos con el fin de determinar el procedimiento más apropiado que se les pueda realizar(10, 13).

## 1.4. CLASIFICACIONES DEL CÁNCER COLORRECTAL.

### 1.4.1 CLASIFICACION DE DUKES o ASTLER Y COLLER:(14)

En esta clasificación se utilizan las letras que van desde la A hasta la D.

**Estadio A:** lesión limitada a la mucosa, sin afectación ganglionar.

**Estadio B1:** el tumor afecta a parte de la pared del colon o recto, sin atravesarla ni afectar ganglios.

**Estadio B2:** afecta a toda la pared sin invasión ganglionar.

**Estadio C:** la enfermedad puede afectar a parte o a toda la pared, con afectación ganglionar.

**Estadio D:** existe afectación de otros órganos alejados.

### 1.4.2. ESTADIAJE TNM:(15)

En esta clasificación se tiene en cuenta tres aspectos fundamentales que se relacionan estrechamente con el pronóstico del CCR:(14, 16)

1. La extensión del tumor (T): indica el grado de infiltración tumoral en la pared del intestino grueso.
2. Los ganglios afectados (N): indica si el tumor se ha extendido a ganglios situados en las proximidades del tumor.
3. Metástasis a distancia (M): indica si ha existido invasión de otros órganos por parte del tumor.

#### Tumor primario (T)(15)

- TX No se puede evaluar el tumor primario.
- T0 No hay prueba de tumor primario.
- Tis Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de la lámina propia.
- T1 El tumor invade la submucosa.
- T2 El tumor invade la muscularis propia.
- T3 El tumor invade los tejidos pericorrectales a través de la muscularis propia.
- T4a El tumor penetra la superficie del peritoneo visceral.
- T4b El tumor invade directamente o se adhiere a otros órganos o estructuras.

### **Ganglios linfáticos regionales (N)(15)**

- NX No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
- N0 No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
- N1 Hay metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales.
  - N1a Metástasis en un ganglio linfático regional.
  - N1b Metástasis en 2 a 3 ganglios linfáticos regionales.
  - N1c Depósito(s) tumoral(es) en los tejidos de la subserosa, mesentéricos o pericólicos no peritonealizados, o tejidos perirrectales sin metástasis en los ganglios regionales.
- N2 Metástasis en  $\geq 4$  ganglios linfáticos regionales.
  - N2a Metástasis en 4 a 6 ganglios linfáticos regionales.
  - N2b Metástasis en  $\geq 7$  ganglios linfáticos regionales.

### **Metástasis a distancia (M)(15)**

- M0 No hay metástasis a distancia.
- M1 Metástasis a distancia.
  - M1a Metástasis en un solo órgano o sitio (es decir, hígado, pulmón, ovario, ganglio no regional).
  - M1b Metástasis en más de un órgano o sitio, o el peritoneo.

#### **1.4.3. LOCALIZACIÓN:**

El tumor se puede encontrar en cualquier localización anatómica del intestino grueso (ciego, colon ascendente, ángulo hepático del colon, colon transversal, ángulo esplénico, colon descendente, sigma y en el recto).

La localización más frecuente del tumor varía según autores, Jatzko(17) determinó que la más frecuente es en el recto y en el sigma, sin embargo otros autores consideran que es el colon izquierdo (descendente) la más frecuente(18).

#### **1.4.4 CLASIFICACIÓN SEGÚN DIFERENCIACIÓN HISTOLÓGICA(19, 20).**

El tipo de cáncer colorrectal más frecuente es el adenocarcinoma. Aparece en el 90-95% de los casos y se produce en la mucosa que recubre el interior del colon y recto. Existen otros tipos de tumores localizados en colon y recto, aunque son muy poco frecuentes, como son: los sarcomas, linfomas, tumores carcinoides y melanomas.

Según el grado de diferenciación histológica se establecen 3 tipos:

- Bien diferenciado: Las células tumorales tienen gran semejanza al tejido de origen (epitelial glandular).
- Moderadamente diferenciado: Las células tumorales tienen menos semejanza al tejido original, pero aún recuerdan estructuras glandulares.
- Poco diferenciado: Las células tumorales tienen mucho menos semejanzas al tejido original y es difícil identificar alguna estructura glandular.

#### **1.5. CLÍNICA DEL CÁNCER COLORRECTAL:**

Los pacientes con CCR pueden presentar una gran variedad de manifestaciones clínicas según la localización del tumor. Los síntomas que aparecen con mayor frecuencia son la rectorragia, cambios en el hábito intestinal, dolor abdominal, pérdida de peso y síntomas obstructivo(10, 21).

- Sangre en las heces: es uno de los síntomas más frecuentes del cáncer de colon. Puede tratarse de sangre roja, más frecuente en tumores de sigma, colon descendente y recto, o de sangre negra (melenas) que son más frecuentes en tumores del colon ascendente. Si la presencia de sangre en heces dura en el tiempo puede conducir al desarrollo de anemia microcítica y hipocrómica (sobre todo en tumores del colon derecho) que puede producir, en mayor o menor medida, una serie de síntomas como la sensación de falta de aire, cansancio, palpitaciones o mareo(10, 21, 22).
- Cambio en el ritmo intestinal: diarrea o estreñimiento aunque, lo más habitual es que se intercalen periodos de estreñimiento con periodos de diarrea.(10, 21, 22).
- Tenesmo o sensación de evacuación incompleta: suele aparecer en tumores localizados en la parte más distal del colon.(10, 21, 22).

- Dolor abdominal: Es un síntoma frecuente, normalmente se describe como un dolor inespecífico. Cuando el tumor obstruye parcialmente el colon se produce un cuadro de dolor abdominal tipo cólico. Cuando el cierre es completo se llama obstrucción intestinal que es una situación clínica grave que requiere asistencia médica urgente. Estos cuadros se producen más frecuentemente en tumores localizados en el colon transversal. (10, 21, 22).

- Síndrome general inespecífico con síntomas de cansancio extremo o la pérdida de peso sin causa aparente suelen aparecer en los tumores de colon avanzados.(10, 21, 22).

Una detallada anamnesis y exploración física completa son muy importantes y nunca deben infravalorarse ante la sospecha de un CCR.(10, 21, 22).

Es muy importante la exploración pélvica en mujeres y la evaluación prostática en hombres para descartar enfermedades en estas localizaciones y realizar el diagnóstico diferencial con ellas(22).

## **1.6. DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER COLORECTAL:**

El CCR no suele dar síntomas hasta fases avanzadas. Como se comentó previamente, la forma de presentación varía en función de la localización del tumor.

Previamente a la realización de las pruebas, elaborará una historia clínica y posteriormente efectuará una exploración física en la que valorará el estado general de la persona y en la que incluirá el tacto rectal.

Las pruebas utilizadas en la detección del cáncer de colon y recto son:

a) Análisis de sangre y orina: para conocer estado general del paciente y detectar complicaciones asociadas al proceso tumoral(23-25).

b) tacto rectal: el tacto rectal consiste en la exploración digital del ano y parte del recto(23-25).

c) Colonoscopia: es una prueba con la que se puede observar la mucosa de todo el colon y el recto a través de un tubo largo y flexible (endoscopio) que se introduce por el ano y, que en su extremo posee una luz y una cámara que permite visualizar en un monitor de televisión cualquier patología existente .Ante la sospecha de CCR es imprescindible realizar una colonoscopia. Es la

prueba de elección para el diagnóstico del CCR (para buscar tumores sincrónicos)(23-25).

d) Biopsia: Realizada durante la colonoscopia para poder emitir un diagnóstico confirmando o descartando la existencia de un cáncer y determinar el tipo histológico y el grado de diferenciación del tumor.

Una vez que se ha diagnosticado el cáncer de colon o de recto, se deben realizar otras pruebas para determinar la extensión del tumor (ganglios afectados y metástasis a distancia). Las pruebas que suelen realizarse son:

e) Radiografía de tórax (RX): para descartar afectación pulmonar por metástasis.(23-25)

f) Ecografía abdominal: se utiliza, fundamentalmente para valorar el estado del hígado.(23-25)

g) TC abdomino-perineal y Resonancia magnética: para localización de metástasis y adenopatías. En caso de tumores estenosantes es recomendable completar la exploración con una colonoscopia por tomografía computerizada (TC) o resonancia magnética (RM) (23-25).

h) Marcadores tumorales: En el cáncer colorrectal los marcadores más específicos son el CEA o antígeno carcinoembrionario, y Ca.19.9. Se emplean como pruebas que ayudan al seguimiento del tumor tras los tratamientos y para detectar recidivas, pero no son válidas para realizar un diagnóstico precoz.(24)

Otros procedimientos como por ejemplo el **enema opaco** (imagen en servilletero o en manzana mordida), colonoscopia virtual, ecoendoscopia (en el cáncer de colon la ecoendoscopia no es tan útil como en otros tumores del aparato digestivo)(23-25).

## 1.7. TRATAMIENTO DEL CANCER COLORRECTAL:

- **Cirugía**

Es el único tratamiento curativo. Consiste en la resección del tumor, con los márgenes de seguridad y los ganglios de la zona. El estadio del tumor (tamaño, ganglios afectados y metástasis) es el factor principal que determina que un tumor puede ser operable con intención curativa o no. En caso de los tumores operables, el tipo de resección anatómica que se debe hacer depende de la localización del tumor (24, 26, 27).

- Ciego o colon ascendente: hemicolectomía derecha con anastomosis de íleon con colon restante.
- Colon transverso proximal: hemicolectomía derecha ampliada (hasta cerca del ángulo esplénico) con anastomosis del íleon terminal al colon restante.
- Ángulo esplénico y colon descendente: hemicolectomía izquierda. Con anastomosis término-terminal de transverso con recto (colorrectal).
- Unión rectosigmoidea: resección segmentaria (sigmoidectomía más anastomosis término-terminal).
- Recto: tercio superior (a más de 12 cm de ano): resección anterior con anastomosis coloanal. Tercio medio (entre 12 y 7 cm): resección anterior baja. Tercio inferior (menos de 7 cm de margen anal): amputación abdominoperineal de Miles (extirpación de sigma, recto, esfínteres y ano) con colostomía permanente.

- **Radioterapia**

La radioterapia se aplica cuando el tumor se localiza en la zona pelviana (recto y sigma distal) a partir de estadios B2.

La radioterapia como tratamiento puede ser de dos tipos: Preoperatoria (para disminuir masa tumoral y ser menos agresivos en la cirugía) y postoperatoria (para disminuir la recurrencia). Solo puede aumentar la supervivencia sobre todo en los tumores de recto en estadio II o III(24, 28).

- **Quimioterapia**

En función de estos aspectos la administración de quimioterapia puede tener tres finalidades:

- **Curativa:** En este caso se emplea como tratamiento complementario a la cirugía. Está demostrado que en el estadio III ó C, es decir, cuando hay ganglios linfáticos afectados por el tumor, la quimioterapia adyuvante mejora de una forma significativa la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global. Por ello, se aconseja administrar siempre que no existan contraindicaciones una quimioterapia adyuvante durante 6 meses. Se utiliza la combinación de Fluoropirimidinas, Oxaliplatino y recientemente el irinotecán (CPT-11).
- **Potencialmente curativa (quimioterapia neoadyuvante):** en los pacientes que tienen metástasis hepáticas que pueden ser resecadas con una cirugía, la quimioterapia, antes de la intervención, puede contribuir que aumenten las posibilidades de una supervivencia prolongada (24).
- **Control de síntomas o paliativa:** con la quimioterapia se pretende controlar los síntomas producidos por el tumor y/o las metástasis y su objetivo primordial es mejorar la calidad de vida del enfermo(24).

## **1.8. CIRUGÍA CURATIVA Y RECURRENCIAS DEL CÁNCER COLORECTAL.**

Una vez diagnosticado el CCR, el tratamiento principal en el 80% de los pacientes que no presentan metástasis, es la resección quirúrgica con intención curativa(29).

El tratamiento estándar de los pacientes con cáncer de colon es la resección quirúrgica del tumor y de los ganglios linfáticos primarios y regionales cuando la enfermedad es localizada. Esta resección se considera curativa cuando el cirujano es capaz de extirpar todo el tumor macroscópico seguida de la comprobación histológica de ausencia de tumor en los márgenes de la pieza (30, 31). En caso de duda sobre la existencia de tumor residual deberá de biopsiarse la zona sospechosa(32). La resección será paliativa cuando se realice en presencia de metástasis a distancia no resecables o cuando exista tumor residual tras su exéresis que no puede ser resecable.

El porcentaje de resecciones curativas varía de un paciente a otro, esto va a depender fundamentalmente del estadio en el que se tratan los pacientes. Así los tumores en estadio A de Dukes pueden oscilar entre el 3% y 18% de todos los tumores detectados y los tumores con metástasis a distancia entre el 19% y 39% en función de las zonas estudiadas(33).

Las resecciones curativas, sobre todo en el caso de los tumores rectales, dependen de la técnica quirúrgica y de la variabilidad entre los cirujanos en el momento de clasificar sus operaciones como curativas(34). Según diversos autores, el índice global de resecciones curativas en el cáncer colorrectal oscila entre el 50 y el 60%(30, 31, 33, 35). En centros más especializados se han descrito mejores resultados con cifras de resecciones curativas que pueden llegar hasta casi el 80%(36-39).El cáncer rectal representa el 30% del total de los tumores colorrectal. El tratamiento de elección del mismo también es la resección quirúrgica, que normalmente es curativa.

Existen varias técnicas de resección quirúrgica, dependiendo de la localización del tumor en el intestino grueso, suplencia vascular y drenaje linfático. Estas técnicas son(40, 41): hemicolectomía derecha, colectomía transversa, hemicolectomía izquierda, resección de sigmoides y resección anterior baja, evitando el sacrificio de la función intestinal por medio de una ostomía y restaurando el tránsito intestinal mediante la realización de una anastomosis.

A pesar de realizar esta resección curativa y los tratamientos adyuvantes como la quimioterapia y radioterapia, aproximadamente la mitad de los pacientes desarrollan recurrencias del tumor y la media de supervivencia en estos casos no supera los dos años(42).La aplicación de dichos tratamientos puede realizarse antes del tratamiento quirúrgico o posterior a él, teniendo cada una de esas técnicas sus ventajas y desventajas(43-45). También destacar que más del 40% de los pacientes con estadio II o III, tendrán recurrencia después de dicho tratamiento curativo(29).

## **1.9. SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES DESPUÉS DE LA CIRUGÍA CURATIVA DEL CÁNCER COLORRECTAL.**

Existe una gran variabilidad entre los médicos, sociedades científicas y expertos, sobre el seguimiento que se debería realizar después de la resección curativa del CCR(46-50).

La vigilancia de los pacientes operados de cáncer colorrectal es un tema muy debatido, dependiendo de diversos factores relacionados con la enfermedad y el propio enfermo, los métodos diagnósticos disponibles y la persona encargada de efectuar el seguimiento.

Tras una intervención con intento curativo existen una serie de razones que aparentemente justificarían un seguimiento, dichas razones son:

1- Detección de enfermedad recurrente (locorregional o a distancia) en fase presintomática, de tal forma que sea posible una nueva actuación quirúrgica curativa. Un 80% de las recurrencias tiene lugar durante los dos primeros años tras la operación(51), por lo que sería razonable intensificar el seguimiento en este periodo. Muchos pacientes presentan recurrencias en el intervalo de las visitas de seguimiento(52, 53) y tal como se demuestra en algunos estudios, con un seguimiento intensivo se fracasa en la detección de hasta el 50% de las recidivas asintomáticas(29, 51-54). La detección de la recurrencia debería ser en su fase precoz o asintomática; sobre todo las metástasis hepáticas, que permite una operación curativa en un porcentaje mayor que la recidiva(55), ya que cuando la recurrencia se detecta en su fase sintomática rara vez es curable por cirugía(56). Safi y Pietra(57, 58) demostraron que un seguimiento intensivo (trimestral los dos primeros años, semestral los dos siguientes y anual los años sucesivos) obtenía una mejora en la supervivencia de estos pacientes. Estos datos se verían confirmados por los resultados obtenidos por Rosen(59) los cuales en un meta-análisis realizado sobre 2.005 pacientes demostraron que un seguimiento intensivo es capaz de detectar un mayor número de recurrencias en una fase "curable" y que consiguientemente esto se traduciría en un aumento de la supervivencia a los cinco años.

2- Detección y tratamiento de tumores metacrónicos en fases iniciales.

Como sucede en otros tipos de cáncer, los pacientes que hayan sufrido una neoplasia colorrectal tienen un mayor riesgo de padecer adenomas y carcinomas en el colon restante(60, 61), por lo que la vigilancia colonoscópica tras la resección inicial da como resultado un rendimiento importante en la detección de estos tumores(62). La secuencia adenoma-carcinoma generalmente tiene lugar en un periodo de tiempo que varía entre 5-10 años. Según esto, se puede recomendar que los pacientes deberían de someterse a una colonoscopia inicial y si el colon está libre de tumores ésta ha de repetirse cada 3-5 años(21, 63) hasta los 70 años de edad(64, 65). A pesar de todo esto, no hay pruebas concluyentes y uniformes de que el seguimiento más intensivo colonoscópico tenga un impacto significativo sobre la supervivencia tras cirugía por cáncer colorrectal.

3- Tratar efectos colaterales derivados de la intervención quirúrgica y de los tratamientos adyuvantes aplicados. La morbilidad social y psicológica asociada con la exéresis anorrectal, como ejemplo, puede minimizarse combinando una adecuada técnica quirúrgica, el aporte de servicios comunitarios y la atención por un terapeuta especialista después de la cirugía(66).

4- Comprobar la radicalidad del tratamiento quirúrgico y facilitar un registro de los resultados. A través de la realización del seguimiento, podemos obtener datos en cuanto a supervivencia global, recurrencia tumoral, morbilidad, etc., y así conseguir un control de los resultados.

Una vez operados los pacientes, se les realiza un seguimiento con diferentes pruebas diagnósticas y diferentes frecuencias en la realización de las mismas.

Las pruebas diagnósticas utilizadas en el seguimiento de los pacientes son: La colonoscopia, Carcinógeno embrionario (CEA), TC y ecografía.

La sociedad Americana de Cirujanos de Colon y Recto reveló que la frecuencia de seguimiento variaba desde una sola visita hasta un seguimiento de por vida y que además, las exploraciones complementarias realizadas diferían sustancialmente de unos cirujanos a otros(47, 67).

En la tabla 6, se muestran varios ejemplos de estrategias de seguimiento en los pacientes operados de CCR recomendadas y establecidas por diferentes instituciones médicas.

**Tabla 6: Estrategias de seguimiento de los pacientes operados de CCR según diferentes instituciones médicas.**

Organización	Historia clínica y examen físico	CEA	TC	Endoscopia
ASCO(68) and CCO(69)	Cada 3-6 meses, durante 5 años	Cada 3-6 meses durante 5 años	Abdomen y tórax: anualmente durante 3 años. Pélvico: en caso de cáncer de recto anualmente los primeros 3 ó 5 años	Colonoscopia 1 al año
NCCN(70)	Cada 3-6 meses, durante 2 años	Cada 3-6 meses durante 2 años, después cada 6 meses durante 3 años	Abdomen/pelvis y tórax anualmente hasta los 5 años. Abdomen/pelvis y pecho cada 3 a 6 meses durante 2 años, después cada 6 meses hasta los 5 años	Colonoscopia 1 al año
ESMO Colon cancer(24)	Cada 3-6 meses durante, 3 años	Cada 3-6 meses durante 3 años, después cada 6 a 12 meses durante 2 años	Abdomen y tórax cada 6 a 12 meses durante 3 años	Colonoscopia 1 al año cada 3 a 5 años a partir de entonces
ESMO Rectal cancer(71)	Cada 6 meses, durante 2 años	No recomendada	No recomendada	Colonoscopia cada 5 años
New Zealand(72)	Valoración clínica de acuerdo a los riesgos de recurrencia: -Alto riesgo cáncer: estadio IIB o III. Cada 6 a 12 meses durante 3 años, después anualmente cada 2 años -Bajo riesgo: estadio I o IIA o con comorbilidades que limitan la cirugía. Anualmente cada 5 años o cuando ocurren los síntomas	Para estadio II y III Cada 3-6 meses durante 3 años, después anualmente cada 2 años	Todos los individuos con estadio I a III deberían tener entre 1 a 3 años	Colonoscopia 1 al año, cada 6 a 12 meses durante 3 años para estadios IIB y III, después anualmente durante 5 años
British Columbia Medical Association(73)	Cada 3-6 meses, durante 2 años	Cada 3-6 meses durante 3 años, después cada 6 meses durante 2 años	Cada 6 meses durante 3 años, después anualmente durante 2 años	Colonoscopia 1 al año, repetir 3 años después y si es normal cada 5 años

Además existen grandes diferencias en los costes de las diferentes estrategias de seguimiento realizadas por las diferentes instituciones médicas y los diferentes médicos y cirujanos. Se ha realizado un análisis de coste-efectividad para evaluar el gasto por el seguimiento de un paciente durante cinco años, dicho coste varía entre unos cientos de dólares hasta más de 25.000.(46)

La literatura actual sugiere que hay una pequeña pero significativa ventaja en la supervivencia en los pacientes que se sometieron a un programa de seguimiento después de la resección curativa de CRC. Dos (58, 74) de los once(58, 74-83) ensayos clínicos realizados hasta el momento pudieron mostrar un beneficio pequeño pero significativo del seguimiento intensivo en cuanto a la mortalidad global. Sin embargo seis meta-análisis previamente realizados(84-89) han sido identificados y todos ellos muestran un beneficio modesto pero significativo del seguimiento intensivo en la mortalidad global.

## **1.10. EL PAPEL DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y EL META-ANÁLISIS EN LA EVIDENCIA CIENTÍFICA.**

### **1.10.1. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS.**

Las revisiones sistemáticas en general y los meta-análisis en particular, han experimentado en la última década un crecimiento exponencial que se ha calificado de “epidemia de meta-análisis”. Como dato, durante el período 1981-1986 se encontraron sólo 21 referencias con ese encabezamiento en MEDLINE, mientras que una década después (período 1991-1996) esta cifra había aumentado hasta 1.459.

En el año 2003, una búsqueda en esta base de datos que incluya como descriptor o palabra clave el término “Meta-analysis” recuperará nada menos que 14.000 referencias bibliográficas.

Fue a principios del siglo XX cuando Pearson(90) (primero) Fisher(91), Yates y Cochran(92) propusieron métodos estadísticos para combinar resultados de distintos estudios.

El auge que las revisiones de la literatura científica han experimentado en los últimos años, como una herramienta útil para hacer frente a la sobreabundancia de información y facilitar a los profesionales de la salud la

actualización en sus conocimientos, ha motivado una creciente atención hacia este nuevo formato de publicación científica. Cada vez resulta más habitual encontrar artículos de revisiones sistemáticas publicados en las revistas científicas de mayor difusión. Además, han proliferado las iniciativas por parte de grupos académicos y sociedades científicas, quienes plantean temas prioritarios para sus necesidades que requieren ser revisados de forma exhaustiva y rigurosa. Paralelamente, se han establecido multitud de agencias gubernamentales cuya misión consiste en la evaluación de tecnologías y avances médicos, a fin de proporcionar información de calidad que pueda orientar mejor la toma de decisiones.

Las causas más probables de este auge:

- El aumento de información acaecido a partir de 1940, reflejado en el incremento del número de revistas biomédicas, que pasó de 2.300 a más de 25.000, con más de 9 millones de artículos publicados por año.
- El auge del movimiento denominado “Medicina Basada en la Evidencia” que, basándose precisamente en la revisión sistemática de los trabajos realizados en diferentes áreas, busca dotar a la práctica de la medicina de los argumentos más objetivos posibles.

Las **revisiones sistemáticas** las podemos definir como el proceso de identificar sistemáticamente y evaluar varios estudios del mismo tipo y que tratan sobre un tema concreto. Y tienen la capacidad de responder en profundidad a preguntas clínicas concretas y específicas.

La realización de una revisión exige de una planificación cuidadosa, sus autores deberán tomar multitud de decisiones acerca de los estudios originales y de sus datos. Para ello, resulta necesario contar con un protocolo previamente aprobado por sus autores donde se establezcan de forma clara y explícita todos los procedimientos y cada uno de los criterios que van a guiar después el proceso de la revisión(93).

Las revisiones sistemáticas nos ofrecen la posibilidad de estar informados sin necesidad de invertir mucho tiempo.

Son necesarias las revisiones sistemáticas para integrar eficientemente toda la información válida y proporcionar una base para tomar decisiones de manera racional(94).

Las revisiones sistemáticas establecen:

- Cuándo los efectos de la atención sanitaria son consistentes.
- Cuándo pueden aplicarse los resultados de la investigación a los diferentes grupos de población.

El uso de métodos explícitos y sistemáticos en las revisiones limita el sesgo (es decir, el error sistemático) y reduce los efectos encontrados por azar, proporcionando resultados más fiables sobre los cuales sacar conclusiones y tomar decisiones.

Las características que definen una revisión sistemática son:

- Son síntesis y análisis de la información con un enfoque práctico.
- Se basan en la mejor evidencia científica disponible.
- Formulan preguntas claramente definidas.
- Utilizan métodos sistemáticos y explícitos para identificar y seleccionar estudios, evaluar éstos críticamente, extraer los datos de interés y analizarlos.

Las revisiones sistemáticas pretenden ser:(95)

- Rigurosas: en cuanto a los estudios incluidos (con criterios de calidad, etc.).
- Informativas: enfocadas hacia problemas reales, tratando de contestar una pregunta claramente delimitada o específica, e idealmente analizando y presentando los datos de la forma que mejor ayude a la toma de decisiones.
- Exhaustivas: su objetivo es identificar y utilizar la mayor cantidad posible de información pertinente, sin introducir sesgos (de publicación, de selección, etc.).
- Explícitas: ya que todos los métodos utilizados en la revisión deben ser descritos con suficiente detalle.

Las revisiones sistemáticas se generan para responder en profundidad a cuestiones clínicas generalmente muy concretas y específicas.

El método matemático llamado **meta-análisis** (que daría como resultado una revisión sistemática “cuantitativa”) es sólo una parte, aunque muy importante, de la revisión sistemática. Un meta-análisis es la combinación estadística de al

menos dos estudios para obtener una estimación o suma única del efecto de la intervención en salud que estamos evaluando.

El término meta-análisis fue utilizado por primera vez por Glass(96) en 1976, y lo utilizó para describir la interpretación estadística de datos procedentes de varios estudios similares. Este término se ha generalizado fundamentalmente a partir de la inclusión en 1989 por la “National Library of Medicine” de “meta-analysis” como descriptor estándar del Medical Subject Heading (MeSH) en Medline para la realización de búsquedas de literatura médica.

Actualmente en los meta-análisis se utilizan ensayos clínicos, estudios observacionales, estudios de dosis-respuesta y estudios de evaluación de pruebas diagnósticas.

El meta-análisis en general se realiza para dar respuesta a una de las siguientes preguntas:(95)

- Obtener un estimador promedio ideal a partir de las estimaciones cuantitativas de los estudios individuales comparables que intentan responder a una misma pregunta científica, con objeto de aumentar la precisión de la estimación y por tanto la potencia (poder estadístico) en la evaluación de las hipótesis.
- Aclarar incertidumbres cuando las diversas investigaciones disponibles difieren en sus resultados y proporcionar respuesta a cuestiones no abordables desde la perspectiva de estudios aislados, pero que pueden examinarse en el contexto de la comparación de estudios en grupos diversos.

Los criterios más frecuentemente utilizados para seleccionar los estudios en meta-análisis son:

- Comparabilidad de exposiciones y variables de evaluación. Un dato a tener en cuenta en el que pueden diferir los estudios es la definición de los factores de exposición, de las intervenciones y de las enfermedades estudiadas.
- Diseño de los estudios.
- Calidad de los estudios. Se suelen excluir aquellos estudios que no alcancen un mínimo de calidad establecido previamente.

- Exhaustividad de la información presentada en el artículo original. Los estudios originales que no presenten datos sobre el diseño o los resultados, se eliminarán.
- Año de publicación. Es necesario establecer un límite en las búsquedas en cuanto a las publicaciones en las que se van a realizar las búsquedas bibliográficas y se van a seleccionar los estudios.
- Idioma de publicación del artículo. Generalmente se incluyen solo artículos en inglés debido a que la mayoría de las publicaciones están escritas por investigadores de Estados Unidos, Canadá y Europa.

Los meta-análisis valoran los estudios de acuerdo, entre otras cosas, con su tamaño, concediendo a los más grandes un mayor peso; por este motivo, los resultados globales representan un promedio ponderado de los resultados de los estudios individuales. Por supuesto, el uso de métodos estadísticos, no garantiza que los resultados de una revisión sean válidos, como ocurre también en un estudio primario. Así, como cualquier herramienta, matemática o no, los métodos estadísticos pueden utilizarse de modo inapropiado.

#### **1.10.2. RELEVANCIA DE LAS REVISIONES SISTEMÁTICAS.**

La revisión sistemática y posteriormente el meta-análisis, nos permite evaluar los datos de todos los pacientes incluidos en ensayos comparables que evalúan un mismo tipo de intervención terapéutica, para así poder aumentar el tamaño muestral. De esta forma se puede alcanzar el número de pacientes necesario para que pequeños efectos clínicamente relevantes sean descartados o aceptados con confianza.

Además, la cantidad de información de la que se dispone actualmente está en expansión continua. En muchas áreas es imposible el leer, evaluar críticamente y sintetizar toda la información disponible. Y además la calidad de las diferentes fuentes de información es desigual, llevando los resultados de los estudios a conclusiones inconsistentes o contradictorias, y en muchos casos los contenidos se quedan obsoletos prontamente.

Esto nos hace necesitar herramientas que permitan la revisión y resumen crítico de la literatura científica disponible para poder estar al día con la nueva evidencia científica.

Las revisiones sistemáticas se hacen necesarias en aquellas áreas donde la evidencia disponible es insuficiente.

Tradicionalmente, se ha recurrido a la revisión clásica de la literatura científica. Estas revisiones utilizan métodos “informales”, no explícitos, para resumir la información y es por eso presentan una serie de limitaciones, como son la subjetividad, la escasez de rigor científico, y la limitada utilidad en la extracción de la información de interés. El no tener un método estandarizado, nos lleva a extraer conclusiones que en algunos casos estarán sesgadas y en potros serán erróneas(97).

Se ha intentado solucionar este problema mediante la utilización de una metodología que permita la aplicación de estrategias científicas a la recuperación, evaluación crítica y síntesis de todos los estudios relevantes existentes que intenten responder a una misma pregunta científica, siendo ésta la razón de las revisiones sistemáticas y el meta-análisis.

Las revisiones sistemáticas emplean métodos explícitos y sistemáticos que limitan el sesgo, proporcionando así resultados más fiables. Chalmers y Altman(98) definieron las revisiones sistemáticas como aquellas revisiones que habían sido realizadas utilizando una aproximación sistemática para minimizar sesgos y errores aleatorios, y que dicha aproximación está documentada en la sección de material y métodos.

### **1.10.3. REVISIONES SISTEMÁTICAS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA.**

El propósito más inmediato de las revisiones sistemáticas es organizar la evidencia científica de una manera coherente.

Las revisiones sistemáticas son investigaciones científicas en sí mismas, con un diseño propio de investigación, observacional y retrospectivo, que sintetizan los resultados de múltiples investigaciones primarias .Cuando una revisión sistemática utiliza técnicas estadísticas para combinar y resumir los resultados de estudios previos, recibe el nombre de meta-análisis .Una revisión sistemática puede incluir o no un meta-análisis(99).

Existen diversas clasificaciones para determinar el nivel de calidad de la evidencia científica, como la propuesta por The National Institute of Health de Estados Unidos o la propuesta por el Center for Evidence-Based Medicine de

Oxford, que se emplean para graduar las recomendaciones en las guías de práctica clínica basada en la evidencia, y donde las revisiones sistemáticas ocupan una posición privilegiada(95).

#### **1.10.4. OBJETIVOS DE UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS.(95, 100)**

Los objetivos principales de cualquier revisión sistemática y meta-análisis son los siguientes:

1. Resumir los resultados de la literatura recogida y hacer de ella una valoración cualitativa y cuantitativa.
2. Resolver la incertidumbre (por ej., si un determinado fármaco tiene efecto beneficioso o no).
3. Mejorar la precisión del estimador del efecto testeado (esto es, aumentar el poder estadístico).
4. Comparar y contrastar los resultados divergentes de los estudios individuales (resolver discrepancias).
5. Responder preguntas nuevas que los estudios originales no habían planteado o no tenían suficiente poder estadístico para responderlas (análisis de subgrupos).
6. Orientar futuros trabajos de investigación (generar hipótesis).

#### **1.10.5. VENTAJAS Y LIMITACIONES(100)**

##### **Ventajas de las revisiones sistemáticas y los meta-análisis son:**

- Sus principios son simples.
- Tienen un procedimiento sistemático, estructurado y reproducible.
- Se pueden agrupar, estratificar, evaluar e integrar estudios de diferente tipo y calidad.
- La integración de varios estudios aumenta el poder estadístico de los análisis y resultados.
- Se puede utilizar para el análisis e integración de resultados de ensayos multicéntricos.

- Se puede obtener información adicional, que nunca se conseguiría con un solo estudio.
- El desarrollo futuro de la informática permitirá incluso una mejor disponibilidad de los datos y resultados originales.
- Da la posibilidad de identificar “valores extremos” como fuentes importantes de nuevas hipótesis, así como la posibilidad adicional de identificar y corregir errores.

**Limitaciones de las revisiones sistemáticas y meta-análisis:**

- El meta-análisis funciona con los resultados de los estudios; no se puede cambiar nada.
- Tendencia de integrar todos los estudios a pesar de su dudosa calidad.
- La atención se dirige a menudo al efecto de mayor interés. Otros efectos pueden ser omitidos, descuidados o no analizados. Pueden omitirse interacciones adicionales potencialmente interesantes.
- La integración de estudios que comprenden varios resultados y medidas de impacto (variables dependientes) es difícil.

**1.10.6. FASES DE UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

Para llevar a cabo una revisión sistemática es necesario seguir una serie de pasos. Dichos pasos se detallan en la siguiente tabla (Tabla 7)(101):

**Tabla 7: Fases de una revisión sistemática(101)**

<b>Formular el problema o pregunta a responder</b>	
Definir criterios de inclusión y exclusión	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Participantes</li> <li>-Intervención y comparación</li> <li>-Resultados</li> <li>-Diseño y calidad metodológica de los estudios</li> </ul>
Localizar los estudios originales	Desarrollar una estrategia de búsqueda exhaustiva y de gran sensibilidad
Seleccionar los estudios	Aplicar criterios para aumentar la especificidad
Evaluar la calidad de los estudios	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Evaluar siempre la generación, la ocultación de la secuencia de aleatorización, y el ciego.</li> <li>-Usar listas más que escalas de calidad</li> </ul>
<b>Extraer los datos</b>	
Análisis y presentación de los resultados	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Resultados de los estudios individuales en forma de tablas</li> <li>-Forest-plot</li> <li>-Explorar la heterogeneidad</li> <li>-Análisis por sub-grupos</li> <li>-Funnel-plot para explorar sesgo de publicación</li> </ul>
Interpretar los resultados	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Considerar las limitaciones (sesgos)</li> <li>-Considerar la fuerza de la evidencia</li> <li>-Considerar la aplicabilidad y el impacto clínico</li> <li>-Considerar implicaciones económicas</li> <li>-Considerar implicaciones para futuras investigaciones</li> </ul>

# JUSTIFICACIÓN

## 2. JUSTIFICACIÓN:

Durante las últimas décadas hubo una variabilidad importante en las estrategias de seguimiento utilizadas después de la resección curativa del cáncer colorrectal, tanto por los médicos, como por las principales instituciones médicas. También hubo diferencias considerables en los costes de las estrategias de seguimiento según las diferentes guías y las principales sociedades sanitarias, que van desde cientos a varios miles de dólares por paciente.

El objetivo de los programas de seguimiento intensivo postoperatorio es detectar recurrencias asintomáticas, con el propósito de que una proporción importante de estas recurrencias sea potencialmente resecable con intención curativa y de este modo mejorar la supervivencia de estos pacientes.

Como se comentó previamente, dos(58, 74) de los once (58, 74-83) ensayos clínicos aleatorios que se llevaron a cabo hasta la fecha detectaron un discreto pero significativo beneficio en relación a la mortalidad global en los pacientes sometidos a un seguimiento más intensivo. Pero los seis meta-análisis anteriores (84-89) detectaron una mejora discreta pero significativa de la mortalidad global en dichos pacientes. De estos meta-análisis anteriores, el estudio de Tjandra(88), publicado en el año 2008 incluyó el mayor número de ensayos clínicos (8 ensayos) y ha sido el último meta-análisis publicado sobre el tema.

Nuestro meta-análisis incluye los once ensayos clínicos que se han realizado hasta la fecha, con el objetivo de actualizar la evidencia del seguimiento intensivo en los pacientes con cáncer colorrectal que han sido sometidos a cirugía curativa en términos de: la mortalidad global, la mortalidad relacionada con la enfermedad, la recurrencias totales del cáncer, las recurrencias asintomáticas, la cirugía curativa de las recurrencias, el tiempo de detección de recidivas y la supervivencia después de recurrencias, esta última variable no ha sido evaluada en ninguno de los meta-análisis anteriormente publicados.

# HIPÓTESIS

### **3. HIPOTESIS:**

Las hipótesis de este trabajo en relación al objetivo principal son:

#### **Hipótesis nula (H0):**

El seguimiento intensivo de los pacientes operados de cáncer colorrectal no metastásico con intención curativa, y declarados libres de la enfermedad **NO** mejora la mortalidad global de dichos pacientes si lo comparamos con el seguimiento menos intensivo o el no seguimiento.

#### **Hipótesis alternativa (Ha):**

El seguimiento intensivo de los pacientes operados de cáncer colorrectal no metastásico con intención curativa, y declarados libres de la enfermedad **SI** mejora de forma significativa la mortalidad global de dichos pacientes si lo comparamos con el seguimiento menos intensivo o el no seguimiento.

# OBJETIVOS

## **4. OBJETIVOS:**

### **OBJETIVO PRINCIPAL:**

Evaluar el impacto de una estrategia de seguimiento intensivo en pacientes con cáncer colorrectal no metastásico sometidos a cirugía curativa, en términos de la mortalidad global.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

- Evaluar el impacto de una estrategia de seguimiento intensivo en pacientes con cáncer colorrectal no metastásico sometidos a cirugía curativa, en términos de:
  - Mortalidad debida a la enfermedad
  - Recurrencias totales
  - Recurrencias asintomáticas
  - Cirugía curativa de las recurrencias
  - Tiempo de detección de recurrencias después de la cirugía curativa del CCR
  - La supervivencia a las recurrencias
- Evaluar las pruebas diagnósticas utilizadas en el seguimiento intensivo de dichos pacientes que puedan tener asociaciones con la mortalidad global de los pacientes

# MATERIAL Y MÉTODOS

## **5. MATERIAL Y MÉTODOS:**

### **5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Revisión sistemática y meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados para determinar el impacto en el pronóstico de la realización de estrategias de seguimiento intensivo en pacientes con cáncer colorrectal no metastásico sometidos a cirugía con intención curativa.

### **5.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS EN EL META-ANÁLISIS.**

#### **Criterios de Inclusión:**

Los criterios de inclusión establecidos para los estudios a incluir en la revisión sistemática y el meta-análisis han sido los siguientes:

1- Tipo de estudios: Ensayos clínicos aleatorizados y controlados que comparan la eficacia de diferentes estrategias de seguimiento en pacientes con cáncer colorrectal no metastásico sometidos a una intervención quirúrgica con intención curativa. Los grupos de comparación en los diferentes estudios pueden ser:

- Seguimiento intensivo vs. Seguimiento menos intensivo
- Seguimiento intensivo vs. No seguimiento
- Seguimiento en diferentes ámbitos de salud (atención especializada vs. atención primaria)

2- Intervenciones: Se comparan estrategias de seguimiento intensivo con estrategias de seguimiento menos intensivo o sin seguimiento, definidas en cada estudio en función de diferentes frecuencias del seguimiento y de las pruebas diagnósticas realizadas: exámenes clínicos, CEA, pruebas de imagen (ecografía, TC), colonoscopias/rectosigmoidoscopias, pruebas hepáticas.

3- Participantes: Pacientes de cualquier edad con cáncer colorrectal no metastásico que han sido declarados libres de la enfermedad una vez realizada la cirugía curativa y el tratamiento del tumor.

### **Criterios de Exclusión:**

Han sido excluidos de la revisión sistemática los estudios con las siguientes características o criterios:

- 1- Estudios que incluían pacientes con antecedentes tumorales
- 2- Estudios de pacientes con metástasis a distancia.
- 3- Estudios de pacientes con otras patologías colorrectales previas: EII, pólipos familiares, etc.
- 5- Estudios no randomizados, o que no aportan detalles claros sobre los criterios de inclusión o exclusión de los pacientes.

### **5.3. VARIABLES DE INTERÉS A EVALUAR.**

Las variables resultado que se evaluaron fueron:

- **Mortalidad global en ambos grupos de seguimiento, definida como la muerte del paciente por cualquier causa**
  - ✓ Según estrategias de seguimiento: Se ha evaluado la mortalidad global de los pacientes que han sido sometidos a un seguimiento más intensivo comparándola con la mortalidad global en los pacientes que han sido sometidos a un seguimiento menos intensivo o no han sido sometidos a ningún tipo de seguimiento una vez operados del cáncer colorrectal con intención curativa.
  - ✓ Según pruebas diagnósticas incluidas en las estrategias de seguimiento: Se ha evaluado la mortalidad global en los pacientes con seguimiento más intensivo según los test o pruebas diagnósticas incluidas en las estrategias de seguimientos de ambos grupos de pacientes, de tal manera que se ha evaluado la mortalidad global en los pacientes con seguimiento más intensivo que incluía la realización de una determinada prueba diagnóstica comparándola con el grupo control en el cual el seguimiento de los pacientes incluía la realización de la misma prueba con menos frecuencia o sin la realización de la misma.

- **Mortalidad debida a la enfermedad**

Se ha evaluado la mortalidad debida a la enfermedad de los pacientes que han sido sometidos a un seguimiento más intensivo comparándola con la mortalidad debida a la enfermedad en los pacientes que han sido sometidos a un seguimiento menos intensivo o no han sido sometidos a ningún tipo de seguimiento una vez operados del cáncer colorrectal con intención curativa.

- **Recurrencias totales de la enfermedad**

Se han evaluado las recurrencias totales del cáncer colorrectal en los pacientes que han sido sometidos a un seguimiento más intensivo comparándolas con las recurrencias totales en los pacientes que han sido sometidos a un seguimiento menos intensivo o no han sido sometidos a ningún tipo de seguimiento una vez operados del cáncer colorrectal con intención curativa.

- **Recurrencia asintomática**

Se han evaluado las recurrencias asintomáticas en los pacientes que han sido sometidos a un seguimiento más intensivo comparándolas con las recurrencias asintomáticas en los pacientes que han sido sometidos a un seguimiento menos intensivo o no han sido sometidos a ningún tipo de seguimiento una vez operados del cáncer colorrectal con intención curativa.

- **Cirugías con intención curativa de las recurrencias**

Se ha evaluado la probabilidad de realizar una cirugía curativa de las recurrencias detectadas en los pacientes que han sido sometidos a un seguimiento más intensivo comparándola con la probabilidad de realizar una cirugía curativa de dichas recurrencias en los pacientes que han sido sometidos a un seguimiento menos intensivo o no han sido sometidos a ningún tipo de seguimiento una vez operados del cáncer colorrectal con intención curativa.

- **Tiempo hasta la detección de recurrencias de la enfermedad.**

Se ha comparado el tiempo transcurrido desde la cirugía curativa de la enfermedad hasta la aparición de recurrencias en ambos grupos de pacientes.

- **Supervivencia tras las recurrencias al finalizar el periodo de seguimiento.**

Se ha evaluado la probabilidad de supervivencia al final del periodo de seguimiento una vez detectadas las recurrencias de los pacientes que han sido sometidos a un seguimiento más intensivo, y se ha comparado con la probabilidad de supervivencia global después de detectar las recurrencias en los pacientes que han sido sometidos a un seguimiento menos intensivo o no han sido sometidos a ningún tipo de seguimiento una vez operados del cáncer colorrectal con intención curativa.

#### **5.4. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA**

Se realizó una búsqueda bibliográfica electrónica de la literatura relevante publicada entre el año 1967 y el año 2014. La búsqueda bibliográfica fue realizada por el investigador y el personal documentalista de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Consellería de Sanidade de la Xunta de Galicia.

Se revisaron asimismo las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados tras la búsqueda a fin de incluir posibles trabajos que no hubiesen sido identificados con la estrategia inicial.

##### **5.4.1. BASES DE DATOS UTILIZADOS EN LA BÚSQUEDA.**

Se utilizaron las siguientes bases de datos en la búsqueda bibliográfica:

- PubMed/Medline
- EMBASE
- SCOPUS
- ISI Web of Knowledge

#### 5.4.2. ESTRATEGIA DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se utilizaron los siguientes términos y palabras clave para realizar la búsqueda bibliográfica: "Colorectal" "colon" "Recto" "Rectum" "Neoplasms" "Neoplasm" "Tumor" "Tumors" "Tumour" "Cancer" "Postoperative" "Post-operative" "after" "Post" "surgery" "Surgeries" "Randomized" "Surveillance" "Strategy" "strategies" "Follow-up" "Follow up".

A continuación se detallan las estrategias de búsqueda empleadas en cada una de las bases de datos a las que se extendió la búsqueda bibliográfica.

##### **Estrategia de búsqueda enPubMed/Medline:**

```
((("Colorectal"[TW] OR "colon"[Tw] OR "Recto"[TW] OR "Rectum"[TW]) AND ("Neoplasms"[TW] OR "Neoplasm"[TW] OR "Tumor"[TW] OR "Tumors"[TW] OR "Tumour"[TW] OR "Cancer"[TW])) AND ("Postoperative"[TW] OR "Post-operative"[TW] OR ("after"[TW] OR "Post"[TW] AND ("surgery"[TW] OR "Surgeries"[TW]))) AND ("Randomized"[TW])) AND ("Surveillance"[TW] OR "Strategy"[TW] OR "strategies"[TW] OR "Follow-up"[TW] OR "Follow up"[TW])
```

##### **Estrategia de búsqueda en EMBASE:**

1. ("colorectal" or "Colon" or "rectum" or "recto").ti,hw,ab,kw,tw.
2. ("neoplasm" or "neoplasms" or "cancer" or "tumor" or "tumour").ti,hw,ab,kw,tw.
3. 1 and 2
4. ("after" or "post").ti,hw,ab,kw,tw.
5. ("surgery" or "surgeries").ti,hw,ab,kw,tw.
6. 4 and 5
7. ("postoperative" or "post-operative").ti,hw,ab,kw,tw.
8. 6 or 7
9. 3 and 8
10. "randomized".ti,hw,ab,kw,tw.
11. 9 and 10

12. ("Surveillance" or "Strategy" or "strategies" or "Follow-up" or "Follow up").ti,hw,ab,kw,tw.

13. 11 and 12

**Estrategia de búsqueda en ISI Web of Knowledge:**

#13 #12 AND #11

#12 TS=(surveillance OR strategy OR strategies OR "Follow-up" OR "Follow up")

#11 #10 AND #9

#10 TS=(randomized)

#9 #8 AND #3

#8 #7 OR #6

#7 TS=(postoperative OR post-operative)

#6 #5 AND #4

#5 TS=(surgery OR surgeries)

#4 TS=(after OR post)

#3 #2 AND #1

#2 TS=(neoplasm OR neoplasms OR cancer OR tumor OR tumour)

#1 TS=(colorectal OR colon OR rectum OR recto)

### **Estrategia de búsqueda en Scopus:**

1. ("colorectal" or "Colon" or "rectum" or "recto") TITLE-ABS-KEY
2. ("neoplasm" or "neoplasms" or "cancer" or "tumor" or "tumour") TITLE-ABS-KEY
3. 1 and 2
4. ("after" or "post") TITLE-ABS-KEY
5. ("surgery" or "surgeries") TITLE-ABS-KEY
6. 4 and 5
7. ("postoperative" or "post-operative") TITLE-ABS-KEY
8. 6 or 7
9. 3 and 8
10. "randomized" TITLE-ABS-KEY
11. 9 and 10
12. ("Surveillance" or "Strategy" or "strategies" or "Follow-up" or "Follow up") TITLE-ABS-KEY
13. 11 and 12

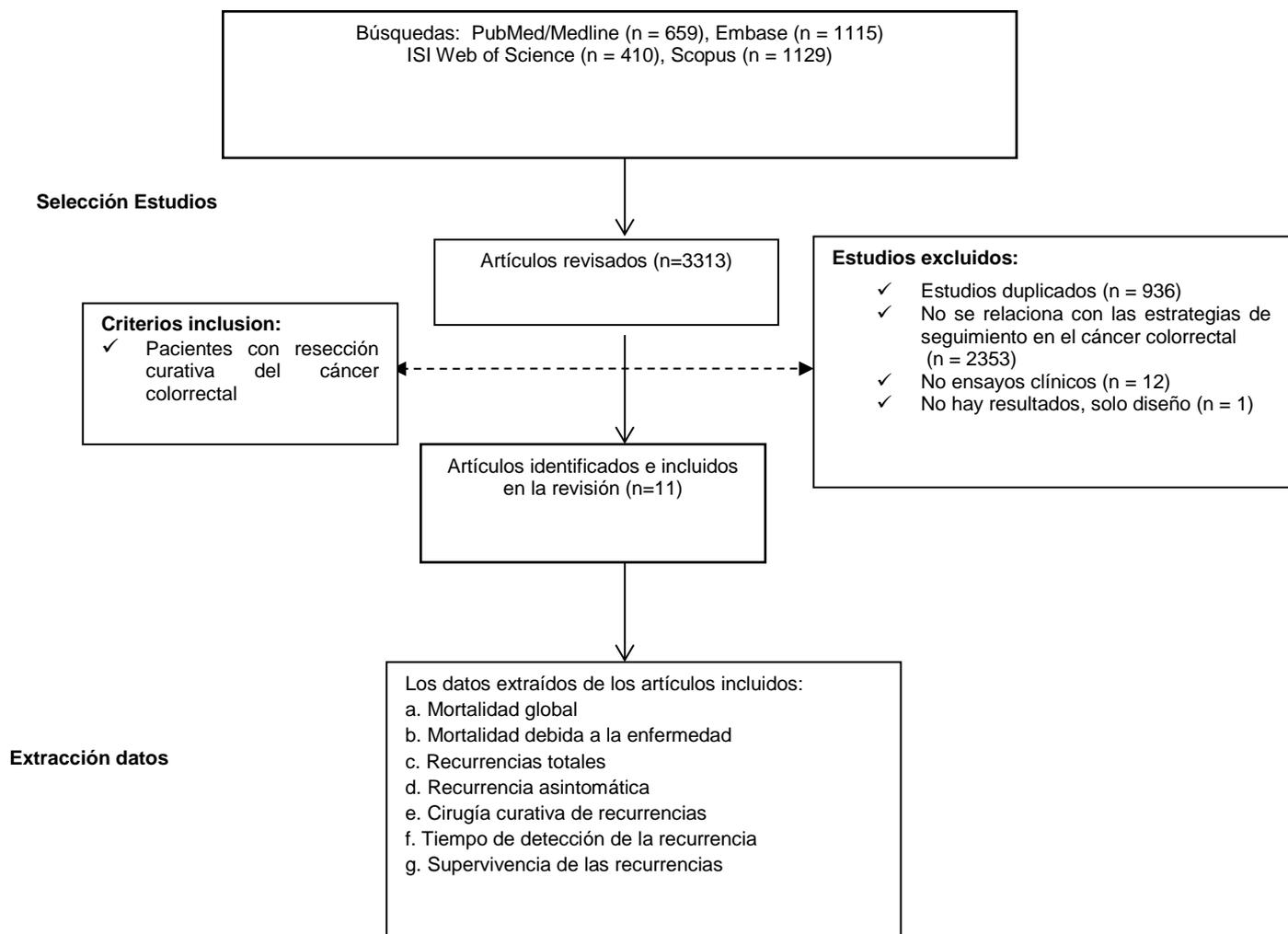
### **5.5. SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS.**

Una vez realizada la búsqueda bibliográfica, todos los estudios identificados como potencialmente elegibles fueron evaluados para confirmar si cumplían los criterios de inclusión para la revisión. Se revisaron los títulos y los resúmenes de los estudios recuperados en la búsqueda, descartando aquellos con evidencia clara de no cumplir todos los criterios de inclusión o cumplir alguno de los de exclusión. Para el resto de artículos, se accedió a texto completo, a fin de valorar si cumplían los criterios de inclusión/exclusión establecidos. La revisión de artículos se realizó de forma no ciega respecto a la revista, autor, institución o fecha de publicación.

Se identificaron los artículos duplicados, se descartaron aquellos artículos que no proporcionaban datos sobre el impacto en el pronóstico de las diferentes estrategias de seguimiento en pacientes con cáncer colorrectal y los estudios que no tenían un diseño de ensayo clínico.

En la Figura 4 se muestra el diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica y extracción de información. Tal y como se indica, tras la búsqueda se identificaron un total de n=3313 artículos, de los cuales sólo 11 cumplieron los criterios de inclusión/exclusión establecidos.

**Figura 4: Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica y extracción de información.**



## **5.6. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS**

La calidad metodológica de los ensayos incluidos fue evaluada según los siguientes criterios:

- 1- Una clara clasificación y comparación inicial de ambos grupos.
- 2- Criterios diagnósticos explícitos y bien definidos.
- 3- Cumplimiento del seguimiento de los pacientes.
- 4- Análisis por intención de tratar
- 5- Cumplimiento de los criterios de inclusión/exclusión.
- 6- Clara y precisa definición de las variables resultado.

## **5.7. EXTRACCIÓN DE LA INFORMACIÓN.**

De cada uno de los estudios que cumplieron los criterios para ser incluidos en la revisión se recogió la siguiente información:

- Autores y país de desarrollo del estudio.
- Fecha de publicación.
- Características de la población de estudio (edad, género, localización del tumor).
- Diseño de estudio.
- Descripción de las intervenciones usadas o de las exposiciones evaluadas.
- Análisis estadístico.
- Resultados de los estudios, crudos y ajustados, con sus intervalos de confianza.
- Posibles sesgos, aspectos destacables y limitaciones del estudio.

Los datos y la información extraída de cada estudio se recogieron por dos evaluadores independientes para evitar sesgos y errores que puedan afectar a los resultados finales del meta-análisis.

## 5.8. ANALISIS ESTADÍSTICO:

El análisis y presentación de resultados se realizaron de acuerdo con la guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)(102).

El análisis estadístico se realizó mediante el software R (versión 2.15.1), utilizando el paquete *meta*. Un valor de  $p < 0,05$  fue considerado estadísticamente significativo.

Se realizó un meta-análisis de los estudios incluidos, para obtener medidas de efecto resumen para cada una de las variables resultado consideradas (mortalidad global, mortalidad cáncer-específica, recurrencia, recurrencia asintomática, cirugía curativa tras recurrencia, tiempo de detección de la recurrencia, supervivencia tras recurrencia).

Tradicionalmente, los métodos estadísticos más utilizados en meta-análisis pueden clasificarse en dos grupos, según se tenga en cuenta o no la heterogeneidad entre estudios en el análisis: los modelos de efectos fijos y los modelos de efectos aleatorios. En este trabajo, para la estimación de las medidas sumario, junto su 95% intervalo de confianza, se utilizó el modelo de efectos aleatorios descrito por DerSimonian y Laird(103), con el objetivo de tener en cuenta la heterogeneidad entre estudios.

Los resultados del meta-análisis se presentaron en forma de gráficos de diagrama de bosque. Para explorar la heterogeneidad entre los estudios se han utilizado la prueba de heterogeneidad Q del DerSimonian-Laird, y los diagramas de Glabraith y L'Abbé. También se realizó un análisis de sensibilidad para investigar la influencia de cada uno de los estudios individuales en el resultado global de todos los estudios, observando cómo sería el riesgo combinado de todos los estudios al excluir cada uno de los estudios incluidos en el meta-análisis. El sesgo de publicación se evaluó mediante el gráfico en embudo (funnel plot) y la prueba de correlación de rango ajustado de Begg(104, 105). Valores de  $p < 0,10$  se consideran indicadores potenciales de existencia de un sesgo de publicación.

## Modelo de efectos fijos

En el modelo de efectos fijos se asume que no existe heterogeneidad entre los estudios incluidos en la revisión, de modo que todos ellos estiman el mismo efecto y las diferencias observadas se deben únicamente al azar.

Denotando por  $\hat{\theta}_i, i = 1, \dots, k$  la medida de efecto (odds ratio, riesgo relativo, diferencia de medias, etc.) obtenida a partir de los datos del i-ésimo estudio, en el modelo de efectos fijos se asume que existe un efecto global fijo  $\theta$ :

$$\hat{\theta}_i = \theta + \delta_i$$

Siendo  $\delta_i$  el error cometido al aproximar  $\theta$  en el i-ésimo estudio.

El efecto global puede estimarse como un promedio ponderado de los efectos individuales de cada estudio:

$$\hat{\theta} = \frac{\sum_{i=1}^k w_i \hat{\theta}_i}{\sum_{i=1}^k w_i} \quad (1)$$

Donde los pesos  $w_i$  vienen dados como el inverso de la varianza de la estimación  $\hat{\theta}_i$  correspondiente:

$$w_i = \frac{1}{\text{Var}(\hat{\theta}_i)} \quad (2)$$

La medida global del efecto así obtenida tendrá una varianza que viene dada por:

$$\text{Var}(\hat{\theta}) = \frac{1}{\sum_{i=1}^k w_i}$$

De modo que si se asume que  $\hat{\theta}$  sigue una distribución normal podrá calcularse el intervalo de confianza correspondiente como  $\hat{\theta} \pm 1,96 \times \sqrt{Var(\hat{\theta})}$ .

### Modelo de efectos aleatorios

En el modelo de efectos aleatorios se asume que los estudios incluidos en la revisión constituyen una muestra aleatoria de todos los estudios existentes. Ahora el efecto  $\hat{\theta}_i$  de cada estudio se considera que tiene tres componentes:

$$\hat{\theta}_i = \theta + \theta_i + \delta_i$$

Donde  $\theta$  es el efecto común que interesa estimar,  $\theta_i$  es el efecto a estimar en el i-ésimo estudio (en función de las características particulares del mismo) y  $\delta_i$  el error cometido en la estimación.

Del mismo modo que en el modelo de efectos fijos, el efecto global se estima como una media ponderada de los estimadores individuales, donde los pesos se calculan ahora como el inverso de la suma de la varianza del estudio individual más la varianza entre estudios:

$$\hat{\theta}^* = \frac{\sum_{i=1}^k w_i^* \theta_i}{\sum_{i=1}^k w_i^*}; w_i^* = \frac{1}{Var(\hat{\theta}_i) + \tau^2}$$

La medida global del efecto así obtenida tendrá una varianza que viene dada por:

$$Var(\hat{\theta}) = \frac{1}{\sum_{i=1}^k w_i^*}$$

Pudiendo calcularse el intervalo de confianza correspondiente como  $\hat{\theta} \pm 1,96 \times \sqrt{Var(\hat{\theta})}$ .

## Medidas de efecto

Como medidas resumen del efecto se consideraron:

- Variables cualitativas: riesgo relativo, hazard ratio
- Variables cuantitativas: diferencia de medias ponderada

Basándose en el número de eventos ocurridos en cada uno de los brazos de estudio (muerte, recurrencia,...), se estimaron tanto los valores de odds ratio (OR) como de riesgo relativo (RR) asociados a una estrategia de seguimiento más intensivo en cada uno de los ensayos, junto con sus errores estándar y sus intervalos de confianza del 95%.

Sin embargo, tanto los valores de OR como los RR sólo miden el número de eventos y no tienen en cuenta cuándo se producen estos, por lo que son adecuados para la evaluación de resultados dicotómicos, pero son menos apropiados para un análisis que pretenda tener en cuenta el tiempo transcurrido hasta la ocurrencia del evento, como ocurre en el caso del análisis de la mortalidad.

La utilización de los valores de OR o de RR a la hora de sintetizar los resultados de meta-análisis de estudios de supervivencia puede por lo tanto conllevar algunos problemas:

- a) Estos parámetros reflejan la influencia de la intervención sobre la probabilidad de que ocurra o no un evento, pero no en la tasa de ocurrencia del mismo con el tiempo.
- b) Si para calcular los valores de OR y RR se utiliza el número total de eventos registrado en cada ensayo pueden combinarse estudios con tiempo de seguimiento variable, resultando en estimadores sesgados y difíciles de interpretar.
- c) Una alternativa es calcular los valores de OR y RR a partir del número de eventos registrado en cada ensayo a un tiempo determinado. Sin embargo, la elección de un punto en el tiempo puede resultar arbitraria, o coincidir con momentos del seguimiento en que se maximice o minimice la diferencia entre los grupos de estudio.

En el caso de meta-análisis de datos de supervivencia el estadístico recomendado para sintetizar los resultados es el hazard ratio (HR) ó razón de

tasas instantáneas. El hazard ratio es una medida que resume la relación que existe entre la tasa de ocurrencia de un evento entre el grupo de intervención y el grupo control en un ensayo clínico, y se calcula mediante el exponencial del coeficiente de una regresión de Cox ordinaria. La característica principal de esta medida de riesgo es que expresa la relación de ocurrencia de eventos entre los dos grupos no en un punto particular del estudio, sino como una medida final que sintetiza esta relación a través de los diferentes intervalos de seguimiento el estudio. Para su cómputo es imprescindible tener datos individuales del tiempo exacto de supervivencia de cada paciente.

Aunque en muchas ocasiones los términos de hazard ratio y riesgo relativo se usan indistintamente, ambos conceptos no son intercambiables. El RR no tiene en cuenta el tiempo en el que se producen los sucesos. En cambio, el tiempo es absolutamente decisivo para el cálculo del HR. Por lo tanto, aunque desde el punto de vista práctico tienen interpretaciones similares, ambos estimadores pueden arrojar resultados diferentes. Estas diferencias serán mayores si el RR o el riesgo absoluto son grandes, o a medida que el seguimiento sea más prolongado.

Por lo tanto, para el análisis de resultados que incluyan el tiempo transcurrido hasta un evento, es más apropiado usar los cocientes de riesgos o Hazard Ratios (HR)(106), que tienen en cuenta tanto el número como el tiempo transcurrido hasta la aparición de los eventos. Con esta finalidad, hemos propuesto utilizar HR como medida estadística siempre que fuese posible.

Así, se utilizó el valor de HR como medida resumen para evaluar el impacto de una estrategia del seguimiento intensivo en cuanto la mortalidad global. Para el resto de las variables resultado, el RR fue el estadístico de impacto más adecuado y el utilizado para hacer el análisis, ya que los ensayos incluidos no aportaban la información estadística necesaria para estimar los valores de HR. Por último, para analizar el tiempo transcurrido hasta la detección de recurrencia, se calculó la diferencia de medias ponderada y su intervalo de confianza del 95%.

## **Estimación de los valores de Hazard Ratio y su varianza**

En un meta-análisis de ensayos clínicos donde la variable resultado es tiempo-dependiente, el estimador global del efecto recomendado para evaluar la eficacia de una intervención es el logaritmo del valor del HR,  $\ln(\text{HR})$ . De acuerdo con las fórmulas (1) y (2) en el meta-análisis de efectos fijos, y sus equivalentes en el modelo de efectos aleatorios, la utilización de los valores de HR como medida de efecto requiere conocer los valores de  $\ln(\text{HR})$  y su varianza,  $\text{var}(\ln(\text{HR}))$  para cada uno de los estudios incluidos en el meta-análisis.

Como es obvio, si los valores de HR y su varianza, o los valores del  $\ln(\text{HR})$  y su varianza se proporcionan directamente en un artículo, estos pueden utilizarse directamente en el meta-análisis. Esto ocurre, por ejemplo, si los resultados publicados corresponden a un modelo de regresión de Cox donde el coeficiente de una variable y su varianza corresponden al  $\ln(\text{HR})$  y su varianza, respectivamente.

Sin embargo, cuando estos datos no son publicados y no se dispone de datos individuales de los pacientes, existen aún diferentes métodos para estimar los valores de HR ( $\ln(\text{HR})$ ) y otros estadísticos asociados, a partir de los datos que ya han sido publicados.

Así, en aquellos casos en los que no se disponía de estos datos, tanto el logaritmo de HR como su varianza se obtuvieron a partir de cada uno de los estudios incluidos a partir del número de eventos observados en cada brazo de estudio y del valor de  $p$  proporcionado a partir del test de log-rank o de un modelo de regresión de Cox, de acuerdo con lo propuesto por diferentes autores(106-108).

## **Análisis de subgrupos**

Se realizó un análisis por subgrupos según el tipo de estrategias de seguimiento que se comparasen. Así, se obtuvo el resultado global de los estudios que compararon el seguimiento intensivo con un seguimiento menos intensivo, y también se obtuvo el resultado global de los estudios que compararon el seguimiento intensivo con el no seguimiento o con un seguimiento minimalista.

Además, se realizó un análisis para evaluar si hubo mejoría en los resultados de la mortalidad global según la utilización o no de pruebas diagnósticas concretas en el seguimiento. Este análisis parte de la hipótesis de que la detección temprana de las recurrencias puede asociarse al empleo de pruebas diagnósticas concretas: tomografía computarizada o determinaciones del nivel de CEA en suero para detectar enfermedad recurrente extramural, ecografía para detectar metástasis hepáticas, radiografía de tórax para detectar metástasis de pulmón, o colonoscopia para detectar recurrencias intramurales. No se realizó un análisis de subgrupos según las características de los pacientes (edad, estadio tumoral, localización del tumor), porque no se disponía de los datos necesarios para llevarlo a cabo.



# RESULTADOS

## 6. RESULTADOS

### 6.1. ESTUDIOS INCLUIDOS EN EL META-ANÁLISIS.

Una vez realizada la revisión sistemática, once estudios fueron incluidos en este meta-análisis. Todos estos estudios cumplen los criterios de inclusión y exclusión establecidos. En la Tabla 8 se muestran los estudios incluidos en la revisión sistemática, con el título y el año de publicación de los mismos.

**Tabla 8: Estudios incluidos en el meta-análisis actual: Título, autores, tipo de estudio y año de publicación.**

Estudios incluidos	Tipo de estudio	Año de publicación
Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Results of a prospective randomized trial.(76)	ECA	1995
Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma. Randomized comparison with no follow-up. (75)	ECA	1995
The pattern of recurrent colorectal cancer in a prospective randomized study and the characteristics of diagnostic tests (42)	ECA	1997
Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective, randomized study.(58)	ECA	1998
Yearly Colonoscopy, Liver CT, and Chest Radiography Do Not Influence 5-Year Survival of Colorectal Cancer Patients (78)	ECA	1998
Efficacy and cost of risk-adapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial (74)	ECA	2002
Follow-up of colorectal cancer patients after resection with curative intent—the GILDA trial(79)	ECA	2004
General practice vs surgical-based follow-up for patients with colon cancer: randomised controlled trial. (81)	ECA	2006
Postoperative Surveillance in Patients With Colorectal Cancer Who Have Undergone Curative Resection: A Prospective, Multicenter, Randomized, Controlled Trial. (80)	ECA	2006
The role of postoperative colonoscopic surveillance after radical surgery for colorectal cancer: a prospective, randomized clinical study. (82)	ECA	2009
Effect of 3 to 5 years of scheduled CEA and CT follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: the FACS randomized clinical trial. (83)	ECA	2014

ECA: Ensayo clínico aleatorizado.

#### 6.1.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN LOS ESTUDIOS:

En total, en los once estudios se incluyeron 4055 pacientes (2330 (57,5%) hombres y 1725 (42,5%) mujeres) con cáncer colorrectal no metastásico que fueron sometidos a cirugía curativa de cáncer colorrectal. Dichos pacientes fueron aleatorizados en grupo de seguimiento intensivo y grupo de seguimiento

menos intensivo o sin seguimiento. Nueve de los estudios aportaron información sobre la localización del tumor (colon o recto). Según esta información, 2344(67,0%) pacientes tuvieron cáncer de colon primario y 1155(33,0%) tuvieron cáncer de recto primario.

En la Tabla 9 se comentan las características generales de los pacientes incluidos en los estudios evaluados en la revisión sistemática y el meta-análisis, incluyendo el número de pacientes aleatorizados en cada grupo del estudio, edad, distribución por género y localización (colon o recto). En dicha tabla, se señala que el tamaño muestral de los estudios ha sido muy variado, desde n=106 pacientes (76) hasta n=985(79) . La distribución de los pacientes en ambos grupos de seguimientos (intensivo y menos intensivo o minimalista) ha sido muy igualada, con casi el mismo número de pacientes en cada grupo. En cuanto a la edad de los pacientes incluidos, se observa que en la mayoría de los estudios del meta-análisis los pacientes se encontraban en los últimos años de la sexta década de vida. Se observa un ligero predominio del sexo masculino en casi todos los estudios identificados, con un porcentaje que ronda el 60% de hombres. En los estudios que aportaron datos sobre la localización del tumor, si es de colon o de recto, se ve claramente que el cáncer de colon es más frecuente que el cáncer de recto, con un número de pacientes con cáncer de colon en ambos grupos de seguimiento mucho mayor que los pacientes con cáncer de recto.

**Tabla 9: Características de los pacientes incluidos en los estudios revisados.**

<b>Estudio (año)</b>	<b>Grupo intervención n</b>	<b>Grupo control n</b>	<b>Edad (Media ± DT)</b>	<b>Género (Hombres%)</b>	<b>Localización (n)</b>
<b>Primrose (2014)(83)</b>	302	301	GI: 69,5 ±8,1 GC:69,3±8,5	GI: 61,3 GC: 61,1	GI: Colon 200Recto 92 GC: Colon 208 Recto87
<b>Ting Wang (2009)(109)</b>	165	161	GI: 54,6±12,9 GC: 54,4±13,4	GI:53,5 GC:55,3	GI: Colon 88Recto 77 GC:Colon83Recto 78
<b>Wattchow (2006)(81)</b>	81	76	No aporta datos	GI:53,8 GC:61,9	No aporta datos
<b>Rodriguez (2006)(80)</b>	127	132	GI:67±12 GC:69±11	GI:61 GC:63	GI: Colon98Recto29 GC:Colon96Recto36
<b>Grossmann (2004)(79)</b>	489	496	GI:64 GC:63	GI:60 GC:61	GI: Colon367Recto122 GC:Colon367Recto129
<b>Secco (2002)(74)</b>	192	145	No aporta datos	GI: 49 GC: 37	No aporta datos
<b>Schoemaker (1998)(78)</b>	167	158	GI: 69 GC: 69	GI: 109 GC: 98	GI: Colon121 Recto46 GC: Colon117Recto41
<b>Pietra (1998)(58)</b>	104	103	GI:62,2±11 GC:64,4±12	GI:56 GC:51	GI: Colon70 Recto30 GC: Colon64Recto36
<b>Kjeldsen (1997)(77)</b>	290	307	GI:64,2±8,7 GC:64,2±8,2	GI:51 GC:58	GI: Colon69 Recto47 GC: Colon71 Recto49
<b>Ohlsson (1995)(75)</b>	54	53	GI:65,7 GC:65,5	GI:20 GC:31	GI: Colon64 Recto36 GC:Colon69 Recto31
<b>Makela (1995)(76)</b>	52	54	GI:63 GC:69	GI:27 GC:27	No aporta datos

DT: desviación típica GI: grupo intervención GC: grupo control

### **6.1.2. METODOLOGÍA, ESTRATEGIAS DE SEGUIMIENTO Y DISEÑO.**

Tanto en el grupo de intervención como en el grupo control, se objetivó variabilidad entre los estudios revisados en cuanto a las estrategias de seguimiento aplicadas, el tipo de pruebas que incluían y la frecuencia de las mismas.

Tanto las estrategias de seguimiento como los tipos de pruebas diagnósticas empleadas en las diferentes estrategias de seguimiento de los distintos estudios se muestran en las Tablas de la 10 a la 20.

Tanto la frecuencia del seguimiento, como las pruebas diagnósticas que se realizaron en cada visita fueron diferentes en cada estudio. De este modo, hubo una considerable variación en las estrategias de seguimiento empleadas en los ensayos clínicos incluidos. En nueve estudios (n=3611 pacientes) se compararon pacientes sometidos a seguimiento intensivo frente a otro grupo de pacientes sometidos a seguimiento menos intensivo. Dos estudios compararon pacientes bajo seguimiento intensivo con otro grupo de pacientes sin ningún seguimiento (74, 75) (n=444 pacientes). Existe incluso variabilidad en el tipo de profesionales que realizaron el seguimiento. Algún estudio especifica por quien fue realizado el seguimiento, como el trabajo de Wattchow(81), que indica que el seguimiento intensivo fue realizado por cirujanos y el menos intensivo por médicos de atención primaria.

El tiempo de seguimiento de los pacientes fue de alrededor de 5 años a excepción de dos estudios, el de Wattchow(81) y el de Grossmann(79), que tienen un seguimiento de alrededor de 24 y 14 meses, respectivamente.

La frecuencia de los seguimientos varía tanto en el grupo de intervención como en el grupo control. Algunos estudios en el grupo de intervención hacen seguimientos cada 3 meses(80) durante los cinco primeros años y otros lo hacen cada 4 ó más meses a partir del segundo año(79). La mayoría de los estudios realizaban un seguimiento de cada tres meses en los primeros dos años y después cada seis meses hasta los cinco años.

En el grupo control también existe variabilidad en la frecuencia de realización de pruebas en el seguimiento. Hay estudios que realizan un seguimiento muy espaciado cada 60,120 y 180 meses(77), y otros que hacen un seguimiento

con mayor frecuencia cada 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 51, 54, 57y 60meses(77, 80). Algunos también hacen un seguimiento con la misma frecuencia que en el grupo de intervención, pero sin la realización de algunas pruebas diagnósticas(74, 78-80, 109).

Los test utilizados en el seguimiento de los estudios incluidos han sido:

- Combinación de pruebas de laboratorio (nivel de CEA, pruebas de función hepática, hemograma completo, pruebas de sangre oculta en las heces)
- Diagnóstico por imagen (radiografía de tórax, ecografía hepática, imagen de TC)
- Colonoscopia

**Tabla 10: Descripción de la metodología, el diseño, participantes, intervenciones, variables resultados y limitaciones del estudio de Primrose et al.(año 2014)(83).**

<b>Métodos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensayo clínico randomizado</li> <li>- Pacientes estratificados según estadio Duke y localización</li> <li>- Multicéntrico</li> <li>- Periodo de seguimiento: 5años</li> <li>- Periodo de reclutamiento de los pacientes: 2003 - 2009</li> </ul>
<b>Participantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- n=603</li> <li>- Grupo Intervención: 302</li> <li>- Grupo control: 301</li> </ul>
<b>Intervenciones</b>	<p><b>Grupo intervención:</b>  Seguimiento CEA : medición de CEA en la sangre cada 3 meses durante 2 años , luego cada 6 meses durante 3 años, con un solo pecho, el abdomen y la pelvis tomografía computarizada en 12 a 18 meses si se solicita en el ingreso al estudio clínico por el hospital</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TC de seguimiento : TC de tórax, abdomen y pelvis cada 6 meses durante 2 años , luego anualmente durante 3 años</li> <li>- CEA y TC de seguimiento : tanto la medición de CEA en la sangre y TC que el anterior</li> </ul> <p><b>Grupo control:</b>  Seguimiento mínimo: una sola tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis entre los 12 a 18 meses.</p>
<b>Resultados</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mortalidad total</li> <li>- Mortalidad debida a la enfermedad</li> <li>- Recurrencias (totales, locales en el intestino y metástasis)</li> <li>- Tiempo de detección de recurrencias</li> <li>- Cx curativa de recurrencias</li> <li>- Supervivencia al tratamiento de las recurrencias</li> </ul>
<b>Notas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Explica el proceso de randomización</li> <li>- Confirmación radiológica y analítica (CEA) de la curación de los pacientes</li> <li>- Cegamiento de los analistas de resultados y de los que recogían los datos</li> <li>- <b>Criterios de exclusión:</b>  Enfermedad adyacente grave  Pacientes sometidos a otro seguimiento médico por otros motivos  Rechazo de firmar el consentimiento informado.</li> </ul>
<b>Limitaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poca potencia estadística para detectar diferencias en la mortalidad global</li> </ul>

**Tabla 11: Descripción de la metodología, el diseño, participantes, intervenciones, variables resultados y limitaciones del estudio de Ting Wang et al.(año 2009)(109).**

<b>Métodos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensayo clínico randomizado</li> <li>- Pacientes estratificados según localización y estadio Duke A, B o C.</li> <li>- No multicéntrico</li> <li>- Reclutamiento: 1995-2001</li> <li>- Periodo de seguimiento: 5 años</li> <li>- Periodo de estudio: 1995-2006</li> </ul>
<b>Participantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- n = 326, 90% de P.E para detectar 15% de diferencia a los 5 años</li> <li>- Grupo intervención: 165</li> <li>- Grupo control: 161</li> </ul>
<b>Intervenciones</b>	<p><b>Grupo intervención:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Una visita cada 3 meses el primer año</li> <li>- Cada 6 meses los siguientes dos años</li> <li>- Y después anualmente.</li> <li>- En cada visita: Exámenes clínicos, historia médica, CEA, Rx tórax, TC y ECO hepática</li> <li>- Colonoscopia en cada visita</li> <li>- Se realizarán pruebas complementarias siempre que el paciente presente síntomas sospechosos de recurrencia.</li> </ul> <p><b>Grupo control:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Número de visitas: igual que en el grupo intervención</li> <li>- En cada visita: Exámenes clínicos, historia médica, CEA, Rx tórax, TC y ECO hepática</li> <li>- Colonoscopia a los meses 6, 30, 60</li> <li>- Se realizarán pruebas complementarias siempre que el paciente presente síntomas sospechosos de recurrencia</li> </ul>
<b>Resultados</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mortalidad</li> <li>- Supervivencia global</li> <li>- Recurrencias del cáncer</li> <li>- Supervivencia en las recurrencias:</li> <li>- Cirugía curativa de las recurrencias</li> <li>- Complicaciones la colonoscopia</li> <li>- Tiempo de detección de recurrencias</li> </ul>
<b>Notas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Explica randomización (sobres sellados con carta impresa )</li> <li>- Una <b>operación curativa</b> se define como: Tumor resecado macroscópicamente y que el examen histopatológico de la pieza operatoria demuestra márgenes libres de tumor.</li> <li>- <b>Criterios de exclusión:</b> Tumores con estadio D de Dukes, enfermedad inflamatoria intestinal, poliposisadenomatosa familiar, cáncer colorrectal hereditario sin poliposis, pacientes de más de 80 años de edad, comorbilidad médica (que dificulta el seguimiento por lejanía de la residencia de los pacientes), rechazo del consentimiento para participar en el ensayo.</li> </ul>
<b>Limitaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 90% de poder estadístico para detectar 15% de diferencia a los 5 años (no detecta diferencias más pequeñas)</li> <li>- Seguimiento de los pacientes expresado en mediana.</li> </ul>

**Tabla 12: Descripción de la metodología, el diseño, participantes, intervenciones, variables resultados y limitaciones del estudio de Rodriguez et al.(año 2006)(80).**

<b>Métodos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensayo clínico randomizado</li> <li>- Multicéntrico</li> <li>- Pacientes estratificados según estadio Duke , localización y centro</li> <li>- Periodo de seguimiento: Media de 49 meses en GI y 45 meses en el grupo control</li> <li>- Periodo de estudio: 1997 -2001</li> </ul>
<b>Participantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- n = 259 pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal estadio B2 y C libres de la enfermedad después de la cirugía y el tratamiento adyuvante</li> <li>- Grupo Intervención: 127</li> <li>- Grupo control: 132</li> </ul>
<b>Intervenciones</b>	<p><b>Grupo intervención:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Exámenes clínicos: cada 3 meses en los primeros 2 años y cada 6 meses en el tercero, cuarto y quinto año</li> <li>- Análisis (CEA, función hepática, hemograma): Cada 6 meses en los primeros dos años y cada 6 meses en el tercero, cuarto y quinto año</li> <li>- TC y US abdominal: Cada 6 meses los primeros dos años, después cada año hasta los 5 años</li> <li>- Rx Tórax: Anualmente hasta los 5 años</li> <li>- Colonoscopia: Anualmente hasta los 5 años</li> </ul> <p><b>Grupo control:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Exámenes clínicos: Igual que en el grupo intervención</li> <li>- Análisis (CEA, función hepática, hemograma): Igual que en el grupo intervención</li> <li>- NO TC, NO US ABDOMINAL Y NO RXTÓRAX</li> <li>- Colonoscopia: Al primero y al tercer año</li> </ul>
<b>Resultados</b>	<p>Mortalidad</p> <p>Supervivencia Global Según TNM :Estadio II</p> <p>Estadio III Según localización: Recto, Colon</p> <p>Recurrencias</p> <p>Tiempo de recurrencias</p> <p>Cx curativa en recurrencias Según TNM: estadio II estadio III Según localización: Recto Colon</p>
<b>Notas</b>	<p><b>- Criterios de exclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Estadio I o IV.</li> <li>Falta de un estadiaje adecuado para determinar la existencia o no de enfermedad residual o metastásica.</li> <li>Historia de poliposisadenomatosos familiares</li> <li>Historia de E.I.I</li> <li>No consentimiento por parte del paciente</li> <li>- Considerado como uno de los mejores estudios realizados sobre el tema</li> <li>- Explica proceso de randomización (cartas selladas con números generados por ordenador)</li> </ul>
<b>Limitaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tamaño muestral calculado para la hipótesis de no inferioridad</li> <li>- No potencia estadística para detectar diferencias de menos del 15%</li> </ul>

**Tabla 13: Descripción de la metodología, el diseño, participantes, intervenciones, variables resultados y limitaciones del estudio de Wattchow et al.(año 2006)(81).**

<b>Métodos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensayo clínico randomizado</li> <li>- Multicéntrico</li> <li>- Los pacientes fueron aleatorizados al azar en visitas post-quirúrgicas o al acabar la quimioterapia</li> <li>- Periodo de seguimiento: 2 años</li> <li>- Periodo de reclutamiento: 1998 -2001</li> </ul>
<b>Participantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- n = 157 pacientes que habían sido sometidos a cirugía curativa del cáncer de colon (estadío Dukes A, B o C) y que había completado la quimioterapia posquirúrgica</li> <li>- Grupo Intervención: 81</li> <li>- Grupo control: 76</li> </ul>
<b>Intervenciones</b>	<p><b>Guía de seguimiento:</b> basado en la práctica clínica fue proporcionada a los médicos generales y cirujanos sin la obligación de adherirse a ellas</p> <p>Visitas: Cada tres meses para los primeros 2 años después de la operación, y luego cada 6 meses durante los próximos 3 años.</p> <p>Cada visita: Preguntas acerca de los síntomas, examen físico, fecales anual prueba de sangre oculta y la colonoscopia cada 3 años</p> <p><b>Grupo intervención:</b> Seguimiento por cirujanos: Más ultrasonidos, colonoscopias y sigmoidoscopias.</p> <p><b>Grupo control:</b> Seguimiento por médicos generales: Mas sangre oculta en heces. CEA, TC, Rx, Endoscopia: iguales en ambos grupos</p>
<b>Resultados</b>	<p><b>Principales:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Calidad de vida</li> <li>Depresión y ansiedad</li> <li>Satisfacción del paciente</li> </ul> <p><b>Otros:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mortalidad global</li> <li>Número y tipo de pruebas diagnósticas</li> <li>Recurrencias totales</li> <li>Tiempo medio de detección de recurrencias</li> <li>Tiempo medio de mortalidad de los pacientes</li> </ul>
<b>Notas</b>	<p><b>Método de asignación al azar:</b> (números aleatorios) remotas y oculta</p> <p><b>- Criterios de exclusión:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cáncer de recto,</li> <li>- Pólipos que indican mayor frecuencia de realizar colonoscopias,</li> <li>- Cualquier razón que pueda ser motivo de incremento de la intensidad o frecuencia del seguimiento de los pacientes.</li> </ul> <p><b>- Cálculo del poder:</b> el poder estadístico del estudio es del 80% (hipótesis bilateral) con un intervalo de confianza del 95%, para detectar diferencias en las variables principales (calidad de vida, ansiedad y depresión, y satisfacción de los pacientes). El seguimiento por los médicos generales y los cirujanos tenían que estar aclarado en el consentimiento informado.</p> <p><b>- Estudio realizado a simple ciego:</b>(investigadores)</p>
<b>Limitaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No tiene potencia estadística para detectar diferencias en variables resultado secundarias (mortalidad, recurrencias, tiempo de detección de recurrencias)</li> <li>- Corto periodo de seguimiento.</li> <li>- No explica claramente la estrategia de seguimiento en ambos grupos.</li> </ul>

**Tabla 14: Descripción de la metodología, el diseño, participantes, intervenciones, variables resultados y limitaciones del estudio de Grossmann et al.(año 2004)(79).**

<b>Métodos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensayo clínico randomizado</li> <li>- Pacientes estratificados según estadio Duke B2 o C, localización y centro.</li> <li>- Multicéntrico</li> <li>- Periodo de seguimiento: 14 meses</li> <li>- Periodo de estudio: 1998-2004</li> </ul>
<b>Participantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- n = 985 pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal estadio B2 y C libres de la enfermedad después de la cirugía y el tratamiento adyuvante.</li> <li>- Grupo Intervención: 489</li> <li>- Grupo control: 496</li> </ul>
<b>Intervenciones</b>	<p><b>Grupo intervención:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Exámenes clínico: cada 4 meses en los primeros 2 años y cada 6 meses en el tercero, cuarto, y quinto año.</li> <li>- Análisis (CEA, función hepática, hemograma): Cada 6 meses en los primeros dos años y cada 6 meses en el tercero, cuarto y quinto año</li> <li>- TC y US abdominal: Cada seis meses en los primeros dos años, después cada año hasta los 5 años.</li> <li>- Radiografía de Tórax: Anualmente hasta los 5 años</li> <li>- Colonoscopia: Anualmente hasta los 5 años</li> </ul> <p><b>Grupo control:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Exámenes clínicos: Igual que en el grupo de intervención</li> <li>- Análisis (CEA, función hepática, hemograma): Igual que en el grupo control</li> <li>- No TC, No US abdominales y no Rx de tórax.</li> <li>- Colonoscopia: al primero y al tercer años</li> </ul>
<b>Resultados</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mortalidad</li> <li>- Mortalidad por la enfermedad</li> <li>- Recurrencias totales</li> </ul>
<b>Notas</b>	<p><b>Pacientes incluidos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes con diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma de colon o recto, B2-C, que han sido tratados con intención curativa</li> <li>- Paciente libres de enfermedad con pruebas normales (endoscopia normal, radiografía de tórax , CEA)</li> </ul> <p><b>Los criterios de exclusión:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Incapacidad para someterse a las pruebas (invalidez, alergia al contraste, etc.)</li> <li>- Estancia lejana que no permite el seguimiento.</li> <li>- La matrícula en cualquier otro protocolo que requiere la práctica de seguimiento específico.</li> <li>- Tener una enfermedad maligna previa en los últimos 10 años (que no sea de cuello uterino o cáncer de piel no melanoma).</li> <li>- Rechazo del consentimiento informado.</li> </ul> <p><b>- Gran tamaño muestral</b></p>
<b>Limitaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Periodo de seguimiento corto: 14 meses</li> <li>- No explica el proceso de randomización</li> <li>- Pocas variables resultado</li> </ul>

**Tabla 15: Descripción de la metodología, el diseño, participantes, intervenciones, variables resultados y limitaciones del estudio de Secco et al.(año 2002)(74).**

<b>Métodos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensayo clínico randomizado</li> <li>- No Multicéntrico</li> <li>- Pacientes estratificados según estadio Duke , localización y centro</li> <li>- Periodo de seguimiento <ul style="list-style-type: none"> <li>Alto riesgo de recurrencia: mediana de 61.5 meses</li> <li>Bajo riesgo de recurrencia: mediana de 42 meses</li> </ul> </li> <li>- Periodo de estudio: 1988-1996</li> </ul>
<b>Participantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- n = 337</li> <li>- Grupo Intervención: 192 (seguimiento adaptado al riesgo de recurrencias)</li> <li>- Grupo control: 145 (seguimiento minimalista)</li> <li>- Pacientes (163 hombres, 174 mujeres) que se sometieron a cirugía curativa de cáncer colorrectal</li> <li>- Los pacientes fueron estratificados en alto riesgo: (adenocarcinoma de recto tratados mediante resección baja hormiga, adenocarcinoma de colon izquierdo B2 de Duke o T3, niveles de CEA mayor o iguales a 7.5ng/ml, estadio Duke C, grado pobremente diferenciado, adenocarcinoma mucinoso o de células en anillo de sello)</li> <li>- Los pacientes de bajo riesgo tenían ninguna de estas características</li> </ul>
<b>Intervenciones</b>	<p><b>Grupo intervención:</b></p> <p>1) Alto riesgo de recurrencias:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Exámenes clínicos y CEA cada 3 meses en los primeros dos años, cada 4 meses en el tercer año, y cada 6 meses en el cuarto y quinto año.</li> <li>- ECO Abdominal y pélvica cada 6 meses en los primeros tres años y cada año en el cuarto y quinto año.</li> <li>- Rectosigmoidoscopia y Rx de Tórax anualmente en los primeros cinco años.</li> </ul> <p>2) Bajo riesgo de recurrencias:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Exámenes clínicos y CEA cada 6 meses los primeros dos años, y anualmente hasta los cinco años.</li> <li>- ECO abdominal y pélvica cada 6 meses en los primeros dos años anualmente después.</li> <li>- Rectosigmoidoscopia en pacientes con cáncer de recto anualmente en los primeros dos años y cada dos años después.</li> <li>- Rx anualmente después de finalizar el seguimiento.</li> <li>- No hemogramas ni parámetros de función hepática.</li> </ul> <p><b>Grupo control:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Exámenes comunes y baratos.</li> <li>- Exámenes más sofisticados ante la sospecha de recurrencias.</li> <li>- No específica.</li> </ul>
<b>Resultados</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mortalidad global</li> <li>- Recurrencia</li> <li>- Tiempo libre de enfermedad</li> <li>- Metástasis operables</li> <li>- Cirugía curativa de Recurrencia</li> <li>- Supervivencia en recurrencias:</li> <li>- Supervivencia Según riesgo de recurrencias:</li> <li>- Razón de supervivencia a los 5 años</li> <li>- Cirugía curativa y Razón de supervivencia a los 5 años</li> </ul>
<b>Notas</b>	<p>Definición de cirugía curativa: "excisión microscópica de tumor primario, tejido peri-tumorales y nódulos"</p>
<b>Limitaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mínima vigilancia en el grupo control.</li> <li>- No justifica el tamaño muestral</li> <li>- No explica el proceso de randomización</li> <li>- No explica criterios de exclusión</li> </ul>

**Tabla 16: Descripción de la metodología, el diseño, participantes, intervenciones, variables resultados y limitaciones del estudio de Pietra et al.(año 1998)(58).**

<b>Métodos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensayo clínico randomizado</li> <li>- Pacientes estratificados según estadio Duke B2 o C, localización y centro.</li> <li>- No Multicéntrico</li> <li>- Periodo de seguimiento: 5 años</li> <li>- Periodo de reclutamiento de los pacientes: 1987-1990</li> </ul>
<b>Participantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- n= 207 pacientes randomizados según estadio (Astler-Coller), características histopatológicas y localización</li> <li>- Grupo Intervención: 104</li> <li>- Grupo control: 103</li> </ul>
<b>Intervenciones</b>	<p><b>Grupo intervención:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Visitas cada 3 meses los primero 2 año, cada 6 meses el tercer año y posteriormente cada año.</li> <li>- En cada visita: Exámenes clínicos, ECO, CEA.</li> <li>- Colonoscopia, Rx de Tórax y TC cada año</li> </ul> <p><b>Grupo control:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Visitas cada seis meses el primer año, y posteriormente cada año.</li> <li>- En cada visita: Igual que en el grupo intervención.</li> <li>- Colonoscopia y Rx Tórax cada año.</li> </ul>
<b>Resultados</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mortalidad global</li> <li>- Recurrencias</li> <li>- Supervivencia global a los 5 años</li> <li>- Tiempo de detección de enfermedad</li> <li>- Supervivencia en pacientes con recurrencia a los 5 años.</li> </ul>
<b>Notas</b>	<p><b>La recidiva local:</b> toda enfermedad local detectable en el seguimiento, solitarias o en contexto de una recurrencia generalizada.</p> <p>Las recurrencias locales se dividieron en: Recurrencias extramurales, donde el tumor crece alrededor del sitio original, incluyendo la grasa peri-clónica, mesenterio contiguo, los ganglios linfáticos, Recurrencia Intramural: crecimiento en el lugar de la anastomosis.</p> <p><b>La recurrencia resecable</b> es aquella que después de la cirugía no hay enfermedad macroscópica / microscópica.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumor estadio A</li> <li>- Éxito postoperatorio</li> <li>- Metástasis hepáticas</li> <li>- Presencia de otras enfermedades graves que puedan influir en la supervivencia de los pacientes</li> <li>- No pérdidas durante el seguimiento de los pacientes</li> </ul>
<b>Limitaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No explica el tamaño muestral</li> <li>- No explica el proceso de randomización</li> </ul>

**Tabla 17: Descripción de la metodología, el diseño, participantes, intervenciones, variables resultados y limitaciones del estudio de Schoemaker et al.(año 1998)(78).**

<b>Métodos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensayo clínico randomizado</li> <li>- Pacientes estratificados según estadio Duke, localización</li> <li>- Multicéntrico (2 centros participantes)</li> <li>- Periodo de seguimiento: 5 años</li> <li>- Periodo de reclutamiento de los pacientes: 1984-1990</li> </ul>
<b>Participantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- n = 325</li> <li>- Grupo Intervención: 167</li> <li>- Grupo control: 158</li> </ul>
<b>Intervenciones</b>	<p><b>Grupo intervención:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Visita: Cada 3 meses los primeros dos años, después cada seis meses hasta los cinco años.</li> <li>- Cada visita: Exámenes clínicos, hemograma, CEA, parámetros de función hepática y sangre oculta en heces.</li> <li>- Rx de Tórax, TC Hepática, colonoscopia cada año.</li> </ul> <p><b>Grupo control:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Visita: Igual que en el grupo de intervención</li> <li>- Cada visita: Igual que en el grupo de intervención</li> <li>- No Rx de Tórax, TC Hepática, colonoscopia (solo si hay síntomas)</li> </ul>
<b>Resultados</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mortalidad global</li> <li>- Recurrencias</li> <li>- Mx hepáticas resecable</li> </ul>
<b>Notas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Explica el proceso de randomización, elección de tarjetas de una caja que indican el tipo de seguimiento. Las cartas habían sido previamente asignados al azar mediante tablas de aleatorización</li> <li>- <b>Criterios de exclusión:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes con comorbilidad que dificulta el seguimiento a los 5 años</li> <li>Residencia en áreas remotas</li> <li>Mayores de 85 años</li> <li>Rechazo de participación por parte de los pacientes</li> <li>Evidencia de enfermedad residual o metástasis</li> </ul> </li> </ul>
<b>Limitaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No explica el tamaño muestral</li> <li>- CEA elevado no suponía sospecha de recurrencias.</li> </ul>

**Tabla 18: Descripción de la metodología, el diseño, participantes, intervenciones, variables resultados y limitaciones del estudio de Kjeldsen et al.(año 1997)(77).**

<b>Métodos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensayo clínico randomizado</li> <li>- Pacientes estratificados según estadio Duke y localización</li> <li>- No Multicéntrico (2 centros participantes)</li> <li>- Periodo de seguimiento: 4,3 años en GI y 4,1 años en el GC</li> <li>- Periodo de reclutamiento de los pacientes: 1983-1994</li> </ul>
<b>Participantes</b>	<p>n = 597</p> <p>Grupo Intervención: 290</p> <p>Grupo control: 307</p>
<b>Intervenciones</b>	<p><b>Grupo intervención:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Visita: mes 6, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 90, 120, 150, y 180</li> <li>- Cada visita: Historia clínica, Historia clínica, sangre oculta en heces, colonoscopia, Rx tórax, hemograma, parámetros de función hepática y enema de bario si la colonoscopia fue incompleta</li> </ul> <p><b>Grupo control:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Visita: mes 60, 120, y 180</li> <li>- Cada visita: Igual que en el grupo de intervención</li> </ul>
<b>Resultados</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Supervivencia</li> <li>- Probabilidad de supervivencia</li> <li>- Mortalidad</li> <li>- Recurrencias</li> <li>- Recurrencias solitarias o múltiples</li> <li>- Cirugía con intención curativa</li> <li>- Tiempo de detección de recurrencias</li> <li>- Recurrencias con/sin síntomas</li> </ul>
<b>Notas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Definición de cirugía radical:</b> No neoplasia residual detectada por los exámenes siguientes: colonoscopia, más doble contraste de enema de bario, radiografía de tórax (2 pruebas), evaluación histológica de todos los márgenes histológicos, biopsia de lesiones sospechosas (ganglios linfáticos), la inspección y palpación hepática durante la cirugía.</li> <li>- <b>La recidiva local:</b> se define como el crecimiento del tumor en la región de la cirugía primaria, incluyendo la herida quirúrgica, y demostrado clínicamente o por pruebas de imagen, pero no necesariamente verificadas por biopsia.</li> <li>- <b>Tumor metacrónico:</b> cuando se diagnostica por lo menos 12 meses después de del cáncer primario.</li> <li>- <b>Criterios de exclusión</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes con comorbilidad que dificulta el seguimiento a los 5 años</li> <li>Residencia en áreas remotas</li> <li>Mayores de 85 años</li> <li>Rechazo de participación por parte de los pacientes</li> <li>Evidencia de enfermedad residual o metástasis</li> </ul> </li> </ul>
<b>Limitaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poca potencia para detectar diferencia en mortalidad menos del 20%</li> <li>- No incluye el CEA</li> <li>- No explica el proceso de randomización</li> </ul>

**Tabla 19: Descripción de la metodología, el diseño, participantes, intervenciones, variables resultados y limitaciones del estudio de Makela et al.(año 1995)(76).**

<b>Métodos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensayo clínico randomizado</li> <li>- Pacientes estratificados según estadio Duke y localización</li> <li>- No Multicéntrico</li> <li>- Periodo de seguimiento: 5 años</li> <li>- Periodo de reclutamiento de los pacientes: 1988-1990</li> <li>- No perdidas en el seguimiento de los pacientes</li> </ul>
<b>Participantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- n = 106</li> <li>- Grupo Intervención: 52</li> <li>- Grupo control: 54</li> </ul>
<b>Intervenciones</b>	<p><b>Grupo intervención:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Visita: cada 3 meses los primeros dos años y después cada 6 meses en los tres años siguientes.</li> <li>- Cada visita: Examen clínico, sangre oculta en heces, Rx tórax, hemograma, y CEA.</li> <li>- Colonoscopia a los tres meses de la cirugía si no se ha realizado una preoperatoria, y después anualmente cada tres años.</li> <li>- Fibroscopioscopia cada tres meses en pacientes cáncer rectal o sigma.</li> <li>- Ecografía hepática cada seis meses.</li> <li>- TC hepático y de la localización del tumor.</li> </ul> <p><b>Grupo control:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Visita: Igual que en el grupo de intervención</li> <li>- Cada visita: Igual que en el grupo de intervención y sigmoidoscopia rígida en pacientes operados de cáncer rectal.</li> <li>- Enema de bario a los 12 meses y anualmente durante los tres siguientes años.</li> </ul>
<b>Resultados</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tiempo de recurrencia</li> <li>- Recurrencias</li> <li>- Cx radicales de recurrencias</li> <li>- Supervivencia</li> </ul>
<b>Notas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>La resección radical:</b> Extirpación macroscópica del tumor con márgenes negativos microscópicamente.</li> <li>- <b>La recurrencia local:</b> Restringida a la anastomosis y sus alrededores.</li> <li>- <b>Recurrencia regional:</b> Invasión más allá del sitio original del tumor, pero sin metástasis a distancia.</li> <li>- <b>Criterios de exclusión:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Metástasis a distancia o extensión local muy avanzada.</li> <li>Ganglios mesentéricos.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Limitaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poco tamaño muestral</li> <li>- No explica el proceso de randomización</li> </ul>

**Tabla 20: Descripción de la metodología, el diseño, participantes, intervenciones, variables resultados y limitaciones del estudio de Ohlsson et al.(año 1995)(75).**

<b>Métodos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensayo clínico randomizado</li> <li>- Pacientes estratificados según estadio Duke y localización</li> <li>- No Multicéntrico</li> <li>- Periodo de seguimiento: 5 años</li> <li>- Periodo de reclutamiento de los pacientes: 1988-1990</li> <li>- No perdidas en el seguimiento de los pacientes</li> </ul>
<b>Participantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- n = 106</li> <li>- Grupo Intervención: 54</li> <li>- Grupo control: 52</li> </ul>
<b>Intervenciones</b>	<p><b>Grupo intervención:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Visita a los meses 3, 6, 9, 15, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 60</li> <li>- Cada visita: Examen clínico, proctosigmoidoscopia rígida, sangre oculta en heces, Rx tórax, hemograma, parámetros hepáticos y CEA.</li> <li>- Control endoscópico de la anastomosis en los meses 9, 21, 42</li> <li>- Colonoscopia completa a los 3, 15, 30 y 60 meses.</li> <li>- TC pélvico a los 3, 6, 12, 18, 24 meses</li> </ul> <p><b>Grupo control:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No visitas</li> <li>- Sangre oculta en heces cada tres meses en los primeros dos años después anualmente en los siguientes tres años.</li> <li>- Contactar con los cirujanos ante cualquier síntoma sospechoso de recurrencias.</li> </ul>
<b>Resultados</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tiempo de recurrencia</li> <li>- Recurrencias</li> <li>- Cirugía curativa de recurrencias</li> <li>- Supervivencia</li> </ul>
<b>Notas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>La resección radical:</b> Extirpación macroscópica del tumor con márgenes negativos microscópicamente.</li> <li>- <b>La recurrencia local:</b> Restringida a la anastomosis y sus alrededores.</li> <li>- <b>Recurrencia regional:</b> Invasión más allá del sitio original del tumor, pero sin metástasis a distancia.</li> <li>- <b>Criterios de exclusión:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Metástasis a distancia o extensión local muy avanzada.</li> <li>Ganglios mesentéricos.</li> </ul> </li> <li>- No vigilancia en el grupo control.</li> </ul>
<b>Limitaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poco tamaño muestral</li> <li>- No explica el proceso de randomización</li> </ul>

### **6.1.3. RESULTADOS INDIVIDUALES DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS EN EL META-ANÁLISIS:**

En la Tabla 21 se muestran las diferentes variables resultado evaluadas en los diferentes estudios:

- Mortalidad general
- Mortalidad cáncer-relacionada
- Incidencia de recurrencias totales
- Incidencia de recurrencias asintomáticas
- Tasa de cirugía curativa de las recurrencias
- Tiempo de detección de recurrencias
- Supervivencia tras recurrencia

Estos resultados se comentarán de forma más detallada en el siguiente apartado, al presentar los resultados del meta-análisis que ha sido llevado a cabo.

**Tabla 21: Resultados de los estudios incluidos en el meta-análisis actual.**

	Mortalidad global	Mortalidad debida al tumor	Recurrencias totales	Recurrencias asintomáticas	Cirugía curativa de recurrencias	Tiempo de detección de recurrencias	Supervivencia a recurrencia
<b>Primrose (83)</b>	RR = 1 IC: (0,65;1,55)	RR = 0,95 IC: (0,77; 1,66)	RR = 1,29 IC: (0,87; 1,92)		OR: 3,10 IC: (1,27; 7,57)		RR = 2,47 IC: (0,99; 6,12)
<b>Ting Wang (109)</b>	RR = 0,82 IC: (0,58;1,16)	RR = 0,90 IC: (0,72;1,11)	RR = 0,70 IC: (0,36;1,39)	RR = 1,4 IC: (0,54;3,57)		DM = 13 meses p = 0,49 Menor en G.I	RR = 2,97 IC: (1,05;8,44) Mayor en G.I
<b>Wattchow(81)</b>	RR = 1,26 IC: (0,53;2,10)					Mediana: GI: 8 meses GC: 9,5 meses p = 0,76	
<b>Rodriguez (80)</b>	OR = 0,87 IC (0,49;1,54)		RR = 1,10 IC: (0,71;1,60)		OR = 2,58 IC: (1,04-7,87)	Media ± DT GI: 39±2 GC: 38±19 P = 0,39	
<b>Grossmann (79)</b>	RR = 1,35 IC: (0,81;2,26)	RR = 1,20 IC: (0,63;2,31)	RR = 1,19 IC: (0,87;1,62)				
<b>Secco(74)</b>	RR = 0,71 IC: (0,56;0,91)		RR = 0,92 IC: (0,76;1,12)	RR = 2,45 IC: (1,58;3,79)	RR = 2,38 IC: (1,15;4,94)	Mediana: meses GC: 13,5 (1-96) GI: 4 (3-80)	
<b>Schoemaker(78)</b>	RR = 0,74 IC: (0,53;1,03)		RR = 0,85 IC: (0,64;1,14)	RR = 8,04 IC: (1,89;34,25)	RR = 1,42 IC: (0,41;4,92)		
<b>Pietra(58)</b>	RR = 0,64 IC: (0,44;0,95)		RR = 0,88 IC: (0,66; 1,17)	RR = 6,93 IC: (1,62; 29,74)	RR = 14,45 IC (3,12;66,93)	Media: GI: 10,3±2,7 GC: 20,2±6,1	
<b>Kjeldsen(77)</b>	RR = 0,93 IC: (0,73;1,18)	RR = 0,99 IC: (0,74; 1,34)	RR = 1,01 IC: (0,77;1,32)	RR = 3,65 (1,91;7,02)	8,01 (0,96;66,77)	Media: GI: 17,7 ±8 GC: 26,5 ±8	
<b>Ohlsson(75)</b>	RR = 0,69 IC: (0,41;1,19)	RR = 0,64 IC: (0,35;1,15)	RR = 0,96 IC: (0,56;1,66)	RR = 3,06 IC: (0,88;10,67)	RR = 2,27 IC: (0,19;27,58)	M ± DT GI: 10±5 GC: 15±10	
<b>Makela(76)</b>	RR = 0,88 IC: (0,59;1,33)		RR = 1,09 IC: (0,69; 1,73)	RR = 1,29 IC: (0,68; 2,39)	RR = 1,76 IC: (0,36;8,55)	Mediana (años) GI: 1,7 (0,3;7,6) GC: 2 (0,8;5,6)	

RR: riesgo relativo; IC: intervalo confianza; DM: diferencia medias; DT: desviación típica; OR: odds ratio; GI: grupo intervención; GC: grupo control

## **6.2. MORTALIDAD GLOBAL:**

### **6.2.1. META-ANÁLISIS SEGÚN EL TIPO DE SEGUIMIENTO REALIZADO (SEGUIMIENTO INTENSIVO, MENOS INTENSIVO O NO SEGUIMIENTO)**

Los 11 estudios identificados e incluidos en la revisión sistemática evalúan la influencia de la estrategia de seguimiento realizada sobre la mortalidad. Al observar los resultados individuales de cada uno de los estudios en la Tabla 22, se encontró un efecto protector del seguimiento intensivo sobre la mortalidad global en 10 de estos estudios, pero de estos 10 estudios este efecto fue significativo solo en los estudios de Pietra(58) (RR = 0,64; IC del 95%: 0,44; 0,95) y Secco(74)(RR = 0,74; IC del 95%: 0,53;1,03). (Tabla 21)

Solo en el estudio de Grossmann(79)se observó un aumento de la mortalidad en el grupo de pacientes con seguimiento intensivo pero este efecto no ha sido significativo(RR = 1,35; IC del 95% : 0,81; 2,26). (Tabla 21)

#### **a) Meta-análisis tomando como medida de efecto el hazard ratio**

Para este primer análisis, se ha excluido el estudio de Grossman(79), por no poder obtenerse una estimación del HR a partir de los datos que proporcionan los autores, analizándose los resultados de los 10 estudios restantes. Se incluyeron un total de 1511 pacientes sometidos a un seguimiento intensivo, con 390 muertes por todas las causas de mortalidad (25,8 %) y 1559 pacientes en el grupo menos intensivo / seguimiento mínimo, con 455 muertes por todas las causas (29,1 %).

En la Figura 5, observando los resultados individuales de cada uno de los estudios, en todos ellos se observó un efecto protector del seguimiento intensivo sobre la mortalidad global, pero este efecto fue significativo solo en los estudios de Pietra(58) (HR = 0,57; IC del 95 % : 0,35; 0,92 ) y Secco(74)(HR = 0,57; IC del 95% : 0,41 ; 0,79 ) (Tabla 22 y Figura 5).

Los resultados del meta-análisis mostraron que la tasa de mortalidad general es significativamente menor en los pacientes que tienen un mayor seguimiento intensivo (HR = 0,75; IC del 95 %: 0,66; 0,86). (Tabla 22, Figura 5). El mismo efecto significativo se observó en el análisis de subgrupos, cuando se analizaron de forma independiente los ensayos que compararon un

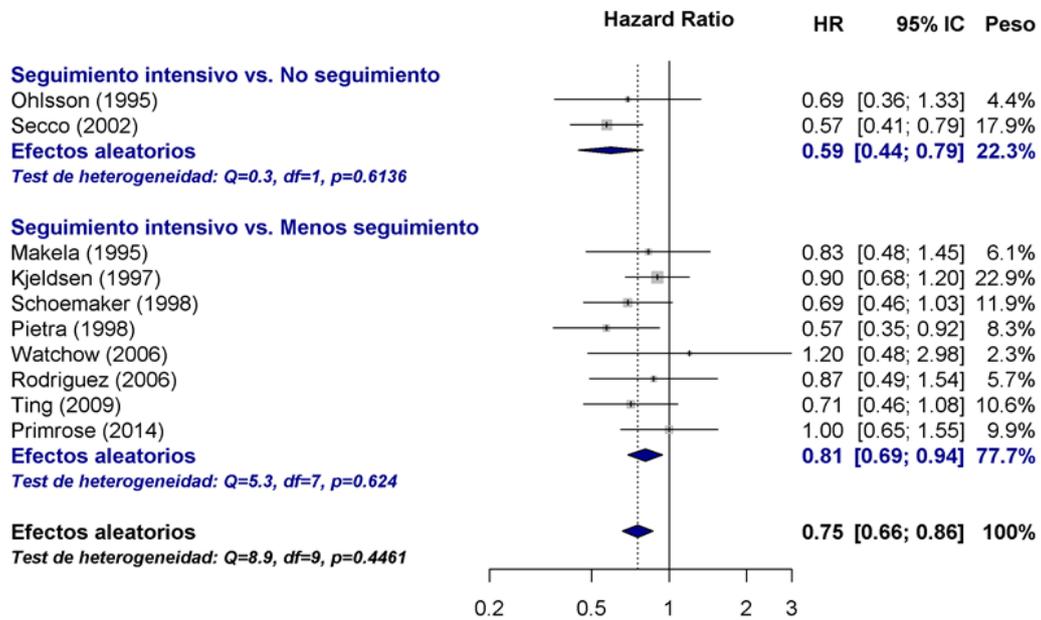
seguimiento intensivo versus ningún seguimiento (HR = 0,59; IC del 95%: 0,44; 0,79) o vigilancia intensiva frente a vigilancia menos intensiva (HR = 0,81; IC del 95%: 0,44; 0,79). (Figura 5)

Se objetivó una baja heterogeneidad clínica y estadística entre los diferentes estudios analizados ( $I^2=0$ ; IC del 95%: 0%, 62%) ( $Q=8,9$ ;  $p=0,446$ ). A pesar de haberse observado poca heterogeneidad entre los estudios, se realizó un análisis de sensibilidad y meta-análisis acumulado sin variación en el resultado agrupado después de excluir o añadir cada uno de los ensayos analizados (Figura 6 y 7). Por otra parte, el resultado de la prueba de Egger para valorar la existencia de sesgo de publicación no fue significativa ( $p = 0,446$ ), y no se observó asimetría del gráfico en embudo, lo cual indica que no hay evidencia de sesgo de publicación (Figura 8).

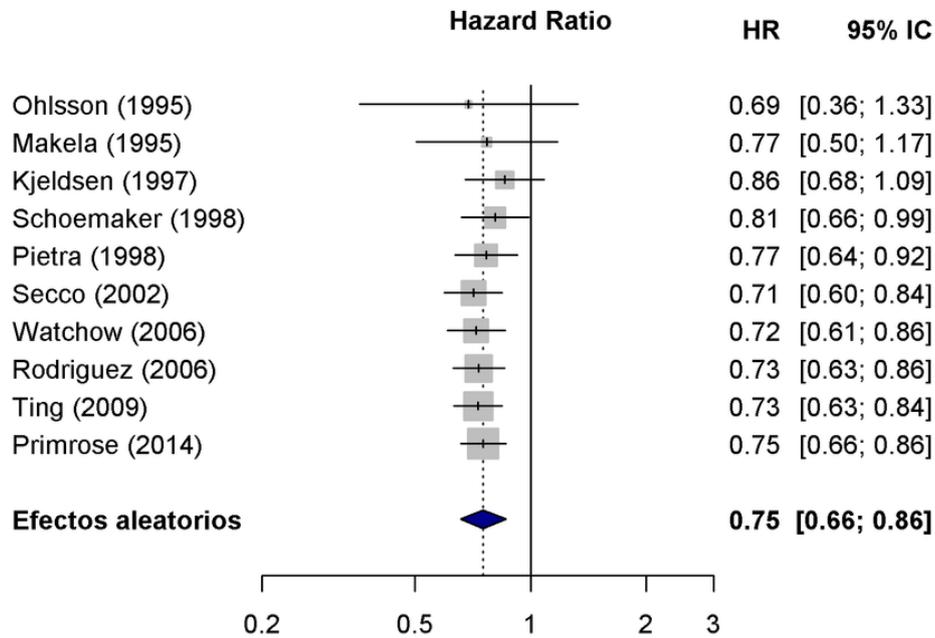
**Tabla 22: Resultados del meta-análisis para mortalidad global según la estrategia de seguimiento en pacientes operados de CCR no metastásico. Hazard ratio como medida de efecto.**

	Seguimiento intensivo	Seguimiento convencional	Peso	HR (95% IC)
	n/N	n/N		
Ohlsson (1995)	15/53	22/54	4,37	0,69 (0,36; 1,33)
Makela (1995)	23/52	27/54	6,09	0,83 (0,48; 1,45)
Kjeldsen (1997)	88/290	100/307	22,91	0,90 (0,68; 1,20)
Schoemaker (1998)	43/167	55/158	11,93	0,69 (0,46; 1,03)
Pietra (1998)	28/104	43/103	8,31	0,57 (0,35; 0,92)
Secco (2002)	71/192	75/145	17,89	0,57 (0,41; 0,79)
Watchow (2006)	11/106	8/97	2,27	1,20 (0,48; 2,98)
Rodriguez (2006)	21/127	27/132	5,75	0,87 (0,49; 1,54)
Ting Wang (2009)	42/165	50/161	9,91	0,71 (0,46; 1,08)
Primrose (2014)	48/302	48/301	10,57	1 (0,65; 1,55)
<b>TOTAL</b>				
Efectos fijos				0,75 (0,66; 0,86)
Efectos aleatorios				0,75 (0,66; 0,86)
<i>Test de heterogeneidad: Q=8,9 (p=0,446)</i>				
<i>Efecto global: p&lt;0,001</i>				

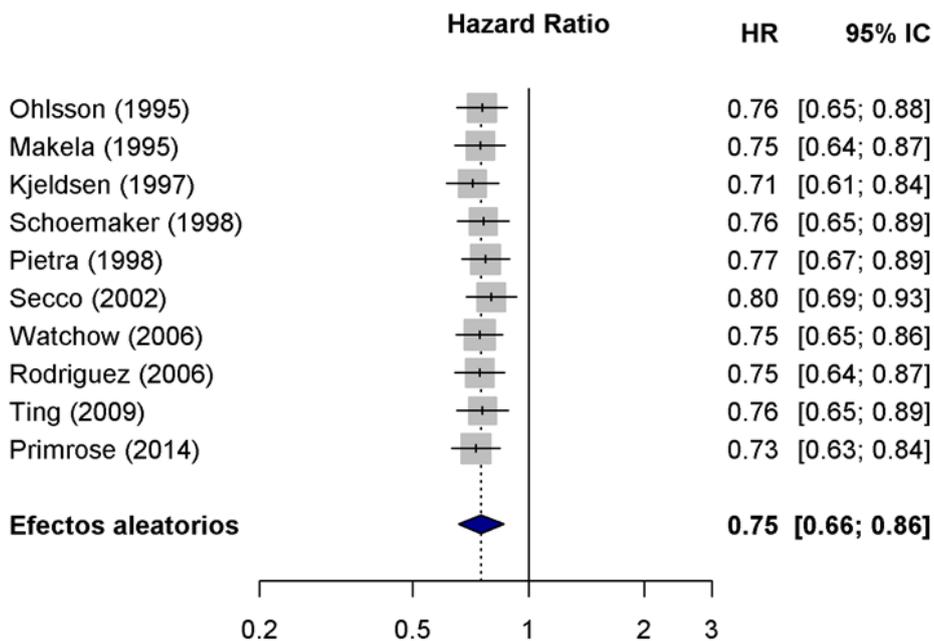
**Figura 5: Resultados del meta-análisis para mortalidad global según la estrategia de seguimiento en pacientes operados de CCR no metastásico. Hazard ratio como medida de efecto.**



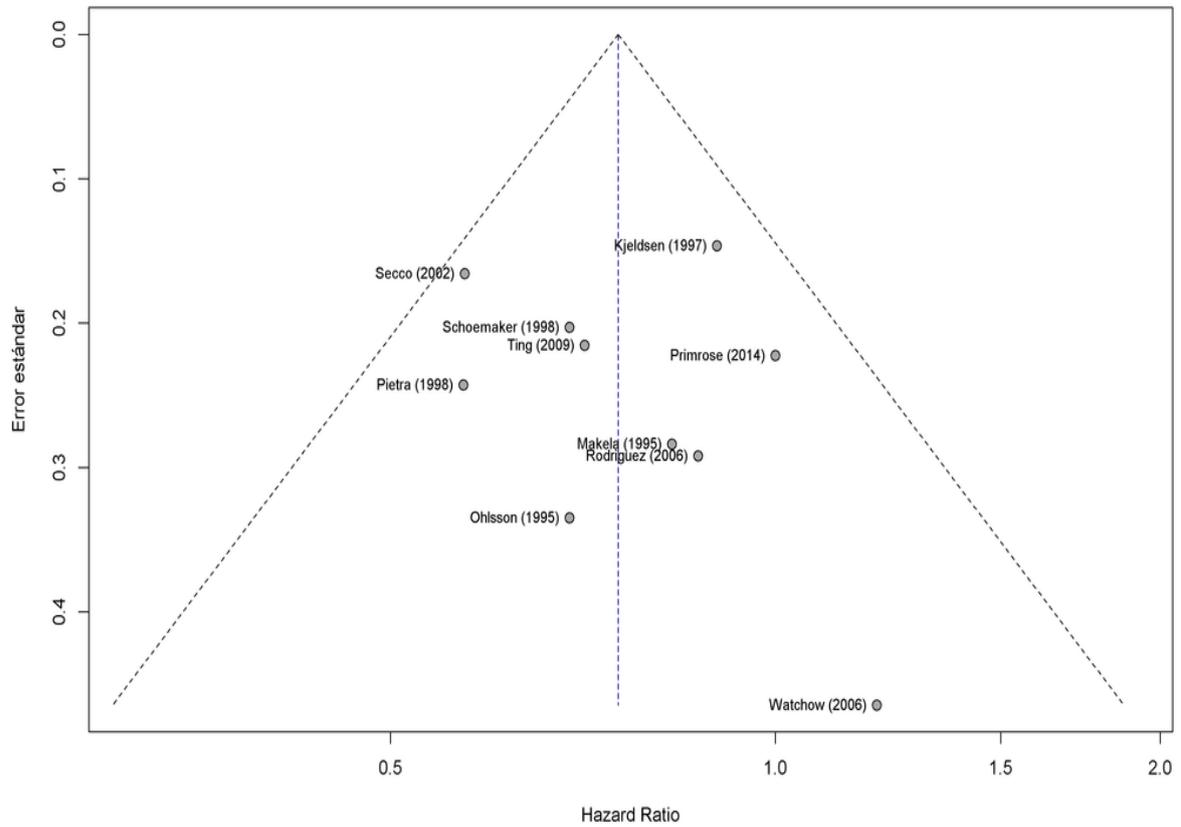
**Figura 6: Resultados del meta-análisis para mortalidad global según la estrategia de seguimiento en pacientes operados de CCR no metastásico. Meta-análisis acumulado tomando el hazard ratio como medida de asociación.**



**Figura 7: Resultados del meta-análisis para mortalidad global según la estrategia de seguimiento en pacientes operados de CCR no metastásico. Análisis de sensibilidad del meta-análisis tomando el hazard ratio como medida de asociación.**



**Figura 8: Resultados del meta-análisis para mortalidad global según la estrategia de seguimiento en pacientes operados de CCR no metastásico. Gráfico de embudo de los estudios incluidos en el meta-análisis, tomando el hazard ratio como medida de asociación.**



Test de Egger:  $p = 0,604$   
Test de Begg:  $p = 0,4743$

## **b) Meta-análisis tomando como medida de efecto el riesgo relativo**

Al utilizar el riesgo relativo como medida de asociación se han podido incluir en el meta-análisis los 11 estudios identificados en la revisión sistemática con el total de los pacientes incluidos en todos los estudios (incluyendo el estudio de Grossmann) (79). Utilizando el riesgo relativo como medida de asociación, los resultados del meta-análisis en relación a la mortalidad global fueron muy parecidos a los resultados que se obtuvieron al utilizar el hazard ratio como medida de asociación. Se observó que la tasa de mortalidad general es significativamente menor en los pacientes que tienen un mayor seguimiento intensivo (RR = 0,83; IC del 95 %: 0,74; 0,93). (Tabla 23, Figura 9). El mismo efecto significativo se observó en el análisis de subgrupos, cuando se analizaron de forma independiente los ensayos que compararon un seguimiento intensivo versus ningún seguimiento (RR = 0,71; IC del 95%: 0,57; 0,89) o vigilancia intensiva frente a vigilancia menos intensiva (RR = 0,87; IC del 95%: 0,77; 0,99). (Figura 9).

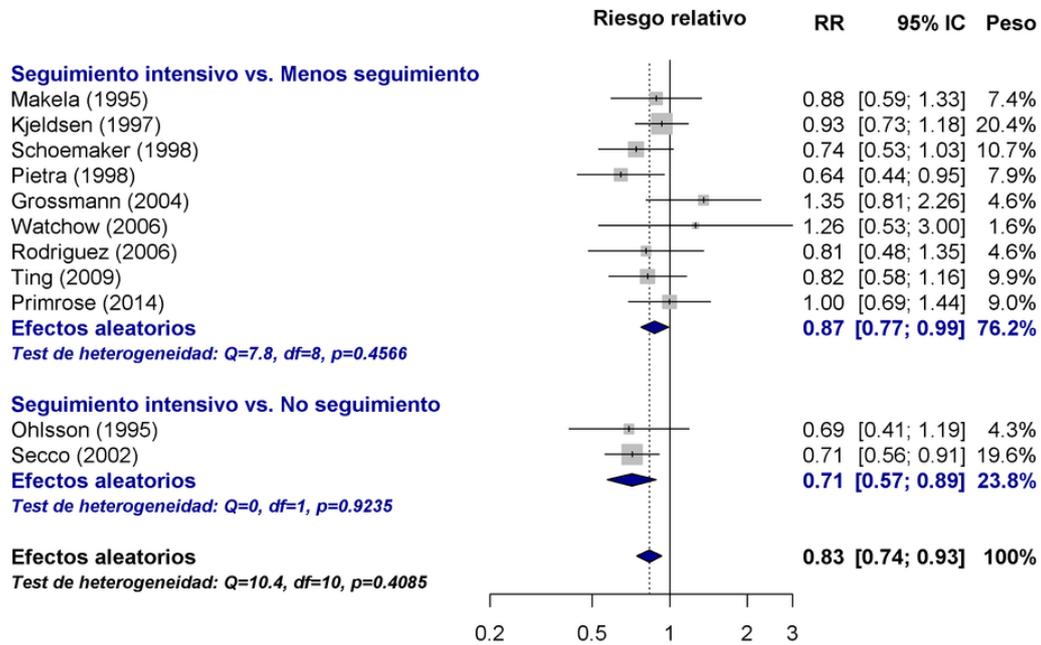
Se objetivó una baja heterogeneidad clínica y estadística entre los diferentes estudios analizados ( $I^2 = 3,6\%$  IC del 95%: 0%; 61.7%) (Q=10,37; p=0,409). Pero aunque se observó poca heterogeneidad entre los estudios, se realizó también un análisis de sensibilidad y meta-análisis acumulado y tampoco hubo variación en el resultado agrupado después de excluir o añadir cada uno de los ensayos analizados (Figura 10 y 11). Por otra parte, el resultado de la prueba de Egger para el sesgo de publicación no fue significativa (p = 0,397), y no se observó asimetría del gráfico en embudo, lo cual indica que no hay evidencia de sesgo de publicación (Figura 12).

**Tabla 23: Resultados del meta-análisis para mortalidad global según la estrategia de seguimiento en pacientes operados de CCR no metastásico. Riesgo relativo como medida de efecto.**

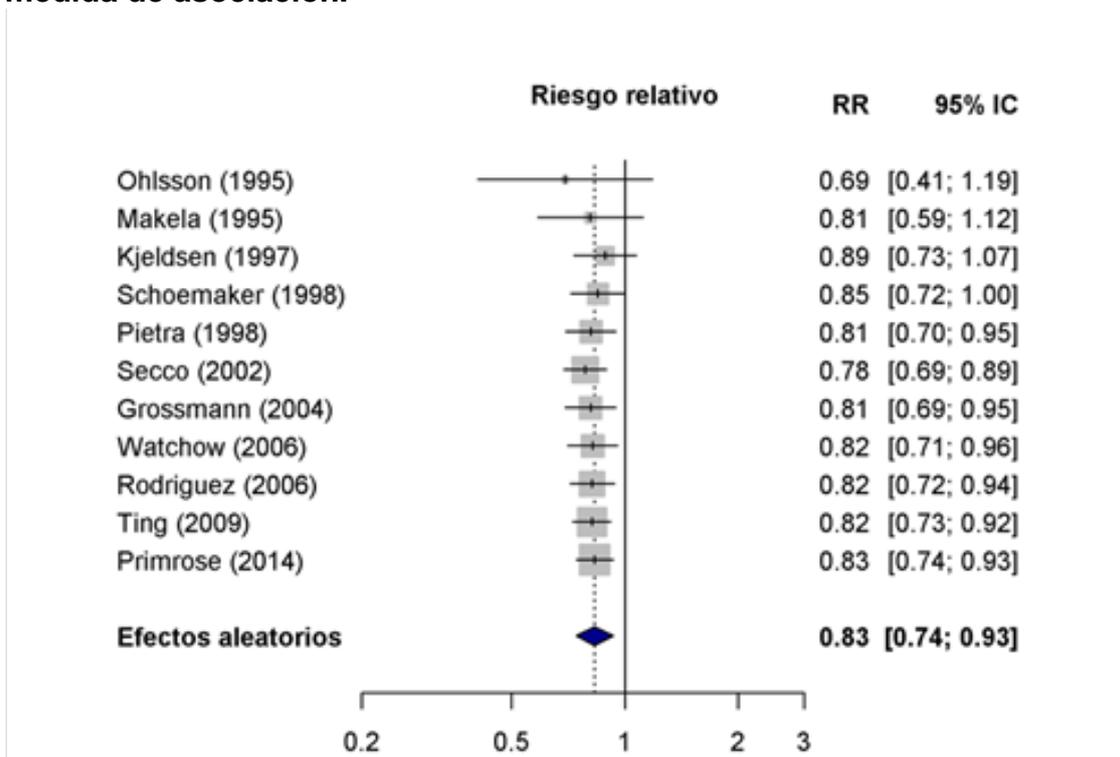
	Seguimiento intensivo	Seguimiento convencional	Peso	RR (95% IC)
	n/N	n/N		
Ohlsson (1995)	15/53	22/54	4,47	0,69 ( 0,41; 1,19)
Makela (1995)	23/52	27/54	5,43	0,88 (0,59; 1,33)
Kjeldsen (1997)	88/290	100/307	19,91	0,93 (0,73; 1,18)
Schoemaker (1998)	43/167	55/158	11,58	0,74 (0,53; 1,03)
Pietra (1998)	28/104	43/103	8,85	0,64 (0,44; 0,95)
Secco (2002)	71/192	75/145	17,51	0,71 (0,56; 0,91)
Grossmann (2004)			4,88	1,35 (0,81; 2,26)
Watchow (2006)	11/106	8/97	1,71	1,26 (0,53; 3,00)
Rodriguez (2006)	21/127	27/132	5,43	0,80 (0,48; 1,35)
Wang (2009)	42/165	50/161	10,37	0,82 (0,58; 1,16)
Primrose (2014)	48/302	48/301	9,85	0,99 (0,69; 1,44)
<b>TOTAL</b>				
Efectos fijos				0,85 (0,76; 0,95)
Efectos aleatorios				0,83 (0,74; 0,93)

*Test de heterogeneidad: Q= 10,37 (p= 0,4085)  
Efecto global: p<0,001*

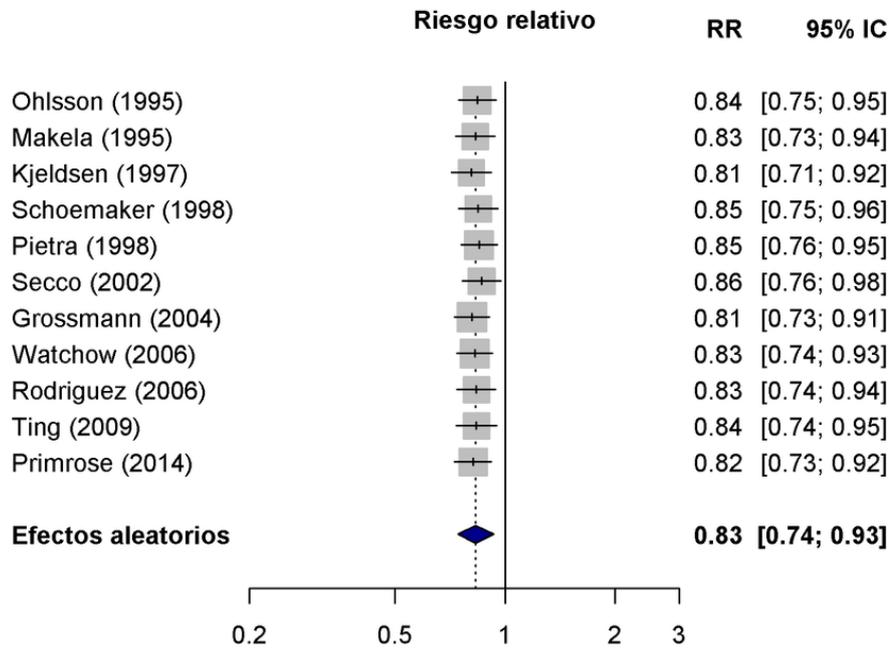
**Figura 9: Resultados del meta-análisis para mortalidad global según la estrategia de seguimiento en pacientes operados de CCR no metastásico. Riesgo relativo como medida de efecto.**



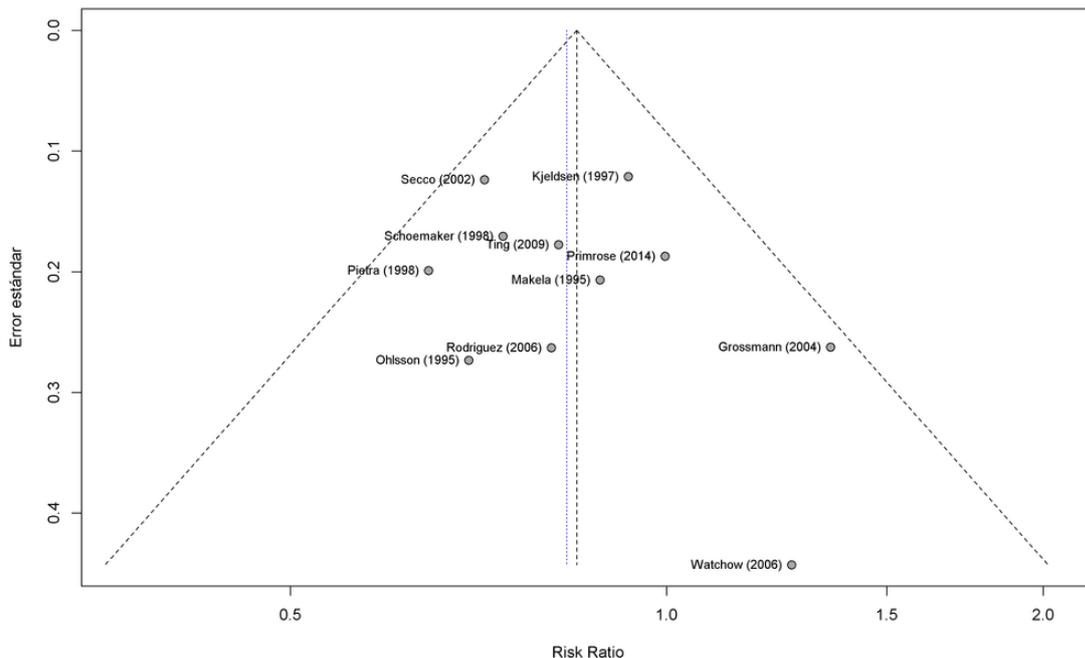
**Figura 10: Resultados del meta-análisis para mortalidad global según la estrategia de seguimiento en pacientes operados de CCR no metastásico. Resultados del meta-análisis acumulado tomando el riesgo relativo como medida de asociación.**



**Figura 11: Resultados del meta-análisis para mortalidad global según la estrategia de seguimiento en pacientes operados de CCR no metastásico. Análisis de sensibilidad del meta-análisis tomando el riesgo relativo como medida de asociación.**



**Figura 12: Resultados del meta-análisis para mortalidad global según la estrategia de seguimiento en pacientes operados de CCR no metastásico. Gráfico de embudo de los estudios incluidos en el meta-análisis, tomando el riesgo relativo como medida de asociación.**



Test de Egger:  $p = 0,397$   
 Test de Begg:  $p = 0,640$

## **6.2.2. META-ANÁLISIS SEGÚN LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS INCLUIDAS EN LA ESTRATEGIA DE SEGUIMIENTO INTENSIVO**

### **a) Determinaciones de CEA**

Con el objetivo de valorar el efecto sobre la mortalidad global del seguimiento con determinaciones periódicas de CEA en los pacientes operados de CCR no metastásico, se realizó un meta-análisis de los resultados de los 4 estudios que han incluido las determinaciones de CEA como parte de un seguimiento más intensivo de pacientes con CCR. En los 4 estudios una estrategia de seguimiento intensiva que incluía determinaciones de CEA se asoció a un mejor pronóstico, aunque dicho resultado solo alcanzó significación estadística en dos de ellos(58, 74).

Tras realizar el meta-análisis en el total de los 4 estudios se observa un significativo efecto protector (disminuyendo la mortalidad global) del seguimiento intensivo que incluye determinaciones de CEA frente al seguimiento no intensivo o el no seguimiento (HR=0,69; IC del 95%: 0,52; 0,93) (Figura 13, Tabla 24).

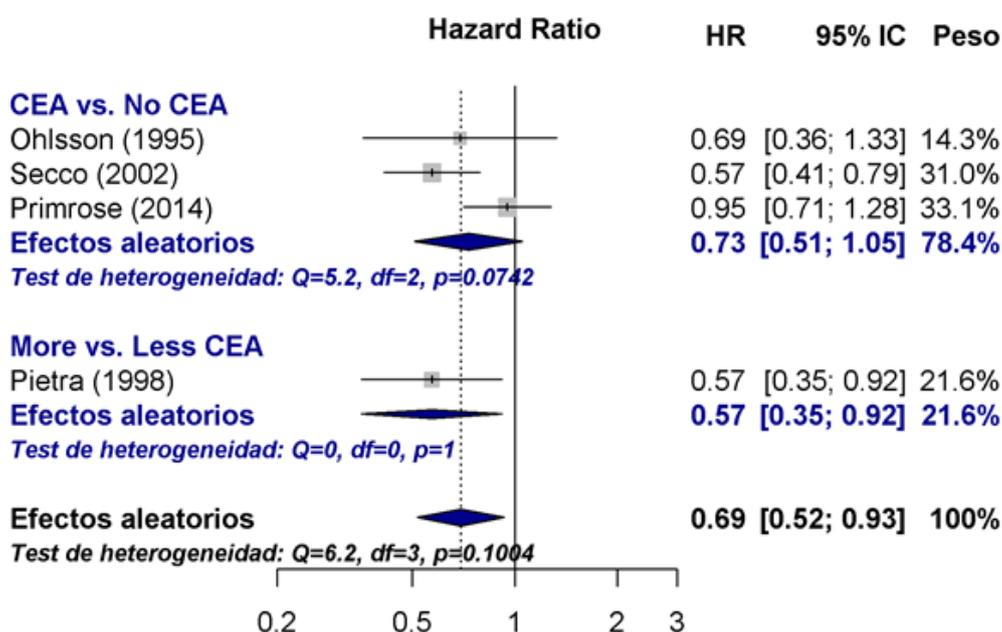
En los tres estudios que compararon un seguimiento intensivo que incluía determinaciones de CEA frente a no seguimiento se observa un efecto protector pero no significativo con un HR de 0,73 (IC del 95%: 0,51; 1,05). En el único estudio que comparó un seguimiento intensivo con más determinaciones de CEA frente a un seguimiento con menos determinaciones de CEA, se observa también un efecto protector significativo, con un HR de 0,57 (IC del 95%: 0,35; 0,92). (Figura 13).

**Tabla 24: Resultados del meta-análisis para mortalidad global comparando una estrategia de seguimiento intensivo que incluye determinaciones de CEA con una estrategia de seguimiento menos intensivo o sin seguimiento.**

	Seguimiento intensivo	Seguimiento convencional	Peso	HR (95% IC)
	n/N	n/N		
<b>Ohlsson (1995)</b>	15/53	22/54	14.30	0.69(0.36; 1.33)
<b>Pietra (1998)</b>	28/104	43/103	21.60	0.57 (0.35; 0.92)
<b>Secco (2002)</b>	71/192	75/145	31.02	0.57 (0.41; 0.79)
<b>Primrose (2014)</b>	48/302	48/301	33.08	0.95 (0.71; 1.27)
<b>TOTAL</b>				
<b>Efectos fijos</b>				0.71 (0.59; 0.86)
<b>Efectos aleatorios</b>				0.69 (0.52; 0.93)

Test de heterogeneidad:  $Q=6,24$  ( $p=0,1004$ )  
Efecto global:0,0149

**Figura 13: Resultados del meta-análisis para mortalidad global comparando una estrategia de seguimiento intensivo que incluye determinaciones de CEA con una estrategia de seguimiento menos intensivo o sin seguimiento.**



## **b) Colonoscopias**

Se valora el efecto sobre la mortalidad del seguimiento con colonoscopia en los pacientes con CCR. Para ello se incluyeron 8 estudios que han contemplado las colonoscopías como parte del seguimiento más intensivo en dichos pacientes. En todos estos estudios menos en uno (81) hubo una disminución de la mortalidad de los pacientes sometidos a un seguimiento más intensivo que incluye la realización de colonoscopias, sin embargo esta disminución solo fue significativa en uno de ellos (74).

Tras realizar el meta-análisis, en el total de los 8 estudios se observa un efecto protector significativo, disminuyendo la mortalidad global, del seguimiento intensivo que incluye colonoscopias programadas frente al seguimiento no intensivo o el no seguimiento, con un HR de 0,75 (IC del 95%: 0,64; 0,87) (Figura 14, Tabla 25).

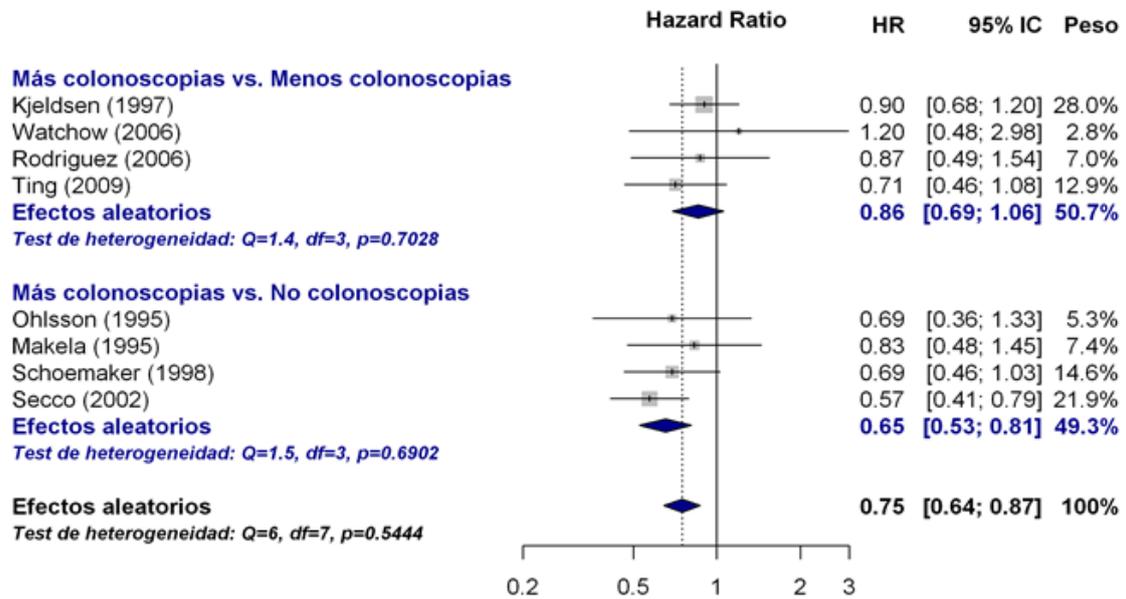
En los estudios que han hecho un seguimiento más intensivo que incluía la realización de colonoscopías con más frecuencia frente a la realización menos frecuente de colonoscopias (4 estudios de 8), se observa un efecto protector pero no significativo sobre la mortalidad global de los pacientes, con un HR de 0,86 (IC del 95%: 0,69; 1.06) (Figura 14). Comparando los estudios que hacían un seguimiento intensivo que incluía realizar más colonoscopias frente a un seguimiento que no incluía la realización de colonoscopias, el efecto global si es significativo, con un HR de 0,65 (IC del 95%: 0,53; 0,81) (Figura 14).

**Tabla 25: Resultados del meta-análisis para mortalidad global comparando una estrategia de seguimiento intensivo que incluye realización de colonoscopias con una estrategia de seguimiento menos intensivo o sin seguimiento.**

	Seguimiento intensivo n/N	Seguimiento convencional n/N	Peso	HR (95% IC)
<b>Ohlsson (1995)</b>	15/53	22/54	5.35	0.69 (0.36; 1.33)
<b>Makela (1995)</b>	23/52	27/54	7.45	0.83(0.47; 1.45)
<b>Kjeldsen (1997)</b>	88/290	100/307	28.01	0.90 (0.67; 1.20)
<b>Schoemaker (1998)</b>	43/167	55/158	14.59	0.69(0.46; 1.03)
<b>Secco (2002)</b>	71/192	75/145	21.88	0.57(0.41; 0.79)
<b>Watchow (2006)</b>	11/106	8/97	2.78	1.20 (0.48; 2.98)
<b>Rodriguez (2006)</b>	21/127	27/132	7.03	0.87(0.49; 1.54)
<b>Ting Wang (2009)</b>	42/165	50/161	12.92	0.71 (0.46; 1.08)
<b>TOTAL</b>				
Efectos fijos				0.75 (0.64; 0.87)
Efectos aleatorios				0.75 (0.64; 0.87)

*Test de heterogeneidad: Q=5,96 (p=0,5444)*  
*Efecto global: 0,0002*

**Figura 14: Resultados del meta-análisis para mortalidad global comparando una estrategia de seguimiento intensivo que incluye realización de colonoscopias con una estrategia de seguimiento menos intensivo o sin seguimiento.**



### **c) Radiografías de tórax:**

Se valora el efecto sobre la mortalidad global del seguimiento con Rx de tórax en pacientes operados de cáncer colorrectal. Para ello, y para obtener el HR como medida de asociación, se incluyeron los 6 estudios que han considerado la Rx como parte de un seguimiento más intensivo de pacientes con CCR. En todos estos estudios se observó una disminución de la mortalidad global en relación con el seguimiento más intensivo, pero esta disminución fue significativa en tan solo uno de estos estudios (74).

Tras realizar el meta-análisis, en el resultado total de los 6 estudios incluidos, se observa una disminución significativa de la mortalidad global asociada a un seguimiento intensivo que incluye la realización periódica de radiografías de tórax frente al seguimiento menos intensivo o el no seguimiento, con un HR de 0,73 (IC del 95%: 0,60; 0,89) (Figura 15, Tabla 26).

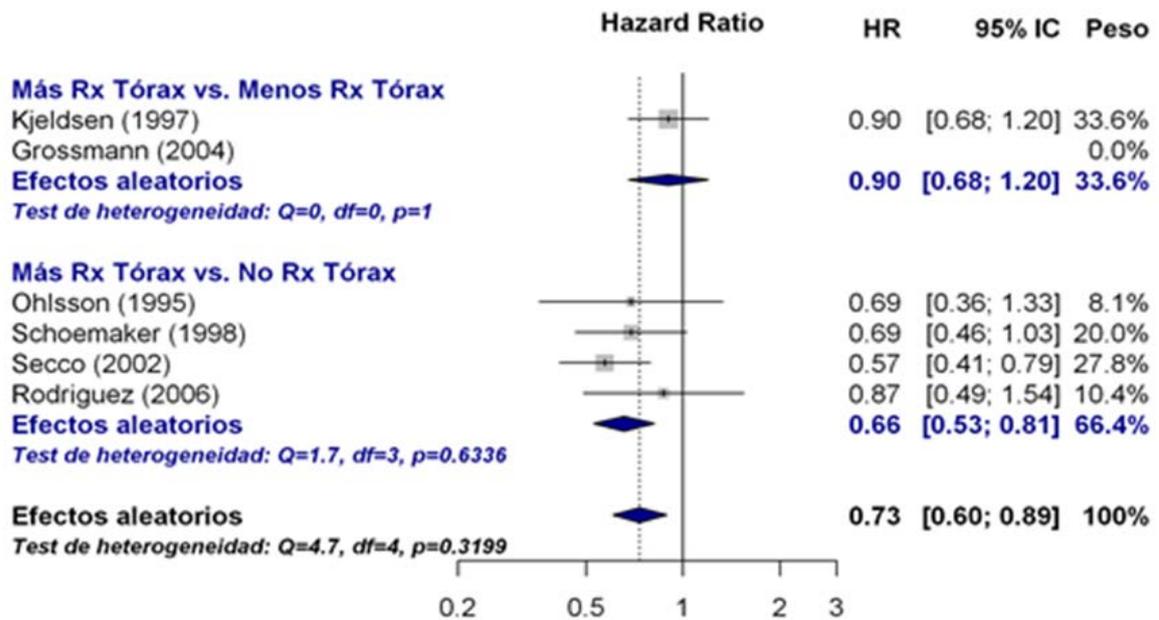
En los estudios que compararon un seguimiento intensivo que incluía realizaciones de Rx frente al no seguimiento, se observa un efecto protector significativo con un HR de 0,68 (IC del 95%: 0,53; 0,81) (Figura 15). En el único estudio que comparó un seguimiento intensivo con más realizaciones de Rx frente a un seguimiento con menos realizaciones de Rx, se observa también un efecto protector no significativo, con un HR de 0,9 (IC del 95%: 0,68; 1,20) (Figura 15).

**Tabla 26: Resultados del meta-análisis para mortalidad global comparando una estrategia de seguimiento intensivo que incluye realización de Rx de tórax con una estrategia de seguimiento menos intensivo o sin seguimiento.**

	Seguimiento intensivo	Seguimiento convencional	Peso	HR (95% IC)
	n/N	n/N		
<b>Ohlsson (1995)</b>	15/53	22/54	8,10	0,69(0,36; 1,33)
<b>Kjeldsen (1997)</b>	88/290	100/307	33,64	0,90(0,67; 1,20)
<b>Schoemaker (1998)</b>	43/167	55/158	19,97	0,69(0,46; 1,03)
<b>Secco (2002)</b>	71/192	75/145	27,84	0,57(0,41; 0,79)
<b>Grossmann (2004)</b>			0,00	
<b>Rodriguez (2006)</b>	21/127	27/132	10,44	0,87(0,49; 1,54)
<b>TOTAL</b>				
Efectos fijos				0,73 (0,62; 0,87)
Efectos aleatorios				0,73 (0,60; 0,88)

*Test de heterogeneidad: Q= 4,7 (p=0,3199)  
Efecto global: p=0,0016*

Figura 15: Resultados del meta-análisis para mortalidad global comparando una estrategia de seguimiento intensivo que incluye realización de Rx de tórax con una estrategia de seguimiento menos intensivo o sin seguimiento.



#### **d) Ecografías:**

Se valora el efecto sobre la mortalidad global de un seguimiento intensivo que incluya la realización periódica de ecografías hepáticas y/o abdominales. Para ello, se incluyen los 4 estudios que han considerado la realización de ecografías como parte de un seguimiento más intensivo de pacientes con CCR. En todos ellos se observó una disminución significativa de la mortalidad global de los pacientes asignados al grupo de seguimiento intensivo, pero solo en dos (58, 74) esta diferencia en mortalidad fue significativa. En este caso, no se incluye el estudio de Grossmann(79), por no poder obtenerse una estimación del HR a partir de los datos que proporcionan los autores

Tras la realización del meta-análisis, se objetiva un efecto global con un HR de 0,65 (IC del 95%: 0,52; 0,81), asociado a una estrategia de seguimiento intensivo que incluye la realización de ecografías periódicas, en comparación con una estrategia de seguimiento no intensivo o el no seguimiento (Figura 16, Tabla 27).

En el único estudio que ha hecho un seguimiento que incluía la realización de ecografías con más frecuencia frente a un seguimiento que incluía realizaciones de ecografías con menos frecuencia se observa asimismo un efecto protector y significativo, con un HR de 0,57 (IC del 95%: 0,35; 0,92)(Figura 16).

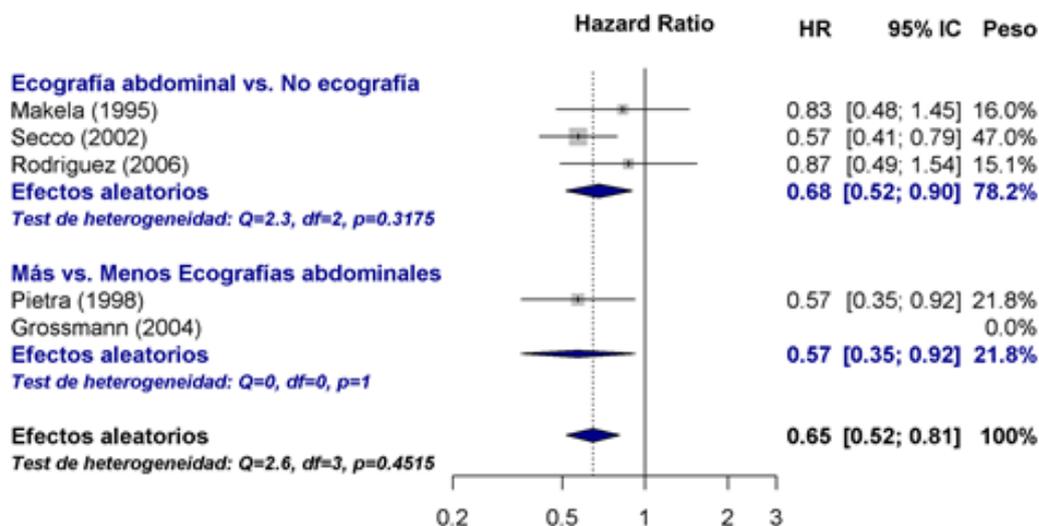
En los estudios con seguimientos que incluían la realización de ecografías frente a un seguimiento que no incluía la realización de ecografías, el efecto también fue protector y significativo, encontrando un HR de 0,68(IC del 95%: 0,52; 0,90) (Figura 16).

**Tabla 27: Resultados del meta-análisis para mortalidad global comparando una estrategia de seguimiento intensivo que incluye realización de ecografías con una estrategia de seguimiento menos intensivo o sin seguimiento.**

	Seguimiento intensivo	Seguimiento convencional	Peso	HR (95% IC)
	n/N	n/N		
<b>Makela (1995)</b>	23/52	27/54	16,01	0,83 (0,47; 1,45)
<b>Pietra (1998)</b>	28/104	43/103	21,84	0,57(0,35; 0,92)
<b>Secco (2002)</b>	71/192	75/145	47,04	0,57 (0,41; 0,79)
<b>Rodriguez (2006)</b>	21/127	27/132	15,11	0,87 (0,49; 1,54)
<b>TOTAL</b>				
Efectos fijos				0,75 (0,64; 0,87)
Efectos aleatorios				0,75 (0,64; 0,87)

Test de heterogeneidad:  $Q=2,63$  ( $p=0,4515$ )  
 Efecto global:  $p=0,0001$

**Figura 16: Resultados del meta-análisis para mortalidad global comparando una estrategia de seguimiento intensivo que incluye realización de ecografías con una estrategia de seguimiento menos intensivo o sin seguimiento.**



### **e) Visitas y exámenes clínicos:**

Se valora el efecto en la mortalidad global del seguimiento intensivo que incluye visitas y exámenes médicos periódicos, en los pacientes con CCR. Para ello se incluyeron 3 estudios que han considerado las visitas y exámenes clínicos como parte del seguimiento más intensivo en dichos pacientes.

Tras realizar el meta-análisis, en el total de los 3 estudios encontramos un efecto protector significativo con un HR de 0,59 (IC del 95%: 0,46; 0,75), asociándose una estrategia de seguimiento intensivo que incluye visitas y exámenes periódicos a una menor mortalidad (Figura 17, Tabla 28).

En los estudios que han hecho seguimiento intensivo con más visitas frente a los que tenían un seguimiento que incluía menos visitas, encontramos asimismo un efecto protector, con un HR de 0,59(IC del 95%: 0,44; 0,79).(Figura 17).

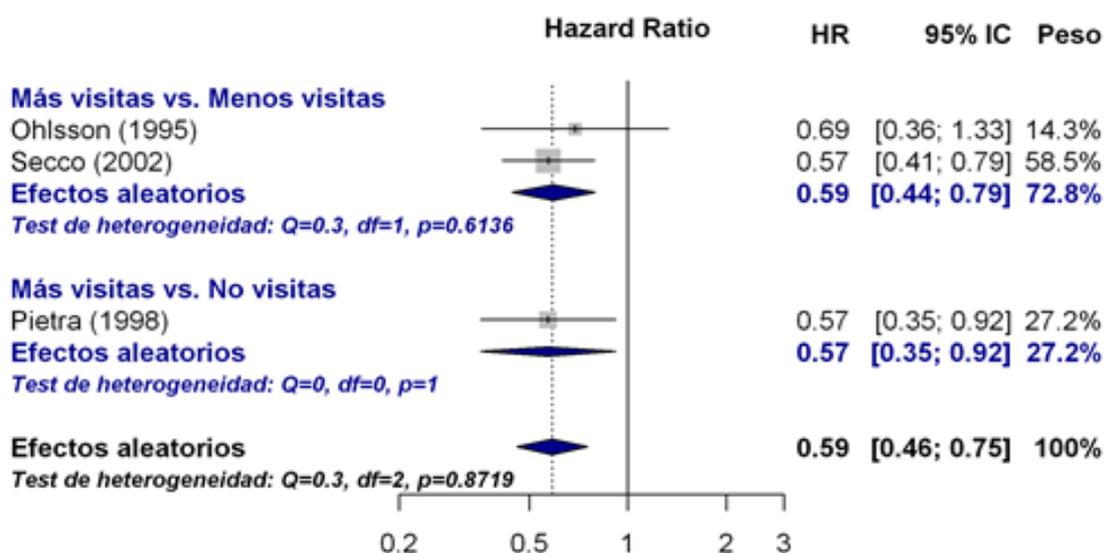
En el único estudio que ha hecho el seguimiento que incluías más visitas y exámenes clínicos versus un seguimiento que no incluía ni visitas ni exámenes clínicos, se observa también un efecto protector, con un HR de 0,57(IC del 95%: 0,35; 0,92). (Figura 17).

**Tabla 28: Resultados del meta-análisis para mortalidad global comparando una estrategia de seguimiento intensivo que incluye visitas y exámenes médicos con una estrategia de seguimiento menos intensivo o sin seguimiento.**

	Seguimiento intensivo	Seguimiento convencional	Peso	HR (95% IC)
	n/N	n/N		
<b>Ohlsson (1995)</b>	15/53	22/54	14,30	0,69(0,36; 1,33)
<b>Pietra (1998)</b>	28/104	43/103	27,18	0,57(0,35; 0,92)
<b>Secco (2002)</b>	71/192	75/145	58,52	0,57 (0,41; 0,79)
<b>TOTAL</b>				
Efectos fijos				0,58 (0,46; 0,75)
Efectos aleatorios				0,58 (0,46; 0,75)

Test de heterogeneidad:  $Q=0,27$  ( $p=0,8719$ )  
 Efecto global:  $p=<0,0001$

**Figura 17: Resultados del meta-análisis para mortalidad global comparando una estrategia de seguimiento intensivo que incluye visitas y exámenes médicos con una estrategia de seguimiento menos intensivo o sin seguimiento.**



#### **f) Tomografía computarizada:**

Se valoró el efecto en la mortalidad global de un seguimiento intensivo que incluye la realización periódica de TC en pacientes operados de cáncer colorrectal no metastásico. Se incluyeron 6 estudios que realizaban seguimiento que incluía realizaciones de TC con más frecuencia frente a un seguimiento que no incluía el TC.

En todos los estudios incluidos se detectó una tendencia a disminuir la mortalidad global en relación con el seguimiento intensivo, sin embargo dicha disminución fue significativa en solo uno de estos estudios(58)

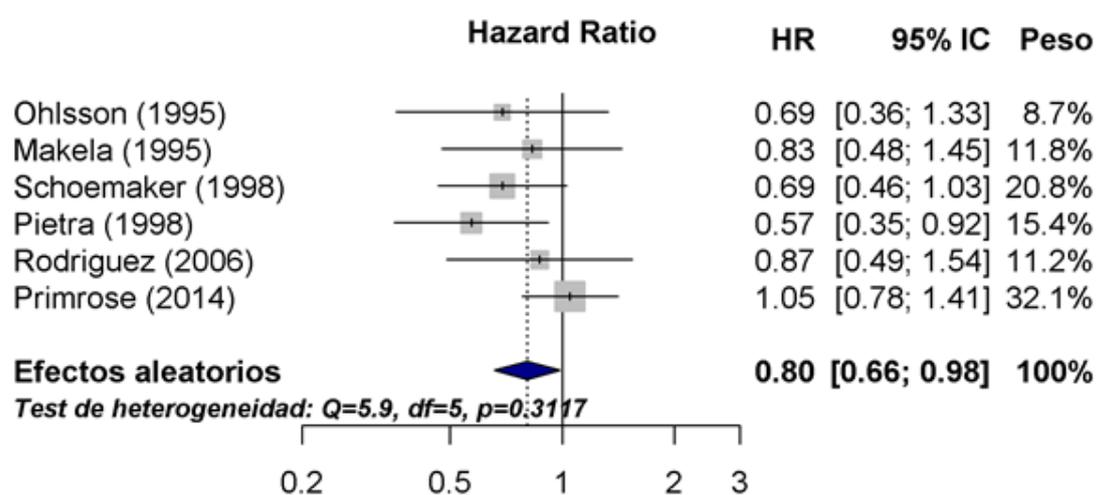
Tras realizar el meta-análisis, en el resultado total de los seis estudios se observa una disminución significativa de la mortalidad global, con un HR de 0,80 (IC del 95%: 0,66; 0,98), asociada a un seguimiento intensivo que incluye la realización periódica de TC (Figura 18, Tabla 29).

**Tabla 29: Resultados del meta-análisis para mortalidad global comparando una estrategia de seguimiento intensivo que incluye realización de TC con una estrategia de seguimiento menos intensivo o sin seguimiento.**

	Seguimiento intensivo	Seguimiento convencional	Peso	HR (95% IC)
	n/N	n/N		
Ohlsson (1995)	15/53	22/54	8,73	0,69 (0,36; 1,33)
Makela (1995)	23/52	27/54	11,76	0,83(0,47; 1,45)
Schoemaker (1998)	43/167	55/158	20,77	0,69(0,46; 1,02)
Pietra (1998)	28/104	43/103	15,41	0,57(0,35; 0,92)
Rodriguez (2006)	21/127	27/132	11,17	0,87(0,49; 1,54)
Primrose (2014)	48/302	48/301	32,15	1,05(0,78; 1,41)
<b>TOTAL</b>				
Efectos fijos				
Efectos aleatorios	0,80(0,66;0,98)			

Test de heterogeneidad:  $Q= 5,94$  ( $p=0,3117$ )  
 Efecto global:  $p=0,035$

**Figura 18: Resultados del meta-análisis para mortalidad global comparando una estrategia de seguimiento intensivo que incluye realización de TC con una estrategia de seguimiento menos intensivo o sin seguimiento.**



### **6.2.3 Resumen de los resultados:**

Resumiendo los resultados del meta-análisis para valorar el impacto de una estrategia de seguimiento intensivo en la mortalidad global, se detectó que el seguimiento intensivo se asoció con una mejora significativa de la mortalidad global en los pacientes operados de cáncer colorrectal no metastásico y declarados libres de enfermedad. En cuanto a las pruebas diagnósticas, se observa que la inclusión del CEA, colonoscopia, radiografía de tórax, ecografía abdominal y hepática, TC, y las visitas médicas y exámenes médicos se asociaron con mejora de la mortalidad global de dichos pacientes (Tabla 30).

**Tabla 30: Resultados del meta-análisis para mortalidad global según la estrategia de seguimiento, en función de las diferentes pruebas diagnósticas incluidas en el seguimiento de los pacientes operados de CCR**

<b>MORTALIDAD GLOBAL</b>	<b>n (estudios)</b>	<b>HR</b>	<b>IC</b>
<b>Según estrategias de seguimiento</b>			
Total de estudios	9	0,76	(0,63;0,93)
Seguimiento intensivo vs menos intensivo	7	0,78	(0,66;0,92)
Seguimiento intensivo vs no seguimiento	2	0,59	(0,44;0,79)
<b>Según prueba diagnóstica</b>			
<b>Colonoscopia</b>			
Total de estudios	8	0,75	(0,64; 0,87)
Seguimiento intensivo vs menos intensivo	4	0,86	(0,69; 1,06)
Seguimiento intensivo vs no seguimiento	4	0,65	(0,53; 0,81)
<b>CEA</b>			
Total de estudios	4	0,69	(0,52; 0,93)
Seguimiento intensivo vs menos intensivo	1	0,57	(0,35; 0,92)
Seguimiento intensivo vs no seguimiento	3	0,73	(0,51; 1,05)
<b>Radiografía de Tórax</b>			
Total de estudios	6	0,73	(0,60; 0,89)
Seguimiento intensivo vs menos intensivo	2	0,90	(0,68; 1,20)
Seguimiento intensivo vs no seguimiento	4	0,66	(0,53; 0,81)
<b>ECOshépáticas y/o abdominales</b>			
Total de estudios	4	0,65	(0,52; 0,81)
Seguimiento intensivo vs menos intensivo	1	0,57	(0,35; 0,92)
Seguimiento intensivo vs no seguimiento	3	0,68	(0,52; 0,90)
<b>TC</b>			
Total de estudios	6	0,80	(0,62; 0,98)
Seguimiento intensivo vs menos intensivo	0	0	-
Seguimiento intensivo vs no seguimiento	6	0,80	(0,62; 0,98)
<b>Exámenes clínicos y visitas</b>			
Total de estudios	3	0,59	(0,46; 0,75)
Seguimiento intensivo vs menos intensivo	2	0,59	(0,44; 0,79)
Seguimiento intensivo vs no seguimiento	1	0,57	(0,35; 0,92)

IC: Intervalo de confianza; HR: Hazard ratio

\* En el estudio de Primose, los pacientes se han clasificado en: 1) Grupo intervención: sumando los pacientes seguidos con CEA solo y los seguidos con CEA + CT (n= 602), 2) Grupo control: sumando los pacientes seguidos con CT solo y los que tuvieron un seguimiento mínimo (n=600)

\*\* En el estudio de Primose, los pacientes se han clasificado en: 1) Grupo intervención: sumando los pacientes seguidos con CT solo y los seguidos con CEA + CT (n= 601), 2) Grupo control: sumando los pacientes seguidos con CEA solo y los que tuvieron seguimiento mínimo (n=601).

### 6.3. MORTALIDAD ESPECÍFICA:

Sólo cinco ensayos clínicos aleatorizados (n = 2618 pacientes) proporcionaron datos sobre la mortalidad específica del CCR. No se encontraron diferencias significativas en ninguno de estos estudios en la mortalidad relacionada con el cáncer según la estrategia de seguimiento. Excepto el estudio de Grossmann(79), los cuatro ensayos restantes encontraron un menor riesgo de muerte en el grupo de seguimiento intensivo, aunque este riesgo no fue estadísticamente significativo (Tabla 31). Del mismo modo, los resultados del meta-análisis no detectaron un efecto significativo del seguimiento intensivo sobre la mortalidad relacionada con el cáncer (RR = 0,91; IC del 95%: 0,74; 1,10). (Figura 19, Tabla 31). Tampoco se observa un efecto protector significativo al realizar el análisis por subgrupos al comparar el seguimiento intensivo versus seguimiento menos intensivo (RR = 0,95; IC del 95%: 0,77; 1,16) ni al comparar el seguimiento intensivo versus el no seguimiento (RR = 0,64; IC del 95%: 0,35; 1,15). (Figura 19).

Se objetivó una baja heterogeneidad clínica y estadística entre los diferentes estudios analizados ( $I^2=0\%$ ; IC del 95%: 0%; 73%) ( $Q=3,08$ ;  $p=0,544$ ). A pesar de haberse observado poca heterogeneidad entre los estudios, se realizó un análisis de sensibilidad y meta-análisis acumulado sin variación en el resultado agrupado después de excluir o añadir cada uno de los ensayos analizados (Figura 20 y 21). Por otra parte, el resultado de la prueba de Egger para valorar la existencia de sesgo de publicación no fue significativa ( $p = 0,736$ ), y no se observó asimetría del gráfico en embudo, lo cual indica que no hay evidencia de sesgo de publicación (Figura 22).

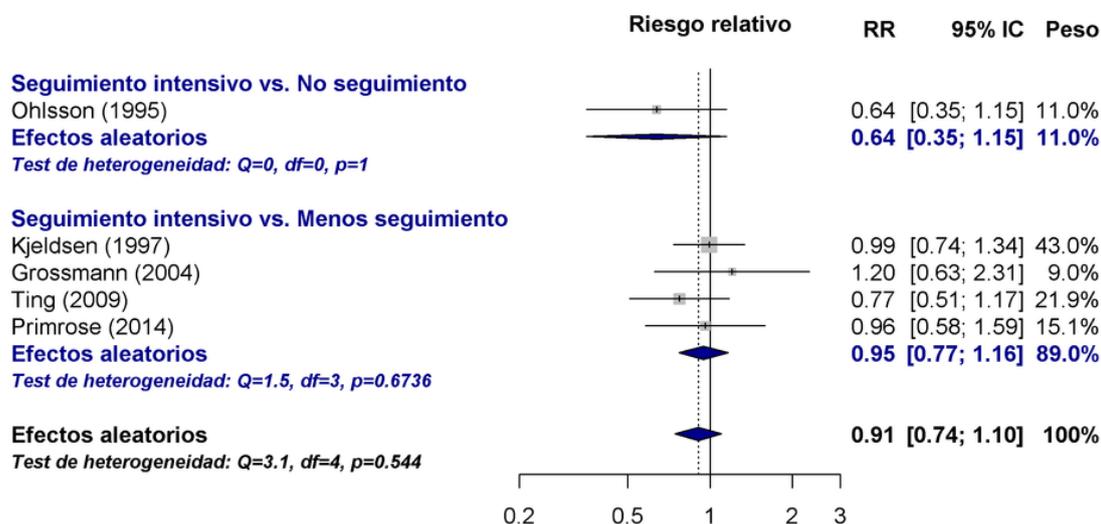
**Tabla 31: Resultados del meta-análisis para mortalidad específica según la estrategia de seguimiento en pacientes operados de CCR no metastásico.**

	Seguimiento intensivo	Seguimiento convencional	Peso	RR (95% IC)
	n/N	n/N		
<b>Ohlsson (1995)</b>	12/53	17/54	11,02	0,64 (0,35; 1,15)
<b>Kjeldsen (1997)</b>	61/290	65/307	9,00	0,99 (0,74; 1,34)
<b>Grossmann (2004)</b>	19/489	16/496	42,96	0,96 (0,58; 1,59)
<b>Wang (2009)</b>	30/165	36/161	15,13	0,77 (0,51; 1,17)
<b>Primrose (2014)</b>	27/302	28/301	21,88	1,20 (0,63; 2,31)
<b>TOTAL</b>				
Efectos fijos				0,90(0,74;1,10)
Efectos aleatorios				0,92 (0,75; 1,11)

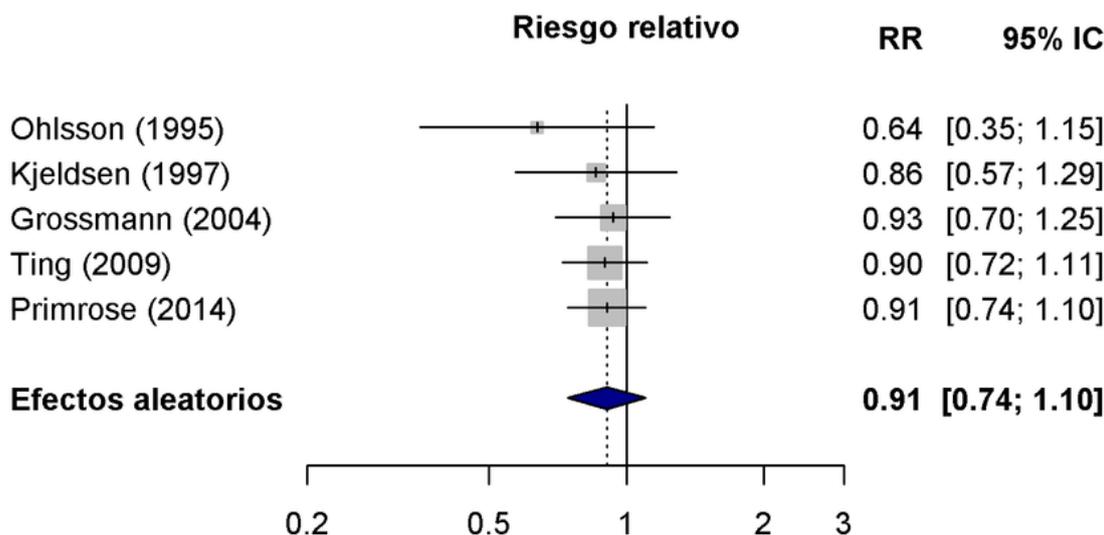
*Test de heterogeneidad: Q= 3,08 (p=0,544)*

*Efecto global: p=0,3209*

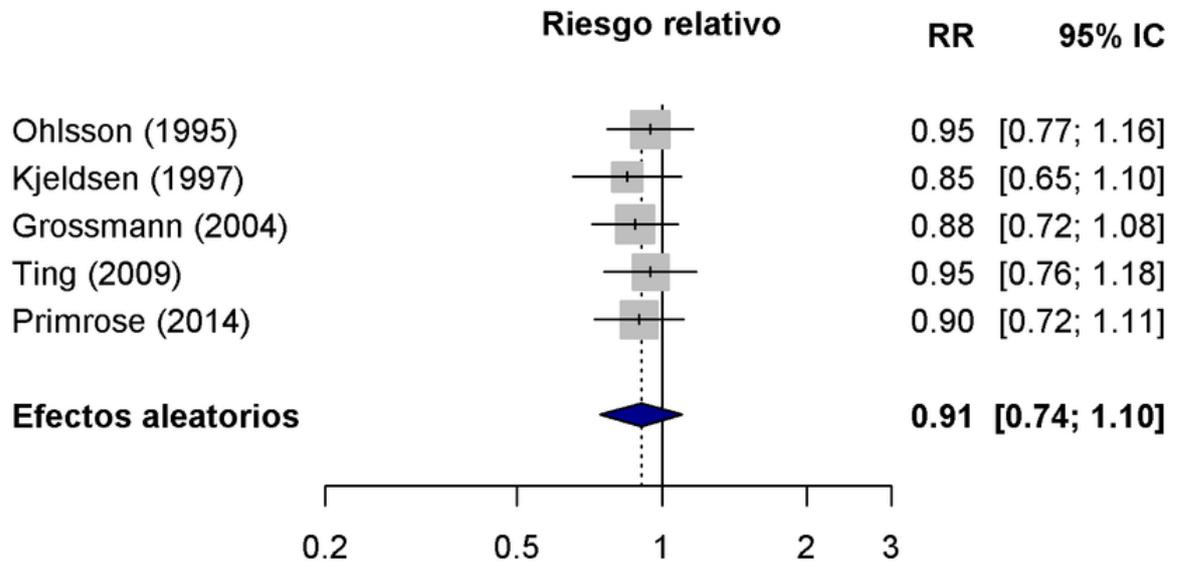
**Figura 19: Resultados del meta-análisis para mortalidad específica según la estrategia de seguimiento en pacientes operados de CCR no metastásico.**



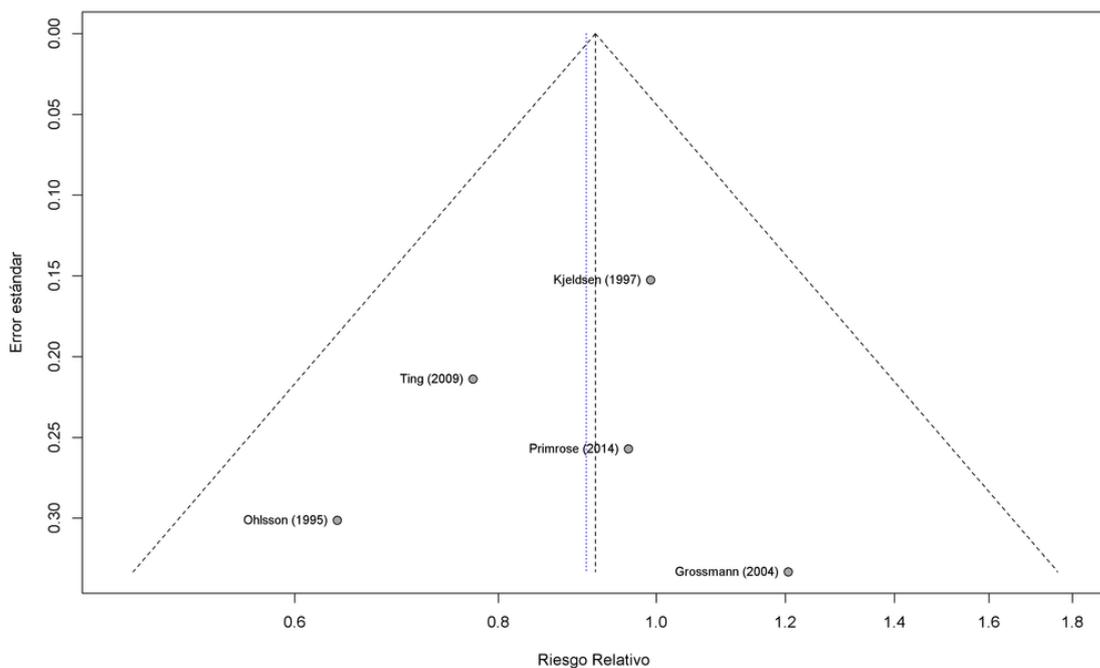
**Figura 20: Resultados del meta-análisis para mortalidad específica según la estrategia de seguimiento en pacientes operados de CCR no metastásico. Meta-análisis acumulado.**



**Figura 21: Resultados del meta-análisis para mortalidad específica según la estrategia de seguimiento en pacientes operados de CCR no metastásico. Análisis de sensibilidad.**



**Figura 22: Resultados del meta-análisis para mortalidad específica según la estrategia de seguimiento en pacientes operados de CCR no metastásico. Gráfico de embudo de los estudios incluidos en el meta-análisis.**



Test de Egger:  $p = 0,736$

Test de Begg:  $p = 1$

#### 6.4. RECURRENCIAS:

Diez de los once estudios incluidos proporcionaron datos sobre la tasa de detección de recurrencias. Ninguno de estos estudios encontró un efecto significativo del seguimiento intensivo sobre la detección de recurrencias totales (Tabla 21).

El RR combinado de detección de recurrencia asociada a un seguimiento intensivo fue de 0,98 (IC del 95%: 0,88; 1,08), lo que indica que la tasa de recurrencias totales no está relacionada de una manera significativa con el tipo de seguimiento de los pacientes.(Figura 23, Tabla 32). Los mismos resultados se observaron en el análisis por subgrupos, tanto al comparar el seguimiento intensivo con el no seguimiento (RR = 0,92; IC del 95%: 0,77; 1,11) o con un seguimiento menos intensivo (RR = 1,00; IC del 95%: 0,89; 1,13)(Figura 23).

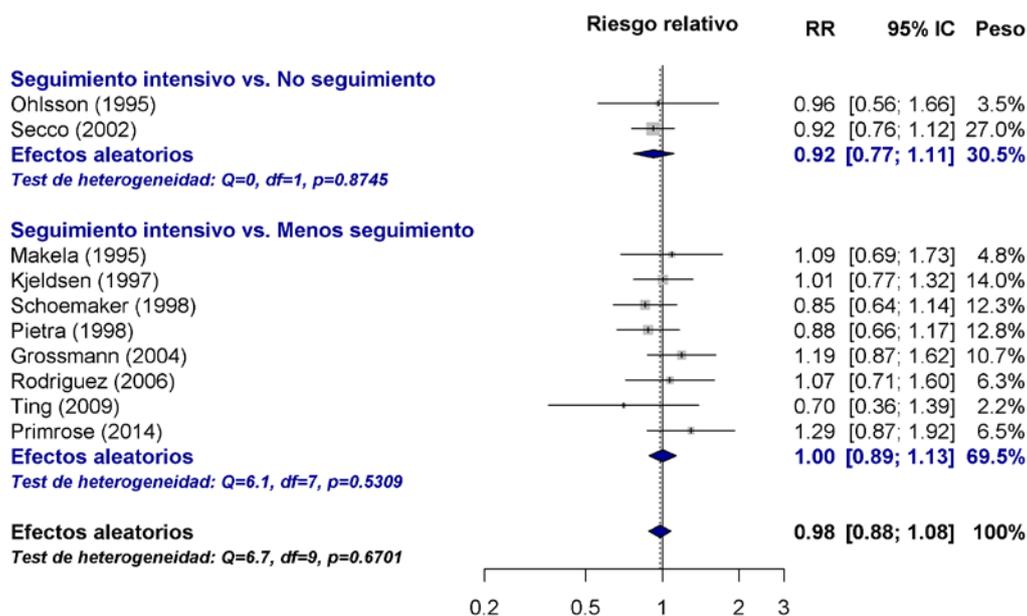
Se objetivó una baja heterogeneidad clínica y estadística entre los diferentes estudios analizados ( $I^2=0\%$ ; IC del 95%: 0%;49,3%) ( $Q= 6,68$ ;  $p=0,6701$ ). A pesar de haberse observado poca heterogeneidad entre los estudios, se realizó un análisis de sensibilidad y meta-análisis acumulado sin variación en el resultado agrupado después de excluir o añadir cada uno de los ensayos analizados (Figura 24 y 25). Por otra parte, el resultado de la prueba de Egger para valorar la existencia de sesgo de publicación no fue significativa ( $p = 0,608$ ), y no se observó asimetría del gráfico en embudo, lo cual indica que no hay evidencia de sesgo de publicación (Figura 26).

**Tabla 32: Resultados del meta-análisis para recurrencias totales según la estrategia de seguimiento en pacientes operados de CCR no metastásico.**

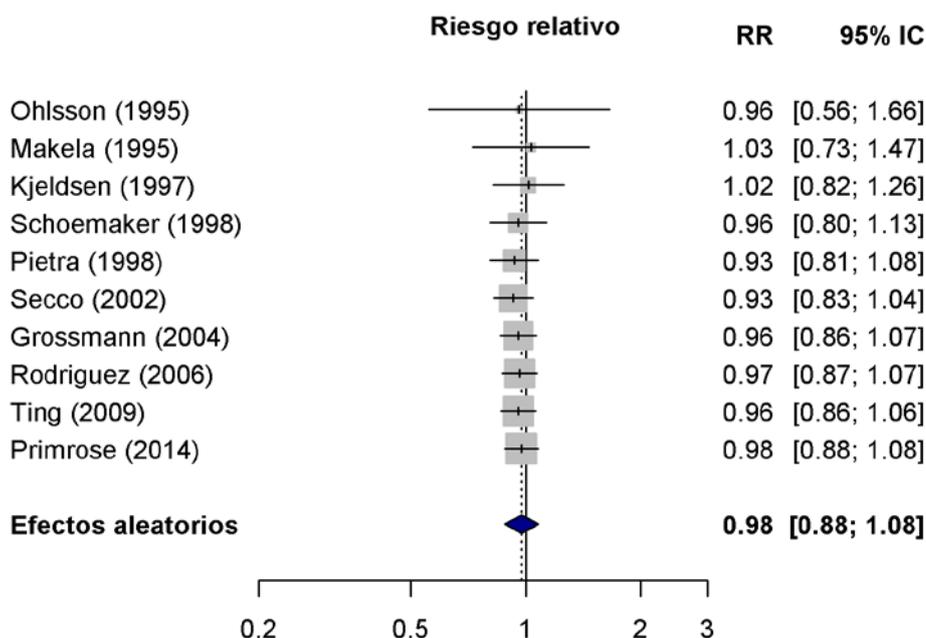
	Seguimiento intensivo	Seguimiento convencional	Peso	RR (95% IC)
	n/N	n/N		
<b>Ohlsson (1995)</b>	17/53	18/54	3,46	0,96(0,56;1,66)
<b>Makela (1995)</b>	22/52	21/54	4,81	1,08(0,68; 1,72)
<b>Kjeldsen (1997)</b>	76/290	180/307	14,04	1,00(0,76; 1,32)
<b>Schoemaker (1998)</b>	56/167	62/158	12,28	0,85(0,64; 1,14)
<b>Pietra (1998)</b>	47/104	53/103	12,78	0,87(0,66; 1,16)
<b>Secco (2002)</b>	101/192	83/145	27,03	0,92(0,75; 1,12)
<b>Grossmann (2004)</b>	75/489	64/496	10,69	1,18(0,87; 1,62)
<b>Rodriguez (2006)</b>	35/127	34/132	6,26	1,06(0,71; 1,60)
<b>Ting Wang (2009)</b>	13/165	18/161	2,21	1,29(0,86; 1,92)
<b>Primrose (2014)</b>	48/302	37/301	6,45	0,70(0,35; 1,39)
<b>TOTAL</b>				
Efectos fijos				0,75 (0,66; 0,86)
Efectos aleatorios				0,75 (0,66; 0,86)

*Test de heterogeneidad: Q= 6,68 (p=0,6701)*  
*Efecto global: p<0,001*

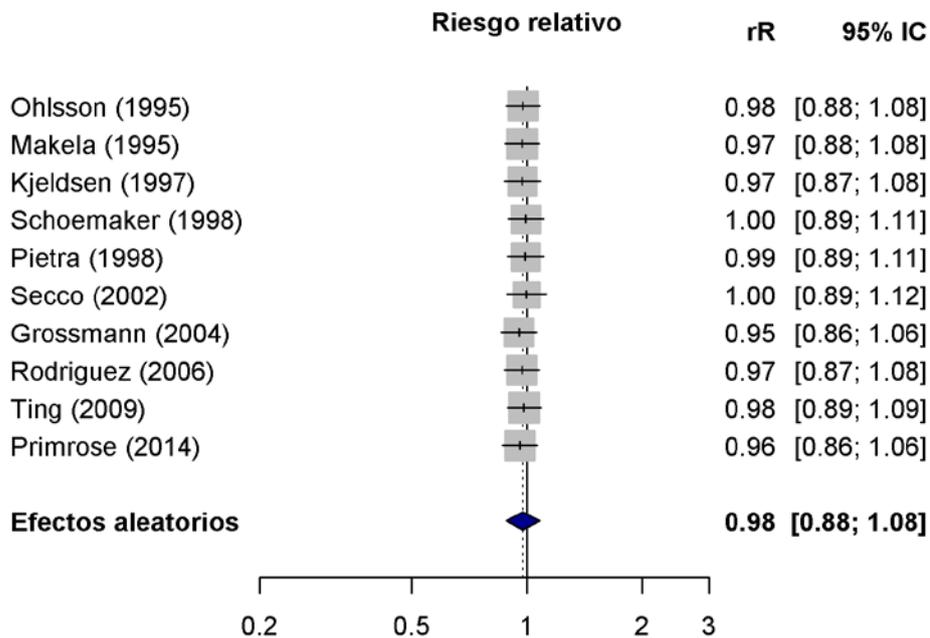
**Figura 23: Resultados del meta-análisis para recurrencias totales según la estrategia de seguimiento en pacientes operados de CCR no metastásico.**



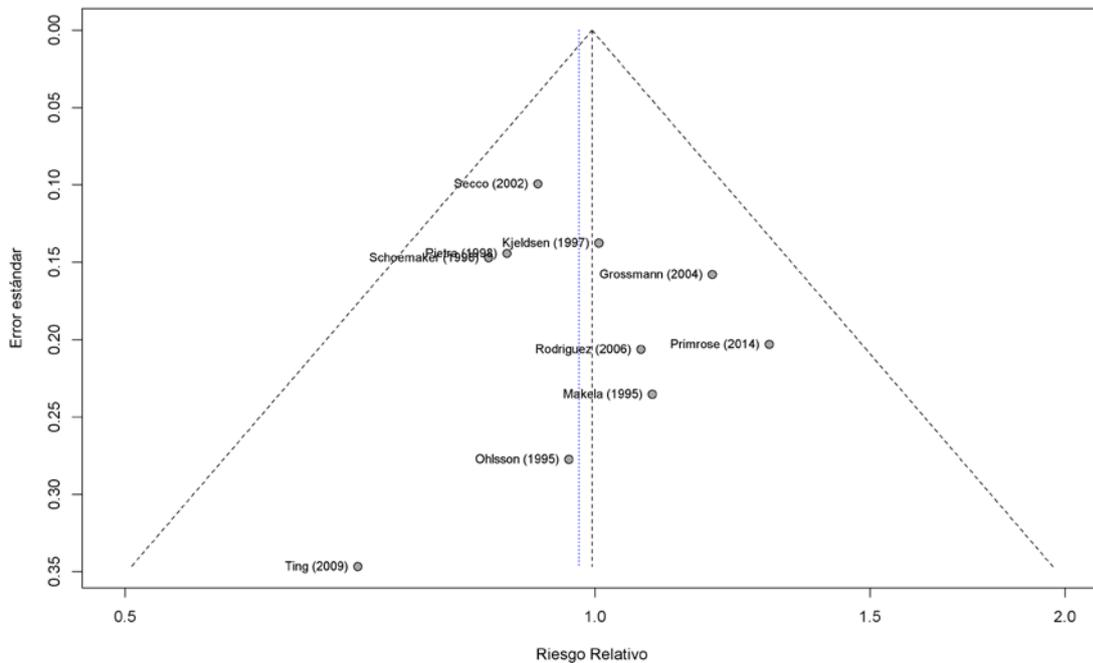
**Figura 24: Resultados del meta-análisis para recurrencias totales según la estrategia de seguimiento en pacientes operados de CCR no metastásico. Meta-análisis acumulado.**



**Figura 25: Resultados del meta-análisis para recurrencias totales según la estrategia de seguimiento en pacientes operados de CCR no metastásico. Análisis de sensibilidad.**



**Figura 26: Resultados del meta-análisis para recurrencias totales según la estrategia de seguimiento en pacientes operados de CCR no metastásico. Gráfico de embudo de los estudios incluidos en el meta-análisis.**



Test de Egger:  $p = 0,608$

Test de Begg:  $p = 0,999$

## 6.5. RECURRENCIAS ASINTOMÁTICAS:

Siete estudios aportaron datos sobre la incidencia de recurrencias asintomáticas en los pacientes. Todos estos estudios encontraron un aumento de probabilidad de detección de recurrencias asintomáticas con la realización de un seguimiento intensivo frente a un seguimiento menos intensivo o la ausencia de un seguimiento programado, y en 4 de estos estudios esta asociación ha sido significativa (Figura 27, Tabla 33).

Tras la realización del meta-análisis, en el análisis global de los 7 estudios se observó una tasa de detección de recurrencias asintomáticas en los pacientes que han sido sometidos a un seguimiento más intensivo (RR = 2,59; IC del 95%: 1,66; 4,06) (Figura 27). Los mismos resultados se observaron en el análisis por subgrupos, tanto al comparar el seguimiento intensivo con el no seguimiento (RR = 2,51; IC del 95%: 1,66; 3,79) o con un seguimiento menos intensivo (RR = 2,79; IC del 95%: 1,35; 5,75) (Figura 27).

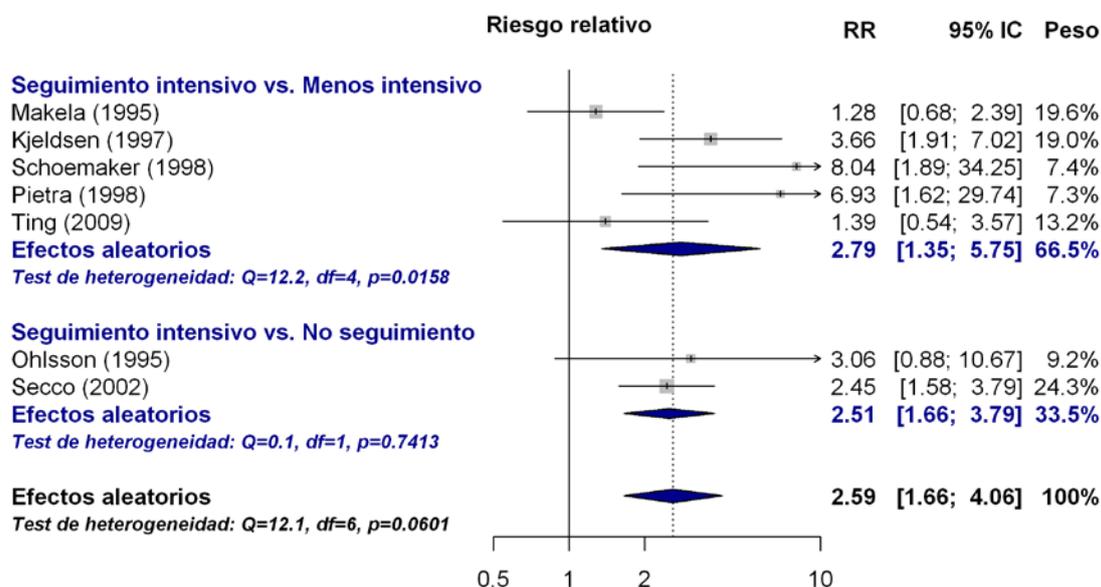
Se objetivó una baja heterogeneidad clínica y estadística entre los diferentes estudios analizados ( $I^2=50,4\%$  IC del 95%: 0%; 79%) (Q=12,09; p=0,060). A pesar de haberse observado poca heterogeneidad entre los estudios, se realizó un análisis de sensibilidad y meta-análisis acumulado sin variación en el resultado agrupado después de excluir o añadir cada uno de los ensayos analizados (Figura 28 y 29). Por otra parte, el resultado de la prueba de Egger para valorar la existencia de sesgo de publicación no fue significativa ( $p = 0,736$ ), y no se observó asimetría del gráfico en embudo, lo cual indica que no hay evidencia de sesgo de publicación (Figura 30).

**Tabla 33: Resultados del meta-análisis para recurrencias asintomáticas según la estrategia de seguimiento en pacientes operados de CCR no metastásico.**

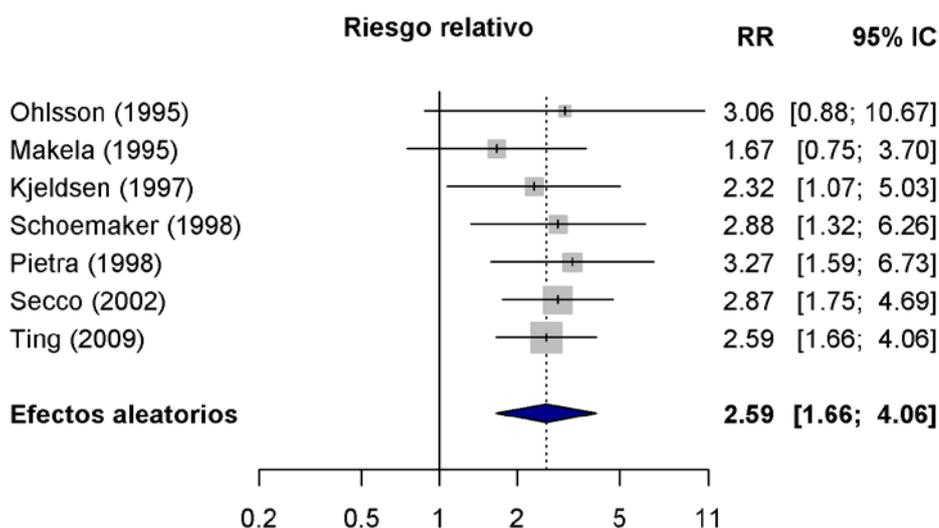
	Seguimiento intensivo	Seguimiento convencional	Peso	RR (95% IC)
	n/N	n/N		
<b>Ohlsson (1995)</b>	9/53	3/54	9,15	3,06(0,87;10,67)
<b>Makela (1995)</b>	16/52	13/54	19,63	1,27(0,68;2,38)
<b>Kjeldsen (1997)</b>	38/290	11/307	19,00	3,66(1,91;7,02)
<b>Schoemaker (1998)</b>	17/167	2/158	7,36	8,04(1,88;34,25)
<b>Pietra (1998)</b>	14/104	2/103	7,30	6,93(1,61;29,74)
<b>Secco (2002)</b>	68/192	21/145	24,33	2,44(1,57;3,79)
<b>Ting Wang (2009)</b>	10/165	7/161	13,23	1,39(0,54;3,57)
<b>TOTAL</b>				
Efectos fijos				2,65(2,01;3,49)
Efectos aleatorios				2,59(1,65;4,06)

*Test de heterogeneidad: Q=12,09(p=0,0601)  
Efecto global: p<0,001*

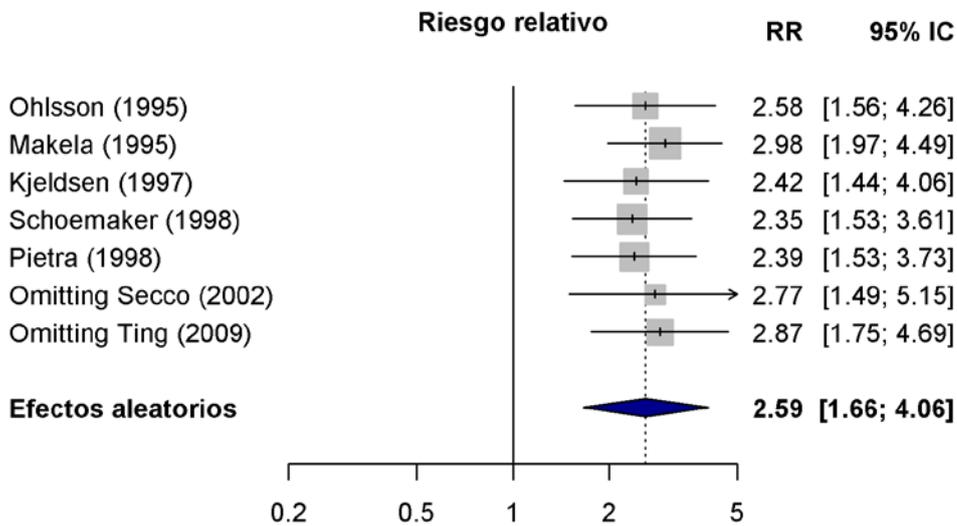
**Figura 27: Resultados del meta-análisis para recurrencias asintomáticas según la estrategia de seguimiento en pacientes operados de CCR no metastásico.**



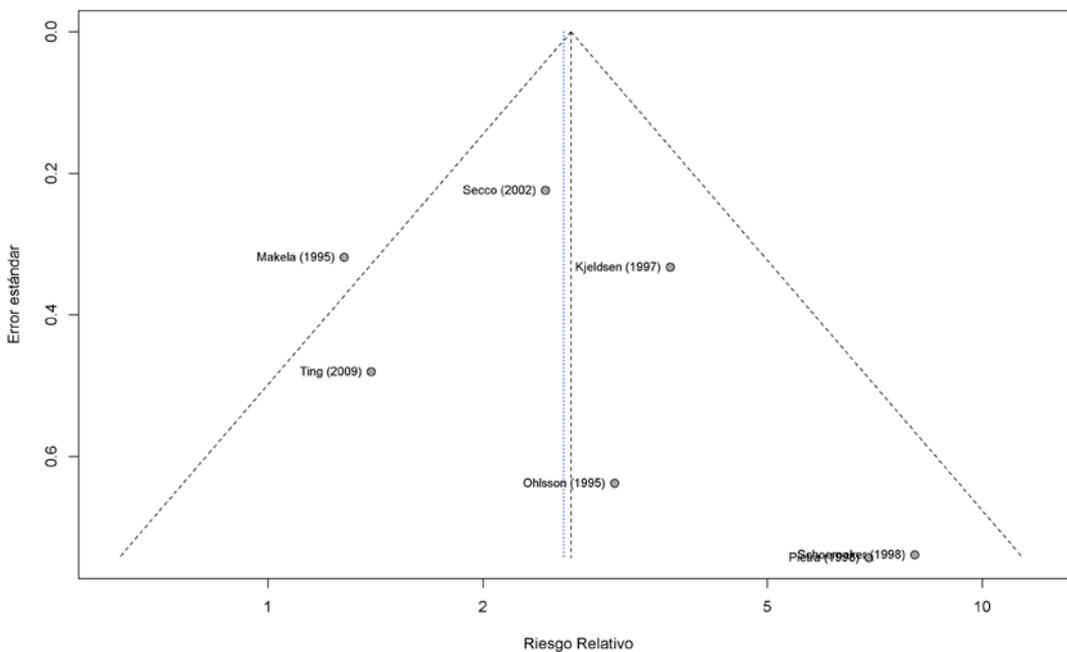
**Figura 28: Resultados del meta-análisis para recurrencias asintomáticas según la estrategia de seguimiento en pacientes operados de CCR no metastásico. Meta-análisis acumulado.**



**Figura 29: Resultados del meta-análisis para recurrencias asintomáticas según la estrategia de seguimiento en pacientes operados de CCR no metastásico. Análisis de sensibilidad.**



**Figura 30: Resultados del meta-análisis para recurrencias asintomáticas según la estrategia de seguimiento en pacientes operados de CCR no metastásico. Gráfico de embudo de los estudios incluidos en el meta-análisis.**



Test de Egger:  $p = 0,736$

Test de Begg:  $p = 0,999$

## 6.6. CIRUGÍA CURATIVA DE RECURRENCIAS:

La posibilidad de realizar una intervención quirúrgica con intención curativa tras la detección de recurrencia se evaluó en nueve de los once ensayos clínicos. Todos estos estudios encontraron una mayor tasa de recurrencias resecables en aquellos pacientes sometidos a un seguimiento más intensivo, con riesgos relativos con valores entre 1,37 y 9,59. En 4 de estos estudios este aumento de tasas fue significativo (Figura 31, Tabla 34). Del mismo modo, se encontró un efecto combinado significativo, lo cual indica mayor probabilidad de realizar cirugías curativas de las recurrencias detectadas en los pacientes sometidos a un seguimiento más intensivo que en pacientes sometidos a un seguimiento menos intensivo o sin seguimiento (RR = 1,98; IC del 95%: 1,51; 2,60) (Figura 31, Tabla 34). Los mismos resultados se observan en el análisis por subgrupos, tanto cuando el seguimiento intensivo se compara con el seguimiento menos intensivo (RR = 2,06; 95 % IC: 1,42; 3,00) o con el no seguimiento (RR = 1,92; IC del 95%: 1,14; 3,26) (Figura 31).

Se objetivó una baja heterogeneidad clínica y estadística entre los diferentes estudios analizados ( $I^2=0\%$ ; IC del 95%: 0%; 62,6%) ( $Q=7,52$ ;  $p=0,481$ ). A pesar de haberse observado poca heterogeneidad entre los estudios, se realizó un análisis de sensibilidad y meta-análisis acumulado sin variación en el resultado agrupado después de excluir o añadir cada uno de los ensayos analizados (Figura 32 y 33). Por otra parte, el resultado de la prueba de Egger para valorar la existencia de sesgo de publicación no fue significativa ( $p = 0,264$ ), y no se observó asimetría del gráfico en embudo, lo cual indica que no hay evidencia de sesgo de publicación (Figura 34).

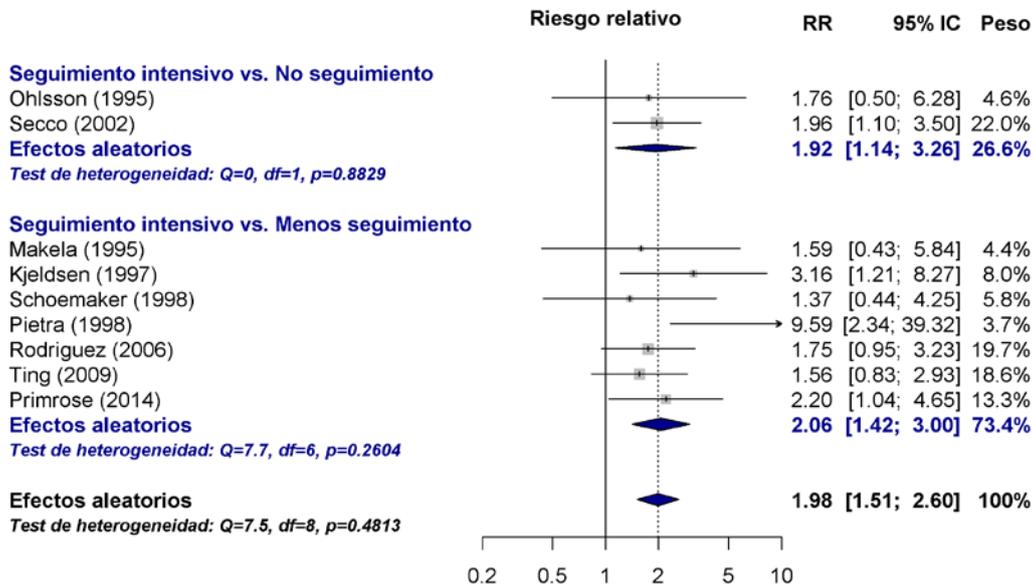
**Tabla 34: Resultados del meta-análisis para cirugía curativa de recurrencias según la estrategia de seguimiento en pacientes operados de CCR no metastásico.**

	Seguimiento intensivo	Seguimiento convencional	Peso	RR (95% IC)
	n/N	n/N		
<b>Ohlsson (1995)</b>	5/17	3/18	4,59	1,76(0,49; 6,27)
<b>Makela (1995)</b>	5/22	3/21	4,37	1,59(0,43; 5,84)
<b>Kjeldsen (1997)</b>	15/67	5/80	7,98	1,37(0,44; 4,25)
<b>Schoemaker (1998)</b>	6/56	5/64	5,77	3,16(1,21; 8,26)
<b>Pietra (1998)</b>	17/47	2/53	3,71	9,58(2,34; 39,32)
<b>Secco (2002)</b>	31/101	13/83	22,05	1,96(1,09; 3,49)
<b>Rodriguez (2006)</b>	18/35	10/34	19,71	1,75(0,94; 3,22)
<b>Ting Wang (2009)</b>	9/13	8/18	18,56	1,56(0,82; 2,93)
<b>Primrose (2014)</b>	20/48	7/37	13,26	2,20(1,04; 4,64)
<b>TOTAL</b>				
Efectos fijos				2,18(1,66;2,88)
Efectos aleatorios				1,98(1,51;2,60)

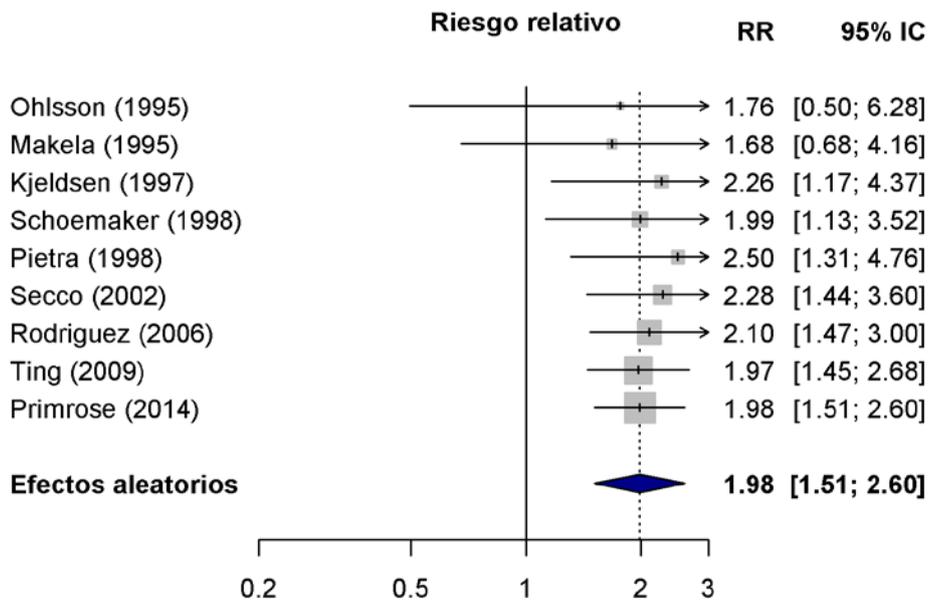
*Test de heterogeneidad: Q= 7,52 (p=0,4813)*

*Efecto global: p<0,001*

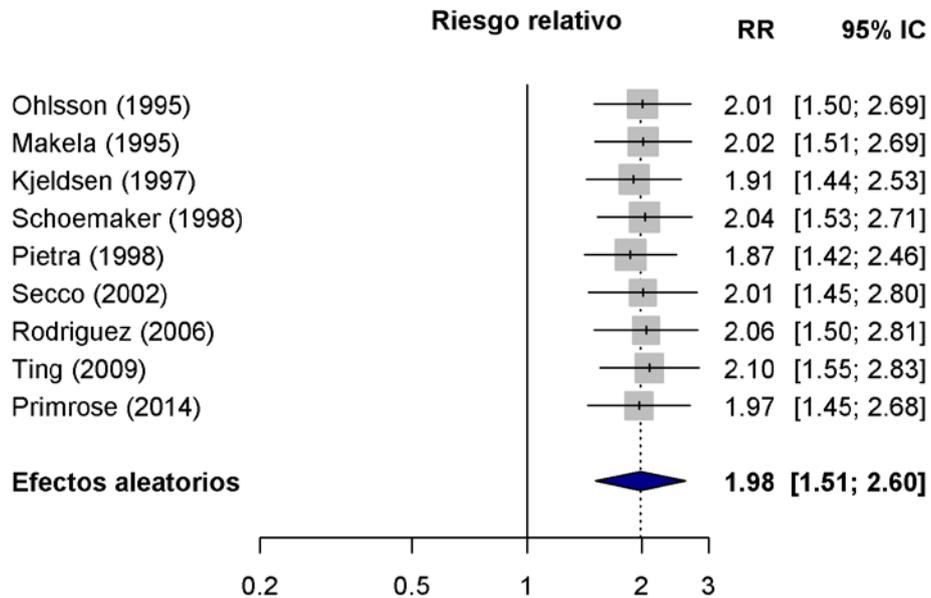
**Figura 31: Resultados del meta-análisis para cirugía curativa de recurrencias según la estrategia de seguimiento en pacientes operados de CCR no metastásico.**



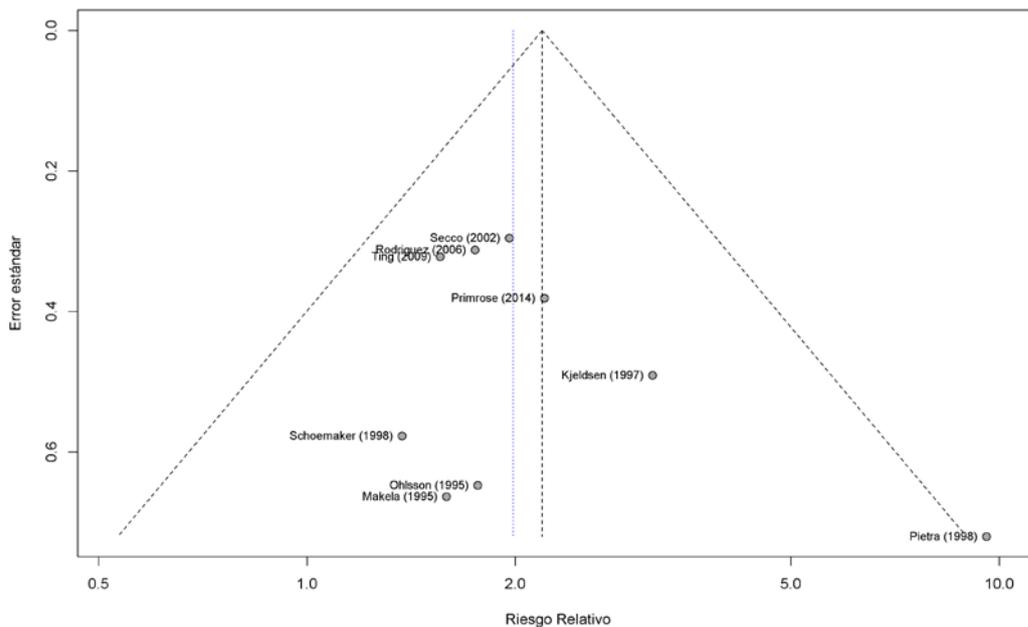
**Figura 32: Resultados del meta-análisis para cirugía curativa de recurrencias según la estrategia de seguimiento en pacientes operados de CCR no metastásico. Meta-análisis acumulado.**



**Figura 33: Resultados del meta-análisis para cirugía curativa de recurrencias según la estrategia de seguimiento en pacientes operados de CCR no metastásico. Análisis de sensibilidad.**



**Figura 34: Resultados del meta-análisis para cirugía curativa de recurrencias según la estrategia de seguimiento en pacientes operados de CCR no metastásico. Gráfico de embudo de los estudios incluidos en el meta-análisis.**



Test de Egger:  $p = 0,264$   
 Test de Begg:  $p = 0,465$

## 6.7. SUPERVIVENCIA TRAS RECURRENCIAS:

Un total de 1.957 pacientes fueron incluidos en los seis ensayos que evaluaron la mortalidad después del diagnóstico de recurrencias de la enfermedad. Del total de pacientes incluidos en estos estudios, 603 tuvieron recurrencias del CCR (311 en el grupo de seguimiento más intensivo vs 292 en el grupo de seguimiento menos intensivo / o seguimiento mínimo). De dichos 603 pacientes con recurrencias, 59 estaban vivos al finalizar el periodo de seguimientos (42 en el grupo de seguimiento más intensivo vs. 17 en el grupo de seguimiento menos intensivo / o seguimiento mínimo). Excepto el estudio de Makela(110), los demás ensayos encontraron una mayor supervivencia a las recurrencias en pacientes sometidos a un seguimiento intensivo, pero en solo uno de ellos ese aumento de supervivencia después de las recurrencias fue significativo (Figura 35, Tabla 35).

Tras el meta-análisis, el efecto combinado de los 6 estudios fue significativo, indicando que el seguimiento más intensivo está asociado con una mayor probabilidad de supervivencia después de la detección de recurrencias (RR = 2,13; IC del 95%: 1,24; 3,67).(Figura 35,Tabla 35)

Al realizar el análisis por subgrupos, y al comparar el seguimiento intensivo vs. el no seguimiento se observa que el aumento de supervivencia en relación con el seguimiento intensivo deja de ser significativo (RR = 1,55; IC del 95%: 0,65; 3,67) (Figura 35). Sin embargo al comparar el seguimiento intensivo vs. menos intensivo el aumento de supervivencia en relación con el seguimiento intensivo si es significativo (RR = 2,63; IC del 95%: 1,31; 5,28) (Figura 35).

Se objetivó una baja heterogeneidad clínica y estadística entre los diferentes estudios analizados ( $I^2=0\%$ ; IC del 95%: 0%; 69%) ( $Q= 4,09$ ;  $p=0,5367$ ). A pesar de haberse observado poca heterogeneidad entre los estudios, se realizó un análisis de sensibilidad y meta-análisis acumulado sin variación en el resultado agrupado después de excluir o añadir cada uno de los ensayos analizados (Figura 36 y 37). Por otra parte, el resultado de la prueba de Egger para valorar la existencia de sesgo de publicación no fue significativa ( $p = 0,7358$ ), y no se observó asimetría del gráfico en embudo, lo cual indica que no hay evidencia de sesgo de publicación (Figura 38).

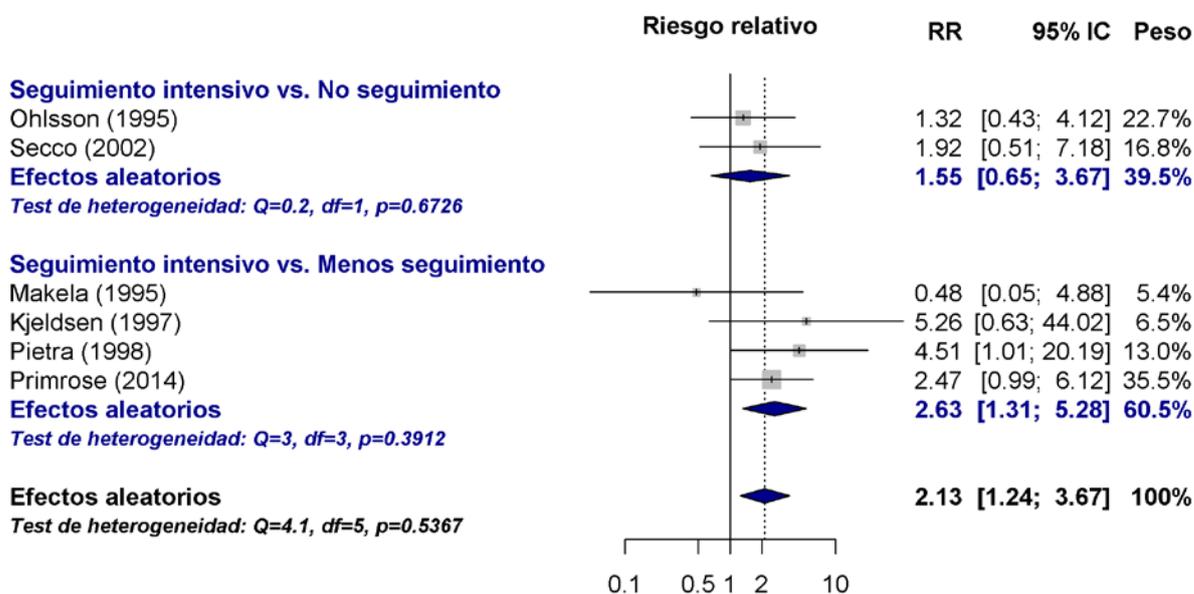
**Tabla 35: Resultados del meta-análisis para supervivencia tras recurrencias según la estrategia de seguimiento en pacientes operados de CCR no metastásico.**

	Seguimiento intensivo	Seguimiento convencional	Peso	RR (95% IC)
	n/N	n/N		
<b>Ohlsson (1995)</b>	5/17	4/18	22,72	1,32(0,42; 4,12)
<b>Makela (1995)</b>	1/22	2/21	5,42	0,47(0,04; 4,87)
<b>Kjeldsen (1997)</b>	5/76	1/80	6,49	5,26(0,63; 44,02)
<b>Pietra (1998)</b>	8/47	2/53	13,04	4,51(1,01; 20,19)
<b>Secco (2002)</b>	7/101	3/83	16,79	1,92(0,51; 7,18)
<b>Primrose (2014)</b>	16/48	5/37	35,53	2,46(0,99; 6,11)
<b>TOTAL</b>				
Efectos fijos				2,25(1,33; 3,81)
Efectos aleatorios				2,13(1,24; 3,66)

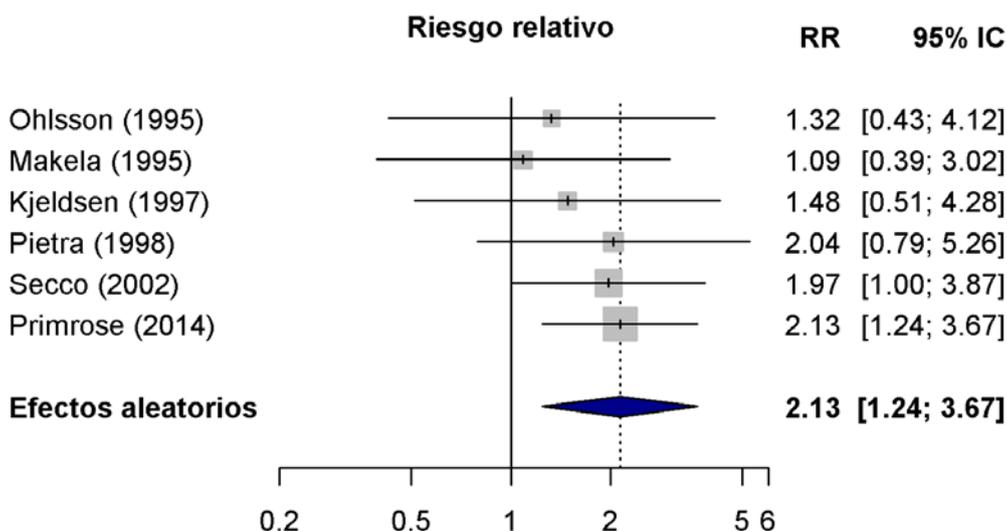
Test de heterogeneidad: Q= 4,09 (p=0,5367)

Efecto global: p=0,0061

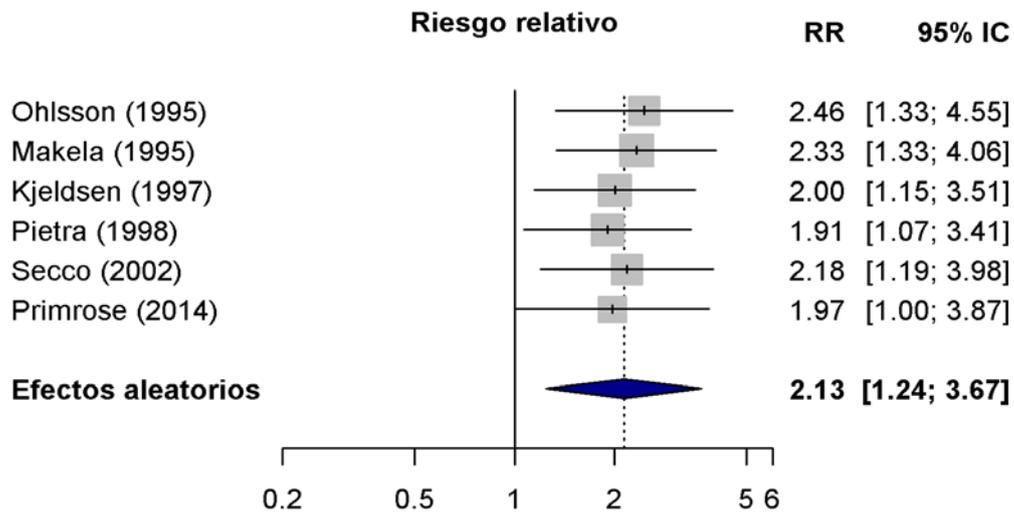
**Figura 35: Resultados del meta-análisis para supervivencia tras recurrencias según la estrategia de seguimiento en pacientes operados de CCR no metastásico.**



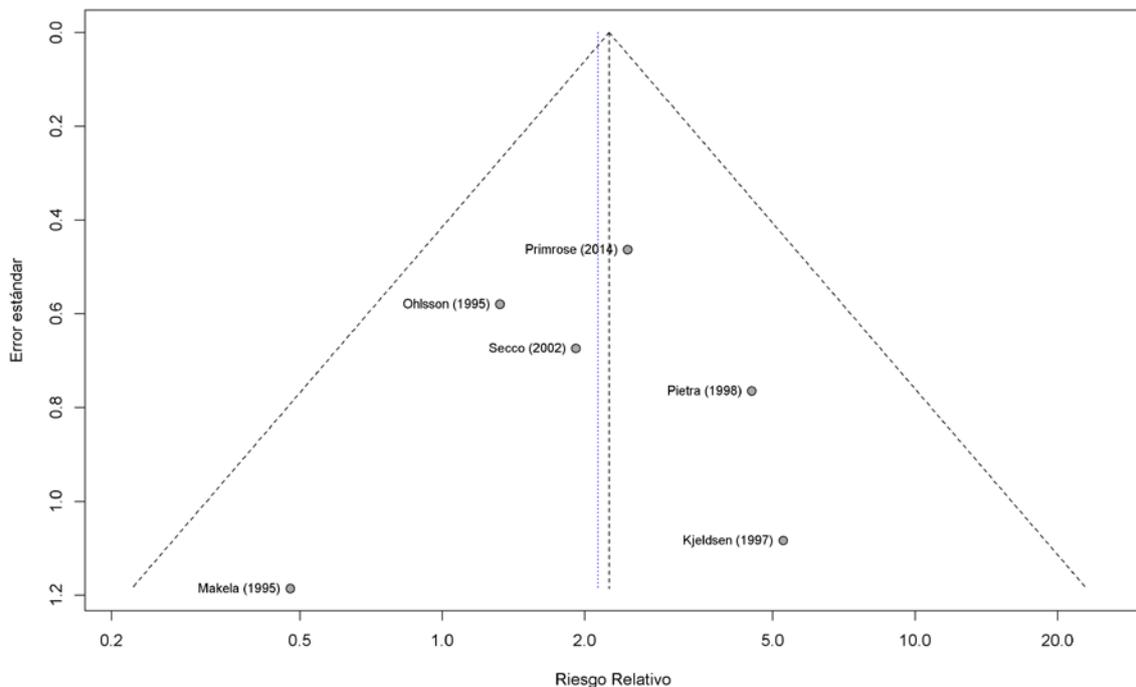
**Figura 36: Resultados del meta-análisis para supervivencia tras recurrencias según la estrategia de seguimiento en pacientes operados de CCR no metastásico. Meta-análisis acumulado.**



**Figura 37: Resultados del meta-análisis para supervivencia tras recurrencias según la estrategia de seguimiento en pacientes operados de CCR no metastásico. Análisis de sensibilidad.**



**Figura 38: Resultados del meta-análisis para supervivencia tras recurrencias según la estrategia de seguimiento en pacientes operados de CCR no metastásico. Gráfico de embudo de los estudios incluidos en el meta-análisis.**



Test de Egger:  $p = 0,736$   
 Test de Begg:  $p = 0,999$

## 6.8. TIEMPO HASTA RECURRENCIAS:

Diez de los once estudios evaluaron el impacto de una estrategia de seguimiento intensivo en el tiempo transcurrido desde la intervención quirúrgica del cáncer colorrectal hasta la detección de recurrencia. Todos los estudios que compararon un seguimiento más intensivo con un seguimiento menos intensivo, excepto el de Rodríguez-Moranta *et al.*(111) encontraron un tiempo significativamente menor en los pacientes sometidos a seguimiento más intensivo, con diferencias de medias entre los -5 y -13 meses. En los dos ensayos que compararon un seguimiento intensivo con el no seguimiento, se encontró un menor tiempo transcurrido hasta la detección de recurrencias. (Figura 39, Tabla 36).

En el análisis combinado de todos los estudios del tiempo hasta la detección recurrencia, se observó que el seguimiento más intensivo se asoció con un tiempo significativamente menor transcurrido hasta desde la cirugía la detección de recurrencias, con una media de diferencias de -5,23 meses (IC del 95%: -9,58; -0,88) (Figura 39, Tabla 36).

Se objetivó una baja heterogeneidad clínica y estadística entre los diferentes estudios analizados ( $I^2=98\%$ ; IC del 95%: 97,1%; 98,6%) ( $Q= 295,48$ ;  $p< 0,0001$ ). A pesar de haberse observado poca heterogeneidad entre los estudios, se realizó un análisis de sensibilidad y meta-análisis acumulado sin variación en el resultado agrupado después de excluir o añadir cada uno de los ensayos analizados (Figura 40 y 41). Por otra parte, el resultado de la prueba de Egger para valorar la existencia de sesgo de publicación no fue significativa ( $p = 0,7358$ ), y no se observó asimetría del gráfico en embudo, lo cual indica que no hay evidencia de sesgo de publicación (Figura 42).

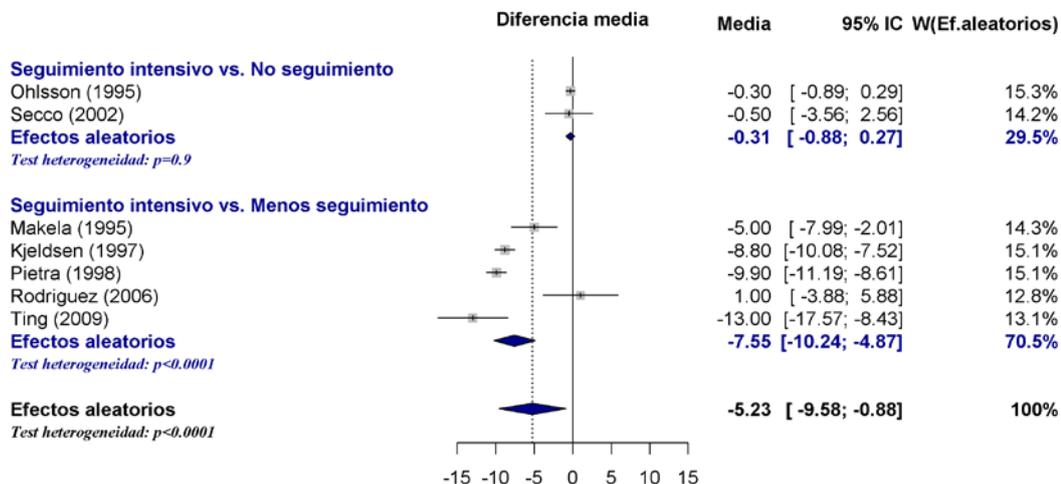
**Tabla 36: Resultados del meta-análisis para el tiempo transcurrido desde la cirugía hasta la detección de recurrencias según la estrategia de seguimiento en pacientes operados de CCR no metastásico. Media de las diferencias como medida de efecto (MD).**

	Peso	DM (95% IC)
<b>Ohlsson (1995)</b>	15,28	-0,3 (-0,88; 0,28)
<b>Makela (1995)</b>	14,29	-5,0(-7,99; -2,00)
<b>Kjeldsen (1997)</b>	15,12	-8,8(-10,08; -7,52)
<b>Pietra (1998)</b>	15,12	-9,9(-11,18; -8,61)
<b>Secco (2002)</b>	14,24	-0,5(-3,56; 2,56)
<b>Rodriguez (2006)</b>	12,84	1,0(-3,88; 5,88)
<b>Ting Wang (2009)</b>	13,11	-13,0(-17,56; -8,43)
<b>TOTAL (MD)</b>		
Efectos fijos		-3,02(-3,49; -2,54)
Efectos aleatorios		-5,23(-9,58;-0,88)

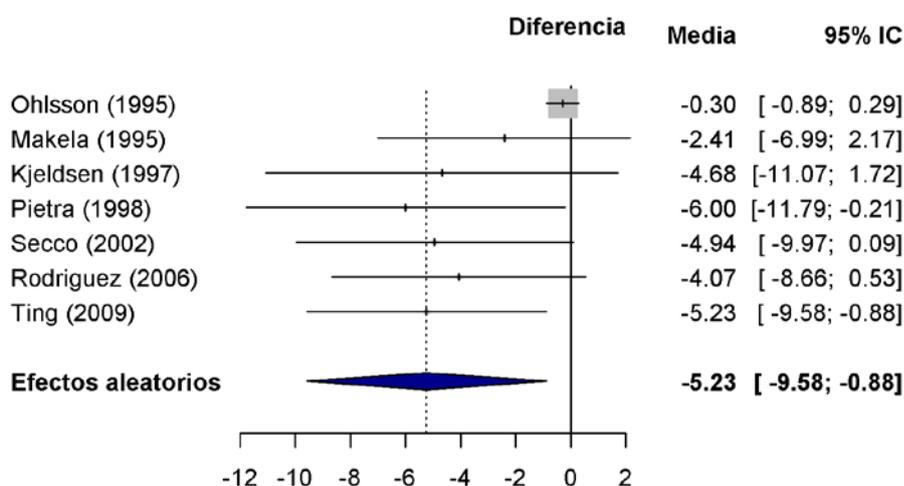
*Test de heterogeneidad: Q=295,48 (p< 0,0001)*  
*Efecto global: p=0,0183*

DM: Media de diferencias en meses del seguimiento intensivo respecto al seguimiento menos intensivo o el no seguimiento. IC: Intervalo de confianza. MD: Media de las diferencias de las medias observadas en los estudios incluidos

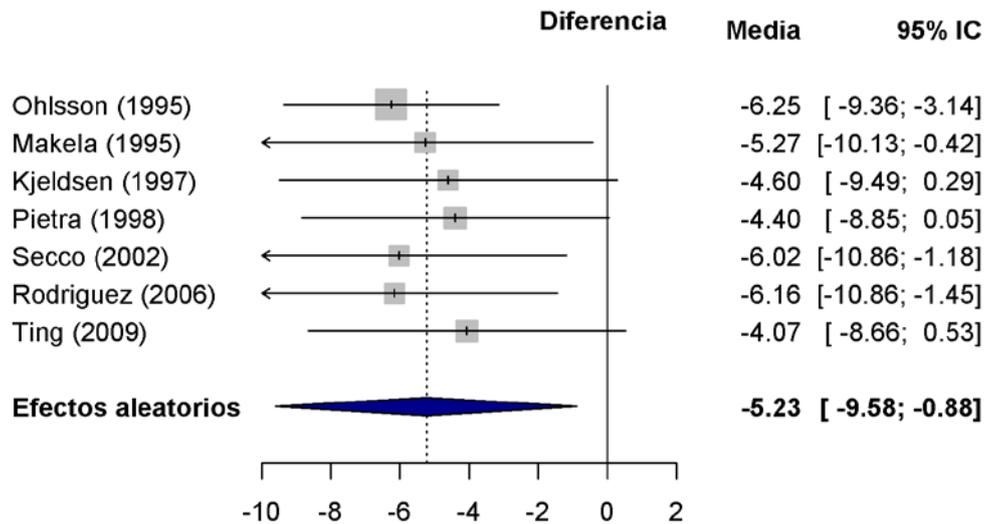
**Figura 39: Resultados del meta-análisis para tiempo transcurrido desde la cirugía hasta la detección de recurrencias según la estrategia de seguimiento en pacientes operados de CCR no metastásico. Media de las diferencias como medida de efecto.**



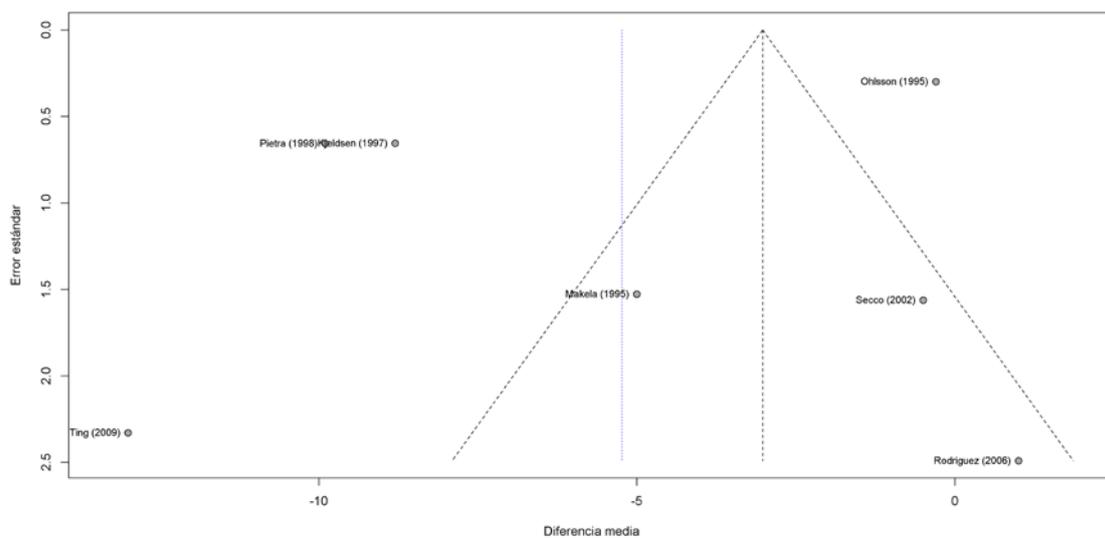
**Figura 40: Resultados del meta-análisis para tiempo transcurrido desde la cirugía hasta la detección de recurrencias según la estrategia de seguimiento en pacientes operados de CCR no metastásico. Meta-análisis acumulado tomando la media de las diferencias como medida de efecto.**



**Figura 41: Resultados del meta-análisis para tiempo transcurrido desde la cirugía hasta la detección de recurrencias según la estrategia de seguimiento en pacientes operados de CCR no metastásico. Análisis de sensibilidad tomando la media de las diferencias como medida de efecto.**



**Figura 42: Resultados del meta-análisis para tiempo transcurrido desde la cirugía hasta la detección de recurrencias según la estrategia de seguimiento en pacientes operados de CCR no metastásico. Gráfico de embudo de los estudios incluidos en el meta-análisis, tomando la media de las diferencias como medida de efecto.**



Test de Egger:  $p = 0,736$

Test de Begg:  $p = 0,999$



# DISCUSIÓN

## 7. DISCUSIÓN

De los estudios incluidos en el meta-análisis, solo dos estudios individuales (58, 74) mostraron una disminución significativa en la mortalidad global de los pacientes sometidos a un seguimiento más intensivo. Algunos de estos estudios (58, 74-76, 81) no comentan la potencia estadística necesaria para detectar diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia asociada a un seguimiento más intensivo. Solamente en el análisis intermedio del estudio de Grossmann(79) y delo contrario de lo observado en el resto de los estudios incluidos, se observó mayor riesgo de mortalidad global en el grupo de pacientes sometidos a seguimiento más intensivo, pero esta asociación no ha sido significativa. Sin embargo, en este estudio hubo un número relativamente grande de muertes por causas no oncológicas y causas desconocidas en el grupo de seguimiento más intensivo. También comentar que estos resultados eran preliminares con un seguimiento de tan solo 14 meses, y al excluir este estudio del meta-análisis global, no se observan importantes cambios en el resultado combinado de la mortalidad global. En este estudio, no hubo diferencias en la mortalidad relacionada con el cáncer entre ambos grupos de seguimiento. Tampoco hubo diferencias en la detección de recurrencias locales e hepática. Sin embargo hubo más probabilidad de detección de recurrencias asintomáticas en el grupo de seguimiento más intensivo. No hubo información sobre la cirugía curativa de las recurrencias detectadas.

En uno de los estudios(80), se observó que los pacientes con estadio II de cáncer de colon, tuvieron más beneficio en términos de mortalidad global y de la detección de recurrencias del tumor, con el seguimiento más intensivo respecto al beneficio que tuvieron los pacientes con estadio III de cáncer de colon con el mismo seguimiento intensivo. Semejante beneficio del seguimiento intensivo se observó también en los pacientes con cáncer rectal al compararlos con pacientes con cáncer de colon de cualquier estadio de ambos.(80, 112)

En otros estudios realizados sobre el tema, se observó también un mayor riesgo de recurrencias en el cáncer de recto que en el cáncer de colon (112). Pero no parece que existan diferencias en el tiempo transcurrido hasta la detección de recurrencias entre ambos tipos de cánceres(113)

En las recurrencias locales del cáncer de recto existe menor probabilidad de realizar cirugía curativa de las mismas en comparación con las recurrencias detectadas en pacientes con cáncer de colon, lo cual hace que las recurrencias de cáncer de recto se asocien con mayor morbilidad y mortalidad global.(114)

El estadio Duke y la invasión local de tejidos adyacentes fueron los factores predictores más importantes para predecir el riesgo de recurrencias en los pacientes operados de CCR no metastásico. La edad no fue un factor de riesgo significativo para desarrollar recurrencias en estos pacientes(113)

Por lo tanto, y por todo lo explicado anteriormente, se debería tener en cuenta el tipo o la localización del tumor (colon o recto) y el estadio del tumor para predecir el riesgo de recurrencias y posteriormente optar por la estrategia de seguimiento más adecuada de estos paciente.

Los resultados combinados de este meta-análisis indican una mejoría en la supervivencia global en los pacientes sometidos a una estrategia de seguimiento más intensivo después de una cirugía curativa del cáncer colorrectal no metastásico.

Teniendo en cuenta que el porcentaje de mortalidad global en el grupo de intervención (seguimiento más intensivo) es del 25,8 % y el porcentaje de mortalidad global en el grupo control (seguimiento menos intensivo o no seguimiento) es del 29,1%, se obtiene un NNT (número necesario a tratar) de 30 pacientes (IC del 95%: 13; 50) lo cual quiere decir que se necesita hacer un seguimiento intensivo de 30 pacientes que previamente han sido sometidos a cirugía curativa de cáncer colorrectal para evitar una muerte.

No se ha podido detectar diferencias significativas en la mortalidad debida a la enfermedad. Esta variable fue evaluada en solo cinco de los once ensayos clínicos incluidos en el meta-análisis y aunque la diferencia no ha sido significativa, se objetiva un efecto protector sobre la mortalidad debida a la enfermedad.

En cuanto a las recurrencias totales no hubo diferencia significativa entre ambos grupos después de la cirugía curativa. Sin embargo el tiempo hasta la

detección de recurrencias fue más corto en los pacientes sometidos a seguimiento más intensivo, este hecho podría explicar la mayor probabilidad observada en éste meta-análisis de detección de recurrencias asintomáticas en estos pacientes. También se observa una mayor probabilidad de realizar cirugía curativa de las recurrencias detectadas en los pacientes bajo seguimiento más intensivo. Este hecho podría explicar el beneficio en la mortalidad global que se observa en los pacientes del grupo experimental. En los pacientes sometidos a un seguimiento intensivo se observa mayor probabilidad de supervivencia a las recurrencias detectadas, con una asociación significativa, RR=2,13; (IC del 95%: 1,24; 3,67).

A pesar de observar una significativa mayor probabilidad de cirugía curativa de las recurrencias con el seguimiento más intensivo, no hubo una reducción de mortalidad debida a la enfermedad en este grupo de seguimiento. Una de las posibles explicaciones de este hallazgo podría ser la morbilidad y la mortalidad asociadas a la cirugía de las recurrencias, la quimioterapia y la radioterapia como tratamiento de las recurrencias, y que esta morbimortalidad era lo suficientemente sustancial como para anular cualquier beneficio potencial de la cirugía curativa de las recurrencias.

Otros autores como Renehan(87) han intentado encontrar otras hipótesis para explicar la mejora de la supervivencia global con el seguimiento intensivo sin mejorar la mortalidad debida a la enfermedad. Según ellos la mejora de supervivencia puede que no sea solo debida a la cirugía de rescate ofreciendo una segunda opción de tratamiento curativo de la enfermedad recurrente, puede ser atribuible a otros factores. Uno de estos es el aumento del apoyo psicosocial el bienestar del paciente con el seguimiento más intensivo, según Renehan(87) existe una evidencia de que las terapias psicológicas aumentan el beneficio en algunos tipos de cánceres(115) también Renehan(87) argumenta esta hipótesis con la existencia de al menos un ensayo clínico aleatorio(116) que ha demostrado mejorar la supervivencia utilizando técnicas de apoyo psicológico entre los pacientes con tumores gastrointestinales, de los cuales un tercio eran pacientes con cáncer CCR. La calidad de vida relacionada con la salud fue evaluada en un ensayo clínico previo(117). Dicho ensayo mostró un pequeño beneficio asociado con seguimiento intensivo en la calidad de vida relacionada con la salud en estos

pacientes. Otro de los estudios(81) evaluó la calidad de vida en los pacientes seguidos con médico de atención primaria y otros seguidos con los cirujanos en el hospital (realizándoles un seguimiento más intensivo) sin encontrar diferencias significativas en la calidad de vida de los pacientes de ambos grupos. Por otra parte, sobre la base de las observaciones. Por otra parte, en otro estudio que observaba pacientes con cáncer de mama, hubo una percepción de que seguimiento más intensivo está asociado con un aumento de la ansiedad, pero este hallazgo o percepción no se ha podido demostrar en estudios de seguimiento de pacientes con cáncer colorrectal(117, 118). Otro factor que pueda influir es que la persistencia de hábitos o estilos de vida poco saludables, como la obesidad(119) y continuar fumando(120) después de tratamiento de un tumor maligno primario, se asocian con una disminución de la supervivencia para ciertos tipos de cánceres. Sin embargo, los pacientes que sobreviven a un cáncer tienden a hacer cambios sustanciales en su estilo de vida(121), aunque no está claro si estos cambios son por automotivación propia de los pacientes o como una consecuencia directa de intervenciones del personal de salud que realiza el seguimiento de estos pacientes. También hay que tener en cuenta según Renehan(87) el sesgo o el efecto de Hawthorne que consiste en los cambios en el comportamiento o hábitos de los pacientes al sentirse observados con un sentimiento más intensivo por su médico(122), con lo cual merece la pena hacer un estudio más a fondo para evaluar el efecto y la frecuencia de las visitas médicas y el seguimiento de los pacientes en la modificación de su estilo de vida relacionado con la salud. Otro factor importante a tener en cuenta según Rennehan(87) es el efecto observado en un ensayo de Braunholtz(122), que consiste en la mejora del estado de salud de los pacientes seguidos por detectar otras enfermedades a parte de la enfermedad por la cual son seguidos.

En este meta-análisis se ha encontrado una mejora de la supervivencia una vez detectadas las recurrencias en los pacientes sometidos a un seguimiento más intensivo, con lo cual se prefiere explicar el hecho de la no mejora de la mortalidad debida a la enfermedad como consecuencia de la poca potencia estadística ya que esta variable no fue evaluada en todos los estudios incluidos

en el meta-análisis y que si se evaluase en todos los estudios (aumentando el tamaño muestral) probablemente se podría encontrar un efecto significativo en la disminución de la mortalidad debida al tumor.

En cuanto a las pruebas diagnósticas realizadas en el seguimiento de los pacientes operados de CCR, se observa que la realización de colonoscopias tiene un efecto protector sobre la mortalidad de los pacientes, pero realizar colonoscopia con mayor frecuencia no parece estar asociado con una mejora de la mortalidad global de los pacientes, aunque los resultados rozan la significación estadística. En el único estudio que evaluó la realización de colonoscopias con más frecuencia(109) se objetivó una tendencia de disminución de la mortalidad global que no fue significativa.

También se ha observado que las pruebas de imágenes, CEA, y las visitas médicas están asociadas con una mejoría de la mortalidad global de los pacientes bajo seguimiento más intensivo. Es razonable considerar que tanto las colonoscopias como la ecografía y la TC permiten detectar las recidivas más precozmente y por tanto intervenir antes a estos pacientes. En este meta-análisis se ha evaluado y analizado el efecto combinado de las diferentes pruebas diagnósticas (endoscópicas, analíticas y de imagen). Es por ello que algunos hallazgos como el relacionado con la Rx de tórax, son secundarios a que en estos pacientes se les realizan además otras pruebas diagnósticas de forma simultáneamente. En el presente estudio, con la información disponible en los ensayos clínicos randomizados publicados, no se dispone de datos que permitan determinar el efecto asociado a la realización de cada prueba por separado.

Todos los meta-análisis anteriores(84-89) (con menos ensayos clínicos incluidos) detectaron mejora en la mortalidad global pero con menos precisión de los intervalos de confianza. Ninguno de los meta-análisis previos han podido detectar diferencias significativas en las recurrencias totales entre ambos grupos de pacientes. Nuestro estudio va en la misma dirección. En cuanto a las recurrencias asintomáticas, este estudio es consistente con dos meta-análisis que evaluaron las recurrencias asintomática (86, 88).

En los cuatro meta-análisis anteriores(86-89) se objetivó mayor probabilidad de cirugía curativa de las recurrencias en los pacientes con seguimiento intensivo. Este estudio muestra el mismo efecto. También se observa una detección más

precoz de las recurrencias en los pacientes sometidos a seguimiento más intensivo, coincidiendo con dos meta-análisis previos(88, 89) que han evaluado esta variable de interés.

Ninguno de los meta-análisis anteriores, como previamente se comentó, evaluó la supervivencia de los pacientes una vez detectada las recurrencias. Este estudio detectó mejora de la supervivencia una vez detectadas las recurrencias en el seguimiento más intensivo con una asociación significativa (RR =2.13; IC del 95%: 1.24; 3.67). A continuación se muestran las tablas 37 a 42 correspondientes a los meta-análisis realizados sobre este tema, en dichas tablas se muestran tanto los estudios incluidos en cada meta-análisis, las variables resultados evaluadas, y los resultados de cada uno de dichos meta-análisis.

**Tabla 37: Estudios incluidos y resultados finales combinados de las variables de interés evaluadas en el meta-análisis: Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer (Review)(89).**

	Mortalidad global	Mortalidad debida al tumor	Recurrencias totales	Recurrencias asintomáticas	Cirugía curativa de recurrencias	Tiempo de detección de recurrencias	Supervivencia a recurrencias
Ting Wang (2009)							
Wattchow (2006)							
Rodriguez (2006)	X		X		X		
Grossmann (2004)							
Secco (2002)			X		X		
Schoemachker (1998)	X		X				
Pietra (1998)	X		X		X	X	
Kjeldsen (1997)	X	X	X		X		
Ohlsson (1995)	X	X	X		X	X	
Makela (1995)	X		X		X	X	
<b>Datos finales</b>	<p><b>Mortalidad Global:</b> OR = 0,73 (0,59;0,91)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Visitas y exámenes vs no visitas y exámenes. OR = 0,57 (IC 95%: 0,26; 1,29)</li> <li>- Más visitas vs menos visitas: OR = 0,78 (IC 95%: 0,58;1,05)</li> <li>- Más exámenes vs menos exámenes: OR = 0,64 (IC 95%: 0,49; 0,85)</li> <li>- CEA vs no CEA: OR = 0,57 (0,26; 1,29)</li> <li>- Pruebas de imagen hepático vs no pruebas: OR = 0,64 (IC 95%: 0,49,0,85)</li> </ul> <p><b>Mortalidad debida al tumor:</b> OR = 0,92 (IC 95%: 0,64;1,31)</p> <p><b>Recurrencias Totales:</b> OR = 0,91 (IC 95%: 0,75; 1,10)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Visitas y exámenes vs no visitas y exámenes: OR = 0,85 (IC 95%: 0,58; 1,25)</li> <li>- Más visitas vs menos visitas: OR = 0,93 (IC 95%: 0,69; 1,26)</li> <li>- Más exámenes vs menos exámenes: OR = 0,90 (IC 95%: 0,69;1,16)</li> <li>- CEA vs no CEA OR = 0,85 (0,58, 1,25)</li> <li>- Pruebas de imagen hepática vs no pruebas: OR = 0,88 (IC 95%: 0,70; 1,10)</li> </ul> <p><b>Cirugía curativa de recurrencias:</b> OR = 2,41 (IC 95%: 1,63;3,54)</p> <p><b>Tiempo de detección de recurrencias:</b> DM = -6,75 (IC 95%: -11,06;-2,44)</p>						

**Tabla38: Estudios incluidos y resultados finales combinados de las variables de interés evaluadas en el meta-análisis: Follow-Up After Curative Resection of Colorectal Cancer: A Meta-Analysis.(88).**

	Mortalidad global	Mortalidad debida al tumor	Recurrencias totales	Recurrencias asintomáticas	Cirugía curativa de recurrencias	Tiempo de detección de recurrencias	Supervivencia a recurrencias
Ting Wang (2009)							
Wattchow (2006)							
Rodriguez (2006)	X		X		X		
Grossmann (2004)	X						
Secco (2002)	X		X		X		
Schoemachker (1998)	X		X				
Pietra (1998)	X		X		X	X	
Kjeldsen (1997)	X		X		X		
Ohlsson (1995)	X		X		X	X	
Makela (1995)	X		X		X	X	
<b>Datos finales</b>	<p><b>Mortalidad global:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Total de estudios: OR = 0,74 (IC 95%: 0,59;0,93)</li> <li>- CEA vs menos CEA: p &lt; 0,05</li> <li>- Colonoscopia vs menos colonoscopia: p &lt; 0,05</li> <li>- Rx tórax vs menos Rx tórax: p &gt; 0,05</li> <li>- Ultrasonidos: p &gt; 0,05</li> <li>- TC: p &gt; 0,05</li> </ul> <p><b>Mortalidad debida al tumor:</b> OR = 0,91 P = 0,52</p> <p><b>Recurrencias totales:</b> 0,97 (IC 95%: 0,82; 1,14)</p> <p><b>Recurrencias asintomáticas:</b> OR = 3,42 (IC 95%: 2,17;5,41)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Total de estudios: OR = 2,81 (IC: 1,65;4,79)</li> <li>- CEA vs menos CEA: p &lt; 0,05</li> <li>- Colonoscopia vs menos colonoscopia: p &lt; 0,05</li> <li>- Rx tórax vs menos Rx tórax: p &lt; 0,05</li> <li>- Ultrasonidos: p &lt; 0,05</li> <li>- TC: p &lt; 0,05</li> </ul> <p><b>Cirugía curativa de recurrencias:</b> OR = 2,81 (IC 95%: 1,65 ; 4,79)</p> <p><b>Tiempo hasta la detección de recurrencias:</b> DM = -5,91 (IC 95% : -8,74;-3,09)</p>						

**Tabla 39 Estudios incluidos y resultados finales combinados de las variables de interés evaluadas en el meta-análisis: Mechanisms of improved survival from intensive follow-up in colorectal cancer: a hypothesis(87).**

	Mortalidad global	Mortalidad debida al tumor	Recurrencias totales	Recurrencias asintomáticas	Cirugía curativa de recurrencias	Tiempo de detección de recurrencias	Supervivencia a recurrencias
Ting Wang (2009)							
Wattchow (2006)							
Rodriguez (2006)							
Grossmann (2004)							
Secco (2002)	X		X				
Schoemachker (1998)	X		X				
Pietra (1998)	X		X		X		
Kjeldsen (1997)	X		X		X		
Ohlsson (1995)	X		X		X		
Makela (1995)	X		X		X		

**Datos finales**

**Mortalidad global:**  
- Total de estudios: RR = 0,76 (IC 95%: 0,67, 0,86)  
- Años de vida ganados: DR = 10% (IC 95%: 2;16)  
- Años de vida ganados debidos a la re-intervención: DR = 2%( IC 95%: 0;5)

**Mortalidad debida al tumor:** OR = 0,91 P = 0,52

**Recurrencias totales:** OR = 0,94 (IC 95%: 0,83;1,06)

**Cirugía curativa de recurrencias:** OR = 2,12 ( IC 95%: 1,43;3,15)

**Tabla 40: Estudios incluidos y resultados finales combinados de las variables de interés evaluadas en el meta-análisis: Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline(86).**

	Mortalidad global	Mortalidad debida al tumor	Recurrencias totales	Recurrencias asintomáticas	Cirugía curativa de recurrencias	Tiempo de detección de recurrencias	Supervivencia a recurrencias
Ting Wang (2009)							
Wattchow (2006)							
Rodriguez (2006)							
Grossmann (2004)							
Secco (2002)	X		X		X		
Schoemachker (1998)	X		X		X		
Pietra (1998)	X		X		X		
Kjeldsen (1997)	X		X		X		
Ohlsson (1995)	X		X		X		
Makela (1995)	X		X		X		
<b>Datos finales</b>	<p><b>Mortalidad global:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Total de estudios: RR = 0,8(IC 95%: 0,70 , 0,91)</li> <li>- Supervivencia a los 5 años: DM = 7%(IC 95%: 3 ; 12)</li> <li>- Estudios con seguimiento con CEA: RR = 0,71 (IC 95%: 0,60 ;0,85)</li> <li>- Estudios sin seguimiento con CEA: RR = 0,90( IC 95%: 0,73 ; 1,09)</li> <li>- Estudios con pruebas imagen hepáticas: RR = 0,91 (IC 95%: 0,73 ;1,14)</li> <li>- Estudios con pruebas de imagen hepáticas: RR = 0,74 (IC 95%: 0,63; 0,87)</li> </ul> <p><b>Recurrencias Totales:</b> No diferencias significativas.(No datos)</p> <p><b>Recurrencias asintomáticas:</b> Mayor en el GI(No datos)</p> <p><b>Cirugía curativa de recurrencias:</b> RR = 2,12 (IC 95%: 1,43; 3,15)</p>						

**Tabla 41: Estudios incluidos y resultados finales combinados de las variables de interés evaluadas en el meta-análisis: Impact on survival of intensive follow-up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials(85).**

	Mortalidad global	Mortalidad debida al tumor	Recurrencias totales	Recurrencias asintomáticas	Cirugía curativa de recurrencias	Tiempo de detección de recurrencias	Supervivencia a recurrencias
Ting Wang (2009)							
Wattchow (2006)							
Rodriguez (2006)							
Grossmann (2004)							
Secco (2002)							
Schoemachker (1998)	X		X				
Pietra (1998)	X		X			X	
Kjeldsen (1997)	X		X			X	
Ohlsson (1995)	X		X			X	
Makela (1995)	X		X			X	
<b>Datos finales</b>	<p><b>Mortalidad global:</b>                      - Total de estudios: RR = 0.81 ( 0.70 , 0.94)</p> <p><b>Recurrencias</b>                      - Totales: No diferencias (no datos)                      - locales: RR = 1.61IC: (1.12 , 2.32)                      - Metástasis hepáticas: Mas en el G.I                      - Intraluminales y meTCrónicas: No diferencia entre ambos</p> <p><b>Tiempo hasta la detección de recurrencias:DM = -8.50 (-9.37 , -7.62)</b></p>						

**Tabla 42: Estudios incluidos y resultados finales combinados de las variables de interés evaluadas en el meta-análisis: Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer (Review)(84).**

	Mortalidad global	Mortalidad debida al tumor	Recurrencias totales	Recurrencias asintomáticas	Cirugía curativa de recurrencias	Tiempo de detección de recurrencias	Supervivencia a recurrencias
Ting Wang (2009)							
Wattchow (2006)							
Rodriguez (2006)							
Grossmann (2004)							
Secco (2002)							
Schoemachker (1998)	X		X				
Pietra (1998)	X		X			X	
Kjeldsen (1997)	X	X	X				
Ohlsson (1995)	X	X	X			X	
Makela (1995)	X		X			X	
<b>Datos finales</b>	<p><b>Mortalidad Global:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Total de estudios: OR = 0.73 [0.58, 0.92]</li> <li>- Visitas y exámenes vs no visitas y exámenes. OR = 0.58 [0.26, 1.28]</li> <li>- Más visitas vs menos visitas: OR = 0.78 [0.58, 1.05]</li> <li>- Más exámenes vs menos exámenes: OR = 0.66 [0.46, 0.95]</li> <li>- CEA vs no CEA OR = 0.58 [0.26, 1.28]</li> <li>- Pruebas de imagen hepático vs no pruebas: OR = 0.66 [0.46, 0.95]</li> </ul> <p>Mortalidad debida al tumor: OR = 0.92 IC: (0.64, 1.31)</p> <p><b>Recurrencias Totales:</b> OR = 0.91 [0.72, 1.14]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Visitas y exámenes vs no visitas y exámenes: OR = 0.94 [0.42, 2.11]</li> <li>- Más visitas vs menos visitas: OR = 0.93 [0.69, 1.26]</li> <li>- Más exámenes vs menos exámenes: OR = 0.88 [0.62, 1.25]</li> <li>- CEA vs no CEA: OR = 0.94 [0.42, 2.11]</li> <li>- Pruebas de imagen hepática vs no pruebas: OR = 0.88 [0.62, 1.25]</li> </ul> <p>Tiempo de detección de recurrencias: DM = -6.75 IC: (-11.06, -2.44)</p>						

## 8. LIMITACIONES

Este estudio, como en todos los meta-análisis, tiene como limitación la heterogeneidad entre los estudios incluidos. Aunque seis de los estudios(77-80, 82, 83, 123)estratificaron los pacientes según los principales factores pronósticos, como el estadio del tumor y la localización del tumor, en algunos otros estudios existen diferencias en las poblaciones incluidas, como puede ser el estadio TNM o grado de invasión tumoral. Así, por ejemplo, algunos estudios excluyeron a los pacientes con Grado DUKES A(58, 80).

Existe a su vez variabilidad en las estrategias de seguimiento. La intensidad de seguimiento en el grupo experimental del estudio de Ohlsson(75) fue similar a la intensidad de seguimiento en los grupos de control de otros estudios en la revisión(58, 76, 78). Debido a estas diferencias entre las estrategias de seguimiento entre los estudios incluidos en el meta-análisis no se puede detallar el seguimiento óptimo de los pacientes operados de cáncer colorrectal y declarados libres de la enfermedad.

Otra de las limitaciones a comentar es que en la mayoría de los ensayos el método de aleatorización no se describió con detalle. A su vez, la no evaluación de las complicaciones del seguimiento más intensivo de dichos pacientes, como por ejemplo la realización de colonoscopias con mayor frecuencia, impide valorar la seguridad de estos procedimientos. Sólo en dos de los estudios incluidos(78, 109) se han registrado las complicaciones debidas a las colonoscopias realizadas en cada uno de los grupos de pacientes, como por ejemplo las hemorragias digestivas e incluso la mortalidad.

Finalmente, debido a las características de los ensayos clínicos, no se ha podido realizar un cegamiento ni para los pacientes ni para los observadores.

## 9. APORTACIONES DEL ESTUDIO:

Este estudio aporta a lo anteriormente conocido lo siguiente:

- El último meta-análisis realizado sobre el tema en el año 2007 incluyó 8 ensayos clínicos aleatorizados (88). El estudio aquí presentado incluye 11 ensayos clínicos aleatorizados, lo cual aporta y actualiza la evidencia científica sobre el tema a evaluar.
- Los meta-análisis previos utilizaban para el estudio de la mortalidad global el OR o el RR como medida de asociación mientras que en este estudio se ha utilizado y calculado el HR para evaluar la mortalidad global, pues se ha tenido en cuenta el tiempo de seguimiento.
- Este trabajo aporta datos de la supervivencia de los pacientes una vez detectadas las recurrencias, algo que no se aportó en los meta-análisis anteriores, detectando mejora de la supervivencia después de las recurrencias en el seguimiento más intensivo con una asociación significativa (RR =2,13; IC del 95%:1,24; 3,67).
- Este meta-análisis ha permitido mejorar la precisión en las estimaciones del efecto de una estrategia de seguimiento intensivo en cuanto a la mortalidad global y otras variables, en comparación con los meta-análisis previos. Todos los meta-análisis anteriores detectaron una disminución en la mortalidad global asociada a una estrategia de seguimiento intensivo, pero con menos precisión de los intervalos de confianza que el obtenido en este estudio.



# CONCLUSIONES

## 10. CONCLUSIONES:

1. El seguimiento más intensivo de los pacientes con cáncer colorrectal no metastásico sometidos a cirugía curativa y declarados libres de enfermedad disminuye significativamente la mortalidad global de estos pacientes.
2. El seguimiento más intensivo de los pacientes con cáncer colorrectal no metastásico sometidos a cirugía curativa y declarados libres de enfermedad aumenta la probabilidad de detección de recurrencias asintomáticas.
3. El seguimiento más intensivo de los pacientes con cáncer colorrectal no metastásico sometidos a cirugía curativa y declarados libres de enfermedad se asocia con una mayor probabilidad de realización de cirugía curativa de las recurrencias.
4. El seguimiento más intensivo de los pacientes con cáncer colorrectal no metastásico sometidos a cirugía curativa y declarados libres de enfermedad aumenta significativamente la supervivencia de los pacientes una vez detectadas las recurrencias.
5. El seguimiento más intensivo de los pacientes con cáncer colorrectal no metastásico sometidos a cirugía curativa y declarados libres de enfermedad se asocia a un menor tiempo de detección de las recurrencias.
6. El seguimiento más intensivo de los pacientes con cáncer colorrectal no metastásico sometidos a cirugía curativa y declarados libres de enfermedad no se ha podido asociar con la disminución de la mortalidad debida a la enfermedad ni con la detección de un mayor número de recurrencias totales.
7. La inclusión en una estrategia de seguimiento intensivo de la realización periódica de determinaciones de CEA y colonoscopias en los pacientes con cáncer colorrectal no metastásico sometidos a cirugía curativa y declarados libres de enfermedad se asocia con una disminución de la mortalidad global.

## 11. BIBLIOGRAFÍA:

1. [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx). [Available from: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx).
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet] Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013 [cited 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.
3. Gatalica Z, Torlakovic E. Pathology of the hereditary colorectal carcinoma. *Fam Cancer*. 2008;7(1):15-26.
4. Grady WM, Carethers JM. Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1079-99.
5. Lynch HT, Lynch JF. Genetics of colonic cancer. *Digestion*. 1998;59(5):481-92.
6. Bodmer WF, Bailey CJ, Bodmer J, Bussey HJ, Ellis A, Gorman P, et al. Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. *Nature*. 1987;328(6131):614-6.
7. Nelson RL, Dollear T, Freels S, Persky V. The relation of age, race, and gender to the subsite location of colorectal carcinoma. *Cancer*. 1997;80(2):193-7.
8. Fleshner P, Slater G, Aufses AH. Age and sex distribution of patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1989;32(2):107-11.
9. Obrand DI, Gordon PH. Continued change in the distribution of colorectal carcinoma. *Br J Surg*. 1998;85(2):246-8.
10. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology*. 2003;124(2):544-60.
11. Martínez ME. Primary prevention of colorectal cancer: lifestyle, nutrition, exercise. *Recent Results Cancer Res*. 2005;166:177-211.
12. Weitz J, Koch M, Debus J, Höhler T, Galle PR, Büchler MW. Colorectal cancer. *Lancet*. 2005;365(9454):153-65.

13. Andreu García M, Marzo M, Mascort J, Quintero E, García-Alfonso P, López-Ibor C, et al. [Prevention of colorectal cancer]. *Aten Primaria*. 2009;41(3):127-8.
14. ASTLER VB, COLLER FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg*. 1954;139(6):846-52.
15. KRAS Testing for Anti-EGFR Therapy in Advanced Colorectal Cancer: An Evidence-Based and Economic Analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2010;10(25):1-49.
16. cancer Ajco. *AJCC Cancer staging manual. Colon and rectum 6<sup>o</sup>Ed. 6<sup>o</sup> ed. Philadelphia*2002. p. 113-37.
17. Jatzko G, Lisborg P, Wette V, Pertl A, Horn M, Wiercinski J. [Surgical emergency interventions in acute diseases of the large intestine]. *Zentralbl Chir*. 1992;117(11):589-94.
18. St John DJ, Young GP, Alexeyeff MA, Deacon MC, Cuthbertson AM, Macrae FA, et al. Evaluation of new occult blood tests for detection of colorectal neoplasia. *Gastroenterology*. 1993;104(6):1661-8.
19. Desch CE, Benson AB, 3rd, Smith TJ, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL, et al. Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 1999;17(4):1312.
20. Kumar V CR, Robbins SL. *Patología humana. 6<sup>a</sup> ed: Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana; 1998.*
21. Winawar SJ. Screening for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 1993;329(18):1354.
22. Stein W, Farina A, Gaffney K, Lundeen C, Wagner K, Wachtel T. Characteristics of colon cancer at time of presentation. *Fam Pract Res J*. 1993;13(4):355-63.
23. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology*. 1997;112(2):594-642.
24. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandalà M, Cervantes A, et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi64-72.

25. López-Köstner F, Kronber U, Zárate AJ, Wielandt AM, Pinto E, Suazo C, et al. [A screening program for colorectal cancer in Chilean subjects aged fifty years or more]. *Rev Med Chil.* 2012;140(3):281-6.
26. Burke W, Petersen G, Lynch P, Botkin J, Daly M, Garber J, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. I. Hereditary nonpolyposis colon cancer. Cancer Genetics Studies Consortium. *JAMA.* 1997;277(11):915-9.
27. Bond JH. Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with colorectal polyps. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(11):3053-63.
28. Martling A, Holm T, Johansson H, ErikRutqvist L, Cedermark B. The Stockholm II trial on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma: Long-term follow-up of a population-based study. *Cancer.* 2001;92(4):896-902.
29. Böhm B, Schwenk W, Hucke HP, Stock W. Does methodic long-term follow-up affect survival after curative resection of colorectal carcinoma? *Dis Colon Rectum.* 1993;36(3):280-6.
30. Phillips RK, Hittinger R, Blesovsky L, Fry JS, Fielding LP. Local recurrence following 'curative' surgery for large bowel cancer: I. The overall picture. *Br J Surg.* 1984;71(1):12-6.
31. Phillips RK, Hittinger R, Blesovsky L, Fry JS, Fielding LP. Local recurrence following 'curative' surgery for large bowel cancer: II. The rectum and rectosigmoid. *Br J Surg.* 1984;71(1):17-20.
32. Williams NS, Jass JR, Hardcastle JD. Clinicopathological assessment and staging of colorectal cancer. *Br J Surg.* 1988;75(7):649-52.
33. McArdle CS, Hole D, Hansell D, Blumgart LH, Wood CB. Prospective study of colorectal cancer in the west of Scotland: 10-year follow-up. *Br J Surg.* 1990;77(3):280-2.
34. McArdle CS, Hole D. Impact of variability among surgeons on postoperative morbidity and mortality and ultimate survival. *BMJ.* 1991;302(6791):1501-5.
35. Allum WH, Slaney G, McConkey CC, Powell J. Cancer of the colon and rectum in the West Midlands, 1957-1981. *Br J Surg.* 1994;81(7):1060-3.

36. Lockhart-Mummery HE, Ritchie JK, Hawley PR. The results of surgical treatment for carcinoma of the rectum of St Mark's Hospital from 1948 to 1972. *Br J Surg.* 1976;63(9):673-7.
37. Karanjia ND, Schache DJ, North WR, Heald RJ. 'Close shave' in anterior resection. *Br J Surg.* 1990;77(5):510-2.
38. Karanjia ND, Corder AP, Bearn P, Heald RJ. Leakage from stapled low anastomosis after total mesorectal excision for carcinoma of the rectum. *Br J Surg.* 1994;81(8):1224-6.
39. Whittaker M, Goligher JC. The prognosis after surgical treatment for carcinoma of the rectum. *Br J Surg.* 1976;63(5):384-8.
40. Bertagnolli MM, Mahmoud NN, Daly JM. Surgical aspects of colorectal carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1997;11(4):655-77.
41. Steele Jr G, Hamilton JM, Karr JP. A rational next step in the treatment of some rectal adenocarcinomas. *Journal of Clinical Oncology.* 1989;7(8):988-90.
42. Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C, Jorgensen OD. The pattern of recurrent colorectal cancer in a prospective randomised study and the characteristics of diagnostic tests. *Int J Colorectal Dis.* 1997;12(6):329-34.
43. Kemeny N. Role of chemotherapy in the treatment of colorectal carcinoma. *Semin Surg Oncol.* 1987;3(3):190-214.
44. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med.* 1990;322(6):352-8.
45. Marks G, Mohiuddin M, Eitan A, Masoni L, Rakinic J. High-dose preoperative radiation and radical sphincter-preserving surgery for rectal cancer. *Arch Surg.* 1991;126(12):1534-40.
46. Virgo KS, Vernava AM, Longo WE, McKirgan LW, Johnson FE. Cost of patient follow-up after potentially curative colorectal cancer treatment. *JAMA.* 1995;273(23):1837-41.
47. Vernava AM, Longo WE, Virgo KS, Coplin MA, Wade TP, Johnson FE. Current follow-up strategies after resection of colon cancer. Results of a survey of members of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. *Dis Colon Rectum.* 1994;37(6):573-83.

48. Johnson FE, McKirgan LW, Coplin MA, Vernava AM, Longo WE, Wade TP, et al. Geographic variation in patient surveillance after colon cancer surgery. *J Clin Oncol*. 1996;14(1):183-7.
49. Johnson FE, Longo WE, Vernava AM, Wade TP, Coplin MA, Virgo KS. How tumor stage affects surgeons' surveillance strategies after colon cancer surgery. *Cancer*. 1995;76(8):1325-9.
50. Richert-Boe KE. Heterogeneity of cancer surveillance practices among medical oncologists in Washington and Oregon. *Cancer*. 1995;75(10):2605-12.
51. Umpleby HC, Bristol JB, Rainey JB, Williamson RC. Survival of 727 patients with single carcinomas of the large bowel. *Dis Colon Rectum*. 1984;27(12):803-10.
52. Cochrane JP, Williams JT, Faber RG, Slack WW. Value of outpatient follow-up after curative surgery for carcinoma of the large bowel. *Br Med J*. 1980;280(6214):593-5.
53. Hulton NR, Hargreaves AW. Is long-term follow-up of all colorectal cancer necessary? *J R Coll Surg Edinb*. 1989;34(1):21-4.
54. Törnqvist A, Ekelund G, Leandroer L. The value of intensive follow-up after curative resection for colorectal carcinoma. *Br J Surg*. 1982;69(12):725-8.
55. Ovaska J, Järvinen H, Kujari H, Perttilä I, Mecklin JP. Follow-up of patients operated on for colorectal carcinoma. *Am J Surg*. 1990;159(6):593-6.
56. Camuñas J, Enriquez JM, Devesa JM, Morales V, Millan I. Value of follow-up in the management of recurrent colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 1991;17(5):530-5.
57. Safi F, Link KH, Begler HG. Is follow-up of colorectal cancer patients worthwhile? *Dis Colon Rectum*. 1993;36(7):636-43; discussion 43-4.
58. Pietra N, Sarli L, Costi R, Ouchemi C, Grattarola M, Peracchia A. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum*. 1998;41(9):1127-33.
59. Rosen M, Chan L, Beart Jr RW, Vukasin P, Anthone G. Follow-up of colorectal cancer: A meta-analysis. *Diseases of the Colon and Rectum*. 1998;41(9):1116-26.
60. Heald RJ, Lockhart-Mummery HE. The lesion of the second cancer of the large bowel. *Br J Surg*. 1972;59(1):16-9.

61. Törnqvist A, Ekelund G, Leandroer L. Early diagnosis of metachronous colorectal carcinoma. *Aust N Z J Surg.* 1981;51(5):442-5.
62. Juhl G, Larson GM, Mullins R, Bond S, Polk HC. Six-year results of annual colonoscopy after resection of colorectal cancer. *World J Surg.* 1990;14(2):255-60; discussion 60-1.
63. Brady PG, Straker RJ, Goldschmid S. Surveillance colonoscopy after resection for colon carcinoma. *South Med J.* 1990;83(7):765-8.
64. Kronborg O, Hage E, Deichgraeber E. The remaining colon after radical surgery for colorectal cancer. The first three years of a prospective study. *Dis Colon Rectum.* 1983;26(3):172-6.
65. Barlow AP, Thompson MH. Colonoscopic follow-up after resection for colorectal cancer: a selective policy. *Br J Surg.* 1993;80(6):781-4.
66. Devlin HB, Plant JA, Griffin M. Aftermath of surgery for anorectal cancer. *Br Med J.* 1971;3(5771):413-8.
67. Duxbury MS, Brodribb AJ, Oppong FC, Hosie KB. Management of colorectal cancer: variations in practice in one hospital. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29(4):400-2.
68. Meyerhardt JA, Catalano PJ, Schrag D, Ayanian JZ, Haller DG, Mayer RJ, et al. Association of Hospital Procedure Volume and Outcomes in Patients with Colon Cancer at High Risk for Recurrence. *Annals of Internal Medicine.* 2003;139(8):649-57+I28.
69. Cancer care Ontario [Available from: [www.cancercare.on.ca](http://www.cancercare.on.ca).
70. network Ncc. National comprehensive cancer network [Available from: [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
71. Glimelius B, Tiret E, Cervantes A, Arnold D, Group EGW. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi81-8.
72. cancer Gosfpaio. Guidance on surveillance for people at increased risk of colorectal cancer New Zealand: New Zealand guidelines group for the Ministry of health; [Available from: [www.health.govt.nz/publication/guidance-surveillance-people-increased-risk-colorectal-cancer](http://www.health.govt.nz/publication/guidance-surveillance-people-increased-risk-colorectal-cancer).
73. Association BCM. Follow-up of colorectal polyps or cancer 2013 [Available from: [www.bcguidelines.ca/pdf/colorectalfollow-up.pdf](http://www.bcguidelines.ca/pdf/colorectalfollow-up.pdf).

74. Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, Bonfante P, Baldi E, Ravera G, et al. Efficacy and cost of risk-adapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial. *Eur J Surg Oncol.* 2002;28(4):418-23.
75. Ohlsson B, Breland U, Ekberg H, Graffner H, Tranberg KG. Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma. Randomized comparison with no follow-up. *Dis Colon Rectum.* 1995;38(6):619-26.
76. Makela JT, Laitinen SO, Kairaluoma MI. Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Results of a prospective randomized trial. *Arch Surg.* 1995;130(10):1062-7.
77. Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C, Jorgensen OD. A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer. *Br J Surg.* 1997;84(5):666-9.
78. Schoemaker D, Black R, Giles L, Toouli J. Yearly colonoscopy, liver ct, and chest radiography do not influence 5- year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology.* 1998;114(1):7-14.
79. Grossmann EM, Johnson FE, Virgo KS, Longo WE, Fossati R. Follow-up of colorectal cancer patients after resection with curative intent - The GILDA trial. *Surgical Oncology.* 2004;13(2-3):119-24.
80. Rodriguez-Moranta F, Salo J, Arcusa A, Boadas J, Pinol V, Bessa X, et al. Postoperative surveillance in patients with colorectal cancer who have undergone curative resection: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *J Clin Oncol.* 2006;24(3):386-93.
81. Wattchow DA, Weller DP, Esterman A, Pilotto LS, McGorm K, Hammett Z, et al. General practice vs surgical-based follow-up for patients with colon cancer: randomised controlled trial. *Br J Cancer.* 2006;94(8):1116-21.
82. Wang T, Cui Y, Huang WS, Deng YH, Gong W, Li CJ, et al. The role of postoperative colonoscopic surveillance after radical surgery for colorectal cancer: a prospective, randomized clinical study. *Gastrointest Endosc.* 2009;69(3 Pt 2):609-15.
83. Primrose JN, Perera R, Gray A, Rose P, Fuller A, Corkhill A, et al. Effect of 3 to 5 years of scheduled CEA and CT follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: the FACS randomized clinical trial. *Jama.* 2014;311(3):263-70.

84. Jeffery GM, Hickey BE, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(1):Cd002200.
85. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2002;324(7341):813.
86. Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, Earle CC, Cummings B, McLeod R, et al. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *Bmc Cancer.* 2003;3.
87. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Mechanisms of improved survival from intensive followup in colorectal cancer: a hypothesis. *Br J Cancer.* 2005;92(3):430-3.
88. Tjandra JJ, Chan MK. Follow-up after curative resection of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2007;50(11):1783-99.
89. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(1):CD002200.
90. Pearson K. DAVENPORT'S 'STATISTICAL METHODS.'. *Science.* 1904;20(518):765.
91. RA F. *Statistical Methods for Research Workers* London: Oliver and Boyd; 1932.
92. Yates F, Cochran WG. The analysis of groups of experiments. *The Journal of Agricultural Science.* 1938;28(04):556-80.
93. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997;126(5):376-80.
94. Mulrow CD, Cook DJ, Davidoff F. Systematic reviews: critical links in the great chain of evidence. *Ann Intern Med.* 1997;126(5):389-91.
95. Gisbert JP, Bonfil X, Bonfill X. [Systematic reviews and meta-analyses: how should they be performed, evaluated and used?]. *Gastroenterol Hepatol.* 2004;27(3):129-49.
96. Glass GV. Primary, Secondary, and Meta-Analysis of Research. *Educational Researcher.* 1976;5(10):3-8.
97. Teagarden JR. Meta-analysis: whither narrative review? *Pharmacotherapy.* 1989;9(5):274-81; discussion 81-4.

98. Mulrow CD. Rationale for systematic reviews. *BMJ*. 1994;309(6954):597-9.
99. Abraira V. Revisiones sistemáticas y metaanálisis. *TITLEREVISTA*. 2003;29(04):183-5.
100. Ortiz Z. ¿Qué son las revisiones sistemáticas? Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires 2005 [Available from: <http://www.epidemiologia.anm.edu.ar>].
101. Ferreira González I, Urrútia G, Alonso-Coello P. Systematic reviews and meta-analysis: scientific rationale and interpretation. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(8):688-96.
102. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009;151(4):264-9, W64.
103. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7(3):177-88.
104. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*. 1994;50(4):1088-101.
105. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315(7109):629-34.
106. Parmar MK, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Stat Med*. 1998;17(24):2815-34.
107. Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, Burdett S, Sydes MR. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials*. 2007;8:16.
108. Williamson PR, Smith CT, Hutton JL, Marson AG. Aggregate data meta-analysis with time-to-event outcomes. *Stat Med*. 2002;21(22):3337-51.
109. Wang ZD, Wu ZY, Li Y, Wu WL, Lin F. Clinical efficacy comparison between laparoscopy and open radical resection for 191 advanced colorectal cancer patients. *Zhonghua wei chang wai ke za zhi = Chinese journal of gastrointestinal surgery*. 2009;12(4):368-70.
110. Mäkelä JT, Laitinen SO, Kairaluoma MI. Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Results of a prospective randomized trial. *Arch Surg*. 1995;130(10):1062-7.

111. Rodriguez-Moranta F, Castells A, Salo J, Arcusa A, Boadas J, Bessa X, et al. Efficacy of postoperative surveillance after radical surgery for colorectal cancer (CRC). Analysis of a prospective, multicenter, randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2005;128(4):A566-A.
112. Obrand DI, Gordon PH. Incidence and patterns of recurrence following curative resection for colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum*. 1997;40(1):15-24.
113. Kraemer M, Wiratkapun S, Seow-Choen F, Ho YH, Eu KW, Nyam D. Stratifying risk factors for follow-up: a comparison of recurrent and nonrecurrent colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2001;44(6):815-21.
114. Delpero JR, Pol B, Le Treut P, Bardou VJ, Moutardier V, Hardwigsen J, et al. Surgical resection of locally recurrent colorectal adenocarcinoma. *Br J Surg*. 1998;85(3):372-6.
115. Newell SA, Sanson-Fisher RW, Savolainen NJ. Systematic review of psychological therapies for cancer patients: overview and recommendations for future research. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(8):558-84.
116. Kuchler T, Henne-Bruns D, Rappat S, Graul J, Holst K, Williams JI, et al. Impact of psychotherapeutic support on gastrointestinal cancer patients undergoing surgery: survival results of a trial. *Hepatogastroenterology*. 1999;46(25):322-35.
117. Kjeldsen BJ, Thorsen H, Whalley D, Kronborg O. Influence of follow-up on health-related quality of life after radical surgery for colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34(5):509-15.
118. Stiggelbout AM, de Haes JC, Vree R, van de Velde CJ, Bruijninx CM, van Groningen K, et al. Follow-up of colorectal cancer patients: quality of life and attitudes towards follow-up. *Br J Cancer*. 1997;75(6):914-20.
119. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1625-38.
120. Goodman MT, Kolonel LN, Wilkens LR, Yoshizawa CN, Le Marchand L. Smoking history and survival among lung cancer patients. *Cancer Causes Control*. 1990;1(2):155-63.

121. Patterson RE, Neuhouser ML, Hedderson MM, Schwartz SM, Standish LJ, Bowen DJ. Changes in diet, physical activity, and supplement use among adults diagnosed with cancer. *J Am Diet Assoc.* 2003;103(3):323-8.
122. Braunholtz DA, Edwards SJ, Lilford RJ. Are randomized clinical trials good for us (in the short term)? Evidence for a "trial effect". *J Clin Epidemiol.* 2001;54(3):217-24.
123. Wang ZD, Wu ZY, Li Y, Wu WL, Lin F. [Clinical efficacy comparison between laparoscopy and open radical resection for 191 advanced colorectal cancer patients]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2009;12(4):368-70.



# **COMUNICACIONES Y PUBLICACIONES DERIVADAS DEL ESTUDIO**

## **12. Comunicaciones y publicaciones derivadas del estudio**

### **12.1. COMUNICACIONES EN CONGRESOS DERIVADAS DEL ESTUDIO**

1. Pértega Díaz S, Alhayek Aí M, Pita Fernández S, López Calviño B, Seoane Pillado T. Estrategias de seguimiento en pacientes con cáncer colorrectal y su influencia en el pronóstico: revisión sistemática y meta-análisis. Comunicación póster. I Jornadas Virtuales de Estadística en Salud, 12-16 Mayo 2014
2. Alhayek M; Pita Fernández S; Pértega Diaz S; Seoane Pillado MT; López Calviño B. Estrategias de seguimiento de los pacientes operados de cáncer colorrectal con intención curativa. Comunicación Póster. Jornada Biointegrasaúde 2013. Santiago de Compostela, 29 de Abril 2013
3. Alhayek Ai M; Pita Fernández S; Pértega Díaz S; K Lopez Calviño B; Seoane Pillado MT. Meta-análisis de la supervivencia y riesgo de recurrencia de pacientes con cáncer colorectal. Comunicación oral. XXXIII Congreso de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. (SemFYC). Granada 6,7 y 8 de Junio 2013
4. Alhayek Aí M; Pita Fernández S; Pértega Díaz S; López Calviño B; Seoane Pillado T. Estrategias de seguimiento en pacientes con cáncer colorrectal y su influencia en el pronóstico: revisión sistemática y meta-análisis. Comunicación póster. XI Congreso Galego de Estatística e Investigación de Operacións (SGAPEIO). A Coruña, 24-26 Octubre 2013
5. Pita Fernández S; Alhayek Ai M; Pértega Díaz S; López Calviño B; Seoane Pillado MT. Meta-análisis de diferentes estrategias de seguimiento en pacientes con cáncer colorrectal. Comunicación póster. XVIII Xornadas Galegas de Medicina Familiar e Comunitaria. Ferrol, 22-23 Noviembre 2013

6. Alhayek, A M; Pita Fernández, S; Pértega Díaz, S; López Calviño, B; Seoane Pillado, M T. Estrategias de seguimiento de los pacientes tratados de cáncer colorrectal sin metástasis: meta-análisis. XVII Xornadas Galegas de Medicina Familiar e Comunitaria. Póster. Santiago de Compostela. 23-24 Noviembre 2012. *Cadernos de Atención Primaria* 2012; 19(1): 53-54

## **12.2. PUBLICACIONES DERIVADAS DEL ESTUDIO**

1. Pita-Fernández S, Alhayek-Aí M, González-Martín C, López-Calviño B, Seoane-Pillado T, Pértega Díaz S. Intensive follow-up strategies improve outcomes in nonmetastatic colorectal cancer patients after curative surgery: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology* 2015; 26: 644-656

## Intensive follow-up strategies improve outcomes in nonmetastatic colorectal cancer patients after curative surgery: a systematic review and meta-analysis

S. Pita-Fernández<sup>1,2\*</sup>, M. Alhayek-Aí<sup>1</sup>, C. González-Martín<sup>2</sup>, B. López-Calviño<sup>1,2</sup>, T. Seoane-Pillado<sup>1,2</sup> & S. Pérttega-Díaz<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Clinical Epidemiology and Biostatistics Unit, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), SERGAS, Universidade da Coruña, A Coruña; <sup>2</sup>Clinical Epidemiology Research Group, Department of Health Sciences, Universidade da Coruña (UDC), Ferrol, Spain

Received 6 October 2014; revised 6 November 2014; accepted 7 November 2014

**Background:** A wide variety of follow-up strategies are used for patients with colorectal cancer (CRC) after curative surgery. The aim of this study is to review the evidence of the impact of different follow-up strategies in patients with non-metastatic CRC after curative surgery, in relation to overall survival and other outcomes.

**Patients and methods:** A systematic search of PubMed, EMBASE, SCOPUS and ISI Web of Knowledge up to June 2014 was carried out. Eligible studies were all randomized clinical trials comparing the effectiveness of different follow-up strategies after curative resection in nonmetastatic CRC.

\*Correspondence to: Dr Salvador Pita-Fernández, Clinical Epidemiology and Biostatistics Unit, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, As Xubias 84, A Coruña 15006, Spain. Tel: +34-981-178-217; E-mail: salvador.pita.fernandez@sergas.es

© The Author 2014. Published by Oxford University Press on behalf of the European Society for Medical Oncology. All rights reserved. For permissions, please email: journals.permissions@oup.com.

Annals of Oncology

reviews

**Results:** Eleven studies with  $n = 4055$  participants were included in a meta-analysis. A significant improvement in overall survival was observed in patients with more intensive follow-up strategies [hazard ratio = 0.75; 95% confidence interval (CI) 0.66–0.86]. A higher probability of detection of asymptomatic recurrences [relative risk (RR) = 2.59; 95% CI 1.66–4.06], curative surgery attempted at recurrences (RR = 1.98; 95% CI 1.51–2.60), survival after recurrences (RR = 2.13; 95% CI 1.24–3.69), and a shorter time in detecting recurrences (mean difference = –5.23 months; 95% CI –9.58 to –0.88) was observed in the intervention group. There were no significant differences in the total tumor recurrences, nor in the mortality related to disease.

**Conclusion:** Intensive follow-up strategies improve overall survival, increase the detection of asymptomatic recurrences and curative surgery attempted at recurrence, and are associated with a shorter time in detecting recurrences. This more intensive follow-up could not be associated with an improvement in cancer-specific survival nor with an increased detection of total tumor recurrences. Follow-up with serum carcinoembryonic antigen and colonoscopies are related to an increase in overall survival.

**Key words:** colorectal neoplasms, surveillance, curative surgery, meta-analysis

## introduction

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common cancers in the world. As the Globocan database shows, the worldwide incidence of CRC is 17.2 per 100 000 person-year and the worldwide age-standardized mortality is 8.4 per 100 000 person-year [1]. CRC is the third most incident cancer in men and the second most incident in women.

Once the CRC is detected, curative surgery is the treatment of choice for nonmetastatic CRC. Despite the fact that patients are considered to be free from the illness and cured after curative surgery and adjuvant treatment (chemotherapy and/or radiation therapy), ~30% of these patients who present with stage II or III disease will have a disease recurrence [2]. The most frequent locations of recurrence are the liver, lungs, and locoregional structures [3]. A smaller percentage (7.7%) of these patients will have a metachronous CRC [3]. About 90% of these recurrences are presented in the first 5 years after curative surgery, and most of them are detected within the first 3 years after surgery [2–4].

Over the last few decades, there has been a significant variability in the follow-up strategies used after the curative resection of CRC by physicians [5–7] and the guidelines from major societies [8–12]. There are also considerable differences in the costs of the follow-up strategies in the different guides and major health societies, ranging from hundreds to several thousands of dollars per patient [13, 14].

The purpose of intensive postoperative surveillance programs is to detect asymptomatic recurrences, with the premise that an important rate of these recurrences will be potentially eligible for curative resection [15], improving the survival of these patients.

Two [16, 17] of the 11 [16–26] randomized clinical trials carried out to date support a modest yet significant benefit related to global mortality. However, six previous meta-analyses [4, 27–31] support a modest yet significant benefit related to global mortality. Out of these previous meta-analyses, the study by Tjandra and Chan [30] included the largest number of clinical trials [8].

Our meta-analysis includes 11 clinical trials that have been carried out to date with the aim of evaluating the impact of intensive monitoring strategies in patients with CRC undergoing curative surgery, in terms of: overall survival, mortality related to disease, total tumor recurrences, asymptomatic recurrences,

curative surgery attempted at recurrence, time to detection of recurrences and survival after recurrences. The aim was also to evaluate the diagnostic tests used in monitoring patients that may have associations with improved mortality.

## materials and methods

### criteria for considering studies for this review

*the following inclusion criteria were selected*

*types of studies:* Randomized and controlled clinical trials comparing the effectiveness of different follow-up strategies (intensive versus less intensive follow-up, intensive follow-up versus no follow-up and follow-up in different health care settings).

*participants:* Patients of any age diagnosed with nonmetastatic CRC who have been declared free of the disease once the curative surgery and treatment of tumor have been finished.

*interventions:* Intensive follow-up strategies are compared with less intensive follow-up strategies. Each follow-up strategy was defined in each study according to the frequency of monitoring and diagnostic tests (colonoscopies, proctoscopic explorations, clinical examination, serum carcinoembryonic antigen (CEA) levels, imaging tests and liver function tests).

If there was any doubt about the inclusion of any of the studies, the issue was discussed between several reviewers, who would reach the final decision.

### data sources and searches

The search was carried out by personnel from the Galician Agency for Health Technology Assessment. (Santiago de Compostela, Spain) during June 2014. The databases used in the search were: PubMed/Medline, EMBASE, SCOPUS, ISI Web of Knowledge. The following text and/or medical subject heading terms were used: 'Colorectal', 'colon', 'Recto', 'Rectum', 'Neoplasms', 'Neoplasm', 'Tumor', 'Tumors', 'Tumour', 'Cancer', 'Postoperative', 'Post-operative', 'after', 'Post', 'surgery', 'Surgeries', 'Randomized', 'Surveillance', 'Strategy', 'strategies', 'Follow-up' and 'Follow up'.

**types of outcomes measures**

Data on the following outcome measures were studied: (i) overall survival (according to follow-up strategies, and diagnostic tests), (ii) cancer-specific survival, (iii) total tumor recurrences, (iv) asymptomatic recurrences, (v) curative surgery attempted at recurrence, (vi) time to detection of recurrence, (vii) survival after recurrence.

**quality assessment for individual studies**

The quality of the trials included in the study was evaluated according to the following criteria: (i) The clear classification and initial comparison of both groups, (ii) explicit and defined diagnostic criteria, (iii) compliance with follow-up by patients, (iv) analysis by intention to treat, (v) compliance with the inclusion/exclusion criteria, (vi) clear and precise definition of outcome variables.

Figure 1 explains the search process and the steps that were involved in the selection of studies that were finally identified in the systematic review and included in the meta-analysis.

**data extraction**

From each study, two researchers independently extracted the following information: authors and country where the study was conducted, date of publication, characteristics of the study population, study design, description of interventions used or exposures evaluated, statistical analysis, results of studies with raw and adjusted confidence intervals (CIs), potential biases and noteworthy limitations of aspects of the study.

**statistical analysis**

To take into account heterogeneity between the studies, the random-effects model described by DerSimonian and Laird was used to calculate summary statistics and their 95% CIs [32].

Based on the number of outcomes in each of the branches of the study, odd ratios (ORs) and relative risks (RRs) could be extracted from each of the included studies, together with their standard errors or 95% CIs. However, the ORs and RRs only measure the number of events and do not take into account when they occur, which means that they are suitable for measuring dichotomous outcomes, but less appropriate for analyzing time-to-event outcomes. In contrast, time-to-event outcomes are most appropriately analyzed using hazard ratios (HRs) [33], which take into account the number and timing of events. To take this into account, we proposed to use HRs as summary statistics whenever possible. In the absence of individual patient data, different methods are available to obtain HRs and associated statistics by carefully manipulating the published data. Therefore, if they were not directly available, both the log HR and its variance were obtained for each of the included studies from the number of observed events in each branch and the log-rank or Cox-regression *P* value [33–35].

Therefore, HR was used as the summary statistic to evaluate the impact of an intensive follow-up strategy on overall survival. For the remaining qualitative outcomes, RR was selected as the most appropriate summary statistic, since the included trials did not report the necessary statistical information to estimate HRs. Finally, in analyzing the impact on time-to-recurrence detection, the results were expressed as the weighted mean difference and its 95% CI.

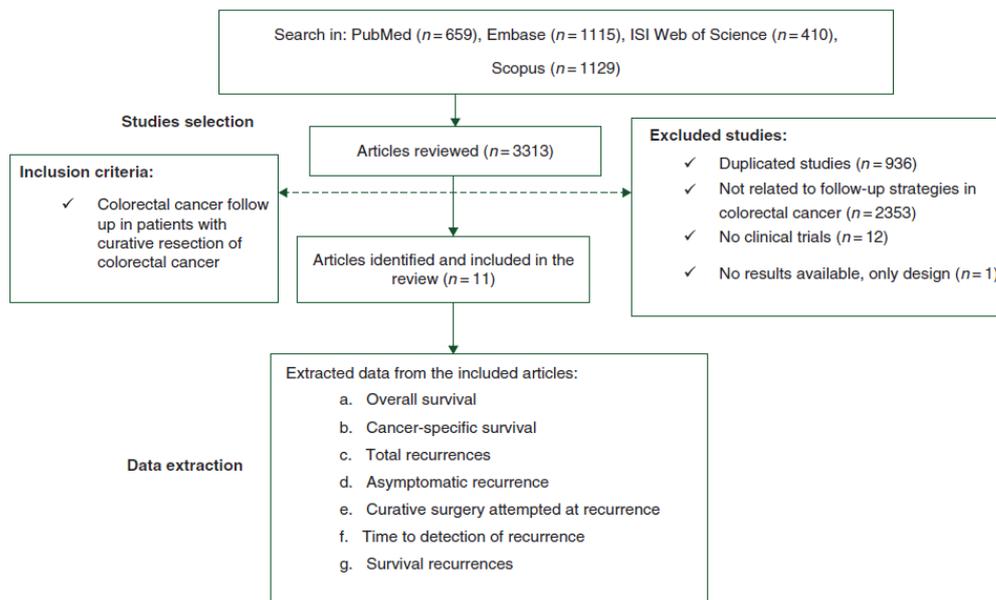


Figure 1. Flow diagram of the systematic search of literature on follow-up strategies in colorectal cancer.

Downloaded from <http://annonc.oxfordjournals.org/>

at Complejo Hospitalario Laica de Murcia 3/1/2015

Meta-analysis results were presented on a Forest plot graph. To explore heterogeneity between the studies, the DerSimonian-Laird's Q heterogeneity test, Galbraith and L'Abbé plots were used. A sensitivity analysis was also conducted to investigate the influences of single studies on the overall risk estimate by omitting one study in each turn. Publication bias was assessed using funnel plots and Begg's adjusted rank correlation [36, 37] with  $P$  values  $<0.10$  considered to indicate potential publication bias.

Separate analyses were carried out for studies comparing intensive versus minimalist follow-up strategies and for studies comparing an intensive follow-up strategy with no follow-up. Subgroup analyses were also carried out in order to evaluate whether there was any improvement in the outcomes by using different diagnostic tests during follow-up in different trials, based on a priori hypothesis for the early detection of recurrent disease using different investigation strategies: computerized tomography and/or serum CEA level to detect extramural recurrent disease, ultrasonography to detect liver metastasis, chest radiograph to detect lung metastasis and colonoscopy to detect intramural disease. However, a subgroup analysis with stratification by patients' age, tumor staging or site was not attempted, as raw data were not available.

The analysis and reporting were carried out according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines [38].

All statistical analyses were carried out using the R software program (version 2.15.1), using the meta-package. A two-tailed  $P$  value  $<0.05$  was considered to be significant.

## results

### description of studies

Having carried out the systematic review, 11 studies were included in this meta-analysis. All of the studies met the inclu-

sion and exclusion criteria. Table 1 shows the sample size for each trial, and the result of the different outcomes studied: overall survival (according to follow-up strategies, and diagnostic tests), cancer-specific survival, total recurrences, asymptomatic recurrences, curative surgery attempted at recurrence, time to detection of recurrence and survival recurrences.

In the 11 studies, 4055 patients (2330 men and 1725 women) underwent curative surgery for CRC. These patients were randomized in intensive follow-up groups, less intensive follow-up groups or groups without any follow-up. Nine of the studies provided information on the location of the tumor (colon or rectum). According to this information, 67% of the patients had primary colon cancer, and 33% had primary rectum cancer.

### intervention and follow-up strategies of the studies included

The follow-up strategies and types of interventions are shown in Table 2.

The frequency of the follow-up visits and the examinations that were carried out at each visit were different in each study (Table 2). There was considerable variation in the follow-up strategies employed in the included clinical trials.

In nine studies ( $n = 3611$  patients), patients who had undergone intensive follow-up were compared with another group of patients who had undergone less intensive follow-up. Two studies

compared patients undergoing intensive follow-up with another group of patients without any follow-up [16, 18] ( $n = 444$  patients). There is even variability in the type of professionals who carried out the follow-up. In the study by Wattoo et al. [24], the patients have been classified into two groups: the intervention group, in which the patients were monitored by the surgeons who carried out more colonoscopies and ultrasound scans on these patients, and the control group, in which the patients were monitored by the primary care doctors who carried out less colonoscopies and ultrasound scans. The follow-up time for the patients was around 5 years, with the exception of two studies, by Wattoo et al. [24] and Grossmann et al. [22] which have follow-up times of around 24 and 14 months, respectively.

The frequency of the follow-ups varies in the intervention group and in the control group. Some studies in the intervention group carry out follow-ups every 3 months [23] during the first 5 years, while others do so every 4 months or more after the second year [22]. The majority of the studies carried out a follow-up every 3 months in the first 2 years, and then every 6 months up to 5 years.

In the control group, there is also variability in the frequency of the surveillance. There are studies that carry out follow-ups at highly separated intervals of 60, 120 and 180 months [20] while others carry out follow-ups more frequently, every 3 months up to a total of 5 years [23]. Some also carry out follow-ups with the same frequency as the intervention group, although without carrying out certain diagnostic tests in each visit [16, 21, 22, 25, 26].

The tests used in the follow-up procedures in the studies included were: combination of laboratory tests (CEA level, liver function tests, complete blood counts, fecal occult blood tests), diagnostic imaging [chest X-ray, liver ultrasound, computed tomography (CT) scan imaging] and colonoscopy.

### overall survival

Ten trials reported the data needed to calculate the HR associated with the effect of follow-up regimen on overall survival. They included a total of 1511 patients undergoing an intensive follow-up, with 390 all-cause deaths (25.8% mortality), and 1559 patients in the group of less intensive/minimal follow-up, with 455 all-cause deaths (29.2% mortality). All of these studies resulted in a protective effect of an intensive surveillance over mortality, but a significant effect was only detected in Pietra et al. [17] (1998) (HR = 0.6; 95% CI 0.3–0.9) and Secco et al. [16] (HR = 0.6; 95% CI 0.4–0.8).

The meta-analysis results showed that the overall survival rate improved significantly for patients having a more intensive follow-up (HR = 0.7; 95% CI 0.7–0.9).

The same effect was observed in the subgroup analysis, when the trials comparing an intensive versus nonintensive follow-up or intensive surveillance versus less-intensive surveillance were analyzed independently.

In comparison with no follow-up, an intensive strategy was significantly associated with reduced mortality (HR = 0.6; 95% CI 0.4–0.8). Intensive follow-up regimens were also significantly associated with reduced mortality, when compared with less-intensive strategies (HR = 0.8; 95% CI 0.7–0.9) (Figure 2A).

Although little heterogeneity was observed among the studies, a sensitivity analysis was carried out, without any variation in

Table 1. Characteristics of included randomized clinical trials

	N by group	Overall survival	Cancer-specific survival	Total recurrences	Asymptomatic recurrence	Curative surgery attempted at recurrence	Time to recurrence	Survival after recurrences
Primrose [26] n = 603	Intervention (n = 302)	RR = 1 CI 0.65-1.55	RR = 0.95 CI 0.77-1.66	RR = 1.29 CI 0.87-1.92		OR: 3.10 CI 1.27-7.57	RR = 2.47 CI 0.99-6.12	
	Control (n = 301)							
Ting Wang [25] n = 326	Intervention (n = 165)	RR = 0.82 CI 0.58-1.16	RR = 0.90 CI 0.72-1.11	R = 0.70 CI 0.36-1.39	RR = 1.4 CI 0.54-3.57		Mean (months) IG: 22 CG: 35 P = 0.4	RR = 2.97 CI 1.05-8.44
	Control (n = 161)							
Wartchow [24] n = 203	Intervention (n = 106)	RR = 1.26 CI 0.53-2.10					IG: 8 CG: 9.5	
	Control (n = 97)							
Rodriguez [23] n = 259	Intervention (n = 127)	OR = 0.87 CI 0.49-1.54		RR = 1.10 CI 0.71-1.60		OR = 2.58 CI 1.04-7.87	Mean ± SD (months) IG: 39 ± 2 CG: 38 ± 19	
	Control (n = 132)							
Grossmann [22] n = 985	Intervention (n = 489)	RR = 1.35 CI 0.81-2.26	RR = 1.20 CI 0.63-2.31	RR = 1.19 CI 0.87-1.62				
	Control (n = 496)							
Secco [16] n = 337	Intervention (n = 145)	RR = 0.71 CI 0.56-0.91		RR = 0.92 CI 0.76-1.12	RR = 2.45 CI 1.58-3.79	RR = 2.38 CI 1.15-4.94	Median (months) IG: 4 (3-80) CG: 13.5 (1-96)	
	Control (n = 192)							
Schoemaker [21] n = 325	Intervention (n = 167)	RR = 0.74 CI 0.53-1.03		RR = 0.85 CI 0.64-1.14	RR = 8.04 CI 1.89-34.25	RR = 1.42 CI 0.41-4.92		
	Control (n = 158)							
Petra [17] n = 207	Intervention (n = 104)	RR = 0.64 CI 0.44-0.95		RR = 0.88 CI 0.66-1.17	RR = 6.93 CI 1.62-29.74	RR = 14.45 CI 3.12-66.93	Mean (months) IG: 10.3 ± 2.7 CG: 20.2 ± 6.1	
	Control (n = 103)							
Kjeldsen [3, 20] n = 597	Intervention (n = 290)	RR = 0.93 CI 0.73-1.18	RR = 0.99 CI 0.74-1.34	RR = 1.01 CI 0.77-1.32	RR = 3.65 CI 1.91-7.02	RR = 3.16 CI 1.21-8.27	Mean ± SD (months) IG: 17.7 ± 8 CG: 26.5 ± 8	
	Control (n = 307)							
Ohlsson [18] n = 107	Intervention (n = 53)	RR = 0.69 CI 0.41-1.19	RR = 0.64 CI 0.35-1.15	RR = 0.96 CI 0.56-1.66	RR = 3.06 CI 0.88-10.67	RR = 2.27 CI 0.19-27.58	Mean ± SD (months) IG: 10 ± 5 CG: 15 ± 10	
	Control (n = 54)							
Makela [19] n = 106	Intervention (n = 52)	RR = 0.88 CI 0.59-1.33		RR = 1.09 CI 0.69-1.73	RR = 1.29 CI 0.68-2.39	RR = 1.76 CI 0.36-8.55	Median (years) IG: 1.7 (0.3-7.6) CG: 2 (0.8-5.6)	
	Control (n = 54)							

RR, relative risk; OR, odds ratio; CI, confidence interval; IG, intervention group; CG, control group; SD, standard deviation.

Downloaded from <http://annonc.oxfordjournals.org/> at Complejo Hospital Xeral Calde on March 31, 2015

**Table 2.** Description of interventions and follow-up strategies of the studies included

Study	Interventions
Primrose [26]	<p>Intervention group</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CEA follow-up: measurement of blood CEA every 3 months for 2 years, then every 6 months for 3 years, with a single chest, abdomen, and pelvis CT scan at 12–18 months if requested at study entry by hospital clinician (<i>n</i> = 300).</li> <li>- CT follow-up: CT of the chest, abdomen, and pelvis every 6 months for 2 years, then annually for 3 years (<i>n</i> = 299).</li> <li>- CEA and CT follow-up: both blood CEA measurement and CT imaging as above (<i>n</i> = 302).</li> </ul> <p>Control group</p> <p>Minimum follow-up: no scheduled follow-up except a single CT scan of the chest, abdomen, and pelvis at 12–18 months if requested at study entry by the hospital clinician (<i>n</i> = 301).</p>
Ting Wang [25]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A visit every 3 months the first year. Every 6 months the next 2 years. And then annually.</li> </ul> <p>Intervention group</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- At each visit: medical exams, medical history, CEA, chest X-ray, CT and liver ECO.</li> <li>- Colonoscopy every visit.</li> <li>- Additional tests if the patient has symptoms suggestive of recurrence were carried out.</li> </ul> <p>Control group</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- At each visit: medical exams, medical history, CEA, chest X-ray, CT and liver ECO.</li> <li>- Colonoscopy at months 6, 30, 60.</li> <li>- Additional tests will be carried out if the patient has symptoms suggestive of recurrence.</li> </ul>
Wattchow [24]	<p>Intervention group</p> <p>Follow by surgeons: more ultrasound, colonoscopy and sigmoidoscopy.</p> <p>Control group</p> <p>Follow-up by general practitioners: more fecal occult blood.</p> <p>CEA, CT, Rx, endoscopy: the same in both groups.</p>
Rodriguez [23]	<p>Intervention group</p> <p>Examination, bloods (including CEA) at 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 51, 54, 57, 60 months. US/CT at 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 56 months, CXR and colonoscopy at 12, 24, 36, 48, 56 months.</p> <p>Control group</p> <p>History, examination, bloods (including CEA) at 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 51, 54, 57, 60 months.</p>
Grossmann [22]	<p>Intervention group</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Clinical testing: Every 4 months in the first 2 years and every 6 months in the next 3 years.</li> <li>- Analysis (CEA, liver function, blood counts): Every 6 months for the first 2 years and every 6 months in the next 3 years.</li> <li>- CT and abdominal US: Every 6 months for the first 2 years, then annually up to 5 years.</li> <li>- Chest X-ray: Annually until 5 years.</li> <li>- Colonoscopy: Annually until 5 years.</li> </ul> <p>Control group</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Clinical testing: As in the intervention group.</li> <li>- Analysis (CEA, liver function, blood counts): Same as in the control group.</li> <li>- No CT, no abdominal US and no X-ray.</li> <li>- Colonoscopy: The first and third years.</li> </ul>
Secco [16]	<p>Intervention group</p> <p>High risk of recurrence:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Clinical testing and CEA every 3 months in the first 2 years, every 4 months in the third year, and every 6 months in the fourth and fifth years.</li> <li>- Abdominal and pelvic ECO every 6 months in the first 3 years and each year in the fourth and fifth years.</li> <li>- Rx and thoracic rectosigmoidoscopy annually in the first 5 years.</li> </ul> <p>Low risk of recurrence:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Clinical testing and CEA every 6 months the first 2 years, and annually through 5 years.</li> <li>- ECO abdomen and pelvis every 6 months in the first 2 years then annually.</li> <li>- Rectosigmoidoscopy in patients with rectal cancer annually in the first 2 years and every 2 years thereafter.</li> <li>- Rx annually after the end of the track.</li> <li>- No blood counts and liver function tests.</li> </ul> <p>Control group</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Common and inexpensive tests.</li> <li>- More sophisticated tests for suspected recurrence.</li> <li>- Not specified.</li> </ul>

Continued

Downloaded from <http://annonc.oxfordjournals.org/> at Complutense Hospital Xeral Calde on March 31, 2015

Table 2. Continued

Study	Interventions
Schoemaker [21]	<p>Intervention group</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Visit: Every 3 months the first 2 years, then every 6 months till 5 years.</li> <li>- Each visited: Clinical examinations, blood counts, CEA, liver function tests and fecal occult blood.</li> <li>- Annual Rx thorax, liver CT and colonoscopy.</li> </ul> <p>Control group</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Visit: As in the intervention group.</li> <li>- Every visit: As in the intervention group.</li> <li>- No Rx thorax, liver CT, colonoscopy (if no symptoms).</li> </ul>
Pietra [17]	<p>Intervention group</p> <p>Seen at 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60 months, then annually thereafter.</p> <p>Control group</p> <p>Seen at 6 and 12 months, then annually.</p> <p>Examinations:</p> <p>At each visit, clinical examination, CEA, ultrasound carried out. They had annual CXR, yearly colonoscopy and CT.</p>
Kjeldsen [3, 20]	<p>Intervention group</p> <p>Follow-up examinations at 6, 12, 18, 30, 36, 48, 60, 120, 150 and 180 months after radical surgery.</p> <p>Control group</p> <p>Examinations at 60, 120, 180 months.</p> <p>Examinations included:</p> <p>Medical history, clinical examination, digital rectal examination (DRE), gynecological examination, Haemocult-II test, colonoscopy, CXR, hemoglobin level, erythrocyte sedimentation rate and liver enzymes.</p>
Ohlsson [18]	<p>Intervention group</p> <p>Were seen at 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 30, 36, 42, 48 and 60 month intervals. Carried out at each visit were clinical exams, rigid proctosigmoidoscopy, CEA, alkaline phosphatase, gammaglutaryl transferase, fecal hemoglobin, CXR. Examination of anastomosis (flexible sigmoidoscopy or colonoscopy, as dictated by the lesion), was carried out at 9, 21, 42 months. Colonoscopy was carried out at 3, 15, 30, 60 months. CT pelvis carried out at 3, 6, 12, 18, 24 months.</p> <p>Control group</p> <p>No follow-up visits planned. They received written instructions recommending they leave fecal samples with the district nurse for examination every third month during the first 2 years after surgery then once a year. Instructed to contact the surgical department if they had any symptoms</p>
Makela [19]	<p>Intervention group</p> <p>Patients who had rectal or sigmoid tumors had flexible sigmoidoscopy with video imaging 3 monthly. Colonoscopy at 3 months (if had not been done preop), then annually. Ultrasound liver and primary site at 6 months, then annually.</p> <p>Control group</p> <p>Patients who had rectal and sigmoid cancers had rigid sigmoidoscopy, barium enema annually. All patients reviewed at 3, 6, 9, 12, 15, 21, 24, 30, 36, 42, 48, 54 and 60 months. At each visit; history, examination, FBC, fecal occult blood test, CEA, CXR carried out.</p>

Downloaded from <http://annonc.oxfordjournals.org/> at Complutense Hospital Xeral Calde on March

31, 2015

the pooled result after excluding each of the analyzed trials (Figure 2B). Moreover, the result of the Egger test for publication bias was not significant ( $P = 0.446$ ), and no funnel plot asymmetry was observed, indicating no evidence of publication bias.

**cancer-specific survival**

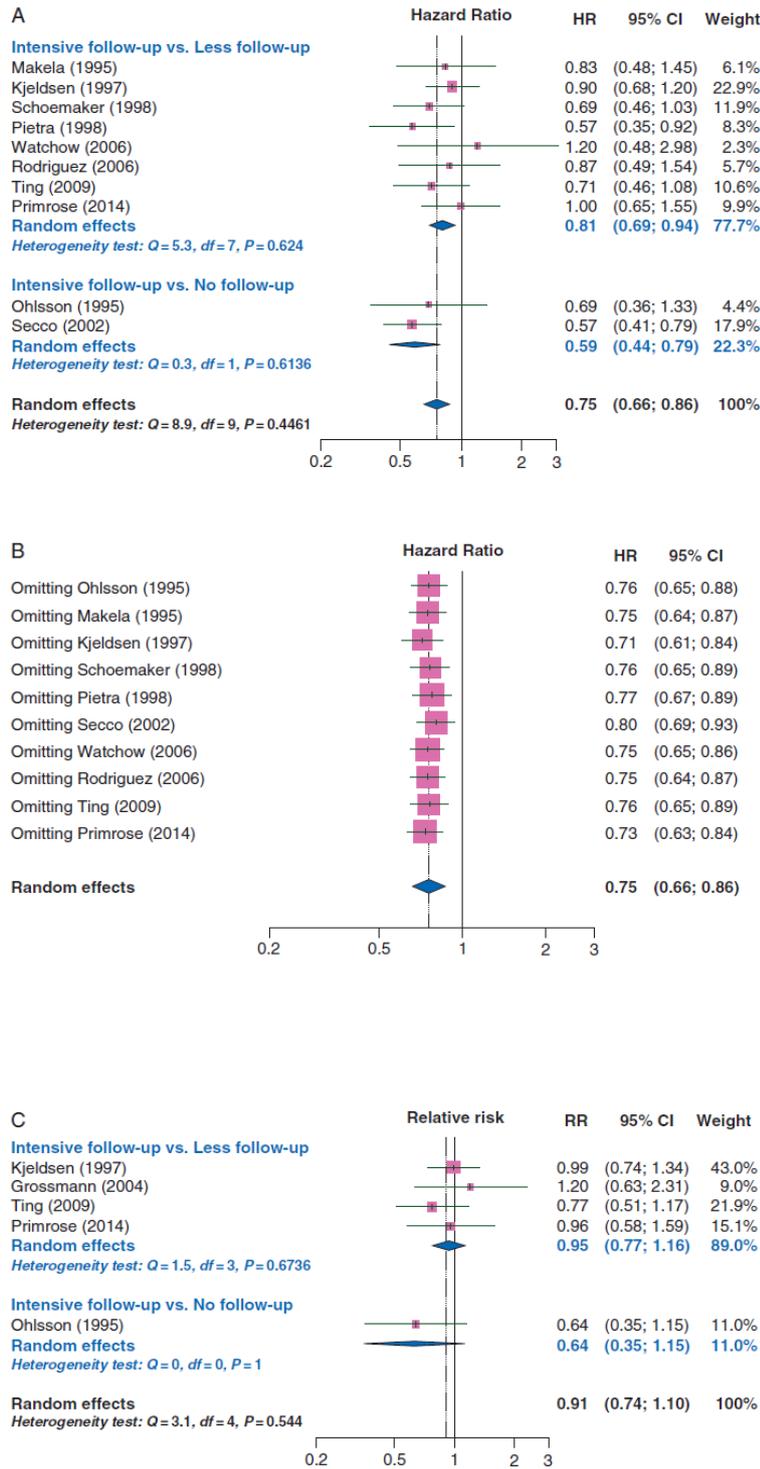
Only five randomized clinical trials ( $N = 2618$  patients) provided data about CRC-specific mortality. No significant differences in any of these studies were found in cancer-related survival according to the surveillance strategy. Except for the study by Grossmann et al. [22], the remaining three trials found a lower risk of death in the intensive follow-up group, although it was not statistically significant. Similarly, the results from the meta-analysis failed to detect any significant effect of the follow-up

protocol on cancer-specific survival ( $RR = 0.9$ ; 95% CI 0.7–1.1) (Figure 2C).

**recurrences**

Ten of the 11 included studies provided data on the recurrence detection rate, and 7 on asymptomatic recurrences. None of these studies found a significant effect of the follow-up regimen on the probability of recurrences detection.

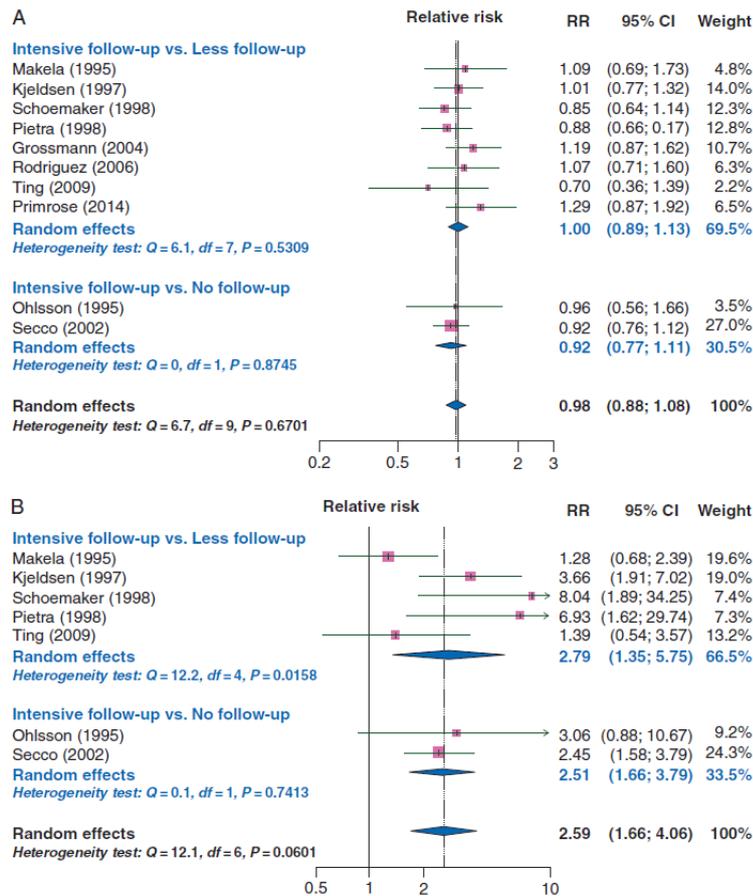
The pooled RR of recurrence detection associated with an intensive follow-up was 0.98 (95% CI 0.9–1.1), showing that the recurrence rate is not related to the type of surveillance. Analogous results were obtained in the subgroup analysis, comparing an intensive follow-up with no follow-up ( $RR = 0.9$ ; 95% CI 0.8–1.1) or with a less-intensive follow-up ( $RR = 1.0$ ; 95% CI 0.9–1.1) (Figure 3A).



**Figure 2.** Overall survival rate and cancer-related mortality in relation to different follow-up strategies (intensive follow-up versus minimalist follow-up or no follow-up) for patients treated for nonmetastatic colorectal cancer. A: Overall survival rate after curative resection of colorectal cancer. B: Sensitivity analysis for overall survival rate. C: Cancer-specific survival.

Downloaded from <http://annonc.oxfordjournals.org/> at Complutense Hospital Xeral Cadufe on

March 31, 2015



**Figure 3.** Detection of total recurrence and detection of asymptomatic recurrence in relation to different follow-up strategies (intensive follow-up versus minimal follow-up or no follow-up) for patients treated for nonmetastatic colorectal cancer. A: Detection of total recurrences after curative resection of colorectal cancer. B: Detection of asymptomatic recurrences after curative resection of colorectal cancer.

On the contrary, when asymptomatic recurrences were analyzed, a higher detection rate of asymptomatic recurrences was observed in patients with a more intensive follow-up (RR = 2.6; 95% CI 1.7–4.1) (Figure 3B).

**curative surgery attempted at recurrences**

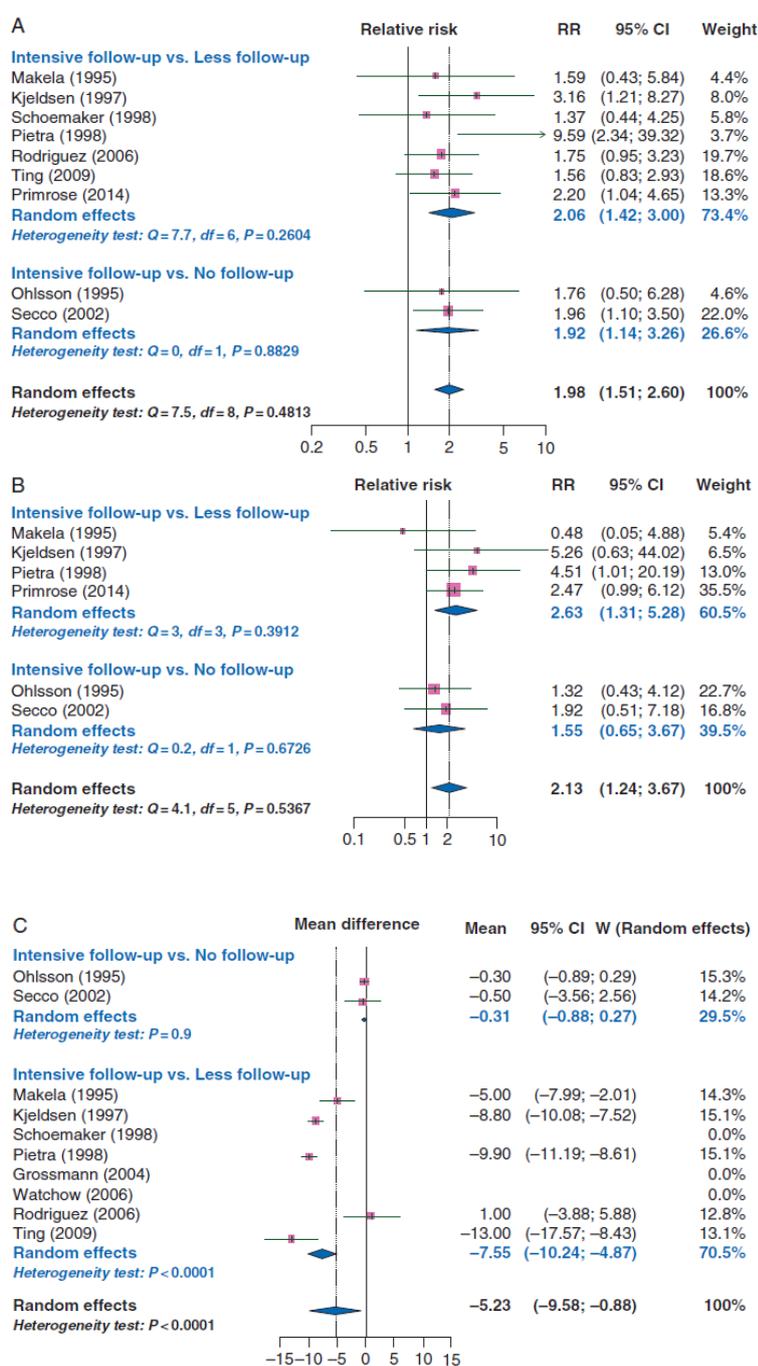
The reoperation rate with curative intention for recurrent disease was reported in nine trials. All these studies found a higher percentage of resectable recurrences in patients with a more intensive follow-up than in patients with less-intensive/minimal follow-up, with RRs ranging from 1.4 to 9.6. An overall significant effect was found, with a more intensive surveillance associated with a higher probability of curative reoperations (RR = 2.0; 95% CI 1.5–2.6), both when comparing with less-

intensive follow-ups (RR = 2.1; 95% CI 1.4–3.0) or no follow-up (RR = 1.9; 95% CI 1.1–3.3) (Figure 4A).

**survival after recurrences**

A total sample size of  $n = 1957$  patients were included in the six trials assessing mortality after recurrence diagnosis. Of these, 59 were alive after the follow-up (42 in the group of more intensive surveillance versus 17 in the group of less-intensive/minimal follow-up). Except for the study of Makela et al. [19], the remaining trials found a higher post-recurrence survival.

An overall significant effect was found, with more intensive surveillance associated with a higher probability of survival after the detection of recurrences (RR = 2.1; 95% CI 1.2–3.7) (Figure 4B).



**Figure 4.** Curative reoperation rate, mortality after recurrence and time to recurrence in relation to different follow-up strategies (intensive follow-up versus minimal follow-up or no follow-up) for patients treated for nonmetastatic colorectal cancer. A: Curative reoperation rate of patients for recurrent disease that developed after curative resection of colorectal cancer. B: Survival after recurrence detection. C: Time to detection of recurrences.

**time to detection of recurrences**

Ten of the 11 studies contained data on time to recurrence detection. For the studies comparing intensive follow-up strategies with less intensive strategies, all of the studies except for the study by Rodriguez et al. [23] found a significantly shorter interval for patients with intensive follow-up surveillance, with differences of between 5 and 13 months. Both of the trials comparing intensive versus no follow-up found concurrent differences.

A pooled analysis of all of the studies on time to recurrence detection revealed that more intensive surveillance resulted in earlier recurrence detection, with a mean difference of -5.2 months (95% CI -9.6 to 0.9) (Figure 4C).

**overall survival in relation to different diagnostic tests**

Table 3 shows the effects of the different diagnostic tests that were analyzed individually on overall survival, where it can be seen that colonoscopies, imaging tests, determining the CEA and medical visits have a protective effect on mortality.

**discussion**

The results of this meta-analysis indicate an improvement in the overall survival of patients who have undergone more intensive follow-up after curative surgery for CRC.

Out of the studies included in the meta-analysis, only two individual studies [16, 17] described a significant improvement in the overall survival of the patients who underwent more intensive follow-up. Some of these studies [16-19, 24] do not make any mention of the statistical power required to detect significant differences in the survival rate associated with more intensive follow-up.

Taking into account the fact that the overall mortality in the intervention group (with the most intensive follow-up) is 25.8%,

and that the overall mortality in the control group (with less intensive follow-up or no follow-up) is 29.1%, the result is a number needed to treat (NNT) of 30 patients (95% CI 16-458), which means that it is necessary to carry out an intensive follow-up of 30 patients who have previously undergone curative surgery for colorectal surgery to avoid one death. It was not possible to detect significant differences with regard to the mortality related to disease. This outcome was only evaluated in five of the clinical trials included in the meta-analysis, and although the difference was not significant, it was possible to identify a protective effect on the cancer-specific survival rate.

With regard to the total recurrences, there were no significant differences between both groups after curative surgery. However, the time to detection of recurrences was shorter in the patients who had undergone more intensive follow-up, which may explain the higher probability observed in this meta-analysis of detecting asymptomatic recurrences in these patients. A higher probability of carrying out curative surgery attempted at recurrences was also observed in the patients undergoing more intensive follow-up. This could explain the improved overall survival rate seen in the patients in the experimental group. In the patients subjected to intensive follow-up, a higher probability of

**Table 3. Overall survival in relation to different diagnostic tests**

Overall survival by different diagnostic tests	N (studies)	HR	95% CI
<b>Colonoscopy</b>			
Total studies	8	0.75	0.64-0.87
More versus less colonoscopy	4	0.86	0.69-1.06
Colonoscopy versus no colonoscopy	4	0.65	0.53-0.81
<b>CEA</b>			
Total studies <sup>a</sup>	4	0.69	0.52-0.93
More versus less CEA testing	1	0.57	0.35-0.92
CEA testing versus no CEA testing <sup>a</sup>	3	0.73	0.51-1.05
<b>Chest radiograph</b>			
Total studies	5	0.73	0.60-0.89
More chest radiograph versus less chest radiograph	1	0.90	0.68-1.20
Chest radiograph versus no chest radiograph	4	0.66	0.53-0.81
<b>Liver ultrasound</b>			
Total studies	4	0.65	0.52-0.90
More versus less liver ultrasound	1	0.57	0.35-0.92
Liver ultrasound versus no liver ultrasound	3	0.68	0.52-0.90
<b>Computerized tomography</b>			
Total studies <sup>b</sup>	6	0.80	0.66-0.98
More versus less computerized tomography	0	0	-
Computerized tomography versus no computerized tomography	6	0.80	0.66-0.98
<b>Clinic visits and tests</b>			
Total studies	3	0.59	0.46-0.75
More clinic visits and tests versus fewer visits and tests	2	0.59	0.44-0.79
Clinic visits and tests versus no clinic visits and tests	1	0.57	0.35-0.92

<sup>a</sup>In Primrose's [26] study, patients were classified in: (i) Intervention group: CEA only or CEA + CT (n = 602), (ii) Control group: CT only or minimum follow-up (n = 600).

<sup>b</sup>In Primrose's [26] study, patients were classified in: (i) Intervention group: CT only or CEA + CT (n = 601), (ii) Control group: CEA only or minimum follow-up (n = 601).

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; CEA, carcinoembryonic antigen; CT, computerized tomography.

survival after recurrences is seen, with a significant association, RR = 2.1 (95% CI 1.2-3.7).

The carrying out of colonoscopies has a protective effect on the mortality of the patients, although carrying out colonoscopies more frequently does not seem to be associated with improvements in the overall survival rate, although the results are close to statistical significance. In the only study that evaluated carrying out colonoscopies more frequently [25], a trend toward reduced mortality was found, but which was not significant.

Downloaded from <http://annonc.oxfordjournals.org/> at Complutense HospitalXeral

Calleja on March 31, 2015

Imaging tests, CEA and clinic visits are associated with improved overall survival among the patients who undergo more intensive follow-up. It is reasonable to consider that both colonoscopies and liver ultrasonography and CT make it possible to detect recurrences earlier, and therefore operate on the patient at an earlier stage. The combined effect of the different endoscopic, analytical and imaging tests is the subject of this meta-analysis and, for this reason, certain findings such as the one associated with thorax X-rays are secondary to the fact that other diagnostic tests are carried out simultaneously with these patients. In this study, based on the information available from the randomized clinical trials that have been published, no data are available that make it possible to determine the effect associated with carrying out each test separately.

Like all meta-analyses, this study has as a limitation the heterogeneity of the studies it includes. There are differences in the populations of these studies, such as the TNM staging or degree of tumor invasion. For example some studies excluded patients with Dukes' grade A [17, 23].

There is also variability in terms of the follow-up strategies. The intensity of the follow-up in the experimental group from the study by Ohlsson et al. [18] was similar to the intensity of the follow-up in control groups from other studies included in the review [17, 19, 21].

In the majority of the trials, the randomization method is not described in detail. Six of the studies [20–23, 25, 26] stratified the patients according to the main prognostic factors, such as the tumor stage and location. Due to the characteristics of the clinical trials, all the studies were open and not blinded studies.

Although two of the studies [22, 24] used a short follow-up time with the patients, excluding these studies from the meta-analysis did not affect the results obtained on including them, as shown in Figure 2B.

This study contributed the following information in addition to what we already know: the last meta-analysis on this subject carried out in 2007 included eight randomized clinical trials [30]. This study includes 11 randomized clinical trials. The previous meta-analyses used the OR or RR for studying overall survival as a measure of association while, in this study, we have used and calculated the HR, as we have taken the follow-up time into account. This study provides data on the survival of patients once recurrences are detected, something that was not included in any of the previous meta-analyses.

Our meta-analysis has made it possible to improve the precision of the outcomes studied in comparison to previous meta-analyses in terms of overall survival. All of the previous meta-analyses detected an improvement in the overall survival, but with less precision in terms of the CIs.

None of the previous meta-analyses were able to detect significant differences in the total recurrences between both groups of patients. The same is true for our study. In the case of asymptomatic recurrences, our study is in line with two meta-analyses that evaluated asymptomatic recurrences [4, 30] and detected a greater possibility of detecting asymptomatic recurrences in the intensive follow-up.

Three of the previous meta-analyses [29, 30] found a higher probability of curative surgery in patients with intensive follow-up, and our study shows the same effect. Earlier detection was also observed for recurrences in patients subjected to more

intensive follow-up, coinciding with two previous meta-analyses that evaluated this outcome.

As previously mentioned, none of the previous meta-analyses evaluated the survival rate of the patients once recurrences were detected. This study detected an improvement in survival after recurrence in the most intensive follow-up, with a significant association (RR = 2.1; 95% CI 1.2–3.7).

This meta-analysis has found that more intensive follow-up with patients who have been operated for CRC and declared to be free from the illness significantly improves the overall survival rate, increases the probability of detecting asymptomatic recurrences and curative surgery attempted at recurrences, and is associated with a shorter recurrence detection time. More intensive follow-up of patients operated for CRC are not associated with a greater detection of total recurrences, or a decrease in mortality related to disease, even though there is a trend toward a protective effect. Undertaking follow-up with CEA and colonoscopy is associated with an improved overall survival. The variability of the studies regarding the follow-up strategies only lets us to affirm that the intensive follow-up strategies have a benefit effect in relation with the outcomes in nonmetastatic CRC patients after curative surgery.

## disclosure

The authors have declared no conflicts of interest.

## references

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013.
2. Böhm B, Schwenk W, Huckle HP, Stock W. Does methodic long-term follow-up affect survival after curative resection of colorectal carcinoma? *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 280–286.
3. Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C, Jorgensen OD. The pattern of recurrent colorectal cancer in a prospective randomised study and the characteristics of diagnostic tests. *Int J Colorectal Dis* 1997; 12: 329–334.
4. Figueredo A, Rumble RB, Maroun J et al. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer* 2003; 3: 26.
5. Johnson FE, Longo WE, Vernava AM et al. How tumor stage affects surgeons' surveillance strategies after colon cancer surgery. *Cancer* 1995; 76: 1325–1329.
6. Johnson FE, McKirgan LW, Coplin MA et al. Geographic variation in patient surveillance after colon cancer surgery. *J Clin Oncol* 1996; 14: 183–187.
7. Vernava AM, Longo WE, Virgo KS et al. Current follow-up strategies after resection of colon cancer. Results of a survey of members of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 573–583.
8. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C et al. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *Eur J Cancer* 2003; 39: 718–727.
9. Anthony T, Simmgang C, Hyman N et al. Practice parameters for the surveillance and follow-up of patients with colon and rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 807–817.
10. Törnqvist A, Ekelund G, Leandoer L. The value of intensive follow-up after curative resection for colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1982; 69: 725–728.
11. Benson AB, Desch CE, Flynn PJ et al. 2000 update of American Society of Clinical Oncology colorectal cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3586–3588.
12. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6): vi64–vi72.

13. Virgo KS, Vernava AM, Longo WE et al. Cost of patient follow-up after potentially curative colorectal cancer treatment. *JAMA* 1995; 273: 1837–1841.
14. Richert-Boe KE. Heterogeneity of cancer surveillance practices among medical oncologists in Washington and Oregon. *Cancer* 1995; 75: 2605–2612.
15. Taylor I. Quality of follow-up of the cancer patient affecting outcome. *Surg Oncol Clin N Am* 2000; 9: 21–25, vi.
16. Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D et al. Efficacy and cost of risk-adapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 418–423.
17. Pietra N, Sari L, Costi R et al. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1127–1133.
18. Ohlsson B, Breland U, Ekberg H et al. Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma: randomized comparison with no follow-up. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 619–626.
19. Mäkelä JT, Latinen SO, Kairaluoma ML. Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Results of a prospective randomized trial. *Arch Surg* 1995; 130: 1062–1067.
20. Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C, Jorgensen OD. A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 1997; 84: 666–669.
21. Schoemaker D, Black R, Giles L, Toouli J. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 1998; 114: 7–14.
22. Grossmann EM, Johnson FE, Virgo KS et al. Follow-up of colorectal cancer patients after resection with curative intent—the GILDA trial. *Surg Oncol* 2004; 13: 119–124.
23. Rodriguez-Moranta F, Salo J, Arcusa A et al. Postoperative surveillance in patients with colorectal cancer who have undergone curative resection: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 386–393.
24. Wattchow DA, Weller DP, Esterman A et al. General practice vs surgical-based follow-up for patients with colon cancer: randomised controlled trial. *Br J Cancer* 2006; 94: 1116–1121.
25. Wang T, Cui Y, Huang W-S et al. The role of postoperative colonoscopic surveillance after radical surgery for colorectal cancer: a prospective, randomized clinical study. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 609–615.
26. Primrose JN, Perera R, Gray A et al. Effect of 3 to 5 years of scheduled CEA and CT follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: the FACS randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 263–270.
27. Jeffery GM, Hickey BE, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; Cd002200.
28. Penehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002; 324: 813.
29. Penehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Mechanisms of improved survival from intensive follow-up in colorectal cancer: a hypothesis. *Br J Cancer* 2005; 92: 430–433.
30. Tjandra JJ, Chan MK. Follow-up after curative resection of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1783–1799.
31. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD002200.
32. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7: 177–188.
33. Parmar MK, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Stat Med* 1998; 17: 2815–2834.
34. Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D et al. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials* 2007; 8: 16.
35. Williamson PR, Smith CT, Hutton JL, Marson AG. Aggregate data meta-analysis with time-to-event outcomes. *Stat Med* 2002; 21: 3337–3351.
36. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994; 50: 1088–1101.
37. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315: 629–634.
38. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009; 151: 264–269, W264.

## 13. ANEXO I: AUTORIZACION DE LA OMS PARA UTILIZAR LOS GRÁFICOS

### International Agency for Research on Cancer



World Health  
Organization

150 cours Albert Thomas  
69372 Lyon cedex 08, France

IARC Communications Group  
Tel.: +33 4 72 73 84 78  
Fax: +33 4 72 73 83 11  
E-mail: [com@iarc.fr](mailto:com@iarc.fr)  
<http://www.iarc.fr>

Mr Mohammed Alhayek  
Universidade a Coruña  
Comandante fontanes 7,  
6ºB. 15003 A Coruña  
España

[Mohammedhayek83@hotmail.com](mailto:Mohammedhayek83@hotmail.com)

Ref.: CN/75/1

2 September 2015

Dear Mr Alhayek,

Following your request, I have pleasure in granting you this one-time, non-exclusive permission for print and electronic rights (electronic version of your publication) to use data from:

Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 2 September 2015.

As follows:

- Figure: Estimated age-standardised incidence and mortality rates: both sexes (world)
- Figure: Incidence, Mortality, Worldwide in 2012
- Figure: Incidence and mortality rates: both sexes (Spain)

to be included in a doctoral thesis entitled "Revisión sistemática y meta-análisis de las estrategias de seguimiento en pacientes operados de cancer colorrectal" to be presented in 2016 at the Universidade a Coruña.

IARC does not require any payment, and the only credit we require is for you to appropriately cite the source as follows:

- Reproduced with permission from Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 2 September 2015.

I must impress upon you that any real or perceived association between this or other IARC material and a commercial sponsor would entail nullification of this permission, and IARC would reserve the right to legal action.

IARC has strict rules about the reproduction and use of IARC published materials by commercial entities, because the use of such materials in conjunction with the direct or indirect promotion of products or services may imply the endorsement of such products and services by WHO/IARC. Consequently, acknowledgement should be placed in such a way as it may not be mistaken as endorsing, fostering, promoting or being otherwise associated with any commercial, political or polemical logo, trademark or brand name. Please note that the use of the WHO/IARC logo is prohibited.

We also must point out that the material should be reproduced **as originally presented**, along with proper credit and identification. Permission must be obtained for each and any subsequent edition, translation or whatever use of said material you may wish to plan.

We would appreciate it if you could send us a copy of your publication, or access rights to the information concerned. Thank you for your interest in our publications.

Yours sincerely,



Dr Nicolas Gaudin  
Head, Communications Group