

# Efectividad de la cirugía endoscópica transanal en tumores rectales

Outcomes of trasanal  
endoscopic surgery in patients  
with rectal tumours. *Full text.*

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN 2008

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

AETSA 2006/19



MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y CONSUMO



Ministerio de Sanidad y Consumo

Agencia de Evaluación  
TIS de Tecnologías Sanitarias

Instituto  
de Salud  
Carlos III



JUNTA DE ANDALUCÍA  
CONSEJERÍA DE SALUD



# Efectividad de la cirugía endoscópica transanal en tumores rectales

Outcomes of transanal  
endoscopic surgery in patients  
with rectal tumours. *Full text.*

Vallejo Godoy, Silvia.

Efectividad de la cirugía endoscópica transanal en tumores rectales = Outcomes of transanal endoscopic surgery in patients with rectal tumours / Silvia Vallejo Godoy; Soledad Márquez Calderón; [Traducido por Alison Turner].- *Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008.*

154 p.; 24 cm.-

1. Proctoscopia 2. Cirugía Colorrectal 3. Neoplasias del Recto  
I. Márquez Calderón, Soledad. II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias III. España. Ministerio de Sanidad y Consumo.

Autoras: Silvia Vallejo Godoy y Soledad Márquez Calderón.

Traducido al inglés por Alison Turner.

Dirección Técnica: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Avda. de la Innovación s/n

Edificio Renta Sevilla, 2ª planta

41020 Sevilla

España – Spain

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo, y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

© de la presente edición: Ministerio de Sanidad y Consumo.

© de los contenidos: Consejería de Salud – JUNTA DE ANDALUCÍA

ISBN: 978-84-96990-06-07

NIPO: 354-07-057-7

Depósito Legal: SE-3801-2008

Imprime: GRAFITRES, S.L. - Utrera (Sevilla)

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

# Efectividad de la cirugía endoscópica transanal en tumores rectales

Outcomes of transanal  
endoscopic surgery in patients  
with rectal tumours. *Full text.*



MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y CONSUMO



Ministerio de Sanidad y Consumo

Agencia de Evaluación  
de Tecnologías Sanitarias



## Conflicto de Interés

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

# Agradecimientos

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y las autoras reconocen y agradecen a los revisores su dedicación y aportaciones.

## **Revisores externos:**

Javier Aguiló Lucía. Médico especialista en Cirugía General. Hospital de Xàtiva (Valencia).

Pedro Ruiz López. Médico especialista en Cirugía General. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Los contenidos de este informe son responsabilidad de las autoras, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.





# Índice

<b>Índice de Tablas y Figuras</b>	11
<b>Índice de Tablas y Figuras</b>	9
<b>Resumen ejecutivo</b>	11
<b>Introducción</b>	15
Descripción de la Tecnología	17
Ventajas y Limitaciones de la TEM	18
Indicaciones de las distintas técnicas quirúrgicas en adenomas y cánceres en estadios iniciales	18
Justificación de la revisión	20
<b>Objetivos</b>	23
Objetivo general	23
Objetivos específicos	23
<b>Material y Métodos</b>	25
Tipo de estudio	25
Búsqueda bibliográfica	25
Criterios de inclusión y exclusión de los artículos	27
Evaluación crítica de los estudios seleccionados	28
Extracción de datos y resultados	29
Síntesis de los resultados	29
<b>Resultados</b>	31
Selección de artículos según criterios de inclusión	31
Descripción de los estudios seleccionados: Intervenciones que se comparan y características de las poblaciones	33
Valoración crítica de los estudios seleccionados	36
Resultados de la comparación de la TEM con las técnicas convencionales de resección local	41

Resultados de la comparación de la TEM con las técnicas de cirugía radical (CR)	49
<b>Discusión</b>	57
Discusión de las limitaciones	57
Discusión de los resultados	58
Implicaciones para la investigación y la práctica clínica	59
<b>Conclusiones</b>	61
Sobre la comparación de microcirugía endoscópica trasanal (TEM) con otras técnicas de resección local	61
Sobre la comparación de microcirugía endoscópica trasanal (TEM) con las técnicas de cirugía radical	62
<b>Referencias</b>	63
<b>Anexos</b>	67
Anexo 1. GUÍA CASPe para evaluar una revisión sistemática	67
Anexo 2. GUÍA CASPe para evaluar un ensayo clínico	68
Anexo 3. Cuestionario de Evaluación crítica de los estudios de cohorte	70
<b>Outcomes of transanal endoscopic surgery in patients with rectal tumours</b>	83

# Índice de Tablas y Figuras

Tabla 1. Número de artículos localizados en cada base de datos (sin quitar duplicados)	26
Tabla 2. Número de artículos en cada fase de la selección	31
Tabla 3. Artículos excluidos por resumen	32
Tabla 4. Artículos excluidos tras lectura del texto completo	32
Tabla 5. Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática	34
Tabla 6. Calidad de los estudios de cohortes incluidos en la revisión sistemática	38
Tabla 7. Resultados de la comparación de la TEM con las técnicas convencionales de resección local (RL)	47
Tabla 8. Resultados de la comparación de la TEM con las técnicas convencionales de cirugía radical (CR)	53
Figura 1. Descripción de la Tecnología	17



# Resumen ejecutivo

**Título:** Título: Efectividad de la cirugía endoscópica transanal en tumores rectales.

**Autoras:** Vallejo Godoy S. y Márquez Calderón S.

**Antecedentes y Justificación:** La microcirugía endoscópica transanal (TEM) es una técnica quirúrgica mínimamente invasiva, descrita por Buess en 1980. Esta técnica utiliza la vía de abordaje transanal e incorpora un sistema de visión muy desarrollado; además de permitir un buen acceso al tercio medio y superior del recto. En los últimos tiempos, la TEM está cobrando mayor aceptación, ya que se le atribuyen ventajas tanto sobre las técnicas de resección local como sobre las de cirugía radical para el tratamiento de un grupo seleccionado de pacientes con tumores del recto, concretamente adenomas grandes y adenocarcinomas en estadios precoces. No obstante, la única revisión sistemática encontrada en la literatura sobre la eficacia de la TEM frente a otras técnicas quirúrgicas, concluye que la evidencia respecto a dichos beneficios es muy limitada.

**Objetivos:** Comparar los beneficios y complicaciones de la TEM en pacientes con adenoma y cáncer de recto en estadios iniciales frente a la cirugía radical y otros procedimientos de resección local.

**Metodología:** Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura que actualiza otra revisión previa que incluía artículos hasta agosto de 2002. Se validó la estrategia de búsqueda y se actualizó hasta julio de 2006, con búsquedas en MEDLINE, PRE-MEDLINE y EMBASE. También se consultó Cochrane Library, INAHTA e Internet. Los criterios de inclusión de los artículos han sido: el diseño (ensayos clínicos con asignación aleatoria o estudios observacionales con grupo control), las características de la población (pacientes de 18 años en adelante, con tumores rectales –adenomas y carcinomas en estadios iniciales–), las intervenciones a comparar (TEM frente a la cirugía radical y otros procedimientos de resección local) y los resultados (al menos uno de los siguientes: tiempo de intervención, pérdida de sangre, uso de analgésicos, estancia hospitalaria, tasa de conversión a cirugía radical, complicaciones, mortalidad, recurrencias, supervivencia, disfunción ano-rectal y presencia de tumor residual). La evaluación crítica de los estudios se ha realizado con la escala CASPe para revisiones sistemáticas y ensayos clínicos y con una lista de criterios diseñada ad hoc para estudios de cohorte. La síntesis de resultados es cualitativa.

**Resultados:** De la revisión sistemática previa, evaluada como de buena calidad, se recuperaron 2 de los 3 artículos originales con grupo control que incluía, un ensayo clínico y un estudio de cohorte, ambos de baja calidad. De los 74 artículos obtenidos en la búsqueda, se han seleccionado 4 que cumplen los criterios de inclusión, un ensayo clínico controlado de calidad media, y tres estudios de cohorte, también de limitada validez interna. Con los datos aportados por los nuevos trabajos sobre la comparación de la TEM con las técnicas de cirugía local (3 estudios), las únicas variables de desenlace que son evaluadas en la mayoría de los estudios y que muestran una cierta concordancia en los resultados son las complicaciones postoperatorias y las resecciones tumorales incompletas, siendo ambos sucesos menos frecuentes en los pacientes intervenidos con TEM. Sobre la comparación entre la TEM y las técnicas de cirugía radical, se encontraron tres estudios nuevos además de los dos que ya había seleccionado la revisión previa. La información de estos 5 estudios en conjunto, apunta a que en el grupo de pacientes intervenidos con TEM, la mayor parte de las variables de desenlace presentan mejores resultados, tanto las de tipo técnico como la supervivencia; y hay discordancias entre los estudios en relación a la tasa de recurrencias. Sin embargo, todos estos resultados hay que tomarlos con mucha cautela, ya que los estudios presentan problemas importantes de validez interna; sobre todo que el 87% de los pacientes intervenidos con cirugía radical tenían cánceres rectales, frente a un 50% de los operados con TEM; y que el análisis de comparación de los grupos no ajustó por ningún posible factor de confusión. La evaluación de los resultados funcionales entre las técnicas ha sido escasamente abordada.

**Conclusiones:** La calidad y naturaleza de la evidencia disponible respecto a la eficacia de la TEM frente a otras opciones quirúrgicas no permiten recomendar en la actualidad una mayor extensión de su uso.

# Introducción

Los cánceres de colon y recto constituyen la segunda causa de muerte por cáncer en las regiones más desarrolladas del mundo. En EEUU, el número de casos nuevos y muertes estimados para el año 2006 son 41.930 y 55.170, respectivamente<sup>1</sup>. En España el cáncer de colon y recto es el segundo tumor maligno más frecuente, suponiendo en el año 2000 el 11,5% de las defunciones por cáncer en hombres y el 14,9% en mujeres, con una estimación de casos nuevos por año en torno a los 21.000 en ambos sexos<sup>2</sup>. En Andalucía, en el año 2001 la tasa ajustada de mortalidad para cáncer de recto en mujeres fue de 3,46 por 100.000 y para hombres de 6,49<sup>3</sup>.

El adenoma es la neoplasia más frecuente del intestino grueso. Según la superficie de fijación a la pared intestinal se presenta en forma de pólipo sésil o pediculado. Según su histología se reconocen tres formas de adenoma: tubular, que es la forma más frecuente (85%), tubulo-veloso (10%) y veloso (5%)<sup>4</sup>. Estos pólipos adenomatosos son muy frecuentes en los países desarrollados, en especial a partir de los 50 años. El potencial degenerativo de los adenomas aumenta en función del tamaño (>2cm), el tipo histológico (velosos) y el grado de displasia (severa). El conjunto de transformaciones genéticas y citológicas que suceden en un pólipo adenomatoso que se maligniza se denomina secuencia adenoma-carcinoma<sup>5</sup>. Debido a este potencial de malignización, se recomienda extirpar los adenomas rectales, como mecanismo de prevención del cáncer colorrectal<sup>6</sup>.

El tratamiento de elección para los adenomas colorrectales es la polipectomía endoscópica. Sin embargo, en ocasiones, con esta técnica no puede realizarse una exéresis completa, siendo necesario en estos casos recurrir a técnicas quirúrgicas alternativas<sup>7</sup>. Esto ocurre cuando el tamaño del adenoma es grande (pólipos sesiles con una base de implantación amplia y con componente veloso o displasia de alto grado), cuando se localiza en el tercio superior del recto, y cuando el análisis histológico revela la coexistencia de un carcinoma in situ o un carcinoma invasivo. Entre las técnicas quirúrgicas que pueden utilizarse en estas ocasiones, está la resección local transanal, empleada sobre todo para la excisión de adenomas grandes localizados en el tercio inferior del recto<sup>8</sup>, y las resecciones por vía transperineal –ya sea transesfinteriana o transcoccígea– para los situados en el tercio medio del recto. Sólo cuando los adenomas están situados en el tercio superior, es necesario recurrir a técnicas más complejas de cirugía radical.

Tradicionalmente, el tratamiento estándar de elección de los cánceres situados en el tercio superior y medio del recto se ha realizado mediante

técnicas de cirugía radical. En primer lugar se empleó la resección abdominoperineal, más adelante, con los avances en las técnicas de anastomosis rectal, la resección anterior se ha convertido en la técnica de elección. No obstante, ambas técnicas están asociadas a una importante morbilidad y mortalidad, y a la realización en muchas ocasiones de una colostomía terminal (siempre en la resección abdominoperineal y a veces en la resección anterior). Por esto, en la actualidad, se recomienda que siempre que sea posible, el cáncer rectal sea tratado con una técnica de preservación del esfínter<sup>9</sup>. El esfínter se conserva con las técnicas quirúrgicas de resección local y con la resección anterior con anastomosis colorrectal o coloanal. Además, las técnicas quirúrgicas más radicales pueden resultar inapropiadas para pacientes mayores o con mal estado general.

En las últimas décadas, se han ido desarrollando diferentes técnicas de resección local para el tratamiento quirúrgico de los adenomas y cánceres del recto en estadios iniciales, constituyéndose como una alternativa real a la cirugía radical. Estas técnicas son muy variadas<sup>10,11</sup>:

- Resección transanal o resección de Parks (que es la técnica de resección local que habitualmente se utiliza para adenomas grandes –vellosos o túbulo-vellosos– y cánceres Tis o T1 que están en el recto medio e inferior).
- Técnicas transperineales (actualmente en desuso por su morbilidad y secuelas):
  - La resección transcoccígea de Kraske.
  - La resección transesfinteriana o de York-Masson.
- La microcirugía endoscópica transanal (TEM).

Cada una de estas técnicas presenta tanto ventajas como inconvenientes. La mayoría de ellas presenta dificultades para obtener una pieza de resección completa, lo que por una parte dificultaría la estadificación del tumor y por otra, favorecería la aparición de recurrencias<sup>7</sup>. La mayoría son, además, inadecuadas para la exéresis de las tumoraciones localizadas en el tercio superior del recto.

Entre las técnicas de resección local, la TEM va cobrando cada vez mayor aceptación. Esto se debe a que parece que presenta algunas ventajas con respecto a otras técnicas, como un menor porcentaje de recurrencias (al extraer la pieza tumoral completa) y un mejor acceso a la parte superior del recto<sup>12</sup>.



## Descripción de la Tecnología

La TEM es una técnica que fue descrita originalmente por Buess y Mentges en 1980, aunque desde su desarrollo ha ido sufriendo muchas variaciones (como la video-TEM). Se trata de una técnica quirúrgica mínimamente invasiva, que utiliza una vía de abordaje transanal, y que permite un buen acceso al tercio medio y superior del recto (hasta los 20 centímetros de margen anal). Además, incorpora un sistema de visión muy desarrollado (normalmente con visión estereoscópica), que permite una buena visualización tridimensional e iluminación<sup>13</sup>.

Para llevar a cabo esta técnica quirúrgica, se utiliza un kit de microcirugía endoscópica. El equipo comercializado de la TEM consta de un rectoscopio de 4 centímetros de diámetro externo, que puede ser de entre 10 y 20 centímetros y que monta un sistema de visión estereoscópica y una óptica para videocámara. Además, permite el uso simultáneo de 3 instrumentos quirúrgicos, especialmente diseñados.

La técnica conlleva la dilatación del esfínter anal hasta un diámetro de unos 4 centímetros. La insuflación del recto se realiza con CO<sub>2</sub> para mejorar tanto la visión como el acceso al campo quirúrgico. Preoperatoriamente los pacientes son seleccionados mediante exploración clínica, sigmoidoscopia rígida y/o colonoscopia con biopsia, ultrasonografía endorrectal circular y, últimamente, con la resonancia magnética. Éstas últimas están especialmente indicadas en adenocarcinomas.

**Figura 1. Equipo de Microcirugía Endoscópica Transanal.**



Fuente de la imagen: [www.olympus-europe.com/medical/427\\_TEM\\_System.htm](http://www.olympus-europe.com/medical/427_TEM_System.htm)

# Ventajas y limitaciones de la TEM

Las principales ventajas atribuidas a la TEM son las siguientes<sup>12-15</sup>.

- Con relación a otras técnicas de resección local:
  - Permitir una resección completa del tumor, con márgenes adecuados, gracias a las mejoras que introduce en la visión del campo quirúrgico.
  - Un mejor manejo de la patología proximal del recto.
  
- Con relación a las técnicas de cirugía radical:
  - Una menor morbilidad y menores problemas funcionales (función sexual, vesical y esfinteriana).
  - Una reducción de los tiempos de recuperación postoperatorios, de la estancia hospitalaria y de los costes de hospitalización.

Entre sus principales limitaciones, cabe destacar dos. En primer lugar, se trata de una técnica que requiere una importante especialización de los cirujanos, con un tiempo de aprendizaje prolongado. Por otra parte, el coste del equipo de microcirugía necesario para realizar la TEM es alto (58.000 euros)<sup>15</sup>.

## Indicaciones de las distintas técnicas quirúrgicas en adenomas y cánceres en estadios iniciales

Como se ha comentado anteriormente, el tratamiento de elección para los adenomas colorrectales es la polipectomía endoscópica. Sin embargo, cuando los adenomas son de gran tamaño o están localizados en el tercio superior del recto, es necesario recurrir a técnicas de resección local e incluso de cirugía radical<sup>8</sup>. En estos casos es cuando la TEM se convierte en una alternativa quirúrgica para la resección de los adenomas.

En cuanto al cáncer de recto en estadios iniciales, hay diversas opciones de tratamiento.

En el estadio 0 (Tis, N0, M0)<sup>i</sup>, el National Cancer Institute recomienda una de estas técnicas<sup>16</sup>:

- Escisión local mucosa o polipectomía simple.
- Resección de todo el espesor de la pared rectal por vía transanal o transperineal (transcoccígea o transesfinteriana), para lesiones grandes no susceptibles de escisión local.

En el estadio I (T1, N0, M0 y T2, N0, M0)<sup>ii</sup>, el National Cancer Institute, recomienda las siguientes técnicas<sup>16</sup>:

- Resección anterior baja y anastomosis, cuando existe suficiente recto distal para permitir una anastomosis colorrectal baja o una anastomosis coloanal.
- Resección abdominoperineal, cuando las lesiones son demasiado distales para permitir la resección anterior baja.
- Resección transanal local u otras técnicas de resección local (incluida la TEM), con o sin radioterapia y quimioterapia perioperatoria.

No hay estudios con asignación aleatoria que comparen la resección local (con tratamientos coadyuvantes o sin ellos) con la resección quirúrgica radical. No obstante, algunas series retrospectivas de casos sugieren que en determinados pacientes, las técnicas de resección local completa (con márgenes negativos) pueden tener resultados equivalentes a la cirugía radical. Estos casos son pacientes con adecuada estadificación del tumor (por ecografía endorrectal uT1-2 uN0), tumores pequeños (<4cm) con buenas características histológicas (adenocarcinomas bien o moderadamente diferenciados), y sin invasión venosa, linfática o perineural.

Teniendo en cuenta todas estas recomendaciones, los usos potenciales que se proponen para la TEM, según diversos autores, son los siguientes<sup>8,13</sup>:

- Adenomas localizados en el recto y en el bajo colon sigmoides; es decir dentro de los 25 centímetros del canal anal.
- Carcinomas pequeños (de menos de 3-4 centímetros), bien o moderadamente diferenciados, con estadio preoperatorio de uT1 uN0 –según la ultrasonografía–.

<sup>i</sup> Es la más superficial de todas las lesiones y se limita a la mucosa sin invasión de la lámina propia.

<sup>ii</sup> En T1, el tumor invade la submucosa. En T2, el tumor invade la muscularis propia.

- Carcinomas bien o moderadamente diferenciados, con estadio preoperatorio de uT2 uN0 –según la ultrasonografía y RNM–, en pacientes de más de 70 años o pacientes más jóvenes con importantes factores de riesgo. En los cánceres con estadios T2 existe mucha controversia acerca de la efectividad de la TEM, planteándose algunos autores, la necesidad de aplicar un tratamiento coadyuvante<sup>17</sup>.

Además de estas indicaciones de la TEM, que serían las más importantes, algunos autores proponen otras, como el tratamiento paliativo de tumores rectales<sup>8</sup> y el tratamiento quirúrgico de otras patologías benignas del recto (como los tumores carcinoides o las ulceraciones rectales crónicas).

## Justificación de la revisión

La evaluación de la TEM mediante una revisión sistemática de la literatura ha sido propuesta por un grupo de expertos consultados por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Esto ha tenido lugar en el contexto de un ejercicio de priorización dentro del Programa Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Ministerio de Sanidad y Consumo.

A pesar de tratarse de una técnica cuya descripción se hizo en 1980, en España parece estar poco extendida. De hecho, en una búsqueda en Google se han localizado tan sólo cuatro hospitales que la hacen: Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza), Corporació Sanitaria del Parc Taulí (Sabadell), Hospital de Sant Boi (Barcelona) y un hospital privado de Marbella. Sin embargo, cabe esperar una mayor difusión en el futuro, lo que puede desprenderse tanto en opinión de los expertos consultados como de la realización de cursos en los últimos años, que son apoyados por la Asociación Española de Cirujanos.

Antes de iniciar la revisión, se exploró el estado actual del conocimiento sobre el tema (comparación de los resultados de la TEM con los de otras técnicas quirúrgicas utilizadas en adenomas y cánceres rectales en estadios iniciales). Para ello, se realizó una búsqueda preliminar de la literatura médica, para identificar revisiones sistemáticas sobre la TEM. Se encontró una revisión<sup>13</sup>, que analizaba la seguridad, efectividad y coste-efectividad de la TEM en la población de interés, comparándola con otras intervenciones de resección local y con la cirugía radical. Se trata de una revisión de buena calidad, que incluía artículos desde 1980 hasta agosto de 2002.

Concluía que la evidencia respecto a los resultados de la TEM era muy limitada, ya que sólo habían encontrado un ensayo clínico con asignación aleatoria. No obstante, la TEM pareció presentar una menor tasa de recurrencias que las técnicas de resección local directa para los adenomas y resultó ser un procedimiento útil para ciertos grupos de pacientes con unas características muy definidas: adenomas grandes localizados en el tercio medio o superior del recto, carcinomas en estadio T1 de bajo riesgo, y para tratamiento paliativo en tumores en estadios avanzados.

Las conclusiones de la revisión sistemática de Middleton 2005<sup>13</sup> se basaban en un único ensayo clínico, dos estudios de cohorte de baja calidad y algunas series de casos sin grupo control. Dadas estas características de la evidencia disponible y que habían transcurrido 4 años desde la fecha de inclusión de artículos en esta revisión, se planteó que sería importante una actualización de la misma, que abarcara desde agosto del 2002 hasta Julio de 2006.

La presente revisión sistemática intenta dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿Es la TEM una alternativa efectiva y segura a la cirugía radical y a otras técnicas de resección local en el tratamiento de los adenomas y carcinomas de recto en estadios iniciales?



# Objetivos

## Objetivo general

Comparar los beneficios y complicaciones de la TEM en pacientes con adenomas y carcinomas en estadios iniciales del recto frente a la cirugía radical y otros procedimientos de resección local.

## Objetivos específicos

- Comparar los resultados técnicos (tiempo de intervención, pérdida de sangre, uso de analgésicos, estancia hospitalaria, tasa de conversión a cirugía radical) de la TEM en pacientes con tumores del recto frente a otras intervenciones quirúrgicas.
- Comparar las complicaciones y la mortalidad en pacientes con tumores del recto intervenidos con TEM frente a otras intervenciones quirúrgicas.
- Comparar la recurrencia y la supervivencia en pacientes con tumores del recto intervenidos con TEM frente a otras intervenciones quirúrgicas.
- Comparar los resultados funcionales de la TEM en pacientes con tumores del recto frente a otras intervenciones quirúrgicas.





# Material y Métodos

## Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura médica para identificar los estudios y revisiones relevantes durante el periodo Agosto 2002 hasta Julio de 2006.

## Búsqueda bibliográfica

### Bases de datos y estrategia de búsqueda

Se hizo una búsqueda inicial exploratoria, dirigida a encontrar revisiones sistemáticas, utilizando como palabra clave el nombre de la tecnología: “Transanal endoscopic microsurgery”. Se encontró una única revisión sistemática (Middleton 2005)<sup>13</sup>, que evaluaba la seguridad, eficacia y coste-efectividad de la técnica quirúrgica para la resección local de tumores rectales comparada con otras técnicas quirúrgicas: cirugía radical (resección anterior, resección abdominoperineal) y otras técnicas de resección local. La revisión incluyó artículos desde el año 1980 hasta agosto de 2002, encontrándose cuatro estudios que hacían comparaciones entre la TEM y otras técnicas quirúrgicas, de los que sólo uno era un ensayo clínico con asignación aleatoria.

Se validó la estrategia de búsqueda de la revisión sistemática de Middleton 2005<sup>13</sup> y se actualizó hasta Julio de 2006, con búsquedas en MEDLINE, PRE-MEDLINE y EMBASE. También se consultó Cochrane Library, INAHTA e Internet.

### Estrategia de búsqueda

#### **MEDLINE (2002 hasta julio 2006)**

- #1 Rectal-Neoplasms/ economics , mortality , surgery , therapy
- #2 Colorectal-Neoplasms/ economics , mortality , surgery , therapy
- #3 #1 OR #2
- #4 “transanal endoscopic microsurgery”
- #5 #3 AND #4
- #6 #5 AND (PY >= 2002)

### **PREMEDLINE (Julio 2006)**

#1 “transanal endoscopic microsurgery”

#2 (“rectum” or “rectal”) in ti,ab

#3 #1 AND #2

### **EMBASE (2002 hasta mayo 2006)**

#1 rectum-cancer/ surgery , therapy

#2 rectum-carcinoma/ surgery , therapy

#3 #1 OR #2

#4 “transanal endoscopic microsurgery”

#5 #3 AND #4

#6 rect\* NEAR2 ((cancer or neoplasm? or carcinoma or adenoma) in ti)

#7 #4 AND #6

#8 #7 OR #5

## Resultado de la búsqueda

La tabla 1 presenta el número de artículos obtenidos tras realizar las búsquedas en las diferentes bases de datos.

**Tabla 1. Número de artículos localizados en cada base de datos (sin quitar duplicados).**

BASES DE DATOS				TOTAL
PUBMED	EMBASE	COCHRANE	INAHTA	
71	25	2	1	99

# Criterios de inclusión y exclusión de los artículos

Se seleccionaron los artículos originales incluidos en la revisión de Middleton 2005<sup>13</sup> (anteriores a 2002) y los hallados en la búsqueda de 2002 a 2006. Para la selección de los artículos se definieron los siguientes criterios de inclusión:

## a) Diseño

- Ensayos clínicos con asignación aleatoria.
- Estudios observacionales con grupo control (estudios de cohortes o casos y controles).

## b) Población

Pacientes de 18 años en adelante con tumores rectales (adenomas y carcinomas en estadios iniciales). No se usaron como criterios de exclusión los antecedentes de cirugía previa, la presencia de otro cáncer colorrectal ni el haber recibido quimioterapia o radioterapia preoperatoria.

- Indicaciones: Tumores rectales benignos y malignos en estadios iniciales.
- Localización del tumor: Cualquier localización en el recto (la mayoría de los TEM se realizan en tumores localizados entre los 4 y 22 centímetros desde el canal anal).
- Estadificación del cáncer: Los estudios se aceptaron independientemente de la técnica empleada tanto para la estadificación como para el diagnóstico del tumor.

## c) Intervenciones a comparar

- Nueva intervención: TEM
- Intervenciones con las que se compara: Cualquier otra técnica quirúrgica tanto de resección local como de cirugía radical.

## d) Medidas de resultado

Artículos que contengan información acerca de al menos alguno de los siguientes resultados:

- Tiempo de intervención
- Pérdida de sangre
- Uso de analgésicos
- Estancia hospitalaria
- Tasa de conversión a cirugía radical
- Complicaciones postoperatorias y a largo plazo
- Mortalidad intraoperatoria
- Supervivencia
- Recurrencias
- Disfunción ano-rectal
- Presencia de tumor residual o márgenes afectados en la pieza.

## Evaluación crítica de los estudios seleccionados

Se ha realizado la evaluación crítica de la revisión sistemática hallada en la búsqueda preliminar (Middleton 2005)<sup>13</sup> y de los artículos originales seleccionados a partir de la búsqueda que abarcaba el período 2002-2006. En el caso de los artículos originales anteriores a 2002 (incluidos en la revisión de Middleton 2005<sup>13</sup>), se ha asumido la valoración crítica de los mismos que se hace en la revisión.

La evaluación la ha realizado una sola persona, utilizando las siguientes herramientas:

### Revisión sistemática

La revisión sistemática se evaluó con las 5 primeras preguntas de las recomendaciones del *Critical Appraisal Skills Programme*<sup>18</sup> (CASP) para revisiones sistemáticas, adaptadas por CASP España (CASPe) (ANEXO 1).

### Ensayo Clínico

Para evaluar el ensayo clínico se utilizaron las 6 primeras preguntas de las recomendaciones del *Critical Appraisal Skills Programme*<sup>19</sup> (CASP) para ensayos clínicos adaptadas por CASP España (CASPe) (ANEXO 2).

### Estudios de Cohortes

Para la evaluación de los estudios de cohortes se diseñó un cuestionario *ad hoc* basado en las recomendaciones de la *Reader's guide to critical*

*appraisal of cohort studies*<sup>20-22</sup> y de la publicación *Evaluating non-randomised intervention studies de la Health Technology Assessment*<sup>23</sup> (ANEXO 3).

Este cuestionario evalúa la validez interna (calidad) de los estudios, identificando los principales sesgos que pueden encontrarse en los estudios observacionales que evalúan tecnologías:

- Sesgo de selección de los participantes del estudio y por tanto, comparabilidad de los grupos
- Sesgo de mala clasificación por exposición o por resultado
- Sesgo de realización
- Sesgo de detección
- Sesgo de desgaste
- Enmascaramiento

## Extracción de datos y resultados

La extracción de la información la realizó una única persona.

## Síntesis de los resultados

Se realizó una síntesis cualitativa, ya que –debido a la heterogeneidad de los grupos de comparación– no pudo hacerse metanálisis. La valoración crítica de la calidad de los estudios se utilizó para matizar las conclusiones.



# Resultados

## Selección de artículos según criterios de inclusión

En la búsqueda preliminar se encontró en la base de datos de INAHTA una revisión sistemática de la literatura sobre la TEM (Middleton 2005<sup>13</sup>), que abarcaba desde 1980 hasta agosto de 2002. Fue evaluada como de buena calidad (las 5 preguntas de validez de la guía CASPe<sup>18</sup> para lectura crítica de revisiones sistemáticas se contestaron afirmativamente). De los 3 artículos originales con grupo control incluidos en esta revisión, se seleccionaron 2 (Winde 1997<sup>12,24-27</sup> y Nagy 1999<sup>28</sup>). El tercero (Heintz 1998<sup>29</sup>) se descartó por estudiar en un mismo grupo de comparación la TEM y las técnicas locales de resección, sin dar datos desagregados para cada una de las técnicas.

A partir de la búsqueda enfocada a hallar estudios originales desde 2002 a junio de 2006 en las bases referenciales PUBMED y EMBASE, se seleccionaron cuatro artículos originales más (Lezoche 2005<sup>17</sup>, Nakagoe 2003<sup>30</sup>, Lee 2003<sup>31</sup> y Langer 2003<sup>32</sup>). Para llegar a esta selección, en una primera fase se eliminaron los duplicados dentro de cada búsqueda y entre ellas. Después se seleccionaron a través de los resúmenes los artículos que podían cumplir los criterios de inclusión, revisando el texto completo en caso de duda.

**Tabla 2. Número de artículos en cada fase de la selección.**

Bases de Datos	Sin Duplicados	Incluidos	Excluidos	
			Por Resumen	Por Texto Completo
Pubmed	70	4	62	4
Embase	4	0	3	1
Total	74	4	65	5

De un total de 74 artículos se excluyeron 65 a través del título y resumen. La tabla 3 resume el número de artículos según el principal motivo

por el que se han excluido, siendo la mayoría estudios originales sin grupo control (series de casos). De los restantes, 5 se excluyeron tras ser revisados a texto completo quedando 4 artículos seleccionados.

**Tabla 3. Artículos excluidos por resumen.**

Motivo Principal de Exclusión	Número
1. No son estudios originales ni revisiones sistemáticas (revisiones narrativas, cartas, comentarios, etc.)	16
2. Estudios originales sin grupo control	34
3. El título no responde al tema de estudio	15

**Tabla 4. Artículos excluidos tras lectura del texto completo.**

Artículo	Motivo principal de exclusión
Cataldo 2005 <sup>11</sup>	Estudio antes-después que evalúa los resultados de la función rectal en pacientes con intervención TEM, pero no existe comparación con otras intervenciones quirúrgicas.
Gavagan 2004 <sup>33</sup>	Estudio de cohortes retrospectivo que compara las complicaciones a corto plazo en pacientes con TEM en los que no existió entrada al peritoneo frente a aquellos en los que durante el TEM, sí ocurrió este evento.
Koscinski 2003 <sup>34</sup>	Estudio de cohortes retrospectivo que compara los resultados de distintas técnicas de resección local en pacientes con cánceres rectales en estadios iniciales. En un periodo de 26 años de estudio, sólo se practicaron 5 intervenciones con TEM y además, los resultados se presentan de forma agregada para todos los tipos de resecciones locales.
Middleton 2005 <sup>13</sup>	Revisión sistemática, encontrada en la búsqueda preliminar.
Mihai 2005 <sup>35</sup>	Estudio de casos-control que evalúa el impacto, en términos de costes, de la introducción de la TEM en un hospital general de Reino Unido.



## Descripción de los estudios seleccionados: Intervenciones que se comparan y características de las poblaciones

De los seis estudios originales finalmente incluidos (2 a partir de la revisión sistemática de Middleton 2005<sup>13</sup> y 4 de la búsqueda de 2002 a 2006), dos eran ensayos clínicos controlados<sup>12,17,24-27</sup> y cuatro, estudios de cohortes<sup>28,30-32</sup> (tabla 5). Estos 6 estudios incluían 8 análisis de comparaciones relevantes para la pregunta de esta revisión sistemática: 5 análisis de la TEM frente a técnicas de cirugía radical y 3 análisis de la TEM frente a técnicas de resección local.

La población de estos estudios estaba compuesta por pacientes con adenomas o carcinomas de recto en estadios iniciales (Tis, T1, T2), bien o moderadamente diferenciados, y sin metástasis ni invasión linfática. En la tabla 5 se pueden ver los detalles sobre la población e intervenciones comparadas en cada uno de estos estudios.

### Ensayos clínicos

- El estudio de Lezoche 2005<sup>17</sup> comparaba la TEM con la resección laparoscópica en pacientes con cánceres rectales T2-N0 de hasta 3 centímetros de diámetro y hasta 6 centímetros de distancia del canal anal. Todos los pacientes recibieron un tratamiento neoadyuvante con quimioterapia y radioterapia preoperatoria. Tanto el grupo de intervención como el grupo control estaban constituidos por 20 pacientes. Tras el tratamiento neoadyuvante, 7 pacientes del grupo de intervención pasaron a estadio pT0, 6 a pT1 y en 4 se observó una reducción del diámetro del tumor mayor del 50%. En el grupo control, 7 pacientes cambiaron a estadio pT0, 4 a pT1, y en 6 la reducción fue del 50% del diámetro tumoral.
- El estudio de Winde 1997<sup>12,24-27</sup> comparaba la TEM con la resección local (excisión perianal de la submucosa) en pacientes con adenomas en el tercio medio o bajo del recto, y la TEM con la cirugía radical (resección anterior con excisión mesorrectal total) en pacientes con carcinomas T1 de diámetro inferior a 4 centímetros. La TEM no se realizó cuando los carcinomas estuvieron localizados en el tercio superior del recto. En el grupo de los adenomas se practicaron 90 resecciones locales y 98 TEM, mientras que en el grupo de los carcinomas fueron 28 cirugías radicales y 25 TEM.

**Tabla 5. Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática.**

Estudios	Intervenciones a Comparar	Tipo de Tumor / Estadio Tumoral	Número de Participantes
Lezoche 2005 <sup>17</sup> (Ensayo clínico)	TEM vs CR-RLA	Carcinomas: T2 N0	20 TEM 20 CR-RLA
Winde 1997 <sup>12,24-27</sup> (Ensayo clínico)	TEM vs RL TEM vs CR	Adenomas Carcinomas: T1	TEM: 123 (98 adenomas y 25 carcinomas) RL: 90 adenomas CR: 28 carcinomas
Nakagoe 2003 <sup>30</sup> (Estudio de cohortes)	VTEM vs RLO	Adenomas Carcinomas: Tis, T1, T2	VTEM: 42 pacientes y 45 tumores (9 adenomas, 36 carcinomas: Tis 26 T1 8 T2 2)  RL: 26 tumores (4 adenomas, 22 carcinomas: Tis 7 T1 10 T2 5)
Lee 2003 <sup>31</sup> (Estudio de cohortes)	TEM vs CR	Carcinomas: T1, T2	TEM: 74 ( T1=52 y T2=22) CR: 100 (T1=17 y T2=83)
Langer 2003 <sup>32</sup> (Estudio de cohortes)	TEM vs CR TEM vs RL	Adenomas Carcinomas: T1	TEM: 77 (57 adenomas y 20 carcinomas) TEM-UC: 33 (26 adenomas y 7 carcinomas) TEM-ES: 44 (31 adenomas y 13 carcinomas) CR: 26 (8 adenomas y 18 carcinomas) RL: 74 (54 adenomas y 20 carcinomas)
Nagy 1999 <sup>28</sup> (Estudio de cohortes)	TEM vs CR	Adenomas	TEM: 80 adenomas CR: 16 adenomas

TEM: Microcirugía endoscópica transanal, CR: Cirugía radical, CR-RLA: cirugía radical mediante resección laparoscópica, RL: resección local, VTEM: vídeo endoscopia rectal transanal (TEM modificada). TEM-UC: TEM con UltraCision; TEM-ES: TEM con electrocirugía; Tis: Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de la lamina propia. T1: El tumor invade la submucosa. T2: el tumor invade la muscularis propia.

## Estudios de cohortes

- El estudio de Nakagoe 2003<sup>30</sup> era de cohortes retrospectivo. Comparaba los resultados quirúrgicos obtenidos en la resección local de tumores rectales utilizando dos técnicas diferentes: una variante de la TEM, la resección tumoral mediante vídeo endoscopia rectal transanal (gasless VTEM) y las técnicas convencionales de abordaje posterior (abordaje transesfinteriano o transacral). La población de estudio estaba constituida por pacientes con adenomas y adenocarcinomas del recto en estadios iniciales. El grupo de la VTEM estaba formado por 42 pacientes y el grupo control por 26 pacientes con tumores de recto. Ningún paciente recibió ni quimioterapia ni radioterapia.
- El estudio de Lee 2003<sup>31</sup> era retrospectivo y comparaba la TEM frente a las técnicas de cirugía radical (resección abdominoperineal y resección anterior) en pacientes con carcinomas de recto en estadios iniciales, y situados dentro de los 15 centímetros del margen anal. El grupo de la TEM estaba compuesto por 74 pacientes y el grupo control incluyó a 100 pacientes. Ningún paciente recibió quimioterapia o radioterapia con anterioridad a la cirugía.
- El estudio de Langer 2003<sup>32</sup> fue retrospectivo, y tuvo dos análisis de comparación relevantes para esta revisión. Se analizaron los resultados de la TEM frente a los de técnicas de cirugía radical (resección anterior y abdominoperineal) y a los de técnicas de resección local convencionales (resección posterior utilizando retractores de Park). En el grupo de pacientes en los que se realizó TEM, se realizaron dos variantes de la técnica: TEM con escisión por ultrasonidos y TEM con electrocirugía. La población de estudio estuvo formada por pacientes con adenomas rectales, un reducido número de pacientes con patologías benignas (tumor carcinoide, fibrosis, endometriosis) y carcinomas de recto en estadios iniciales situados en cualquier posición en el recto. El grupo TEM estaba formado por 78 pacientes, el de la cirugía radical por 26 pacientes y el grupo de la resección local por 74 pacientes.
- El estudio de Nagy 1999<sup>28</sup> era un estudio de cohortes que comparaba la TEM con la cirugía radical y la polipectomía transanal. En esta revisión se han utilizado sólo los datos referentes a la TEM y a la CR, por estar constituido el tercer grupo, polipectomía transanal, por un número muy reducido de pacientes y aportar poca información a los resultados finales. La población de estudio estuvo constituida por pacientes con adenomas que se repartieron en grupos de tamaño muy desigual, 80 pacientes en el grupo TEM y 16 en el de CR.

# Valoración crítica de los estudios seleccionados

## Ensayos clínicos

La evaluación del ensayo clínico de Lezoche 2005<sup>17</sup> respondió afirmativamente a 4 de las 6 preguntas de validez de los resultados de la guía CASPe. Esto indicaría una calidad mediana en términos de validez interna del ensayo. El principal problema de validez fue que en la asignación de los pacientes, mediante una tabla de números aleatorios, no queda claro si se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización. Además, no existió enmascaramiento de los evaluadores de resultados, tan sólo se mencionaba que existía ciego en los 3 patólogos que evaluaron la histología y el estadio tumoral.

La calidad del ensayo clínico de Winde 1997<sup>12,24-27</sup> fue valorada en la revisión de Middleton 2005<sup>13</sup> como moderada (nivel II de evidencia en una escala de I a IV según la clasificación del National Health and Medical Research Council (NHMRC)). El principal problema de validez fue que no se aportaba información sobre el método empleado para la asignación aleatoria. Además, no existió enmascaramiento de los evaluadores de resultados.

## Estudios de Cohortes

En la tabla 6 se presenta un resumen de la valoración de la validez interna de los 4 análisis de comparación incluidos en los 3 estudios de cohorte seleccionados a partir de la búsqueda bibliográfica enfocada a encontrar artículos originales entre 2002 y 2006. Para el estudio de cohortes incluido a partir de la revisión de Middleton 2005<sup>13</sup> (Nagy 1999<sup>28</sup>), se toma la valoración de la calidad realizada por los autores de dicha revisión.

Lee 2003<sup>31</sup>.

- Los grupos que se comparaban en este estudio tenían distintas indicaciones para los distintos procedimientos quirúrgicos. Así, los tumores en estadio T1 e histología favorable fueron tratados preferentemente con TEM y los tumores en estadio T2 con cirugía radical. Esto implica que los grupos presentaron problemas de comparabilidad, siendo distintos en 5 de las 12 variables que se evalúan; entre ellas el tamaño de tumor, el estadio tumoral y la existencia

de adenopatías positivas. En los pacientes del grupo intervenido con TEM, el tamaño tumoral fue menor que el grupo de CR. Si a esto se añade que no se realizó análisis multivariante, es posible que los resultados favorables de la técnica TEM estén sobrestimados.

- En cuanto al método de diagnóstico preoperatorio, el porcentaje de pacientes que tuvo como método de ayuda a la estadificación una ultrasonografía endorrectal fue del 45,9% en el grupo que tuvo cirugía con TEM y 21% en el grupo de cirugía radical. Además, no se especificó que hubiera enmascaramiento en los evaluadores de resultados. Por todo ello, no puede descartarse un sesgo de mala clasificación diferencial del diagnóstico ni de los resultados.
- Hubo 2 pérdidas en el grupo de intervención (2,7%) y 7 en el grupo control (7%); sin embargo no se informó sobre los motivos de las mismas ni se realizó un análisis de sensibilidad.

A partir de toda esta información puede considerarse que se trata de un estudio de cohortes con una validez interna baja.

**Tabla 6. Calidad de los estudios de cohortes incluidos en la revisión sistemática.**

Variables de calidad	TEM vs CR		TEM vs RL	
	Lee <sup>31</sup>	Langer <sup>32</sup>	Nakagoe <sup>30</sup>	Langer <sup>32</sup>
<b>Comparabilidad grupos</b>				
Distintos criterios para la indicación de las intervenciones	Sí	No consta	No	No consta
Nº variables con datos / Nº variables relevantes	12 / 12	7 / 12	9 / 12	7 / 12
Nº variables con diferencias entre los grupos de comparación	5	1	2	1
<b>Sesgo de mala clasificación</b>				
Método válido para diagnóstico	Sí	Sí	Sí	Sí
El mismo método diagnóstico en todos los grupos	No	Sí	Sí	Sí
Ciego en evaluadores de resultados	No datos	No datos	No datos	No datos
<b>Sesgo de desgaste</b>				
Pérdidas y número	Sí pérdidas GI: 2; GC: 7	No pérdidas	No pérdidas	Sí Pérdidas GC: 2
Motivo de las pérdidas	No datos	No procede	No procede	No datos
Todos igual tiempo de seguimiento	Sí	No	Sí	No
Análisis de sensibilidad de las pérdidas	No	No	No procede	No
<b>Análisis multivariante</b>				
	No se hace multivariante	No se hace multivariante	No se hace multivariante	No se hace multivariante

TEM: microcirugía endoscópica transanal; CR: cirugía radical, RL: resección local;

GI: grupo de intervención; GC: grupo control.

Langer 2003<sup>32</sup>

- En este estudio no se especificaba si hubo distintos criterios de indicación para cada técnica quirúrgica. Aunque se aportó información sobre las variables más relevantes del listado de 12 variables de la escala de valoración de la validez de los estudios de cohorte, hubo 5 variables sobre las que no se recogió información que permitiera valorar la comparabilidad de los grupos (quimioterapia, radioterapia, adenopatías positivas, conversión a cirugía radical, y márgenes de resección positivos). En la comparación entre TEM y cirugía radical se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en 1 de las 7 variables estudiadas (tipo de tumor). Así, hubo más carcinomas en el grupo de cirugía radical, lo que podría sobrestimar la efectividad de la TEM. En la comparación entre TEM y resección local, también hubo diferencias significativas en 1 de las 7 variables (tamaño tumoral). Esta diferencia fue en el sentido de mayor tamaño de los tumores del grupo operado con TEM, lo que podría infraestimar la efectividad de la TEM. En ninguna de las dos comparaciones de este estudio (TEM con cirugía radical y TEM con cirugía local) se realizó un análisis multivariante.
- Se utilizaron las mismas técnicas diagnósticas en todos los grupos de comparación, por lo que no parece que pueda haber un sesgo de mala clasificación del diagnóstico. En cuanto a la valoración de los resultados, el estudio no menciona que hubiera enmascaramiento de los evaluadores, por lo que no puede descartarse un sesgo de mala clasificación diferencial.
- En la comparación entre TEM y cirugía radical no hubo pérdidas en ninguno de los grupos, pero el tiempo de seguimiento fue distinto entre ellos (33,7 meses en el grupo de cirugía radical y 21,6 meses en el grupo de TEM); a pesar de lo cual no se realizó un análisis de sensibilidad adecuado<sup>iii</sup>. En la comparación entre TEM y cirugía local, hubo pérdidas y además los grupos presentaban diferentes tiempos de seguimiento (33,4 meses en el grupo de resección local y 21,6 meses en el grupo de TEM).

Con toda esta información puede considerarse que se trata de un estudio de cohortes con una baja validez interna.

<sup>iii</sup> La medida que se tomó para evitar el sesgo de desgaste fue realizar un análisis con punto de corte en el seguimiento a dos años.

Nakagoe 2003<sup>30</sup>

- En este estudio los datos se obtuvieron de forma prospectiva en el grupo intervención, mientras que el grupo control fue una cohorte histórica. Los grupos fueron comparables en la mayoría de las variables estudiadas, excepto en la localización y tamaño del tumor (con significaciones de  $p=0.052$  y  $p=0.058$  respectivamente para estas variables). Así, en los pacientes del grupo que fue intervenido con TEM, los tumores estaban localizados a mayor distancia del canal anal y eran de menor tamaño que en el grupo control. La primera de estas circunstancias podría actuar infraestimando la efectividad de la TEM y la segunda sobrestimándola (siempre respecto a la resección local). Estas variables no fueron incluidas en un análisis multivariante, por lo que no se ajustó el efecto que estas diferencias podrían tener sobre los resultados.
- No parece que se haya incurrido en un sesgo de mala clasificación en cuanto al diagnóstico de localización y estadificación del tumor, ya que se especificó en el estudio que se usaba la misma técnica en ambos grupos. Sin embargo, no se mencionaba si existió enmascaramiento en los evaluadores de resultados respecto al tipo de cirugía.
- No parece que haya habido sesgo de desgaste, ya que se especifica que no hubo pérdidas en el seguimiento.

Con toda esta información, se considera que este estudio tiene una validez interna mediana.

Nagy 1999<sup>28</sup>

- Este estudio fue evaluado como de baja calidad por la revisión de Middleton 2005<sup>13</sup>, ya que existían distintos criterios de indicación para la constitución de los grupos. Como se ha comentado previamente, estos grupos fueron además muy distintos en cuanto al número de pacientes. Por otra parte, no se mencionó si existía ciego en los evaluadores de resultados, ni si hubo pérdidas, ni se describía el tiempo de seguimiento de los pacientes.



## Resultados de la comparación de la TEM con las técnicas convencionales de resección local

Como se ha dicho previamente, son tres los estudios que compararon la TEM con las técnicas de resección local: un ensayo clínico de calidad mediana (Winde 1997<sup>12,24-27</sup>) y dos estudios de cohortes, uno de mediana calidad (Nakagoe 2003<sup>30</sup>) y otro de calidad pobre (Langer 2003<sup>32</sup>). En conjunto, se intervinieron con TEM 219 pacientes (164 adenomas, 55 carcinomas) y con RL, 192 pacientes (148 adenomas y 44 carcinomas). Aunque las técnicas de resección local utilizadas variaron entre los estudios, para la revisión se han analizado conjuntamente. También se ha considerado como grupo único los pacientes intervenidos con TEM, pese a que en algunos estudios la técnica empleada ha sido una modificación de la misma, como la gasless VTEM (resección tumoral mediante vídeo endoscopia rectal transanal), la TEM con escisión por ultrasonidos (TEM-UC) y la TEM con electrocirugía (TEM-ES).

En la tabla 7 se presenta un resumen de los resultados de estos estudios, que se describen con más detalle a continuación, ordenados por variables de resultados.

### Tiempo de intervención

Esta variable se analizó en los tres estudios. El tiempo de intervención para la TEM fue similar en todos ellos, con medianas de entre 80 y 100 minutos. Sin embargo, no ocurrió así en los tiempos de intervención de la resección local, donde existían importantes diferencias entre los estudios, con medianas de entre 45 y 128 minutos. Esto podría deberse a que las técnicas empleadas para la cirugía local fueron distintas entre los estudios. Estas diferencias entre las técnicas explicarían también que el tiempo de intervención en la TEM sea menor que en la cirugía local en un estudio y al contrario en los otros dos.

En uno de los estudios (Langer 2003<sup>32</sup>) se dividió el grupo TEM en dos subgrupos: TEM con escisión por ultrasonidos (TEM-UC) y TEM con electrocirugía (TEM-ES). Entre estas comparaciones se encontraron menores tiempos de intervención con la TEM-UC, con una media de 75 minutos, que con la TEM-ES, con media de 120 minutos ( $p=0.012$ ).

En síntesis, no se puede concluir de forma inequívoca en cuanto a las diferencias de tiempo de intervención de la TEM con otras técnicas quirúrgicas de resección local.

## Pérdida de sangre

Esta variable también se valoró en los tres estudios, en dos de ellos como mililitros de sangre perdidos y en uno como necesidad de transfusión sanguínea. Ni el ensayo clínico de Winde 1997<sup>12,24-27</sup> ni el estudio de cohortes de Langer 2003<sup>32</sup> encontraron diferencias significativas entre las técnicas quirúrgicas comparadas. Sin embargo, el estudio de Nakagoe 2003<sup>30</sup> encontró mayores pérdidas de sangre en el grupo control que en el de pacientes operados con TEM.

Las diferencias entre los estudios podrían deberse a las diversas técnicas quirúrgicas empleadas en el grupo control, y por ello no puede extraerse una conclusión clara respecto a esta variable.

## Uso de analgésicos

Esta variable se analizó en uno de los tres estudios, y en este caso los pacientes sometidos a la TEM requirieron menor analgesia que los pacientes del grupo control.

## Estancia hospitalaria

Todos los estudios recogen información sobre esta variable. La estancia media para la TEM osciló entre 4 y 8,2 días, mientras que para el grupo control los valores fueron desde 7 hasta 30 días. Sin embargo, sólo uno de los tres estudios (Nakagoe 2003<sup>30</sup>) encontró diferencias estadísticamente significativas entre la estancia del grupo intervenido con TEM y el grupo de resección convencional posterior (transesfinteriana o transacra).

Con estos datos, no puede concluirse que haya diferencias entre la TEM y otras técnicas de cirugía local en la estancia hospitalaria.

## Conversión a cirugía radical

Sólo un estudio recoge información sobre esta variable y los porcentajes de conversión a cirugía radical fueron muy similares en los grupos que se comparaban.

## Complicaciones

Todos los estudios dieron alguna información sobre las complicaciones, si bien en todos presentan información sobre las complicaciones postoperatorias (Nakagoe 2003<sup>30</sup> y Winde 1997<sup>12,24-27</sup>) y solo uno (Langer 2003<sup>32</sup>) sobre las complicaciones a largo plazo.

- Complicaciones postoperatorias: En los tres estudios el porcentaje de complicaciones fue inferior en el grupo de pacientes intervenidos con TEM que en los operados con otras técnicas de cirugía local, si bien sólo en uno de ellos las diferencias fueron estadísticamente significativas. Las complicaciones fueron principalmente el sangrado y dehiscencia de la herida quirúrgica, la incontinencia, las fístulas rectovaginales, las perforaciones y las alteraciones en la micción.
- Complicaciones a largo plazo: En el único estudio que se presentan, éstas ocurrieron en un 4% de los pacientes operados con TEM (todas fueron incontinencia en la defecación) y un 7% de los del grupo control (5 casos de incontinencia en la defecación y 1 caso de alteración en tránsito fecal). Las diferencias no fueron significativas.

En todos los estudios, la TEM presentó una menor frecuencia de complicaciones que las técnicas de resección local para el tratamiento de los carcinomas en estadios iniciales y adenomas del recto.

## Mortalidad intraoperatoria

Estos resultados son comunes en los tres estudios: no hubo ningún fallecimiento intraoperatorio en los pacientes sometidos a ninguna de las intervenciones que se comparaban.

## Supervivencia

Dos de los tres estudios aportaron datos acerca de la supervivencia, uno de ellos a los 2 años (Langer 2003<sup>32</sup>) y el otro a los 5 (Nakagoe 2003<sup>30</sup>).

- La supervivencia a los dos años fue del 100% para los dos grupos que se comparaban.

- Aunque se da el dato de supervivencia del 100% a los 5 años en el grupo intervenido con TEM y 96.1% en el grupo control, los autores excluyeron del análisis las muertes ocurridas por causas distintas al tumor primario. Así, hubo un fallecimiento en el grupo operado con TEM y dos en el grupo control que no se contabilizaron por este motivo en el análisis de supervivencia.

En general, se puede afirmar que las dos técnicas quirúrgicas presentan buenos resultados de supervivencia tanto a los 2 como a los 5 años.

## Recurrencias

Los tres estudios aportaron datos sobre las recurrencias. En uno de ellos no se dio información acerca del período en que se medía este resultado, en otro el periodo de seguimiento fue de 2 años y en el tercero de 5 años.

- Las tasas de recurrencias a los dos años fueron significativamente mayores en el grupo control, con un 26.3% de recurrencias (31.5% en adenomas y 15% en carcinomas), que en el grupo operado con TEM, con un 8.9% (8.8% en adenomas y 10% en carcinomas). En el estudio que aporta datos de seguimiento a los 5 años, apenas hubo recurrencias. Así, no se encontraron recurrencias ni en adenomas ni en carcinomas en los pacientes sometidos a la TEM, y en el grupo control sólo hubo una recurrencia entre 26 pacientes con carcinoma.
- En el estudio que no aportaba datos sobre el periodo de seguimiento, las recurrencias fueron significativamente mayores en el grupo de resección local (22%) que en el grupo intervenido con TEM (6%).

Aunque las diferentes tasas de recurrencias entre los estudios pueden estar relacionadas con diferencias en las poblaciones, parece que existe una tendencia a menor frecuencia de recurrencias con la TEM. El estudio de Langer 2003<sup>32</sup>, que aporta datos por separado para adenomas y carcinomas, muestra una mayor diferencia en las recurrencias a favor de la TEM en el caso de los adenomas.

## Conservación de la función rectal

En ninguno de los estudios se facilitaron datos sobre el grado de conservación de la función rectal tras las distintas intervenciones quirúrgicas.

## Tumor residual

Dos son los estudios que publicaron información acerca del grado de resección tumoral alcanzado con la técnica quirúrgica.

En uno de ellos (Nakagoe 2003<sup>30</sup>), todos los carcinomas del grupo TEM se extirparon con intención curativa y se confirmó histológicamente su resección completa, mientras que en el grupo control se practicaron 3 resecciones con intención paliativa y por tanto incompletas.

En el otro estudio (Langer 2003<sup>32</sup>), se describieron diferencias significativas entre el grupo de resección local con un 37% de resecciones incompletas y un 16% de resecciones dudosamente completas frente al 19% de resecciones incompletas del TEM y el 5% de dudosas.

En síntesis, puede concluirse que la frecuencia de tumores residuales es menor en los pacientes intervenidos con TEM que los operados con otras técnicas de cirugía local.

Tabla 7. Resultados de la comparación de la TEM con las técnicas convencionales de resección local (RL).											
VARIABLES DE RESULTADOS	TEM vs RL										
	Nakagoe 2003 <sup>30</sup>			Langer 2003 <sup>32</sup>			Winde 1997 <sup>12,24-27</sup>				
	TEM (n=42)	GC (n=26)	SE	TEM (n=79)	GC (n=76)	SE	TEM (n=98)	GC (n=90)	SE	GC (n=90)	SE
<b>V. TÉCNICAS</b>											
Tiempo de intervención (min)	80 (20-202)	128 (70-225)	p<0.001	100 (25-245)	45 (10-157)	NS	84 (medias)	63 (medias)			p<0.001
Mediana											
Pérdida sangre (mediana ml)	0 (0-180)	90 (10-1230)	p<0.001	8.9%	5.3 %	NS	101	115			NS
0 % transfusiones											
Uso analgésicos (mg)	0 (0-15)	15 (0-90)	p<0.001	ND	ND	-	ND	ND			-
Estancia hospitalaria días	4 (2-14)	30 (15-70)	p<0.001	8.2	7.5	NS	6.5	7			NS
Conversión a cirugía radical	6 T1, 2 T2 19%	3 T1, 2 T2 19.2%	NS	ND	ND	-	ND	ND			--
<b>COMPLICACIONES:</b>											
Postoperatorias	7.1 %	38.5%	p <0.003	7.6%	11.8%	NS	10.3%	17%			NS
A largo plazo	ND	ND	-	ND	ND	-	4%	7%			NS
MORTALIDAD INTRAOPERATORIA	0	0	-	0	0	-	0	0			-

Tabla 7. Continuación.									
VARIABLES DE RESULTADOS	TEM vs RL								
	Nakagoe 2003 <sup>30</sup>			Langer 2003 <sup>32</sup>			Winde 1997 <sup>12,24-27</sup>		
	TEM (n=42)	GC (n=26)	SE	TEM (n=79)	GC (n=76)	SE	TEM (n=98)	GC (n=90)	SE
<b>SUPERVIVENCIA:</b>									
2 AÑOS	ND	ND	-	100%	100%	-	ND	ND	-
5 AÑOS	100%	96.1%	NS	ND	ND	-	ND	ND	-
<b>RECURRENCIAS:</b>									
2 AÑOS	ND	ND	-	8.9% A=8.8% C=10%	26.3% A=31.5 C=15%	p=0.005	ND	ND	-
5 AÑOS	0% en A y C	0% en A 3.8% en C	NS	ND	ND	-	ND	ND	-
Sin especificar periodo seguimiento	-	-	-	-	-	-	6%	22%	RR: 0.28 (0.12-0.66)
CONSERVACIÓN FUNCIÓN RECTAL	ND	ND	-	ND	ND	-	ND	ND	-
TUMOR RESIDUAL	100 % R0	11 % R1	ND	19% R1 5% RX	37% R1 16% RX	p=0.001	ND	ND	-

TEM: microcirugía endoscópica transanal; GC: grupo control; NS: no significativo estadísticamente; ND: no datos; A: adenomas; C: carcinomas; R0: resección tumoral completa; R1: resección incompleta; RX: resección dudosamente completa. RR: riesgo relativo. SE: Significación estadística.

## **Síntesis cualitativa de los resultados de comparación de la TEM y la cirugía local.**

Son tres los estudios que analizaron la comparación de la TEM con la cirugía local, 2 de ellos con mediana calidad metodológica y 1 con una calidad baja. Por tanto los resultados han de considerarse de forma general con cautela.

**Resultados analizados por los 3 estudios y que son concordantes:**

- Las complicaciones postoperatorias fueron menores con la TEM que con otras técnicas de resección local (si bien sólo en uno de los 3 estudios, de calidad mediana, se alcanzó significación estadística).
- No hubo ningún caso de muerte intraoperatoria con la TEM ni con ninguna de las técnicas de resección local con que se comparó.

**Resultados analizados por los 3 estudios, con discordancias entre ellos, por lo que no se puede obtener una conclusión firme:**

- Tiempo de intervención
- Pérdida de sangre
- Estancia hospitalaria

**Resultados analizados por 2 estudios, con concordancia entre ellos:**

- Porcentaje de tumores residuales: en ambos estudios el porcentaje de resecciones incompletas fue mayor en el grupo control que en el grupo intervenido con TEM (si bien sólo en un caso las diferencias fueron estadísticamente significativas, tratándose de un estudio de baja calidad donde el tamaño tumoral fue mayor en el grupo del TEM).

**Resultados que sólo son analizados en un estudio, por lo que la evidencia es limitada:**

- No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre la TEM y la técnica de resección local de comparación en los siguientes resultados:
  - Porcentaje de casos en que hubo conversión a cirugía radical.
  - Porcentaje de complicaciones a largo plazo.
  - Supervivencia a los 2 años y a los 5 años.
  - Tasa de recurrencias a los 5 años.
- Se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre la TEM y la técnica de resección local de comparación en los siguientes resultados:
  - Uso de analgésicos: fue menor en el grupo intervenido con TEM que en el intervenido con resección local transesfinteriana o transacra.
  - Tasa de recurrencias a los 2 años: fue menor en el grupo de pacientes en los que se realizó una TEM que en los intervenidos con la técnica de Park. No obstante, en el grupo TEM los tumores fueron de mayor tamaño y tuvieron un menor tiempo de seguimiento que el grupo control.
  - Tasa de recurrencias (en un estudio que no especifica el periodo de seguimiento): fue menor en el grupo de pacientes en los que se realizó una TEM que en los intervenidos con la técnica de Park.



## Resultados de la comparación de la TEM con las técnicas de cirugía radical (CR)

Son cinco los estudios que comparan la TEM con las técnicas de cirugía radical, dos ensayos clínicos de calidad mediana (Lezoche 2005<sup>17</sup> y Winde 1997<sup>12,24-27</sup>) y tres estudios de cohorte de baja calidad (Lee 2003<sup>31</sup>, Langer 2003<sup>32</sup> y Nagy 1999<sup>28</sup>). En conjunto, se intervinieron con TEM 276 pacientes (137 adenomas y 139 carcinomas) y con CR, 190 pacientes (24 adenomas y 166 carcinomas). En la mayoría de estos estudios no se analizaron por separado los resultados para adenomas y carcinomas, por lo que se presentan para el conjunto de pacientes. Las técnicas de cirugía radical estudiadas incluyeron la resección abdominoperineal, la resección anterior y la resección laparoscópica, si bien se han considerado como un grupo único. También se han analizado como grupo único los pacientes intervenidos con TEM, pese a que en uno de los estudios las dos técnicas empleadas fueron modificaciones de la TEM: TEM con escisión por ultrasonidos (TEM-UC) y TEM con electrocirugía (TEM-ES).

En la tabla 8 se presenta un resumen de los resultados de estos estudios, que se describen con más detalle a continuación, ordenados por variables de resultados.

### Tiempo de Intervención

Esta variable estaba descrita en tres de los cinco estudios analizados, los dos ensayos clínicos y el estudio de cohorte de Langer 2003<sup>32</sup>. Las medianas del tiempo de intervención de los grupos intervenidos con TEM fueron similares entre los estudios, con valores entre 95 y 103 minutos. Sin embargo, en los grupos control estos tiempos oscilaron entre 149 y 170 minutos. Las diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas en todos los estudios y siempre inferiores para la TEM. Por tanto, se puede afirmar que la TEM permitió realizar las resecciones quirúrgicas de los carcinomas en estadios iniciales y adenomas en menor tiempo que la cirugía radical.

### Pérdida de sangre

También para esta variable son los tres estudios mencionados previamente los que aportan información. Estos estudios, pese a valorar la pérdida de sangre de distinta forma (unos en mililitros perdidos y otros en porcentaje

de pacientes que reciben una o más transfusiones sanguíneas), reflejaron que estas pérdidas eran significativamente menores en los grupos intervenidos con TEM que en los operados con cirugía radical.

## Uso de analgésicos

Sólo los estudios de Lezoche 2005<sup>17</sup> y Winde 1997<sup>12,24-27</sup> presentaban datos sobre la necesidad de analgesia tras la intervención quirúrgica. En ambos estudios los pacientes del grupo TEM requirieron menor analgesia postoperatoria que los del grupo de cirugía radical.

## Estancia hospitalaria

Langer 2003<sup>32</sup>, Lezoche 2005<sup>17</sup> y Winde 1997<sup>12,24-27</sup> son los estudios que describieron esta variable. En todos, el número de días que los pacientes permanecieron en el hospital tras la intervención fue significativamente menor en el grupo intervenido con TEM que en el de cirugía radical; si bien la magnitud de las diferencias fue muy variable de un estudio a otro.

## Complicaciones

Todos los estudios excepto el de Nagy 1999<sup>28</sup>, dieron información sobre las complicaciones. Si bien todos aportaban datos sobre las complicaciones postoperatorias, sólo dos (Lee 2003<sup>31</sup> y Winde 1997<sup>12,24-27</sup>) los daban sobre complicaciones a largo plazo.

- Complicaciones postoperatorias: Tres de los cuatro estudios que aportaban este tipo de información encontraron menores tasas de complicaciones en el grupo operado con TEM que en el de cirugía radical, si bien sólo en uno de ellos quedó clara la significación estadística de las diferencias. En el cuarto estudio, que utilizaba cirugía laparoscópica en el grupo control, el porcentaje de complicaciones fue igual en los dos grupos de comparación. El porcentaje de complicaciones postoperatorias osciló entre 4,1% y 20% para la TEM y entre 15% y 55,5% para la cirugía radical.
- Complicaciones a largo plazo: La frecuencia de complicaciones a largo plazo osciló entre 0 y 8% para la TEM y entre 25 y 30% para la cirugía radical, si bien uno de los estudios no aportó datos

sobre significación estadística y en el otro las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

En la mayoría de los estudios, la TEM presentó una menor frecuencia de complicaciones que la cirugía radical para el tratamiento de los carcinomas en estadios iniciales y adenomas del recto.

## Mortalidad intraoperatoria

Cuatro de los cinco estudios aportan datos de mortalidad intraoperatoria, y tan sólo en uno de ellos (Langer 2003<sup>32</sup>) hubo una muerte. Ésta se produjo en el grupo de la cirugía radical tras una intervención de resección anterior baja.

## Supervivencia

Cuatro de los cinco estudios aportaron datos de supervivencia, tres de ellos a los 4-5 años de seguimiento y uno a los 2 años.

- Supervivencia a los 2 años: En el estudio de Langer 2003<sup>32</sup> la supervivencia para los pacientes del grupo intervenido con TEM fue del 100%, frente al 96.3% del grupo de CR. No se aportaron datos de significación estadística.
- Supervivencia a los 4-5 años: Hay cuatro análisis de comparación de supervivencia entre TEM y cirugía radical, ya que uno de los tres estudios que aportan datos sobre esta variable (Lee 2003<sup>31</sup>) realiza el análisis de forma desagregada para estadios tumorales T1 y T2. En ninguno de los cuatro análisis se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia a los 4-5 años entre las dos técnicas quirúrgicas que se comparaban.

## Recurrencias

Esta variable estaba recogida en todos los estudios, aunque el periodo de seguimiento fue distinto entre ellos, y los datos del estudio de Winde 1997<sup>12,24-27</sup> no son valorables, ya que sólo aportaba el dato de las recurrencias en el grupo intervenido con TEM.

- Recurrencias a los dos años: En el estudio de Langer 2003<sup>32</sup>, único que daba información en este periodo de seguimiento, las recurrencias a los 2 años fueron mayores en el grupo del TEM que en el de la cirugía radical, aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística.
- Recurrencias a los cinco años: Hay cuatro análisis de comparación de las recurrencias entre TEM y cirugía radical, ya que uno de los tres estudios que aportan datos sobre esta variable (Lee 2003<sup>31</sup>) presenta un análisis diferenciado para los tumores en estadio T1 y T2. Sólo en uno de los cuatro análisis se encontraron diferencias estadísticamente significativas, concretamente en los cánceres en estadio T2 del estudio de Lee<sup>31</sup>, siendo las recurrencias más frecuentes en el grupo intervenido con TEM que en el de cirugía radical.

## Conservación de la función rectal

Hay dos estudios que aportan información sobre este resultado. Aunque en ninguno de los dos se aportan datos de significación estadística, la tendencia es a mejor conservación de la función rectal en las personas intervenidas con TEM.

## Tumor residual

Sólo un estudio (Nagy 1999<sup>28</sup>) aportó datos sobre este resultado. En el grupo TEM no hubo tumores residuales, mientras que en el grupo de cirugía radical hubo 2 casos (12,5%).

**Tabla 8. Resultados de la comparación de la TEM con las técnicas convencionales de cirugía radical (CR).**

	TEM vs CR														
	Lee 2003 <sup>31</sup>			Langer 2003 <sup>32</sup>			Lezoche 2005 <sup>17</sup>			Winde 1997 <sup>12,24-27</sup>			Nagy 1999 <sup>28</sup>		
	TEM N=74	GC N=100	p	TEM N=77	GC N=26	p	TEM N=20	GC N=20	p	TEM N=25	GC N=28	p	TEM N=80	GC N=16	p
V. TÉCNICAS	ND	ND	-	100 (25-245)	152 (80-495)	p<0.0001	95 (90-150)	170 (155-194)	p<0.001	103	149	p<0.001	ND	ND	-
Tiempo de intervención (min) Mediana															
Pérdida sangre (mediana ml o % de transfusiones)	ND	ND	-	8.9%	42.9%	p< 0.0003	50 (30-50)	200 (100-350)	p<0.001	143	745	p<0.005	ND	ND	-
Uso analgésicos (mg)	ND	ND	-	ND	ND	-	2 dosis (10%)	100%	p<0.001	ND	Mayor que en TEM	P<0.001	ND	ND	-
Estancia hospitalaria (días)	ND	ND	-	8.2	14.5	p=0.0001	4.5 (3-6)	7.5 (6-10)	p<0.001	5.7	15.4	p<0.001	ND	ND	-
COMPLICACIONES Postoperatorias	4.1%	21%	ND	7.6%	55.5%	p=0.0001	15%	15%	NS	20%	35.7%	NS	ND	ND	*
A largo plazo	0%	30%	ND	ND	ND	-	ND	ND	-	8%	25%	NS	ND	ND	-
MORTALIDAD INTRAPERATORIA	0	0	-	0	3.7%	ND	0	0	-	0	0	-	ND	ND	-
SUPERVIVENCIA 2 años	ND	ND	-	100%	96.3%	ND	ND	ND	-	ND	ND	-	ND	ND	-
SUPERVIVENCIA 4-5 años	T1:100% T2:94.7%	T1 :92.9 T2: 96.1	p=0.07 p=0.48	ND	ND	-	95%	83%	ND	96.4%	96%	ND	ND	ND	-

Tabla 8. Continuación.		TEM vs CR														
		Lee 2003 <sup>31</sup>			Langer 2003 <sup>32</sup>			Lezoche 2005 <sup>17</sup>			Winde 1997 <sup>12,24-27</sup>			Nagy 1999 <sup>28</sup>		
		TEM N=74	GC N=100	p	TEM N=77	GC N=26	p	TEM N=20	GC N=20	p	TEM N=25	GC N=28	p	TEM N=80	GC N=16	p
RECURRENCIAS A los 2 años		ND	ND	-	8.9% A=10% C=8.8%	3.7% A=3.7% C=0	NS	ND	ND	-	ND	ND	-	ND	ND	-
A los 5 años		T1: 4.1% T2: 19.5%	T1: 0% T2: 9.4%	NS p=0.035	ND	ND	-	10%	12%	P=0.923	4%	ND	ND	2.5%	25%	ND
CONSERVACIÓN FUNCIÓN RECTAL		ND	ND	-	ND	ND	-	100% sin estoma	20% P 20% T	P=0.016	ND	ND	-	90% 75%	ND	-
TUMOR RESIDUAL		ND	ND	-	ND	ND	-	ND	ND	-	ND	ND	-	0	12.5%	ND

TEM: microcirugía endoscópica transanal; GC: grupo control; NS: no estadísticamente significativo, ND: no datos; A: adenomas; C: carcinomas; R0: resección tumoral completa; R1: resección incompleta; RX: resección dudosamente completa. RR: riesgo relativo. P: permanente, T: temporal. \* Este estudio no publicaba datos de complicaciones de la cirugía radical comparada con el TEM, únicamente presentaron si hubo diferencias en los niveles de incontinencia rectal postoperatoria, siendo estos menores en grupo de pacientes con intervención TEM (TEM: 7.5%, CR: 18.8%).

## **Síntesis cualitativa de los resultados de comparación de la TEM y la cirugía radical.**

Son cinco los estudios que analizaron la comparación de la TEM con la cirugía radical, 3 con baja calidad metodológica y 2 con una calidad mediana. Por tanto los resultados han de considerarse de forma general con cautela.

### **Resultados analizados por la mayoría (al menos 3 estudios) y que son concordantes:**

- Los tiempos de intervención fueron significativamente menores en los pacientes intervenidos con TEM que cuando las técnicas empleadas fueron de cirugía radical.
- Las pérdidas de sangre fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes intervenidos con cirugía radical que en el de pacientes intervenidos con TEM.
- El número de días que los pacientes permanecieron en el hospital tras la intervención fue significativamente menor en el grupo intervenido con TEM que en el de cirugía radical; si bien la magnitud de las diferencias fue muy variable de un estudio a otro.
- Las tasas de complicaciones postoperatorias son menores en el grupo operado con TEM que en el de cirugía radical (si bien sólo en uno de los 4 estudios, de baja calidad, se alcanzó significación estadística). Este último estudio presenta importantes diferencias entre los grupos, al existir un mayor porcentaje de carcinomas en el grupo de cirugía radical que en el de los pacientes intervenidos con TEM.
- No hubo ninguna muerte intraoperatoria en el grupo de pacientes operados con TEM, en cambio si ocurrió un fallecimiento en el grupo de pacientes intervenidos con cirugía radical.
- Ambos tipos de intervenciones presentan buenos porcentajes de supervivencia a los 4-5 años. Solo en uno de los estudios se encuentran diferencias significativas, presentando los pacientes con carcinomas T1 sometidos a la TEM mayor supervivencia.

### **Resultados analizados por la mayoría de los estudios, con discordancias entre ellos, por lo que no se puede obtener una conclusión firme:**

- Recurrencias a los cinco años (4 análisis): Dos análisis no encontraron diferencias en las recurrencias entre la TEM y la cirugía radical, uno encontró mayor tasa de recurrencias con la TEM en pacientes con carcinomas T2 (resultado estadísticamente significativo), y el último encontró mayor tasa en los pacientes de cirugía radical (no aporta datos de significación estadística).

### **Resultados analizados por 2 estudios, con concordancia entre ellos:**

- Uso de analgésicos: Los pacientes del grupo TEM requirieron menor analgesia postoperatoria que los pacientes sometidos a cirugía radical.
- No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre la TEM y la cirugía radical en los siguientes resultados:
  - Porcentaje de complicaciones a largo plazo: En los dos estudios fueron menores en los pacientes sometidos a la intervención TEM.
  - Conservación de la función rectal: Mejores resultados en los pacientes del grupo TEM.

### **Síntesis cualitativa de los resultados de comparación de la TEM y la cirugía radical.**

Resultados analizados por 1 estudio, por lo que la evidencia es limitada:

- No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre la TEM y la cirugía radical en los siguientes resultados:
  - Supervivencia a los 2 años.
  - Tasa de recurrencias a los 2 años.
  - Estatus de tumor residual.



# Discusión

La evidencia disponible actualmente sobre los resultados de la microcirugía endoscópica transanal (TEM) frente a otras técnicas quirúrgicas –tanto de resección local como de cirugía radical– sigue siendo muy limitada, debido a los problemas de validez de los estudios. La TEM se ha comparado con otras técnicas de resección local en poblaciones de pacientes que –en un 75% de los casos– tenían adenomas rectales. Hubo resultados discordantes entre los estudios en la mayoría de las variables de desenlace, excepto en la frecuencia de complicaciones postoperatorias y de resecciones tumorales incompletas, que fueron menores en los pacientes intervenidos con TEM. En los estudios que compararon la TEM con la cirugía radical, la mayor parte de las variables (resultados técnicos, supervivencia, recurrencias, etc.) presentaron mejores resultados en los pacientes intervenidos con TEM. Sin embargo, estos hallazgos son poco fiables, debido sobre todo al mayor porcentaje de pacientes con cáncer entre los intervenidos con cirugía radical.

## Discusión de las limitaciones

Como cualquier revisión sistemática, ésta se ha visto limitada por la disponibilidad de estudios sobre la pregunta de investigación y la calidad de los mismos<sup>36</sup>. En este caso, cabe mencionar la carencia de trabajos de buena calidad sobre la eficacia de la TEM frente a otras opciones quirúrgicas. Durante el periodo estudiado el número de artículos publicados ha sido muy reducido. Tras la revisión de Middleton 2005<sup>13</sup>, que incluía artículos hasta agosto del 2002, sólo se han encontrado cuatro publicaciones nuevas (1 ensayo clínico<sup>17</sup> y 3 estudios de cohortes<sup>30-32</sup>) que establezcan comparaciones entre la TEM y otras técnicas quirúrgicas para la resección de adenomas y carcinomas rectales en estadios iniciales. Lo mismo que ocurría con los tres artículos incluidos en la revisión de Middleton 2005<sup>13</sup>, estos nuevos estudios presentan problemas importantes de calidad metodológica.

Además, puesto que los estudios han sido identificados a través de búsquedas bibliográficas de literatura científica publicada, no puede descartarse la existencia de un sesgo de publicación<sup>37</sup>. Sin embargo, de haberlo, el efecto más probable sería la sobreestimación de los efectos del TEM con los estudios hallados en esta revisión.

Por otra parte, la heterogeneidad de los grupos de comparación y de las intervenciones utilizadas en los grupos control de los estudios, no ha permitido realizar un metanálisis, por lo que la síntesis de resultados se ha limitado a una descripción cualitativa.

## Discusión de los resultados

Las opciones quirúrgicas para el tratamiento de los adenomas y carcinomas rectales en estadios iniciales son múltiples<sup>10,15,21</sup>. Dentro de las técnicas de resección local, gracias a los avances tecnológicos, está cobrando importancia una técnica quirúrgica mínimamente invasiva, la TEM. A esta técnica se le han atribuido algunas ventajas probables, tanto con relación a otras técnicas de resección local como a la cirugía radical<sup>12-15</sup>. Sin embargo, la evidencia empírica sobre estas ventajas, con los estudios incluidos en una revisión sistemática cuya búsqueda abarcaba hasta mediados de 2002, era bastante limitada. De hecho, se basaba principalmente en series de casos y un ensayo clínico<sup>13</sup>.

En esta revisión, que añade 4 años a la búsqueda realizada por Middleton<sup>13</sup>, se han hallado dos estudios de cohorte nuevos que analizaron la comparación de la TEM con las técnicas de cirugía local. A ello hay que añadir un ensayo clínico que aborda este mismo tipo de comparación<sup>12</sup> y que ya había sido incluido en la revisión de Middleton<sup>13</sup>. Con los datos aportados por los nuevos estudios, sigue sin poderse afirmar que exista una evidencia clara de las ventajas de la TEM frente a la cirugía local en el tratamiento de los adenomas y cánceres en estadios iniciales del recto. Las únicas variables de desenlace que son evaluadas en al menos dos de estos tres estudios y que muestran una cierta concordancia son las complicaciones postoperatorias y las resecciones tumorales incompletas, siendo ambos sucesos menos frecuentes en los pacientes intervenidos con TEM. Sin embargo, con los problemas de validez interna y de significación estadística, incluso estos resultados presentan limitaciones.

Recientemente se ha publicado una revisión sobre la TEM, que no puede considerarse una revisión sistemática, ya que no describe los métodos de búsqueda bibliográfica, no realiza selección de estudios con criterios explícitos, ni valoración de la calidad de los mismos<sup>8</sup>. De hecho, incluye series de casos y otros estudios no considerados en esta revisión. Al comparar la TEM con otras técnicas quirúrgicas para la resección de adenomas, Casadesus<sup>8</sup> concluyó que la TEM presentaba menores porcentajes de tumor residual y de complicaciones postoperatorias; lo que coincide con los hallazgos de esta revisión. Por el contrario, Casadesus<sup>8</sup> encontró que las complicaciones a largo plazo fueron mayores tras la intervención con TEM, principalmente debido a problemas de incontinencia, mientras que en esta revisión no se encontraron diferencias respecto a este resultado.

Sobre la comparación entre la TEM y las técnicas de cirugía radical, se encontraron tres estudios nuevos sobre los localizados en la revisión de Middleton 2005<sup>13</sup>. Además, se incluyeron los dos que ya había seleccionado aquella revisión<sup>12,24-28</sup>. Toda la información de estos estudios en conjunto

apunta a que en el grupo de pacientes intervenidos con TEM, la mayor parte de las variables de desenlace presentan mejores resultados, tanto las de tipo técnico como las recurrencias y la supervivencia. Estos resultados son aparentemente más contundentes a favor de la TEM que los que publicaba Middleton<sup>13</sup> con sólo dos estudios. Sin embargo, esta aparente concordancia hay que tomarla con mucha cautela, ya que el 87% de los pacientes intervenidos con cirugía radical tenían cánceres rectales, frente a un 50% de los operados con TEM. Si a esto se añade la falta de ajuste en el análisis estadístico y otros problemas de validez interna ya comentados, la debilidad de las conclusiones son patentes.

Casadesus<sup>8</sup> concluyó, a diferencia de esta revisión y de la de Middleton<sup>13</sup>, que en los pacientes del grupo TEM las recurrencias fueron mayores que en el grupo de cirugía radical. Las revisiones coinciden en que los resultados sobre complicaciones postoperatorias y supervivencia a largo plazo fueron mejores entre los pacientes intervenidos con TEM; si bien Casadesus<sup>8</sup> no hace ninguna discusión sobre la influencia en este resultado del mayor porcentaje de cánceres entre los operados con cirugía radical.

Respecto a la validez externa, hay que tener en cuenta que algunos de los estudios incluidos en esta revisión compararon la TEM frente a las técnicas de resección local por un lado, y la TEM con las técnicas de resección radical por otro, sin definir resultados específicos para pacientes con adenomas o carcinomas como entidades clínicas diferentes. Esto obliga a extraer conclusiones de forma conjunta para pacientes tanto con carcinomas como con adenomas, a pesar que sería mucho más útil obtener la información desagregada, especialmente para resultados que son diferentes según el diagnóstico, como la tasa de recurrencia y la supervivencia. Por otra parte, hay muchos factores que pueden influir en la efectividad comparada de las técnicas quirúrgicas y que son diferentes de un estudio a otro. Entre ellos, cabe destacar la experiencia de los cirujanos, incluyendo los diferentes resultados según el momento de la curva de aprendizaje. Otros factores importantes son la utilización de tratamientos concomitantes de quimioterapia y radioterapia.

## Implicaciones para la investigación y la práctica clínica

Teóricamente, la TEM podría ser una alternativa de tratamiento adecuada en pacientes muy seleccionados con adenomas y carcinomas rectales en estadios iniciales. Sin embargo, para recomendar un uso más amplio, sería necesario disponer de investigaciones de mejor calidad y que selecciona-

ran adecuadamente a los sujetos en los que realmente existe incertidumbre sobre el cociente beneficio-riesgo de la TEM frente a otras técnicas quirúrgicas. Para ello, lo ideal sería la realización de ensayos clínicos multicéntricos con entrenamiento homogéneo de los cirujanos en las técnicas que se comparan. Además, sería fundamental hacer una correcta estadificación preoperatoria utilizando la ultrasonografía endorrectal y la resonancia, e incluir la medición de resultados que pueden afectar de forma importante la calidad de vida y que a priori pueden suponerse distintos entre la TEM y otras técnicas. Entre ellos, cabe destacar las posibles alteraciones de la fisiología ano-rectal (especialmente la continencia)<sup>38</sup>, así como la conservación de la función del esfínter anal y la necesidad de estoma. Como se ha visto, este tipo de desenlaces han sido escasamente estudiados.

La calidad y naturaleza de la evidencia disponible respecto a la eficacia de la TEM frente a otras opciones quirúrgicas, junto a otros factores –como el propio aprendizaje de la técnica y los costes del equipo necesario–, no permiten recomendar en la actualidad una mayor extensión de su uso.

# Conclusiones

## Sobre la comparación de microcirugía endoscópica transanal (TEM) con otras técnicas de resección local

1. La comparación de la TEM con otras técnicas de resección local se ha realizado en 3 estudios de calidad mediana-baja, que suman 411 pacientes, de los cuales la mayoría eran adenomas (75-77%) y el resto carcinomas rectales en estadios iniciales.
2. Los resultados analizados en al menos dos estudios y en los que hay concordancia apuntan a una menor frecuencia de complicaciones postoperatorias y de resecciones tumorales incompletas en los pacientes intervenidos con TEM frente a los operados con otras técnicas de resección local. A pesar de la concordancia entre los estudios, la falta de significación estadística en algunos de ellos y los problemas metodológicos, limitan la validez de estos resultados.
3. No hay suficiente evidencia de que la TEM ofrezca ventajas frente a otras técnicas de resección local en términos de la mayor parte de los resultados técnicos (tiempos de intervención, estancia hospitalaria, pérdida de sangre, necesidad de analgesia) ni en resultados a largo plazo (complicaciones, recurrencias y supervivencia), bien porque han sido analizados en varios estudios y las conclusiones son discordantes o porque sólo se han evaluado en un estudio con problemas de calidad metodológica.
4. Los resultados funcionales (incontinencia del esfínter anal, disfunciones sexuales, incontinencia urinaria) de la TEM frente a otras de resección local, no se han abordado en ningún estudio de los seleccionados.

## Sobre la comparación de microcirugía endoscópica transanal (TEM) con las técnicas de cirugía radical

5. La comparación de la TEM con técnicas de cirugía radical se ha realizado en 5 estudios, 2 ensayos clínicos de calidad mediana y 3 estudios de cohorte de baja calidad; que en total suman 466 pacientes. El 50% de los pacientes intervenidos con TEM eran carcinomas rectales en estadios iniciales, frente al 87% de los intervenidos con cirugía radical, lo que de entrada complica mucho la validez de las comparaciones. El resto eran pacientes con adenomas.
6. En la comparación de la TEM con las técnicas de cirugía radical, la mayor parte de las variables estudiadas presentan mejores resultados con la TEM, tanto las de tipo técnico (tiempos de intervención, estancia hospitalaria, pérdida de sangre, complicaciones postoperatorias y necesidad de analgesia) como la supervivencia. Por el contrario, los resultados sobre recurrencias fueron muy discordantes entre los estudios. El menor porcentaje de pacientes con cánceres rectales en los grupos intervenidos con TEM frente a los operados con cirugía radical, y otros problemas de calidad metodológica, no permiten descartar que las diferencias halladas se expliquen en su totalidad por los sesgos en que incurren los estudios.
7. Los resultados funcionales de la TEM frente a la cirugía radical sólo se han valorado en dos estudios de pequeño tamaño muestral. Aunque ambos muestran mejores resultados con la TEM, el escaso número de pacientes y la calidad de los estudios limita las conclusiones.

# Referencias

1. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2006 [Internet]. Atlanta, 2006. [consulta 01/07/06]. URL: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/recto/HealthProfessional>
2. López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez-Gómez B. Informe sobre la salud de los españoles. Cáncer. Información disponible a diciembre de 2003. Área de epidemiología ambiental y cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid [consultado: 03/07/06]. URL: <http://193.146.50.130/cancer/salud-cancer-2003.pdf>
3. Ruiz-Ramos M, Escolar Pujolar A, Hermosín Bono T. Mortality from colorectal cancer in Andalucía: findings in favor of mass screening. *Rev Esp Enferm Dig.* 2005; 97:104-14.
4. Castells Garangou A, Bessa Caserras X. Pólipos y poliposis intestinal[Internet]. In: Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. [consultado 03/07/06]. URL: <http://www.aegastro.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/aeg/libro.fulltext?pidet=13021585>.
5. Papagrigroriadis S. Transanal endoscopic micro-surgery (TEMS) for the management of large or sessile rectal adenomas: a review of the technique and indications. *Int Semin Surg Oncol.* 2006; 3:13.
6. Cocilovo C, Smith LE, Stahl T, Douglas J. Transanal endoscopic excision of rectal adenomas. *Surg Endosc.* 2003; 17:1461-3.
7. Meng, WCP, Lau PYY, Yip AWC. Treatment of early rectal tumours by transanal endoscopic microsurgery in Hong Kong: prospective study. *Hong Kong Med J.* 2004; 10:239-43.
8. Casadesus D. Transanal Endoscopic Microsurgery: A review. *Endoscopy.* 2006; 38:418-23.
9. Pachler J, Wille-Jørgensen P. Calidad de vida después de la resección rectal por cáncer con o sin colostomía permanente. (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2006 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
10. Sengupta S, Tjandra J. Local escisión of rectal cancer: what is the evidence?. *Dis Colon Rectum.* 2001; 44:1345-61.
11. Cataldo PA, O'Brien S, Osler T. Transanal endoscopic microsurgery: A prospective evaluation of functional results. *Dis Colon Rectum.* 2005; 48:1366-71.

12. Winde G, Nottberg H, Keller R, Schmid KW, Bunte H. Surgical cure for early rectal carcinomas (T1): transanal endoscopic microsurgery vs. anterior resection. *Dis Colon Rectum*. 1996; 39:969-76.
13. Middleton, PF, Sutherland LM, Maddern GJ. Transanal endoscopic microsurgery: a systematic review. *Dis Colon Rectum*. 2005; 48:270-84.
14. de Graaf EJ, Doornebosch PG, Stassen LP, Debets JM, Tetteroo GW, Hop WC. Transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *Eur J Cancer*. 2002; 38:904-10.
15. Maslekar S, Beral DL, White TJ, Pillinger SH. Transanal Endoscopic Microsurgery: Where are we now?. *Dig Surg*. 2006; 23:12-22.
16. National Cancer Institute [Internet]. [consultado 01/07/06] URL: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/recto/HealthProfessional>
17. Lezoche E, Guerrieri M, Paganini AM, D'Ambrosio G, Baldarelli M, Lezoche G, et al. Transanal endoscopic versus total mesorectal laparoscopic resections of T2-N0 low rectal cancers after neoadjuvant treatment: a prospective randomized trial with a 3-years minimum follow-up period. *Surg.Endosc*. 2005; 19:751-6.
18. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura [Internet]. España: CASPe, 2005. [consulta 01/06/2006]. URL: <http://www.redcaspe.org/herramientas/lectura/10revision.pdf>
19. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura [Internet]. España: CASPe, 2005. [consulta 01/06/2006]. URL: <http://www.redcaspe.org/herramientas/lectura/11ensayo.pdf>
20. Rochon PA, Gurwitz JH, Sykora K, Mamdani M, Streiner DL, Garfinkel S, et al. Reader's guide to critical appraisal of cohort studies: 1. Role and design. *BMJ*. 2005; 330: 895-7.
21. Mamdani M, Sykora K, Li P, Normand SL, Streiner DL, Austin PC, et al. Reader's guide to critical appraisal of cohort studies: 2. Assessing potential for confounding. *BMJ*. 2005; 330:960-2.
22. Normand SL, Sykora K, Li P, Mamdani M, Rochon PA, Anderson GM. Readers guide to critical appraisal of cohort studies: 3. Analytical strategies to reduce confounding. *BMJ*. 2005; 330:1021-3.
23. Deeks JJ, Dinnes J, D'Amico R, Sowden AJ, Sakarovitch C, Song F, et al. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health Technol Assess*. 2003; 7:1-173.
24. Winde G, Blasius G, Herwig R, Luger N, Keller R, Fischer R. Benefit in therapy of superficial rectal neoplasms objectivised: transanal endoscopic microsurgery (TEM) compared to surgical standards. *Minimally Invasive Therapy*. 1997; 6:315-23.



25. Winde G, Schmid KW, Reers B, Bunte H. Microsurgery in prospective comparison with conventional transanal excision or anterior rectum resection in adenomas and superficial carcinomas [in German]. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd.* 1996; 113:265-8.
26. Winde G, Herwig R, Nottberg H., Lugering N, Schmid K, Bunte H. Controlled randomised comparison on transanal endoscopic microsurgery and anterior resection for pT1-rectal cancer [in German]. *Endoskopie Heute.* 1996; 9:168-72.
27. Winde G. Outcome following transanal endoscopic microsurgery-The author replies. *Dis Colon Rectum.* 1998; 41:527.
28. Nagy A, Kovacs T, Berki C, Jano Z. Surgical management of villous and tubulovillous adenomas of the rectum[in Hungarian]. *Orv Hetil.* 1999; 140:2215-9.
29. Heintz A, Morschel M, Junginger T. Comparison of results after transanal endoscopic microsurgery and radical resection for T1 carcinoma of the rectum. *Surg Endosc.* 1998; 12:1145-8.
30. Nakagoe T, Sawai T, Tsuji T, Shibazaki S, Jibiki M, Nanashima A, Yamaguchi H, et al. Local rectal tumor resection results: gasless, video-endoscopic transanal excision versus the conventional posterior approach. *World J Surg.* 2003; 27:197-202.
31. Lee W, Lee D, Choi S, Chun H. Transanal endoscopic microsurgery and radical surgery for T1 and T2 rectal cancer. *Surg Endosc.* 2003; 17:1283-7.
32. Langer C, Liersch T, Süß M, Siemer A, Markus P, Ghadimi BM, et al. Surgical cure for early rectal carcinoma and large adenoma: transanal endoscopic microsurgery (using ultrasound or electro-surgery) compared to conventional local and radical resection. *Int J Colorectal Dis.* 2003; 18:222-9.
33. Gavagan JA, Whiteford M, Swanstrom L. Full-thickness intraperitoneal excision by transanal endoscopic microsurgery does not increase short-term complications. *Am J Surg.* 2004; 187:630-4.
34. Kosciński T, Malinger S, Drews M. Local excision of rectal arcinomas not-exceeding the muscularis layer. *Colorectal Disease.* 2003; 5:159-63.
35. Mihai R, Borley N. Transanal endoscopic microsurgery-impact on the practice of a colorectal surgeon in a district general hospital. *Ann R Coll Surg Engl.* 2005; 87:432-6.
36. Gisbert JP, Bonfill X. ¿Cómo realizar, evaluar y utilizar revisiones sistemáticas y metaanálisis?. *Gastroenterol Hepatol.* 2004; 27:129-49.
37. Eastbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publications Bias in clinical research. *Lancet.* 1991; 337:867-72.

38. Serra Aracil X, Bombardó Junca J, Mora López L, Alcántara Moral M, Ayguavives Garnica I, Navarro Soto S. Microcirugía endoscópica transanal (TEM). Situación actual y expectativas de futuro. Cir Esp. 2006; 80:123-32.

# Anexos

## Anexo 1. GUÍA CASPe para evaluar una revisión sistemática

<b>A. ¿Los resultados de la revisión son válidos?</b>	
<b>Preguntas de eliminación</b>	
1.- ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido? PISTA: Un tema debe ser definido en términos de: » la población de estudio » la intervención realizada » los resultados (“outcomes”) considerados	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
2.- ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado? PISTA: El mejor “tipo de estudios” es el que: » se dirige a la pregunta objeto de la revisión » tiene un diseño apropiado para la pregunta	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
<b>Preguntas detalladas</b>	
3.- ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y relevantes? PISTA: Busca: » ¿qué bases de datos bibliográficas se han usado? » ¿seguimiento de las referencias? » ¿contacto personal con expertos? » ¿búsqueda también de estudios no publicados? » ¿búsqueda de estudios en idiomas distintos del inglés?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
4.- ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos? PISTA: » Los autores necesitan considerar el rigor de los estudios que han identificado. La falta de rigor puede afectar al resultado de los estudios (“No es oro todo lo que reluce” El Mercader de Venecia. Acto II)	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
5.- Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado combinado, ¿era razonable hacer eso? PISTA: Considera si » los resultados de los estudios eran similares entre sí » los resultados de todos los estudios incluidos están claramente presentados » están discutidos los motivos de cualquier variación de los resultados	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé

<http://www.redcaspe.org/herramientas/index.htm#lecturacritica>

## Anexo 2. GUÍA CASPe para evaluar un ensayo clínico

A. ¿Son válidos los resultados del ensayo?	
<b>Preguntas “de eliminación”</b>	
1.- ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? Una pregunta debe definirse en términos de: - La población de estudio. - La intervención realizada. - Los resultados considerados	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
2.- ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos? ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
3.- ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él? ¿El seguimiento fue completo? ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
<b>Preguntas de detalle</b>	
4.- ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio? - Los pacientes. - Los clínicos. - El personal del estudio.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
5.- ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo? En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
6.- ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
<b>B. ¿Cuáles son los resultados?</b>	
7.- ¿Cuán grande fue el efecto del tratamiento? ¿Qué resultados se midieron? ¿Qué estimadores se usaron?	
8.- ¿Cómo es la precisión de la estimación del efecto del tratamiento? ¿Cuáles son sus intervalos de confianza?	

C. ¿Pueden ayudarnos estos resultados?	
9.- ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local? ¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
10.- ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica? En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
11.- ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes? Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé

<http://www.redcaspe.org/herramientas/index.htm#lecturacritica>

## Anexo 3

### Cuestionario de evaluación crítica de los estudios de cohorte. 3-A. Cuestionario

REFERENCIA DEL ESTUDIO			
A. DISEÑO DEL ESTUDIO:			
<input type="checkbox"/> Retrospectivo		<input type="checkbox"/> Prospectivo	
<input type="checkbox"/> Ambispectivo			
B. TAMAÑO MUESTRAL			
Total =	Grupos de comparación =		
C. CREACIÓN DE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO: Sesgo de Selección: selección de los pacientes y composición de los grupos.			
1. ¿Se explicita en el artículo si hubo distintos criterios de indicación para los distintos procedimientos quirúrgicos que se comparan?		<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
2. Comparabilidad de los grupos (Según apartado D):		a. Sí en x /12 variables	b. No en y /12 variables
		c. No datos en w /12	<input type="checkbox"/> No datos
D. ANÁLISIS DE LA COMPARABILIDAD			
VARIABLES	CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN G.intervención vs G. Control	COMPARABILIDAD DE GRUPOS (No diferencias estadísticamente significativas entre G1 y GC)	AJUSTE / ESTRATIFICACIÓN En el análisis estadístico
CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS			
1.- Sexo (razón M/F)			
2.- Edad (años)			

<b>Continuación.</b>					
3.- Tamaño del tumor (cm)					
4.- Localización tumor					
5.- Estadio tumoral					
6.- Tipo de tumor: - adenomas - carcinomas					
7.- Quimioterapia					
8.- Radioterapia					
9.- Adenopatías positivas					
10.- Cirugías previas					
11.- Comorbilidades					
12.- Histología desfavorable					
<b>E. FUENTES DE INFORMACIÓN: Sesgo de mala clasificación</b>					
1. ¿Se utiliza un método válido* para diagnosticar la enfermedad?	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	Especificar:	<input type="checkbox"/> No datos	<input type="checkbox"/> No procede
2. ¿Se utiliza un método similar en cuanto al tipo de pruebas y periodicidad de las mismas para diagnosticar la enfermedad en los grupos de comparación?	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No		<input type="checkbox"/> No datos	<input type="checkbox"/> No procede
3. ¿Existe ciego en los evaluadores de resultados?	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No		<input type="checkbox"/> No datos	<input type="checkbox"/> No procede

<b>Continuación.</b>						
<b>F. SEGUIMIENTO: Sesgo de desgaste</b>						
1. ¿Existen pérdidas o abandonos a lo largo del estudio? Número de pérdidas:	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No datos	<input type="checkbox"/> No procede		
2. ¿Se da información sobre los motivos de las pérdidas?	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No datos			
3. ¿Todos los grupos tienen el mismo periodo de seguimiento?	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No datos	<input type="checkbox"/> No procede		
<b>G. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS</b>						
1. ¿Se realiza análisis de sensibilidad de las pérdidas?	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No datos	<input type="checkbox"/> No procede		
2. ¿Es apropiado el método de análisis?*	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No datos	<input type="checkbox"/> No procede		
<b>H. OTRAS CARACTERÍSTICAS DEL DISEÑO O EJECUCIÓN DEL ESTUDIO QUE PUEDAN INTRODUCIR SEGOS:</b>						

\*Método válido: Evidencia científica de la validez de la prueba para el correcto diagnóstico de la enfermedad. \*\*Método de análisis: Si hay diferencias en algunas de las variables clinicopatológi-



### 3-B Cuestionarios de evaluación crítica de los estudios de Langer, Lee y Nakagoe

<b>REFERENCIA DEL ESTUDIO: Langer</b>			
A. DISEÑO DEL ESTUDIO: Cohortes			
<input checked="" type="checkbox"/> Retrospectivo		<input type="checkbox"/> Prospectivo	<input type="checkbox"/> Ambispectivo
B. TAMAÑO MUESTRAL			
Total = 177 intervenciones	Grupos de comparación = RS (n=26), TP (n=74), TEM-ES (n=44), TEM-US (n=33)*		
C. CREACIÓN DE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO: Sesgo de Selección: selección de los pacientes y composición de los grupos.			
1. ¿Se explicita en el artículo si hubo distintos criterios de indicación para los distintos procedimientos quirúrgicos que se comparan?			
<input type="checkbox"/> No		<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No datos X
2. Comparabilidad de los grupos (Según apartado D):			
a. Si en x/12 variables: 4/12		b. No en y/12 variables: 2/12	
		c. No datos en w/12: 5/12	
D. ANÁLISIS DE LA COMPARABILIDAD			
VARIABLES	CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN G.intervención vs G. Control	COMPARABILIDAD DE GRUPOS (No diferencias estadísticamente significativas entre GI y GC)	AJUSTE / ESTRATIFICACIÓN En el análisis estadístico
CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS			No realizan análisis multivariante
1.- Sexo (razón M/F)	No consta	No consta	Si
2.- Edad (años)	No consta	No consta	Si
3.- Tamaño del tumor (cm)	No consta	No consta	No, Tumores mayores en TEM que en TP

<b>Continuación.</b>					
4.- Localización tumor	No consta	No consta	Si		
5.- Estadío tumoral	T1, G1/2	T1, G1/2	Si		
6.- Tipo de tumor: - adenomas - carcinomas	Otros benignos Adenomas Carcinomas	Otros benignos Adenomas Carcinomas	No entre RS y TEM: más carcinomas en el RS. Entre el resto no diferencias.		
7.- Quimioterapia pre/post	No consta	No consta			
8.- Radioterapia pre/post	No consta	No consta			
9.- Adenopatías positivas	No consta	No consta			
10.- Conversión a cirugía radical	No consta				
11.- Márgenes resección positivos	No consta				
12.- Histología desfavorable	Exclusión	Exclusión	Si		
<b>E. FUENTES DE INFORMACIÓN: Sesgo de mala clasificación</b>					
1. ¿Se utiliza un método válido* para diagnosticar la enfermedad?		<input type="checkbox"/> Si X	<input type="checkbox"/> No	Especificar: Ultrasonografía	
2. ¿Se utiliza un método similar en cuanto al tipo de pruebas y periodicidad de las mismas para diagnosticar la enfermedad en los grupos de comparación?		<input type="checkbox"/> Si X	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No datos	<input type="checkbox"/> No procede
3. ¿Existe ciego en los evaluadores de resultados?		<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No datos X	<input type="checkbox"/> No procede

<b>Continuación.</b>					
<b>F. SEGUIMIENTO: Sesgo de desgaste</b>					
1. ¿Existen pérdidas o abandonos a lo largo del estudio? Número de pérdidas: 2	<input type="checkbox"/> Si X	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No datos	<input type="checkbox"/> No procede	
2. ¿Se da información sobre los motivos de las pérdidas?	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No datos X	<input type="checkbox"/> No procede X	
3. ¿Todos los grupos tienen el mismo periodo de seguimiento?	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No X	<input type="checkbox"/> No datos	<input type="checkbox"/> No procede	
<b>G. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS</b>					
1. ¿Se realiza análisis de sensibilidad de las pérdidas?	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No X	<input type="checkbox"/> No datos	<input type="checkbox"/> No procede	
2. ¿Es apropiado el método de análisis?*	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No X	<input type="checkbox"/> No datos	<input type="checkbox"/> No procede	
<b>H. OTRAS CARACTERÍSTICAS DEL DISEÑO O EJECUCIÓN DEL ESTUDIO QUE PUEDAN INTRODUCIR SEGOS:</b>					
Las diferencias en el seguimiento fueron estadísticamente significativas entre TP y TEM. Y entre TEM-UC y TEM-ES. Las 2 pérdidas observadas en el seguimiento corresponden al análisis de comparación entre la TEM y la cirugía radical.					

\*RS: Cirugía radical (abdominoperineal y resección anterior), TP: resección local posterior, TEM-US: Cirugía Endoscópica Transanal con ultratracción, TEM-ES: Cirugía Endoscópica Transanal con electrocirugía. // // // \*\*Método válido: Evidencia científica de la validez de la prueba para el correcto diagnóstico de la enfermedad // // \*\*\*Método de análisis: Si hay diferencias en algunas de las variables clinicopatológicas entre los grupos y no se ajusta por ellas en el análisis estadístico, se considerará inapropiado.

<b>REFERENCIA DEL ESTUDIO: Lee</b>			
A. DISEÑO DEL ESTUDIO: Cohorte			
<input type="checkbox"/> Retrospectivo X		<input type="checkbox"/> Prospectivo	
<input type="checkbox"/> Ambispectivo			
B. TAMAÑO MUESTRAL			
Total = 174	Grupos de comparación = TEM (n=74): T1: 52 y T2: 22 Cirugía radical (n=100) T1:17 T2:83		
C. CREACIÓN DE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO: Sesgo de Selección: selección de los pacientes y composición de los grupos.			
1. ¿Se explicita en el artículo si hubo distintos criterios de indicación para los distintos procedimientos quirúrgicos que se comparan?		<input type="checkbox"/> Si X (ver apartado H)	<input type="checkbox"/> No
2. Comparabilidad de los grupos (Según apartado D):		a. Si en x /12 variables: 7/12	b. No en y /12 variables: 5/12
		c. No datos en w /12: 0/12	
D. ANÁLISIS DE LA COMPARABILIDAD			
VARIABLES	CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN G.Intervención vs G. Control	COMPARABILIDAD DE GRUPOS (No diferencias estadísticamente significativas entre GI y GC)	AJUSTE / ESTRATIFICACIÓN En el análisis estadístico
CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS			No realizan análisis multivariante
1.- Sexo (razón M/F)	No consta	No consta	Si
2.- Edad (años)	No consta	No consta	Si
3.- Tamaño del tumor (cm)	No consta	No consta	No

<b>Continuación.</b>					
4.- Localización tumor	Inclusión: Hasta 15 cm. del canal anal	Inclusión: Hasta 15 cm. del canal anal	Si		
5.- Estadío tumoral	Inclusión: T1 y T2 (T1N0M0, T2N0M0)	Inclusión: T1 y T2 (T1N0M0, T2N0M0)	No		
6.- Tipo de tumor: - adenomas - carcinomas	Inclusión: carcinoma	Inclusión: carcinoma	Si		
7.- Quimioterapia pre/post	Exclusión	Exclusión	Si		
8.- Radioterapia pre/post	Exclusión	Exclusión	Si		
9.- Adenopatías positivas	Exclusión	No consta	No		
10.- Conversión a cirugía radical	Exclusión	No procede	No		
11.- Márgenes resección positivos	Exclusión	No procede	No		
12.- Histología desfavorable	Exclusión	Exclusión	Si		
<b>E: FUENTES DE INFORMACIÓN: Sesgo de mala clasificación</b>					
1.- ¿Se utiliza un método válido* para diagnosticar la enfermedad?		<input type="checkbox"/> Si X	<input type="checkbox"/> No	Especificar: Ultrasonografía	
2.- ¿Se utiliza un método similar en cuanto al tipo de pruebas y periodicidad de las mismas para diagnosticar la enfermedad en los grupos de comparación?		<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No X	<input type="checkbox"/> No datos	<input type="checkbox"/> No procede

<b>Continuación.</b>				
3. ¿Existe ciego en los evaluadores de resultados?	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No datos X	<input type="checkbox"/> No procede
<b>F. SEGUIMIENTO: Sesgo de desgaste</b>				
1. ¿Existen pérdidas o abandonos a lo largo del estudio? Número de pérdidas: GI: 2; GC: 7	<input checked="" type="checkbox"/> Si X	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No datos	<input type="checkbox"/> No procede
2. ¿Se da información sobre los motivos de las pérdidas?	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No datos X	<input type="checkbox"/> No procede
3. ¿Todos los grupos tienen el mismo periodo de seguimiento?	<input checked="" type="checkbox"/> Si X	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No datos	<input type="checkbox"/> No procede
<b>G. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS</b>				
1. ¿Se realiza análisis de sensibilidad de las pérdidas?	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No X	<input type="checkbox"/> No datos	<input type="checkbox"/> No procede
2. ¿Es apropiado el método de análisis?*	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No X	<input type="checkbox"/> No datos	<input type="checkbox"/> No procede
<b>H. OTRAS CARACTERÍSTICAS DEL DISEÑO O EJECUCIÓN DEL ESTUDIO QUE PUEDAN INTRODUCIR SEGGOS:</b>				
Los pacientes con T1 e histología favorable se incluyeron preferentemente en el grupo del TEM, a no ser que estos eligiesen cirugía radical y los pacientes con T2, en el grupo de cirugía radical, y pasarían al TEM cuando rechazasen esta última o no fuese apropiada para ellos.				

\*Método de análisis: Si hay diferencias en algunas de las variables clinicopatológicas entre los grupos y no se ajusta por ellas en el análisis estadístico, se considerará inapropiado. \*\*Método válido: Evidencia científica de la validez de la prueba para el correcto diagnóstico de la enfermedad.

<b>REFERENCIA DEL ESTUDIO: Nakagoe</b>			
A. DISEÑO DEL ESTUDIO: Cohortes			
<input type="checkbox"/> Retrospectivo X		<input type="checkbox"/> Prospectivo	
<input type="checkbox"/> Ambispectivo			
B. TAMAÑO MUESTRAL			
Total = 68			
Grupos de comparación = Gasless VTEM (n=42 pacientes y 45 tumores: 9 adenomas, 36 adenocarcinomas) Otras técnicas resección local (n=26: 4 adenomas, 22 adenocarcinomas)			
C. CREACIÓN DE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO: Sesgo de Selección: selección de los pacientes y composición de los grupos.			
1. ¿Se explicita en el artículo si hubo distintos criterios de indicación para los distintos procedimientos quirúrgicos que se comparan?		<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No X
2. Comparabilidad de los grupos (Según apartado D):		a. Sí en x /12 variables: 7/12	b. No en y /12 variables: 2=12
		c. No datos en w /12: 3/12	
D. ANÁLISIS DE LA COMPARABILIDAD			
VARIABLES	CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN G. Intervención vs G. Control	COMPARABILIDAD DE GRUPOS (No diferencias estadísticamente significativas entre GI y GC)	AJUSTE / ESTRATIFICACIÓN En el análisis estadístico
CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS			No se realiza análisis multivariante
1.- Sexo (razón M/F)	No consta	No consta	Si
2.- Edad (años)	No consta	No consta	Si
3.- Tamaño del tumor (cm)	No consta	No consta	No (p=0.058)
4.- Localización tumor	No consta	No consta	No (p=0.052)
5.- Estadio tumoral	Tis-T1 T2	Tis-T1 T2	Si

<b>Continuación.</b>				
6.- Tipo de tumor: - adenomas - carcinomas	A: n=9 C: n=36	A: n=4 C: n=22	Si	
7.- Quimioterapia pre/post	Exclusión	Exclusión	Si	
8.- Radioterapia pre/post	Exclusión	Exclusión	Si	
9.- Adenopatías positivas				
10.- Conversión a cirugía radical				
11.- Márgenes resección positivos				
12.- Histología desfavorable	Exclusión	Exclusión	Si	
<b>E. FUENTES DE INFORMACIÓN: Sesgo de mala clasificación</b>				
1.- ¿Se utiliza un método válido* para diagnosticar la enfermedad?		<input checked="" type="checkbox"/> Si X	<input type="checkbox"/> No	Especificar: Ultrasonografía
2.- ¿Se utiliza un método similar en cuanto al tipo de pruebas y periodicidad de las mismas para diagnosticar la enfermedad en los grupos de comparación?		<input checked="" type="checkbox"/> Si X	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No datos <input type="checkbox"/> No procede
3.- ¿Existe ciego en los evaluadores de resultados?		<input checked="" type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No datos X <input type="checkbox"/> No procede
<b>F. SEGUIMIENTO: Sesgo de desgaste</b>				
1.- ¿Existen pérdidas o abandonos a lo largo del estudio? Número de pérdidas:		<input checked="" type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No X	<input type="checkbox"/> No datos <input type="checkbox"/> No procede
2.- ¿Se da información sobre los motivos de las pérdidas?		<input checked="" type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No datos <input type="checkbox"/> No procede



<b>Continuación.</b>				
3. ¿Todos los grupos tienen el mismo periodo de seguimiento?	<input type="checkbox"/> Si X	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No datos	<input type="checkbox"/> No procede
<b>G. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS</b>				
1. ¿Se realiza análisis de sensibilidad de las pérdidas?	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No datos	<input type="checkbox"/> No procede X
2. ¿Es apropiado el método de análisis?*	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No X	<input type="checkbox"/> No datos	<input type="checkbox"/> No procede
<b>H. OTRAS CARACTERÍSTICAS DEL DISEÑO O EJECUCIÓN DEL ESTUDIO QUE PUEDAN INTRODUCIR SEGOS:</b>				

\*Método válido: Evidencia científica de la validez de la prueba para el correcto diagnóstico de la enfermedad. // \*\*Método de análisis: Si hay diferencias en algunas de las variables clínicopatológicas entre los grupos y no se ajusta por ellas en el análisis estadístico, se considerará inapropiado.



# Outcomes of transanal endoscopic surgery in patients with rectal tumours



# Table of contents

<b>Executive abstract</b>	87
<b>Introduction</b>	89
Descripción de la tecnología	90
Advantages and limitations of TEM	92
Indications for different surgical techniques in early stage adenomas and cancers	92
Rationale for the review	94
<b>Aims</b>	97
General aim	97
Specific aims	97
<b>Material and methods</b>	99
Type of study	99
Bibliography search	99
Inclusion and exclusion criteria for the studies	100
Critical appraisal of the selected studies	102
Data extraction	103
Summary of the results	103
<b>Results</b>	105
Selection of articles in line with inclusion criteria	105
Description of the selected studies: Interventions compared and population characteristics	107
Critical appraisal of the selected studies	110
Results of the comparison between TEM vs. conventional local resection techniques	114
Results of the comparison between TEM vs. radical surgery techniques	122

<b>Discussion</b>	131
Discussion of the limitations	131
Discussion of the results	132
Implications for research and clinical practice	133
<b>Conclusions</b>	135
On the comparison of transanal endoscopic microsurgery (TEM) with other local resection techniques	135
On the comparison of transanal endoscopic microsurgery (TEM) with radical surgery techniques	135
<b>References</b>	137
<b>Appendixes</b>	141
Appendix 1. CASPe guidelines to evaluate a systematic review	141
Appendix 2. CASPe guidelines to evaluate a clinical trial (Six first questions)	142
Appendix 3. Critical appraisal questionnaire	143

# Executive abstract

**Title:** Outcomes of transanal endoscopic surgery in patients with rectal tumours.

**Authors:** Vallejo Godoy S and Márquez Calderón S.

**Background and Rationale:** Transanal endoscopic microsurgery (TEM) is a minimally invasive surgical technique, described by Buess in 1980. The technique entails a transanal approach and uses a highly developed visualisation system, as well as providing good access to the mid and upper third of the rectum. Recently, TEM has become more widely accepted, in view of the advantages attributed to the technique over both local resection techniques and radical surgery for a selected group of patients with rectal cancer, in particular, large adenomas and early-stage adenocarcinomas. However, the only systematic review found in the literature on the efficacy of TEM compared with other surgical techniques concludes that only limited evidence is available to support such benefits.

**Aims:** To compare the benefits and complications of TEM with radical surgery and other local resection procedures in patients with early-stage rectal adenoma and cancer.

**Methods:** A systematic review of the literature has been conducted providing an update to a previous review that included articles published up to August 2002. The search strategy was validated and updated to July 2006, conducting searches on MEDLINE, PRE-MEDLINE and EMBASE. The Cochrane Library, INAHTA and Internet were also searched. Inclusion criteria for the articles were as follows: study design (RCTs and controlled observational studies), population characteristics (patients over the age of 18, with rectal tumours – early-stage adenomas and carcinomas), procedures for comparison (TEM vs. radical surgery and other local resection procedures) and outcomes (at least one of the following: duration of surgery, blood loss, analgesia use, hospital stay, rate of conversion to radical surgery, complications, mortality, recurrence, survival, ano-rectal dysfunction and presence of residual tumour). The critical appraisal of the studies was conducted using the CASPe scale for systematic reviews and clinical trials together with a list of criteria devised ad hoc for cohort studies. A qualitative summary is provided of the results.

**Results:** Two of the original 3 papers with a control group were retrieved from the previous systematic review which was considered to be of good quality. These included one clinical trial and a cohort study, both of poor quality. Four papers were selected from among the 74 articles found in the new search which met the inclusion criteria. These are namely: one medium quality, controlled clinical trial and three cohort studies with limitations in internal validity. With the data provided by the new papers on the comparison of TEM versus local surgical techniques (3 studies), the only endpoints considered in most of the studies and that show a certain degree of consistency in outcomes are post-operative complications and incomplete tumour resection. Both of these events are less frequently reported in TEM patients. As for the comparison between TEM and radical surgical techniques, three new studies were found that were added to the two papers selected in the previous review. The information from these 5 studies overall show that most endpoints have better outcomes in TEM patients, both as regards technical endpoints and survival and also reveal discrepancies in recurrence rates between studies. All these results should be interpreted with caution, however, as the studies present major flaws in internal validity. In particular, 87% of patients undergoing radical surgery had rectal cancers, compared with only 50% in the TEM patients; besides the fact that no adjustment for possible confounding factors was made in the comparative analysis of the groups. Assessment of functional outcomes with the different techniques was only vaguely addressed.

**Conclusions:** The quality and nature of available evidence on the efficacy of TEM compared with other surgical options does not currently enable recommendations to be issued for more widespread use of the technique.



# Introduction

Colorectal cancers are the second leading cause of cancer death in the more developed regions of the world. In the US, the number of new cases and deaths estimated for 2006 amount to 41,930 and 55,170, respectively<sup>1</sup>. In Spain, colorectal cancer is the second most common malignant tumour and accounted for 11.5% of cancer deaths in men and 14.9% in women in 2000, with an estimated *de novo* rate per year of around 21,000 in both sexes<sup>2</sup>. In Andalusia in 2001, the adjusted mortality rate for rectal cancer in women stood at 3.46 per 100,000 and at 6.49 in men<sup>3</sup>.

Adenoma is the most frequent neoplasia in the large bowel and presents as a sessile or pediculated polyp according to attachment to the bowel wall. Three forms of adenoma have been identified histologically, namely tubular, the most common form (85%), tubulo-villous (10%) and villous (5%)<sup>4</sup> adenomas; these adenomatous polyps are frequently seen in developed countries, especially over the age of 50. The degenerative potential of adenomas increases with size (>2cm), according to histological type (villous) and dysplasia grade (severe). The name adenoma-carcinoma sequence is given to the set of genetic and cytological transformations that occur in an adenomatous polyp that becomes malignant<sup>5</sup>. Given this potential for malignancy, rectal adenomas should be excised as a prevention measure against colorectal cancer<sup>6</sup>.

Endoscopic polypectomy is the treatment of choice for colorectal adenomas. Occasionally, however, a complete excision is not achieved with this technique and other alternative surgical techniques must be used in these cases<sup>7</sup>. This occurs in the case of large adenomas (sessile polyps with a broad attachment, with either a villous component or high grade dysplasia), when located in the upper third of the rectum and when histology examination shows the co-existence of a carcinoma in situ or an invasive carcinoma. The surgical techniques that may be used for these cases include transanal local resection, used especially to excise large adenomas in the lower third of the rectum<sup>8</sup>, and transperineal resections – either trans-sphincter or transcoccygeal – for adenomas in the mid third of the rectum. More complex radical surgical techniques are only required in adenomas located in the upper third of the rectum.

Traditionally, radical surgery techniques have been the standard treatment of choice for cancers located in the upper and mid third of the rectum. Initially, abdomino-perineal resection was used, while anterior resection became the preferred technique in the light of advances in rectal anastomosis techniques. However, both techniques carry high morbidity

and mortality rates and often require terminal colostomy (always the case in abdomino-perineal resection and occasionally in anterior resection). As a result, the current recommendation, wherever possible, is to use a sphincter-sparing procedure to treat rectal cancer<sup>9</sup>. The sphincter is spared with local resection techniques and anterior resection with colorectal or coloanal anastomosis. Also, more radical surgical techniques may be inappropriate for older or poor status patients.

Over the past few decades, different local resection techniques have been developed for the surgical treatment of early-stage adenomas and rectal cancers and offer a real alternative to radical surgery. There is a wide variety of such techniques<sup>10,11</sup>:

- Transanal resection or Parks resection (this is the most frequently used local resection technique in large adenomas – either villous or tubulo-villous – and Tis or T1 cancers in the mid or lower rectum).
- Transperineal techniques (currently in disuse due to morbidity and sequelae):
  - Kraske transcoccygeal resection.
  - Trans-sphincter or York-Masson resection.
- Transanal endoscopic microsurgery (TEM).

Each of these techniques has its advantages and drawbacks. Most entail difficulties to achieve a complete resection specimen which complicates accurate tumour staging and also contributes to recurrence<sup>7</sup>. Most of these techniques are also unsuitable for the excision of tumours in the upper third of the rectum.

TEM is gaining greater acceptance among local resection techniques, due to the fact that it holds certain advantages over other alternatives, i.e. a lower recurrence rate (as a complete tumour is obtained) and enhanced access to the upper portion of the rectum<sup>12</sup>.

## Description of the technology

TEM was originally described by Buess and Mentges in 1980, although the technique has undergone several variations since its initial development (i.e. video-TEM). This is a minimally invasive surgical technique that uses a transanal approach enabling good access to the mid and upper thirds of the rectum (up to 20 centimetres from the anal verge). The technique also uses a highly developed visualisation system (usually stereoscopic viewing)

that provides good 3D viewing and lighting<sup>13</sup>. An endoscopic microsurgery kit is required for this surgical technique. The TEM kit marketed entails a rectoscope, 4 centimetres in outside diameter, which may be between 10 and 20 centimetres in length on which a stereoscopic viewing system and optics for a video camera are mounted. Three specially designed surgical instruments can be used simultaneously.

**Figure 1. Instruments for transanal endoscopic microsurgery.**



Source: [www.olympus-europe.com/medical/427\\_TEM\\_System.htm](http://www.olympus-europe.com/medical/427_TEM_System.htm)

The technique involves dilatation of the sphincter to around 4 centimetres. The rectum is then insufflated with CO<sub>2</sub> to enhance visualisation and access to the surgical field. Patients are selected preoperatively according to clinical examination, rigid sigmoidoscopy and/or colonoscopy including a biopsy, circular endo-rectal ultrasound and, more recently, by magnetic resonance imaging. The last two techniques are particularly indicated in adenocarcinomas

# Advantages and limitations of TEM

The main advantages attributed to TEM include<sup>12-15</sup>.

- When compared with other local resection techniques:
  - TEM enables full tumour resection, with adequate margins, thanks to the improvements provided in visualisation of the surgical field
  - Enhanced management of proximal rectal disease.
- When compared with radical surgery techniques:
  - Lower morbidity and fewer functional problems (sexual, bladder and sphincter function)
  - Shorter post-operative recovery times, shorter hospital stay and lower hospital costs.

Two drawbacks should be stressed, however. Firstly, the technique itself requires considerable expertise on the part of the surgeon, involving a lengthy learning curve. Also, there is the high cost of the microsurgical equipment required to perform TEM (58,000 Euros)<sup>15</sup>.

## Indications for different surgical techniques in early stage adenomas and cancers

As mentioned earlier, the treatment of choice for colorectal adenomas is endoscopic polypectomy. However, when the adenomas are either large or located in the upper third of the rectum, either local resection or radical surgery techniques should be used<sup>8</sup>. It is in such cases that TEM becomes a real surgical alternative for adenoma resection.

There are various treatment options for early stage rectal cancer.

For stage 0 (Tis, N0, M0)<sup>i</sup>, the National Cancer Institute recommends one of the following techniques<sup>16</sup>:

- Local excision of mucosa or simple polypectomy.

<sup>i</sup> This is the most superficial of all lesions and is confined to the mucosa with no invasion of the lamina propria.

- Full-thickness resection of the rectal wall with a transanal or transperineal approach (transcoccygeal or trans-sphincteric), for large lesions that are not suitable for local excision.

For stage I (T1, N0, M0 and T2, N0, M0)<sup>ii</sup>, the National Cancer Institute, recommends the following techniques<sup>16</sup>:

- Low anterior resection and anastomosis, when there is sufficient distal rectum to enable a low colorectal anastomosis or a coloanal anastomosis to be performed.
- Abdomino-perineal resection when the lesions are too distal for low anterior resection.
- Local transanal resection or other local resection techniques (including TEM), with or without radiation therapy and peri-operative chemotherapy.
  - No randomised trials have been conducted comparing local resection (with or without co-adjuvant therapies) against radical surgical resection. However, some retrospective case series suggest that complete local resection techniques in certain patients (with negative margins) may lead to outcomes that are equivalent to radical surgery. Such cases are patients with adequate tumour staging (by endo-rectal ultrasound uT1-2 uN0), small tumours (<4cm) with good histological characteristics (well or moderately well differentiated adenocarcinomas) and with no venous, lymphatic or perineural invasion.

Bearing these recommendations in mind, the potential use proposed for TEM, according to different authors, are as follows<sup>8,13</sup>:

- Adenomas located in the rectum and in the lower sigmoid colon, i.e. within 25 centimetres of the anal verge.
- Small, well or moderately differentiated carcinomas (less than 3-4 centimetres), with pre-operative ultrasound staging uT1 uN0.
- Well or moderately differentiated carcinomas, with pre-operative staging uT2 uN0 –on ultrasound and MRI–, in patients over 70 years of age or younger patients with major risk factors. In stage T2 tumours, there is considerable controversy regarding the effectiveness of TEM; some authors even claim that a co-adjuvant therapy should be applied<sup>17</sup>.

<sup>ii</sup> In T1, there is invasion of the submucosa. In T2, the tumour extends into the muscularis propria.

Besides these indications for TEM, which would be the most relevant, some authors propose other methods, such as palliative therapy for rectal tumours<sup>8</sup> and surgical treatment of other benign rectal diseases (such as carcinoid tumours or chronic rectal ulcerations).

## Rationale for the review

The assessment of TEM through a systematic review of the literature has been proposed by a group of experts consulted by the Andalusian Agency for Health Technology Assessment. This consultation occurred within the context of a prioritisation exercise conducted within the National Programme for Healthcare Technology Assessment run by the Spanish Ministry of Health.

Despite the fact that this technique was first described in 1980, it is not yet widely used in Spain. Indeed, a search on Google only revealed four hospitals where the technique is in use, namely: Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza), Corporació Sanitaria del Parc Taulí (Sabadell), Hospital de Sant Boi (Barcelona) and a private hospital in Marbella. However, a greater dissemination of the technique is to be expected for the future if we take into account both the opinions stated by experts consulted and in view of the courses that have been run over the past few years with the support of the Spanish Association of Surgeons.

Prior to the review, the current status of know-how on the topic (i.e. comparison of outcomes with TEM and other surgical techniques used in early-stage rectal adenomas and cancers) was fully explored. For this purpose, a preliminary search was run on medical literature to pinpoint any systematic reviews on TEM. One review<sup>13</sup> was retrieved that examined safety, efficacy and cost-effectiveness of TEM in the population of interest with a comparison against other local resection techniques and radical surgery. This is a good-quality review including articles published between 1980 and August 2002.

The review concluded that the evidence of outcomes with TEM is very limited, given that there had only been one randomised clinical trial to date. However, TEM seemed to show a lower recurrence rate than direct local resection techniques for adenomas and was considered a useful procedure for certain patient groups with clearly defined characteristics, namely large adenomas located in the mid or upper third of the rectum, stage T1 low-risk carcinomas and for the palliative treatment of advanced stage tumours.

The conclusions of the systematic review by Middleton 2005<sup>13</sup> are based on a single clinical trial, two low-quality cohort studies and some case studies with no control group. Given these features of the available

evidence and the fact that four years had elapsed since the publication date of the last article included in the review, it was considered relevant to update this review to cover the period between August 2002 and July 2006.

The current systematic review is intended to answer the following research question:

Is TEM a safe and effective alternative to radical surgery and to other local resection techniques in the treatment of early-stage rectal adenomas and carcinomas?





# Aims

## General aim

To compare the benefits and complications of TEM in patients with early-stage rectal adenomas and carcinomas with radical surgery and other local resection procedures.

## Specific aims

- To compare the technical outcomes (i.e. duration of surgery, blood loss, use of analgesia, hospital stay, rate for conversion to radical surgery) seen in TEM in patients with rectal tumours with other surgical procedures.
- To compare complication and mortality rates in patients with rectal tumours undergoing TEM versus other surgical procedures.
- To compare recurrence and survival in patients with rectal tumours undergoing TEM versus other surgical procedures.
- To compare the functional outcomes in patients with rectal tumours undergoing TEM versus other surgical procedures.



# Material and methods

## Type of study

Systematic review of medical literature to pinpoint relevant studies and reviews published between August 2002 and July 2006.

## Bibliography search

### Data bases and search strategy

An initial exploratory search was run with the aim of finding systematic reviews using the name of the technology as the key search word, namely “Transanal endoscopic microsurgery”. A single systematic review was found (Middleton 2005)<sup>13</sup>, that assessed the safety, efficacy and cost-effectiveness of this surgical technique for the local resection of rectal tumours compared with other surgical techniques, i.e. radical surgery (anterior resection, abdomino-perineal resection) and other local resection techniques. The review included articles published between 1980 and August 2002, with four studies comparing TEM with other surgical techniques, only one of which was a randomised clinical trial.

The search strategy for Middleton’s 2005<sup>13</sup> systematic review was validated and updated to July 2006, running searches on MEDLINE, PRE-MEDLINE and EMBASE. The Cochrane Library, INAHTA and Internet were also searched.

### Search strategy

#### **MEDLINE (2002 – July 2006)**

- #1 Rectal-Neoplasms/ economics , mortality , surgery , therapy
- #2 Colorectal-Neoplasms/ economics , mortality , surgery , therapy
- #3 #1 OR #2
- #4 “transanal endoscopic microsurgery”
- #5 #3 AND #4
- #6 #5 AND (PY >= 2002)

### **PREMEDLINE (July 2006)**

#1 “transanal endoscopic microsurgery”

#2 (“rectum” or “rectal”) in ti,ab

#3 #1 AND #2

### **EMBASE (2002 – May 2006)**

#1 rectum-cancer/ surgery , therapy

#2 rectum-carcinoma/ surgery , therapy

#3 #1 OR #2

#4 “transanal endoscopic microsurgery”

#5 #3 AND #4

#6 rect\* NEAR2 ((cancer or neoplasm? or carcinoma or adenoma) in ti)

#7 #4 AND #6

#8 #7 OR #5

## Results of the search

Table 1 shows the number of articles retrieved from the searches run on the various data bases.

**Table 1. Number of articles retrieved on each database (without removing duplicates).**

DATABASES				TOTAL
PUBMED	EMBASE	COCHRANE	INAHTA	
71	25	2	1	99

## Inclusion and exclusion criteria for the studies

The original articles included in Middleton’s 2005<sup>13</sup> review and the articles retrieved from the 2002-2006 search were included. The following inclusion criteria were set for article selection:

#### a) Design

- Randomised clinical trials.
- Controlled observational studies (cohort studies and cases and controls).

#### b) Population

Patients of 18 years and over with rectal tumours (early-stage adenomas and carcinomas). A history of previous surgery, the presence of another colorectal cancer, prior pre-operative chemotherapy or radiation therapy were not considered as exclusion criteria.

- Indications: Benign and malignant early-stage rectal tumours.
- Tumour site: Any site in the rectum (the majority of TEM procedures are performed in tumours located between 4 and 22 cms from the anal verge).
- Cancer staging: The studies were accepted regardless of the techniques used both for staging and for tumour diagnosis.

#### c) Procedures for comparison

- New procedure: TEM
- Procedures for the comparison: any other surgical technique, both local resection and radical surgery.

#### d) Outcome measures

Articles containing information about at least one of the following endpoints:

- Duration of surgery
- Blood loss
- Use of analgesia
- Hospital stay
- Rate of conversion to radical surgery
- Post-operative and long-term complications
- Intra-operative mortality
- Survival
- Recurrence
- Ano-rectal dysfunction
- Presence of residual tumour or positive margins in the specimen.

# Critical appraisal of the selected studies

A critical appraisal was conducted on both the systematic review found in the preliminary search (Middleton 2005)<sup>13</sup> and on the original papers selected from the search covering the 2002-2006 period. The original critical appraisal has been accepted for articles published prior to 2002 (included in the review by Middleton 2005<sup>13</sup>).

Assessment was performed by a single person using the following tools:

## Systematic review

The systematic review was assessed with the first 5 questions of the Critical Appraisal Skills Programme<sup>18</sup> (CASP) recommendations for systematic reviews, using the version adapted for Spanish by CASP España (CASPe) (APPENDIX 1).

## Clinical trial

The first 6 questions in Critical Appraisal Skills Programme<sup>19</sup> (CASP) recommendations for clinical trials were used to assess the clinical trial, using the version adapted for Spanish by CASP España (CASPe) (APPENDIX 2).

## Cohort studies

An ad hoc questionnaire was devised, based on the recommendations given both in a Reader's guide to critical appraisal of cohort studies<sup>20-22</sup> and in the publication Evaluating non-randomised intervention studies by Health Technology Assessment<sup>23</sup>, to assess the cohort studies (APPENDIX 3).

This questionnaire appraises internal validity (quality) of the studies, pinpointing the main biases that can be found in observational studies assessing technologies:

- Bias in study participant selection and, as a result, comparability between groups
- Bias in poor classification by exposure or outcome.
- Bias in implementation

- Bias in detection
- Attrition bias
- Blinding

## Data extraction

A single person performed the extraction of all information.

## Summary of the results

A qualitative summary was performed given that no meta-analysis could be conducted in view of the heterogeneity between compared groups. A critical appraisal of the quality of the studies was used to fine-tune the conclusions.





# Results

## Selection of articles in line with inclusion criteria

A systematic review of the literature on TEM was found in the preliminary search on the INAHTA database (Middleton 2005<sup>13</sup>) that spanned the period between 1980 to August 2002. It was considered to be of good quality (there was a positive reply to the five validity questions in the CASPe guideline<sup>18</sup> for critical appraisal of systematic reviews). Only two of the three original papers that included a control group in this review were selected (Winde 1997<sup>12,24-27</sup> and Nagy 1999<sup>28</sup>). The third paper (Heintz 1998<sup>29</sup>) was rejected as TEM was compared in the same group with local resection techniques, providing no disaggregated data for each of the techniques in question.

Four further original papers were selected from the search intended to retrieve original papers from 2002 to June 2006 run on the PUBMED and EMBASE data bases, (Lezoche 2005<sup>17</sup>, Nakagoe 2003<sup>30</sup>, Lee 2003<sup>31</sup> and Langer 2003<sup>32</sup>). Initially, any duplicates within each search and between searches were eliminated leading to this selection. Then the selection was based on those article abstracts that met the inclusion criteria; where there was any doubt, the full text was reviewed.

**Table 2. Number of articles in each selection stage.**

Databases	Without Duplicates	Included	Excluded	
			By Abstract	By Full Text
Pubmed	70	4	62	4
Embase	4	0	3	1
Total	74	4	65	5

From a total of 74 articles, 65 were excluded on the basis of the title and abstract. Table 3 provides a summary of the number of articles according to the main reasons for exclusion; most original papers excluded had

no control group (case studies). Five of the remaining papers were rejected after the full-text review, leaving four selected articles.

**Table 3. Articles excluded by abstract.**

Main reason for exclusion	Number
1. Not an original paper or systematic review (narrative reviews, letters, comments, etc.)	16
2. Original papers without a control group	34
3. The title is unrelated to the study topic	15

**Table 4. Articles excluded after full-text review.**

Article	Main reason for exclusion
Cataldo 2005 <sup>11</sup>	Before and after study assessing the outcomes in rectal function in patients undergoing TEM, but no comparison is given with other surgical procedures.
Gavagan 2004 <sup>33</sup>	Retrospective cohort study comparing short-term complications in patients undergoing TEM where there was no entry into the peritoneum versus patients where this event occurred during TEM.
Koscinski 2003 <sup>34</sup>	Retrospective cohort study comparing outcomes from different local resection techniques in patients with early stage rectal cancers. In the 26-year study period, only 5 TEM procedures were performed and the outcomes were presented as an aggregate for all kinds of local resections.
Middleton 2005 <sup>13</sup>	Systematic review, retrieved from the preliminary search.
Mihai 2005 <sup>35</sup>	Case-control study assessing the impact, in terms of cost, of introducing TEM in a general hospital in the UK.

## Description of the selected studies: Interventions compared and population characteristics

Of the six original papers finally included (i.e. 2 from the Middleton 2005<sup>13</sup> systematic review and 4 from the search between 2002 and 2006), two were controlled clinical trials<sup>12,17,24-27</sup> while four were cohort studies<sup>28,30-32</sup> (table 5). These 6 studies encompassed 8 relevant comparisons for the question to be addressed in this systematic review, namely 5 analyses of TEM vs. radical surgical techniques and 3 comparing TEM with local resection techniques.

The population in these studies entailed patients with early-stage rectal adenomas or carcinomas (Tis, T1, T2), either well- or moderately-well differentiated tumours, with no metastases or lymph node involvement. Details of the population and the procedures compared in each of these studies are shown in Table 5.

### Clinical trials

- The study by Lezoche 2005<sup>17</sup> compared TEM with laparoscopic resection in patients with T2-N0 rectal cancers of up to 3 centimetres in diameter and up to 6 centimetres from the anal verge. All patients received neo-adjuvant therapy with pre-operative chemo- and radiation therapy. There were 20 patients in both the intervention group and the control group. After neo-adjuvant therapy, 7 patients in the intervention group went from pT0, 6 staging to pT1 while a reduction in tumour diameter of over 50% was seen in 4 patients. In the control group, 7 patients changed to pT0 stage, 4 to pT1, while there was a 50% drop in tumour diameter.
- The study by Winde 1997<sup>12,24-27</sup> compared TEM with local resection (perianal excision of the submucosa) in patients with adenomas in the mid or lower third of the rectum, and TEM with radical surgery (anterior resection with total mesorectal excision) in patients with T1 carcinomas of under 4 centimetres in diameter. TEM was not performed in cases where the carcinomas were located in the upper third of the rectum. In the adenoma group, 90 local resections were performed and 98 TEM procedures, while in the carcinoma group there were 28 radical surgeries and 25 TEM procedures.

**Table 5. Characteristics of the studies included in the systematic review.**

Studies	Procedures Compared	Tumour Type / Tumour Stage	Number of Participants
Lezoche 2005 <sup>17</sup> (Clinical trial)	TEM vs RS-ALR	Carcinomas: T2 N0	20 TEM 20 RS-ALR
Winde 1997 <sup>12,24-27</sup> (Clinical trial)	TEM vs LR TEM vs RS	Adenomas Carcinomas: T1	TEM: 123 (98 adenomas and 25 carcinomas) LR: 90 adenomas RS: 28 carcinomas
Nakagoe 2003 <sup>30</sup> (Cohort study)	VTEM vs LR	Adenomas Carcinomas: Tis, T1, T2	VTEM: 42 patients and 45 tumours (9 adenomas, 36 carcinomas: Tis 26 T1 8 T2 2)  LR: 26 tumours (4 adenomas, 22 carcinomas: Tis 7 T1 10 T2 5)
Lee 2003 <sup>31</sup> (Cohort study)	TEM vs RS	Carcinomas: T1, T2	TEM: 74 (T1 n=52 and T2 n=22) RS: 100 (T1 n=17 and T2 n=83)
Langer 2003 <sup>32</sup> (Cohort study)	TEM vs RS TEM vs LR	Adenomas Carcinomas: T1	TEM: 77 (57 adenomas and 20 carcinomas) TEM-UC: 33 (26 adenomas and 7 carcinomas) TEM-ES: 44 (31 adenomas and 13 carcinomas) RS: 26 (8 adenomas and 18 carcinomas) LR: 74 (54 adenomas and 20 carcinomas)
Nagy 1999 <sup>28</sup> (Cohort study)	TEM vs RS	Adenomas	TEM: 80 adenomas RS: 16 adenomas

TEM: Transanal endoscopic microsurgery, RS: radical surgery, RS-ALR: radical surgery through laparoscopic resection, LR: local resection, VTEM: video-assisted transanal rectal endoscopy (modified TEM). TEM-UC: TEM with Ultrasound excision; TEM-ES: TEM with electrosurgery; Tis: carcinoma in situ: intraepithelial or invasion of the lamina propria. T1: tumour invades the submucosa. T2: the tumour invades the muscularis propria.

## Cohort studies

- The study by Nakagoe 2003<sup>30</sup> was a retrospective cohort study, comparing surgical outcomes in local resection of rectal tumours using two different techniques, namely a variant of TEM, tumour resection with video-assisted transanal rectal endoscopy (gasless VTEM) and conventional posterior approach techniques (trans-sphincter or trans-sacral approaches). The study population comprised patients with early-stage rectal adenomas and adenocarcinomas. The VTEM group included 42 patients with a control group of 26 patients with rectal tumours. No patient received either chemo- or radiation therapy.
- The study by Lee 2003<sup>31</sup> was retrospective and compared TEM with radical surgery techniques (abdomino-perineal resection and anterior resection) in patients with early-stage rectal cancer located within the first 15 centimetres of the anal verge. The TEM group comprised 74 patients while the control group had a total of 100 patients. No patient received either chemo- or radiation therapy prior to surgery.
- The study by Langer 2003<sup>32</sup> was retrospective and included two comparisons of relevance for this review. Outcomes with TEM were compared with those using radical surgery techniques (anterior and abdomino-perineal resection) and those with conventional local resection techniques (posterior resection using Park retractors). Two variants of the techniques were used in the group of patients undergoing TEM, i.e. TEM with ultrasound excision and TEM with electrosurgery. The study population was made up of patients with rectal adenomas, a limited number of patients with benign disease (carcinoid tumour, fibrosis, endometriosis) and early stage rectal carcinomas at any site along the rectum. There were 78 patients in the TEM group, 26 in the radical surgery group and 74 in the local resection group.
- The study by Nagy 1999<sup>28</sup> was a cohort study comparing TEM with radical surgery and transanal polypectomy. In this review, only data referring to TEM and RS have been used, given that the third group (transanal polypectomy) only had a limited number of patients and that this group contributed very little information to the final outcomes. The study population comprised patients with adenomas who were unevenly divided into groups, with 80 patients in the TEM group and only 16 in the RS group.

# Critical appraisal of the selected studies

## Clinical trials

The appraisal of the clinical study by Lezoche 2005<sup>17</sup> resulted in a positive reply to 4 of the 6 outcome validity questions from the CASPe guideline. This would point to a mid-range quality in terms of the trial's internal validity. The main flaw in validity involved randomisation of the patients using a random number table, although it is not clearly stated whether the randomisation sequence was blinded. Moreover, there was no blinding of the outcome evaluators; blinding was only mentioned for 3 pathologists examining histology and tumour status.

The quality of the study by Winde 1997<sup>12,24-27</sup> was considered as moderate in the Middleton 2005<sup>13</sup> review (evidence level II on a scale of I to IV according to the National Health and Medical Research Council (NHMRC)). The main flaw in validity was that no information was provided on the method used for the randomisation process. Also, none of the evaluators of the outcomes were blinded.

## Cohort studies

Table 6 provides a summary of the internal assessment of the 4 comparative studies included in the 3 cohort studies selected from the bibliography search intended to retrieve original papers published between 2002 and 2006. The quality appraisal of the review's authors was taken for the cohort studies included from the Middleton 2005<sup>13</sup> review (Nagy 1999<sup>28</sup>).

Lee 2003<sup>31</sup>

- The groups compared in this study had different indications for the various surgical procedures. As a result, stage T1 tumours and favourable histology were treated preferentially by TEM, and stage T2 tumours were treated with radical surgery. This leads to problems in comparability, namely that 5 of the 12 endpoints under appraisal are different; including tumour size, tumour staging and the presence of positive adenopathies. In the patients undergoing TEM, tumour size was lesser than in the RS group. If we also bear in mind that no multivariate study was performed, the outcomes in favour of TEM may be overestimated.
- As for pre-operative diagnostic methods, the percentage of patients undergoing endo-rectal ultrasound as an aid to staging

was 45.9% in the group undergoing TEM and 21% in the radical surgery group. Also, no specific mention is made as to whether the evaluators of outcomes were blinded. In view of the above, a bias of poor differential diagnosis cannot be ruled out either in the diagnosis or in outcomes.

- There were two patients lost to follow-up in the intervention group (2.7%) and 7 in the control group (7%); however, no details were provided on the reasons for this loss to follow-up and no sensitivity analysis was performed.

From all this information this cohort study can be considered to have a low degree of internal validity.

Langer 2003<sup>32</sup>

- This study did not specify whether different indication criteria were used for each surgical technique. Although information was provided on the most relevant endpoints the 12-endpoint list in the appraisal scale used for validity of the cohort studies, there were 5 variables where no information had been compiled that would ensure comparability between the groups (chemotherapy, radiation therapy, positive adenopathies, conversion to radical surgery and positive resection margins). In the comparison between TEM and radical surgery, there were statistically significant differences between the groups in 1 out of the 7 endpoints studied (tumour type). As a result, there were more carcinomas in the radical surgery group, which may overestimate the effectiveness of TEM. In the comparison between TEM and local resection, there were also significant differences in one out of the 7 endpoints (tumour size). This difference reveals a larger tumour size in the group undergoing TEM that may underestimate the effectiveness of TEM. No multivariate analysis was performed in either of the two comparisons in this study (TEM versus radical surgery and TEM versus local surgery).
- The same diagnostic techniques were used in all groups compared, which means that there does not seem to be a bias of poor diagnostic classification. As for appraisal of the outcomes, the study does not mention blinding of the evaluators, meaning that a bias of poor differential classification cannot be ruled out.
- In the comparison of TEM and radical surgery, no patients were lost to follow-up in any of the groups, but the follow-up period was different (33.7 months in the radical surgery group and 21.6 months in the TEM group); in spite of this, no appropriate sensitivity

analysis was conducted<sup>iii</sup>. In the TEM-local surgery comparison, some patients were lost to follow-up and the groups also had different follow-up periods (33.4 months in the local resection groups and 21.6 months in the TEM group).

Bearing all the above information in mind, the internal validity of this cohort study is low.

<b>Table 6. Quality of the cohort studies included in the systematic review.</b>				
Quality items	TEM vs RS		TEM vs LR	
	Lee <sup>31</sup>	Langer <sup>32</sup>	Nakagoe <sup>30</sup>	Langer <sup>32</sup>
<b>Comparabilidad grupos</b>				
Different criteria for indications for procedures	Yes	Not reported	No	Not reported
Nº variables with data / Nº relevant variables	12 / 12	7 / 12	9 / 12	7 / 12
Nº variables with differences in comparison	5	1	2	1
<b>Poor classification bias</b>				
Valid method for diagnosis	Yes	Yes	Yes	Yes
The same diagnostic method in all groups	No	Yes	Yes	Yes
Blinding for outcome evaluators	No data	No data	No data	No data
<b>Attrition bias</b>				
Losses and number	Lost to follow-up: TG:2; CG: 7	No losses	No losses	Lost to follow-up CG: 2
Reason for losses	No data	Not applicable	Not applicable	No data
All the same follow-up time	Yes	No	Yes	No
Sensitivity analysis of losses	No	No	Not applicable	No
<b>Multivariate analysis</b>				
	Not performed	Not performed	Not performed	Not performed

TEM: transanal endoscopic surgery; RS: radical surgery, LR: local resection; TG: treatment group; CG: control group.

<sup>iii</sup> Analysis with a cut-off point at two-year follow-up was the endpoint taken to avoid attrition bias.



### Nakagoe 2003<sup>30</sup>

- In this study, the data was compiled prospectively in the intervention group, while a historical cohort was used as the control group. The groups were comparable in most of the endpoints considered, except for tumour location and size (with statistically significant differences  $p=0.052$  and  $p=0.058$  respectively for these endpoints). As a result, the patients in the group undergoing TEM, tumours were located at a greater distance from the anal verge and were smaller than in the control group. The first of these two issues may be leading to underestimation of the efficacy of TEM, while the second may lead to overestimation (as compared to local resection). As these endpoints were not included in a multivariate analysis, no adjustment was made for the effect these differences may have on the outcomes.
- It seems that there is no bias of poor classification in respect of the diagnosis of tumour site and staging, as the study specifies that the same technique was used for both groups. However, no mention is made as to whether the evaluators were blinded to the outcomes from either kind of surgery.
- It seems there was no bias attrition bias, as it is specifically stated there were no patients lost to follow-up.

Bearing all the above information in mind, the internal validity of this study can be considered as medium.

### Nagy 1999<sup>28</sup>

- This study was assessed as low quality in the Middleton 2005<sup>13</sup> review, as the groups were set up under different indication criteria. As mentioned earlier, these groups were also very different in terms of patient numbers. Also, no mention is made as to whether the evaluators of outcomes were blinded or whether any patients were lost to follow-up plus the fact that no description of follow-up time is given.

## Results of the comparison between TEM vs. conventional local resection techniques

As mentioned earlier, three studies compared TEM with local resection techniques, namely one medium quality clinical trial (Winde 1997<sup>12,24-27</sup>) and two cohort studies, one of medium quality (Nakagoe 2003<sup>30</sup>) and another poor quality study (Langer 2003<sup>32</sup>). Overall there were 219 patients who underwent TEM (164 adenomas, 55 carcinomas) and 192 patients undergoing LR (148 adenomas and 44 carcinomas). Although different local resection techniques were used in the different studies, all these have been considered jointly for the purposes of this review. The patients undergoing TEM were also considered as a single group, despite the fact that some studies considered a modified version of the technique use, such as gasless VTEM (tumour resection using transanal rectal endoscopy), TEM with US excision (TEM-UC) and TEM with electrosurgery (TEM-ES).

A summary of the outcomes in these studies is provided in Table 7 and a fuller description is provided below, according to outcome measures.

### Duration of surgery

This endpoint was examined in all three studies. Length of surgery was similar in all TEM procedures, with median times of between 80 and 100 minutes. However, the same cannot be said of local resection techniques, where major differences are noted between studies, with medians ranging between 45 and 128 minutes. This may be due to the different techniques used for local surgery in each study. The differences between techniques would also account for shorter surgery time in TEM than in local surgery in one study and longer time for TEM in the other two studies.

In one of the studies (Langer 2003<sup>32</sup>) the TEM group was divided into two subgroups, namely: TEM with ultrasound excision (TEM-UC) and TEM with electrosurgery (TEM-ES). Shorter surgery times were seen with TEM-UC, with a mean time of 75 minutes, than with TEM-ES, with a mean of 120 minutes ( $p= 0.012$ ).

In summary, no unequivocal conclusion can be drawn on the differences in surgery times for TEM and for local resection techniques.

## Blood loss

This endpoint was also assessed in all three studies. In one, this was given in millilitres of blood lost and in another as the need for a blood transfusion. No significant differences were found between the surgical techniques compared in either the Winde 1997 clinical trial<sup>12,24-27</sup> or in the Langer 2003 cohort study<sup>32</sup>. However, the study by Nakagoe 2003<sup>30</sup> found greater blood loss in the control group than in the patients undergoing TEM.

The differences between the studies may be due to the different surgical techniques used in the control group. As a result, no clear conclusion can be drawn as regards this particular endpoint.

## Use of analgesia

This endpoint was assessed in one of the three studies. In this case, patients undergoing TEM required less analgesia than patients in the control group.

## Hospital stay

All the studies reported information on this endpoint. The mean stay for TEM ranged between 4 and 8.2 days, while for the control group the mean was between 7 and 30 days. However, only one of the three studies (Nakagoe 2003<sup>30</sup>) found a statistically significant differences in hospital stay between the group undergoing TEM and the conventional posterior resection group (trans-sphincter or trans-sacral).

From these data, no differences in hospital stay between TEM and other local surgical techniques can be concluded.

## Conversion to radical surgery

Only one study reported on this endpoint with very similar conversion rates for the groups compared.

## Complications

All the studies reported some information on complications, although information on post-operative complications was included in all studies (Nakagoe 2003<sup>30</sup> and Winde 1997<sup>12,24-27</sup>) while only one (Langer 2003<sup>32</sup>) provided details of long-term complications.

- Post-operative complications: In all three studies, the percentage of complications was lower in the patients undergoing TEM compared with other local surgery techniques although the differences were statistically significant in only one of the studies. The complications referred mainly to bleeding and surgical wound dehiscence, incontinence in recto-vaginal fistulae, perforations and impaired micturition.
- Long-term complications: The only study to report these complications reported a 4% rate in patients undergoing TEM (all were cases of stool incontinence) versus 7% in the control group (5 cases of stool incontinence and one case of impaired faecal transit). These differences were not statistically significant.

TEM showed a lower frequency of complications in all the studies than local resection techniques for the treatment of early stage carcinomas and rectal adenomas.

## Intra-operative mortality

The results were common to all three studies: there were no intra-operative deaths in patients undergoing any of the procedures compared.

## Survival

Two of the three studies reported data on survival, one of these at 2 year follow-up (Langer 2003<sup>32</sup>) and the other at 5 years (Nakagoe 2003<sup>30</sup>).

- Two-year survival was 100% for both groups compared.
- Although a 100% 5-year survival rate was reported for the TEM group and 96.1% for the control group, the authors excluded from the analysis all deaths occurring for causes other than the primary tumour. As a result, there was one death in the TEM group and

two in the control group that were not taken into account for this reason in the survival analysis.

In general, the two surgical techniques show good survival outcomes both at 2 and 5 years.

## Recurrence

The three studies provided data on recurrence.

No information was provided in one of the studies on the period used to measure this endpoint, while one other used a 2-year follow-up and a third study 5 years.

- The 2-year recurrence rates were significantly higher in the control group, with 26.3% recurrence (31.5% in adenomas and 15% in carcinomas), than the 8.9% recurrence rate reported for the group undergoing TEM (8.8% in adenomas and 10% in carcinomas). In the study reporting 5-year follow-up data, there were hardly any recurrences. As a result, no recurrence was seen in either adenomas or carcinomas in patients undergoing TEM, while there was only one recurrence in the control group among the 26 carcinoma patients.
- In the study that reported no data on the follow-up period, the recurrence rate was significantly higher in the local resection group (22%) compared to the TEM group (6%).

Although the different recurrence rates reported in the various studies may be related to the differences in the study populations, there seems to be a trend towards a lower frequency of recurrence in TEM. The study by Langer 2003<sup>32</sup>, that provides data separately for adenomas and carcinomas, shows a greater difference in recurrence rates in favour of TEM in the adenoma cases.

## Preservation of rectal function

None of the studies provided data on the degree of preservation of rectal function after the various surgical procedures.

## Residual tumour

Two studies published information on the degree of tumour resection achieved with the surgical technique.

In one of these (Nakagoe 2003<sup>30</sup>), all the carcinomas in the TEM group were excised with intention to cure and complete resection was histologically proven, while 3 resections for palliative purposes were performed in the control group that were, as a result, incomplete.

In the other study (Langer 2003<sup>32</sup>), significant differences were reported between the local resection group with 37% incomplete resections and 16% of doubtful complete resections compared with 19% of incomplete resections and 5% doubtful resection in the TEM group.

In summary, it may be concluded that the frequency of residual tumour was lower in patients undergoing TEM compared with patients undergoing local surgery techniques.

Table 7. Results of the comparison of TEM and conventional local resection techniques (LR).									
ENDPOINT MEASURES		TEM vs LR							
		Nakagoe 2003 <sup>30</sup>				Langer 2003 <sup>32</sup>			
	TEM (n=42)	CG (n=26)	SS	TEM (n=79)	CG (n=76)	SS	TEM (n=98)	CG (n=90)	SS
<b>TECHNICAL ENDPOINTS:</b>									
Surgical time (minutes) Median	80 (20-202)	128 (70-225)	p<0.001	100 (25-245)	45 (10-157)	NS	84 (mean)	63 (mean)	p<0.001
Blood loss (median ml or % transfusions)	0 (0-180)	90 (10-1230)	p<0.001	8.9%	5.3 %	NS	101	115	NS
Use of analgesia (mg)	0 (0-15)	15 (0-90)	p<0.001	ND	ND	-	ND	ND	-
Hospital stay days	4 (2-14)	30 (15-70)	p<0.001	8.2	7.5	NS	6.5	7	NS
Conversion to radical surgery	6 T1, 2 T2 19%	3 T1, 2 T2 19.2%	NS	ND	ND	-	ND	ND	--
<b>COMPLICATIONS:</b>									
Post-operative	7.1%	38.5%	p <0.003	7.6%	11.8%	NS	10.3%	17%	NS
Long-term	ND	ND	-	ND	ND	-	4%	7%	NS
INTRA-OPERATIVE MORTALITY	0	0	-	0	0	-	0	0	-

<b>Table 7. Continuation.</b>									
ENDPOINT MEASURES	TEM vs LR								
	Nakagoe 2003 <sup>30</sup>			Langer 2003 <sup>32</sup>			Winde 1997 <sup>12,24-27</sup>		
	TEM (n=42)	CG (n=26)	SS	TEM (n=79)	CG (n=76)	SS	TEM (n=98)	CG (n=90)	SS
<b>SURVIVAL:</b>									
2 YEARS	ND	ND	-	100%	100%	-	ND	ND	-
5 YEARS	100%	96.1%	NS	ND	ND	-	ND	ND	-
<b>RECURRENCE:</b>									
2 YEARS	ND	ND	-	8.9% A=8.8% C=10%	26.3% A=31.5% C=15%	p=0.005	ND	ND	-
5 YEARS	0% in A and C	0% in A 3.8% in C	NS	ND	ND	-	ND	ND	-
Unspecified follow-up period	-	-	-	-	-	-	6%	22%	RR: 0.28 (0.12-0.66)
PRESERVATION OF RECTAL FUNCTION	ND	ND	-	ND	ND	-	ND	ND	-
RESIDUAL TUMOR	100 % R0	11 % R1	ND	19% R1 5% RX	37% R1 16% RX	p=0.001	ND	ND	-

TEM: transanal endoscopic microsurgery; CG: control group; NS: not statistically significant, ND: no data; A: adenomas; C: carcinomas; R0: complete tumour resection; R1: incomplete resection; RX: doubtful complete resection. RR: relative risk. SS: Statistical significance.



## **Qualitative summary of the results of the comparison between TEM and local surgery**

Three studies compared TEM with local surgery, 2 with medium quality in methods used and 1 poor-quality study. Consequently, these results should generally be considered with caution.

### **Endpoints examined by the 3 studies which are consistent:**

- There were fewer post-operative complications with TEM than with other local resection techniques (even though only one of the 3 studies, of medium quality, attained statistical significance).
- No intra-operative deaths were reported in TEM or in any of the local resection techniques used in the comparison.

### **Endpoints examined by the 3 studies, with inconsistencies, meaning that no definitive conclusion can be drawn:**

- Surgery time
- Blood loss
- Hospital stay

### **Endpoints examined by 2 studies, showing consistency:**

- Percentage of residual tumours: in both studies, the percentage of incomplete resections was higher in the control group vs patients undergoing TEM (even though the differences were statistically significant in only one case in a low-quality study where tumour size was larger in the TEM group).

### **Endpoints only examined in one study, meaning limited evidence:**

- No statistically significant differences were found between TEM and the local resection techniques used for the comparison in the following endpoints:
  - Percentage of cases converted to radical surgery.
  - Percentage of long-term complications.
  - Two- and five-year survival.
  - Five-year recurrence rate.
- Statistically significant differences between TEM and local resection techniques compared in the following endpoints:
  - Use of analgesics was lower in the TEM group than in the group undergoing local trans-sphincter or trans-sacral procedures.
  - Two-year recurrence rate: this was lower in the group of patients undergoing TEM than in the Parks technique group. However, the TEM group had larger tumours and a shorter follow-up time compared with the control group.
  - Recurrence rate (on one study the follow-up period was not specified) was lower in the TEM group of patients than in the patients undergoing the Park procedure.

## Results of the comparison between TEM vs. radical surgery techniques.

In all five studies comparing TEM to radical surgery techniques, two clinical trials of medium quality (Lezoche 2005<sup>17</sup> and Winde 1997<sup>12,24-27</sup>) and three, low-quality cohort studies (Lee 2003<sup>31</sup>, Langer 2003<sup>32</sup> and Nagy 1999<sup>28</sup>) were considered. Overall, 276 patients underwent TEM (137 adenomas and 139 carcinomas) and 190 patients underwent RS (24 adenomas and 166 carcinomas). In most of these studies, the outcomes for adenomas and carcinomas were not examined separately, and are presented for the overall set of patients. The radical surgery techniques studies included abdominoperineal resection, anterior resection and laparoscopic resection, although these were taken as a single group. Those patients undergoing TEM were also considered as a single group even though modified TEM procedures were used, namely TEM with ultrasound excision (TEM-UC) and TEM with electrosurgery (TEM-ES).

A summary of outcomes from these studies is shown in Table 8 and are described in further detail below, according to the outcome endpoints.

### Duration of surgery

This endpoint was described in three of the five studies examined, the two clinical trials and the cohort study by Langer 2003<sup>32</sup>. The median surgery times for the groups undergoing TEM were similar in all the studies, ranging between 95 and 103 minutes. However, times ranged in the control groups between 149 and 170 minutes. The differences were statistically different in all the studies and showed shorter surgeries in TEM. Consequently, TEM can be said to enable surgical resection of early stage carcinomas and adenomas to be performed in a shorter time than radical surgery.

### Blood loss

The three studies mentioned earlier also reported on this endpoint. In spite of the fact that these studies assessed blood loss in different ways (some in millilitres while others reported the percentage of patients receiving one or more blood transfusions), all studies showed significantly lower blood losses in the patients undergoing TEM versus radical surgery.

## Use of analgesia

Only the studies by Lezoche 2005<sup>17</sup> and Winde 1997<sup>12,24-27</sup> reported data on the need for analgesia after the surgical procedure. In both cases, the patients in the TEM group required less post-operative analgesia than the patients in the radical surgery group.

## Hospital stay

In their respective studies, Langer 2003<sup>32</sup>, Lezoche 2005<sup>17</sup> and Winde 1997<sup>12,24-27</sup> reported on this endpoint. In all of them, the number of days patients remained in hospital after the procedure was significantly lower in the group undergoing TEM compared with radical surgery. However, the magnitude of these differences varied from one study to another.

## Complications

All the studies except for Nagy's 1999<sup>28</sup> provided information on complications. Although all the studies provided data on post-operative complications, only the studies by Lee 2003<sup>31</sup> and Winde 1997<sup>12,24-27</sup> reported on long-term complications.

- Post-operative complications: Three of the four studies providing information of this kind found lower complication rates in the group undergoing TEM than in radical surgery, although only one of these clearly reported the statistical significance of the differences. In the fourth study using laparoscopic surgery in the control group, the percentage of complications was the same in both groups compared. The percentage of post-operative complications ranged between 4.1% and 20% for TEM and between 15% and 55.5% for radical surgery.
- Long-term complications: the frequency of long-term complications ranged between 0 and 8% for TEM and between 25 and 30% for radical surgery, although one of the studies provided no data on statistical significance, while in the other the differences were not statistically significant.

In most studies, TEM showed a lower frequency of complications than radical surgery for the treatment of early stage carcinomas and rectal adenomas.

## Intra-operative mortality

Four of the five studies reported data on intra-operative mortality, but there was one death in only one (Langer 2003<sup>32</sup>). This death occurred in the radical surgery group after a low anterior resection.

## Survival

Four of the five studies provided survival data, three of these with 4-5 year follow-up while one had a 2-year follow-up period.

- Two-year survival: There was 100% survival for patients undergoing TEM in the Langer 2003 study<sup>32</sup>, compared with 96.3% in the RS group. No details were given of statistical significance.
- Survival at 4-5 years: Four comparisons on survival with TEM and radical surgery were found, while one of the three studies providing data on this endpoint (Lee 2003<sup>31</sup>) gave a separate analysis for T1 and T2 tumour stages. There were no statistically significant differences in 4-5 year survival rates in any of the four studies between the different techniques compared.

## Recurrence

This endpoint was reflected in all the studies, despite differences in follow-up periods. Data from the Winde 1997 study<sup>12,24,27</sup> cannot be appraised, as data on recurrence is reported only for the group of patients undergoing TEM.

- Recurrence at 2 years: In the Langer 2003 study<sup>32</sup> – the only one to provide information on the follow-up period - recurrence rates at 2 years were higher in the TEM group compared with the radical surgery group, although there was no statistically significant difference.
- Recurrence at 5 years: There are four comparisons of recurrence between TEM and radical surgery as one of the three studies providing data on this endpoint (Lee 2003<sup>31</sup>) presents a differential analysis for stage T1 and T2 tumours. Only one of the four analyses found statistically significant differences, in particular for stage T2

cancers in the study by Lee<sup>31</sup>, showing more frequent recurrence in the group undergoing TEM than in the radical surgery group.

## Preservation of rectal function

Two of the studies provide information on this endpoint. Although neither of them provides any statistically significant data, the trend is towards greater preservation of rectal function in patients undergoing TEM.

## Residual tumour

Only one study (Nagy 1999<sup>28</sup>) provided data on this endpoint. There were no residual tumours in the TEM group, while there were two cases in the radical surgery group (12.5%).

ENDPOINT MEASURES		TEM vs CR																													
		Lee 2003 <sup>31</sup>						Langer 2003 <sup>32</sup>						Lezoche 2005 <sup>17</sup>						Winde 1997 <sup>12,24-27</sup>						Nagy 1999 <sup>28</sup>					
		TEM N=74	CG N=100	p	TEM N=77	CG N=26	p	TEM N=20	CG N=20	p	TEM N=25	CG N=28	p	TEM N=80	CG N=16	p															
TECHNICAL ENDPOINTS: Surgery time (minutes) Median	ND	ND	-	100 (95-245)	152 (80-495)	p<0.0001	95 (80-150)	170 (155-194)	p<0.001	103	149	p<0.001	ND	ND	-																
Blood loss (median ml or % de transfusions)	ND	ND	-	8.9%	42.9%	p< 0.0003	50 (30-50)	200 (100-350)	p<0.001	143	745	p<0.005	ND	ND	-																
Use of analgesia (mg)	ND	ND	-	ND	ND	-	2 doses (10%)	100%	p<0.001	ND	Greater than in TEM!	P<0.001	ND	ND	-																
Hospital stay (Days)	ND	ND	-	8.2	14.5	p=0.0001	4.5 (3-6)	7.5 (6-10)	p<0.001	5.7	15.4	p<0.001	ND	ND	-																
COMPLICATIONS Post-operative	4.1%	21%	ND	7.6%	55.5%	p=0.0001	15%	15%	NS	20%	35.7%	NS	ND	ND	*																
Long-term	0%	30%	ND	ND	ND	-	ND	ND	-	8%	25%	NS	ND	ND	-																
INTRAPERATIVE MORTALITY	0	0	-	0	3.7%	ND	0	0	-	0	0	-	ND	ND	-																
SURVIVAL 2 years	ND	ND	-	100%	96.3%	ND	ND	ND	-	ND	ND	-	ND	ND	-																
SURVIVAL 4-5 years	T1:100% T2:94.7%	T1:32.9 T2:36.1	p=0.07 p=0.48	ND	ND	-	95%	83%	ND	96.4%	96%	ND	ND	ND	-																

Tabla 8. Continuation.		TEM vs CR														
		Lee 2003 <sup>31</sup>			Langer 2003 <sup>32</sup>			Lezoche 2005 <sup>17</sup>			Winde 1997 <sup>12,24-27</sup>			Nagy 1999 <sup>28</sup>		
		TEM N=74	CG N=100	p	TEM N=77	CG N=26	p	TEM N=20	CG N=20	p	TEM N=25	CG N=28	p	TEM N=80	CG N=16	p
RECURRENCE 2 years		ND	ND	-	8.9% A=10% C=8.8%	3.7% A=3.7% C=0	NS	ND	ND	-	ND	ND	-	ND	ND	-
5 years		T1: 4.1% T2: 19.5%	T1: 0% T2: 9.4%	NS p=0.035	ND	ND	-	10%	12%	P=0.023	4%	ND	ND	2.5%	25%	ND
PRESERVATION RECTAL FUNCTION		ND	ND	-	ND	ND	-	100% without estoma	20% P 20% T	P=0.016	ND	ND	-	90% 75%	ND	-
RESIDUAL TUMOUR		ND	ND	-	ND	ND	-	ND	ND	-	ND	ND	-	0	12.5%	ND

TEM: transanal endoscopic microsurgery; CG: control group; NS: no statistical significance, ND: no data; A: adenomas; C: carcinomas; R0: complete tumour resection; R1: incomplete resection; RX: doubtful complete resection. RR: relative risk. P.: permanent, T: temporary. \* This study published no data on complications in radical surgery compared with TEM, the authors only presented data when there was a difference in the levels of post-operative rectal incontinence, which was lower in patients undergoing TEM (TEM: 7.5%, RS: 18.8%).

### **Qualitative summary of outcomes comparing TEM and radical surgery**

In all, five studies examined the comparison between TEM and radical surgery, 3 were of poor methodological quality and the remaining two of medium quality. As a result, the outcomes must be considered with caution.

#### **Outcomes examined by most (at least 3 studies) giving consistent results:**

- Surgery times were significantly lower in patients undergoing TEM than for radical surgery techniques.
- Blood loss was significantly higher in the radical surgery group compared with the TEM group.
- The number of days patients remained in hospital after their procedure was significantly lower in the TEM group than in the radical surgery group, even though the magnitude of these differences varied considerable from one study to another.
- Post-operative complication rates were lower in the group undergoing TEM than in the radical surgery group (even though only one of the 4 studies, of low quality, achieved statistical significance). There were major differences in groups in this last study as there was a higher percentage of carcinomas in the radical surgery group compared with the group of patients undergoing TEM.
- There were no intra-operative deaths in the group of patients undergoing TEM, while one death occurred in the radical surgery group.
- Both types of procedure showed good 4- and 5-year survival percentages. Only one study found significant differences, revealing longer survival in patients with T1 carcinomas undergoing TEM.

**Endpoints analysed by most of the studies, with inconsistencies meaning that no firm conclusions may be drawn:**

- Recurrence at 5 years (4 analyses): Two analyses found no differences in recurrence rates between TEM and radical surgery, one reported a higher recurrence rate for TEM in patients with T2 carcinomas (statistically significant result) while the last study reported a higher rate in patients undergoing radical surgery (no data was provided on statistical significance).

#### **Endpoints examined in two studies, with consistent results:**

- Use of analgesia: Patients in the TEM group needed less post-operative analgesia than patients undergoing radical surgery.
- No statistically significant differences were seen between TEM and radical surgery for the following endpoints:
  - Percentage of long-term complications: In both studies, this percentage was lower for patients undergoing TEM.
  - Preservation of rectal function: Better outcomes for patients in the TEM group.



### **Qualitative summary of outcomes comparing TEM and radical surgery**

Endpoints examined in a single study, i.e. limited evidence:

- No statistically significant differences were seen between TEM and radical surgery for the following endpoints:
  - 2-year survival.
  - Recurrence rate at 2 years.
  - Residual tumour status.



# Discussion

The evidence currently available on the outcomes of transanal endoscopic microsurgery (TEM) compared with other surgical techniques, including both local resection and radical surgery procedures, is still very limited given the problems related to validity of the studies. TEM has been compared with other local resection techniques in populations of patients where 75% had rectal adenomas. The outcomes from the different studies are inconsistent for most of the endpoints measured, except for the frequency of post-operative complications and incomplete tumour resections that were found to be lower in patients undergoing TEM. In those studies comparing TEM with radical surgery, most of the endpoints (technical outcomes, survival, recurrence) showed better results for patients undergoing TEM. However, these findings are not reliable mainly due to the fact that there was a higher proportion of patients with cancer who underwent radical surgery.

## Discussion of the limitations

As occurs in any systematic review, this review was limited by the availability of studies addressing the research question and by their quality<sup>36</sup>. In this particular case, the scarcity of good quality studies performed on the efficacy of TEM versus other surgical options should be mentioned. Very few articles were published during the period under study. After the Middleton 2005 review<sup>13</sup>, including articles published up to August 2002, only four new publications were found (1 clinical trial<sup>17</sup> and 3 cohort studies<sup>30-32</sup>) that compared TEM and other surgical techniques for the resection of early stage rectal adenomas and carcinomas. As was the case with the three articles included in the Middleton 2005<sup>13</sup> review, these new studies also showed major flaws in the quality of the methods used.

Also, as the studies were retrieved from a bibliographic search run on published scientific literature, a publication bias cannot be ruled out<sup>37</sup>. However, if this were the case, the most likely effect would be the overestimation of the effects of TEM in the studied found in the current review.

A meta-analysis has not been possible either in view of the heterogeneity among comparison groups used as control groups in the different studies, meaning that the summary of outcomes has been limited to a qualitative description only.

## Discussion of the results

There are several different surgical options for the treatment of early-stage rectal adenomas and carcinomas<sup>10,15,21</sup>. Within the local resection techniques, thanks to advances in technology, a minimally invasive surgical technique, i.e. TEM, is gaining importance. Several likely advantages have been attributed to this technique over both other local resection techniques and radical surgery<sup>12-15</sup>. However, empirical evidence of these advantages, with the studies included in a systematic review up to mid 2002, was fairly limited. Indeed this evidence is based mainly on a series of cases and one clinical trial<sup>13</sup>.

In this review, that adds a further 4 years to the search conducted by Middleton<sup>13</sup>, two new cohort studies have been found that compare TEM with local surgery techniques. A clinical trial can be added to this information that addresses the same kind of comparison<sup>12</sup> and that had already been included in Middleton's review<sup>13</sup>. Even with the data provided by the new studies, we still cannot claim that there is clear evidence of the advantages of TEM over local surgery in the treatment of early-stage rectal adenomas and cancers. The only outcome measures assessed in at least two of these three studies with a certain degree of consistency were post-operative complications and incomplete tumour resection. Both these endpoints are higher in the groups of patients undergoing TEM. However, even these results have limitations given the flaws in internal validity and in statistically significant differences.

A review on TEM has recently been published that cannot be considered as a systematic review as the bibliography search method is not fully described, there is no selection of papers according to explicit criteria nor any quality appraisal of these studies<sup>8</sup>. Indeed, a series of cases and other papers that were not taken into account in this review are also included. When TEM is compared with other surgical techniques for the resection of adenomas, Casadesus<sup>8</sup> concluded that TEM has a lower percentage of residual tumour and post-operative complications i.e. consistent with the findings from this review. However, Casadesus<sup>8</sup> found that long-term complications were higher after TEM operations, mainly due to problems of incontinence, whereas no differences were found in this respect in the current review.

As for the comparison between TEM and radical surgery techniques, three new papers were found and added to the articles retrieved by the Middleton 2005 review<sup>13</sup>. The two that had been selected by the said review were also included<sup>12,24-28</sup>. All information stemming from these papers overall indicate that the group of patients undergoing TEM have better outcomes for both technical outcome measures and recurrence or

survival. These results seem to support the use of TEM more firmly than the outcomes published by Middleton<sup>13</sup> with only two papers. However, this apparent consistency must be viewed with caution, since 87% of the patients undergoing radical surgery had rectal cancers compared to only 50% of patients undergoing TEM. If we also consider that no adjustment was made (for confounding variables) and the other internal validity flaws, the conclusions are clearly weak.

Contrary to the findings in this review and Middleton's<sup>13</sup>, Casadesus<sup>8</sup> concluded that there was a higher rate of recurrence in patients in the TEM group than in the radical surgery group. The reviews agree that the outcomes regarding post-operative complications and long-term survival were better in the TEM patients. However Casadesus<sup>8</sup> does not discuss the impact of a higher proportion of cancers among the patients undergoing radical surgery on this outcome.

As for external validity, it must be taken into account that certain papers included in this review compared TEM with local resection techniques on one hand and with radical resection techniques on the other, without any clear definition of specific outcomes in patients with adenomas or carcinomas as distinct clinical entities. This means that conclusions must be drawn jointly for patients with both carcinomas and adenomas, although it would be of much greater interest to have disaggregated information, particularly for different outcomes according to diagnosis, i.e. recurrence rate and survival. Moreover, there are many factors which may influence the comparative efficacy of surgical techniques and that vary from one study to another such as the surgeon's experience, including the different outcomes achieved according to the moment on his/her learning curve that the procedure was performed. Other major factors are the use of concomitant chemo- or radiation therapy.

## Implications for research and clinical practice

Theoretically, TEM could be an appropriate therapy for highly selected groups of patients with early-stage rectal adenomas and carcinomas. However, to be able to recommend more widespread use of the technique, further quality research efforts are required with appropriate patient selection for cases where there is still some doubt as to the benefit-risk ratio of TEM versus other surgical techniques. For this purpose, ideally a series of multi-centre clinical trials should be performed, with homogeneous levels of training amongst surgeons in the techniques under comparison. Also, accurate pre-operative staging using endo-rectal ultrasound and MRI

would be essential, as indeed the inclusion of outcome measures that may have a major impact on quality of life and that may, a priori, be different in TEM and in other techniques, including the possible impairments in ano-rectal physiology (especially continence)<sup>38</sup>, as well as the preservation of the anal sphincter and the need for stoma. As has been seen, this kind of outcome has not yet been widely studied.

The quality and nature of the evidence currently available on the efficacy of TEM compared with other surgical options, together with other factors such as the learning curve for the technique itself and the cost of the equipment needed, do not enable a recommendation to be issued for the more widespread use of the technique.

# Conclusions

## On the comparison of transanal endoscopic microsurgery (TEM) with other local resection techniques

1. TEM was compared with other local resection techniques in 3 mid-to-low quality studies, with a total of 411 patients; most had adenomas (75-77%) while the remainder involved early-stage rectal carcinomas.
2. The outcomes examined in at least two studies, and where there is consistency, point to a lower post-operative complication rate and incomplete tumour resection in patients undergoing TEM compared with patients undergoing other local resection techniques. In spite of the consistency among studies, the validity of these results is limited by both the lack of statistical significance in some studies and methodology flaws.
3. There is insufficient evidence supporting the advantages of TEM compared with other local resection techniques both in most of the technical outcomes (duration of surgery, hospital stay, blood loss, need for analgesia) and in long term outcomes (complications, recurrence and survival). This is either due to the fact that they were considered in several studies with inconsistent outcomes or because these endpoints were examined in a study with flaws in methodological quality.
4. Functional outcomes (anal sphincter incontinence, sexual dysfunction, urinary incontinence) of TEM compared with other local resection techniques have not been addressed in any of the studies selected.

## On the comparison of transanal endoscopic microsurgery (TEM) with radical surgery techniques

5. A comparison was conducted between TEM and radical surgery techniques in 5 studies, 2 medium quality clinical trials and 3 low-

quality cohort studies with an overall total of 466 patients. Of all the patients operated by TEM, 50% had early-stage rectal carcinomas compared with 87% of radical surgery patients. Obviously, this complicates the validity of the comparisons considerably. The remaining patients had adenomas.

6. In the comparison between TEM and radical surgery techniques, most of the variables studied reveal better outcomes with TEM, both in terms of technical issues (duration of surgery, hospital stay, blood loss, post-operative complications and the need for analgesia) and survival. However, the results regarding recurrence are very inconsistent. The fact that fewer patients with rectal cancers were included in the TEM groups compared with patients undergoing radical surgery, together with other methodology flaws, means that we cannot rule out the possibility that the differences found may be entirely accounted for by the bias seen in the studies.
7. Functional outcomes in TEM compared with radical surgery were only assessed in two, small sample size studies. Although both studies report improved outcomes with TEM, the low number of patients and quality of the studies pose limitations on the conclusions.



# References

1. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2006 [Internet]. Atlanta, 2006. [consulta 01/07/06]. URL: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/recto/HealthProfessional>
2. López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez-Gómez B. Informe sobre la salud de los españoles. Cáncer. Información disponible a diciembre de 2003. Área de epidemiología ambiental y cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid [consultado: 03/07/06]. URL: <http://193.146.50.130/cancer/salud-cancer-2003.pdf>
3. Ruiz-Ramos M, Escolar Pujolar A, Hermosín Bono T. Mortality from colorectal cancer in Andalucía: findings in favor of mass screening. *Rev Esp Enferm Dig.* 2005; 97:104-14.
4. Castells Garangou A, Bessa Caserras X. Pólipos y poliposis intestinal[Internet]. In: Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. [consultado 03/07/06]. URL: <http://www.aegastro.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/aeg/libro.fulltext?pidet=13021585>.
5. Papagrigroriadis S. Transanal endoscopic micro-surgery (TEMS) for the management of large or sessile rectal adenomas: a review of the technique and indications. *Int Semin Surg Oncol.* 2006; 3:13.
6. Cocilovo C, Smith LE, Stahl T, Douglas J. Transanal endoscopic excision of rectal adenomas. *Surg Endosc.* 2003; 17:1461-3.
7. Meng, WCP, Lau PYY, Yip AWC. Treatment of early rectal tumours by transanal endoscopic microsurgery in Hong Kong: prospective study. *Hong Kong Med J.* 2004; 10:239-43.
8. Casadesus D. Transanal Endoscopic Microsurgery: A review. *Endoscopy.* 2006; 38:418-23.
9. Pachler J, Wille-Jørgensen P. Calidad de vida después de la resección rectal por cáncer con o sin colostomía permanente. (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2006 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
10. Sengupta S, Tjandra J. Local escisión of rectal cancer: what is the evidence?. *Dis Colon Rectum.* 2001; 44:1345-61.
11. Cataldo PA, O'Brien S, Osler T. Transanal endoscopic microsurgery: A prospective evaluation of functional results. *Dis Colon Rectum.* 2005; 48:1366-71.

12. Winde G, Nottberg H, Keller R, Schmid KW, Bunte H. Surgical cure for early rectal carcinomas (T1): transanal endoscopic microsurgery vs. anterior resection. *Dis Colon Rectum*. 1996; 39:969-76.
13. Middleton, PF, Sutherland LM, Maddern GJ. Transanal endoscopic microsurgery: a systematic review. *Dis Colon Rectum*. 2005; 48:270-84.
14. de Graaf EJ, Doornebosch PG, Stassen LP, Debets JM, Tetteroo GW, Hop WC. Transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *Eur J Cancer*. 2002; 38:904-10.
15. Maslekar S, Beral DL, White TJ, Pillinger SH. Transanal Endoscopic Microsurgery: Where are we now?. *Dig Surg*. 2006; 23:12-22.
16. National Cancer Institute [Internet]. [consultado 01/07/06] URL: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/recto/HealthProfessional>
17. Lezoche E, Guerrieri M, Paganini AM, D'Ambrosio G, Baldarelli M, Lezoche G, et al. Transanal endoscopic versus total mesorectal laparoscopic resections of T2-N0 low rectal cancers after neoadjuvant treatment: a prospective randomized trial with a 3-years minimum follow-up period. *Surg.Endosc*. 2005; 19:751-6.
18. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura [Internet]. España: CASPe, 2005. [consulta 01/06/2006]. URL: <http://www.redcaspe.org/herramientas/lectura/10revision.pdf>
19. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura [Internet]. España: CASPe, 2005. [consulta 01/06/2006]. URL: <http://www.redcaspe.org/herramientas/lectura/11ensayo.pdf>
20. Rochon PA, Gurwitz JH, Sykora K, Mamdani M, Streiner DL, Garfinkel S, et al. Reader's guide to critical appraisal of cohort studies: 1. Role and design. *BMJ*. 2005; 330: 895-7.
21. Mamdani M, Sykora K, Li P, Normand SL, Streiner DL, Austin PC, et al. Reader's guide to critical appraisal of cohort studies: 2. Assessing potential for confounding. *BMJ*. 2005; 330:960-2.
22. Normand SL, Sykora K, Li P, Mamdani M, Rochon PA, Anderson GM. Readers guide to critical appraisal of cohort studies: 3. Analytical strategies to reduce confounding. *BMJ*. 2005; 330:1021-3.
23. Deeks JJ, Dinnes J, D'Amico R, Sowden AJ, Sakarovitch C, Song F, et al. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health Technol Assess*. 2003; 7:1-173.
24. Winde G, Blasius G, Herwig R, Luger N, Keller R, Fischer R. Benefit in therapy of superficial rectal neoplasms objectivised: transanal endoscopic microsurgery (TEM) compared to surgical standards. *Minimally Invasive Therapy*. 1997; 6:315-23.

25. Winde G, Schmid KW, Reers B, Bunte H. Microsurgery in prospective comparison with conventional transanal excision or anterior rectum resection in adenomas and superficial carcinomas [in German]. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd.* 1996; 113:265-8.
26. Winde G, Herwig R, Nottberg H., Lugering N, Schmid K, Bunte H. Controlled randomised comparison on transanal endoscopic microsurgery and anterior resection for pT1-rectal cancer [in German]. *Endoskopie Heute.* 1996; 9:168-72.
27. Winde G. Outcome following transanal endoscopic microsurgery- The author replies. *Dis Colon Rectum.* 1998; 41:527.
28. Nagy A, Kovacs T, Berki C, Jano Z. Surgical management of villous and tubulovillous adenomas of the rectum[in Hungarian]. *Orv Hetil.* 1999; 140:2215-9.
29. Heintz A, Morschel M, Junginger T. Comparison of results after transanal endoscopic microsurgery and radical resection for T1 carcinoma of the rectum. *Surg Endosc.* 1998; 12:1145-8.
30. Nakagoe T, Sawai T, Tsuji T, Shibazaki S, Jibiki M, Nanashima A, Yamaguchi H, et al. Local rectal tumor resection results: gasless, video-endoscopic transanal excision versus the conventional posterior approach. *World J Surg.* 2003; 27:197-202.
31. Lee W, Lee D, Choi S, Chun H. Transanal endoscopic microsurgery and radical surgery for T1 and T2 rectal cancer. *Surg.Endosc.* 2003; 17:1283-7.
32. Langer C, Liersch T, Süß M, Siemer A, Markus P, Ghadimi BM, et al. Surgical cure for early rectal carcinoma and large adenoma: transanal endoscopic microsurgery (using ultrasound or electro-surgery) compared to conventional local and radical resection. *Int J Colorectal Dis.* 2003; 18:222-9.
33. Gavagan JA, Whiteford M, Swanstrom L. Full-thickness intraperitoneal excision by transanal endoscopic microsurgery does not increase short-term complications. *Am J Surg.* 2004; 187:630-4.
34. Kosciński T, Malinger S, Drews M. Local excision of rectal carcinomas not-exceeding the muscularis layer. *Colorectal Disease.* 2003; 5:159-63.
35. Mihai R, Borley N. Transanal endoscopic microsurgery-impact on the practice of a colorectal surgeon in a district general hospital. *Ann R Coll Surg Engl.* 2005; 87:432-6.
36. Gisbert JP, Bonfill X. ¿Cómo realizar, evaluar y utilizar revisiones sistemáticas y metaanálisis?. *Gastroenterol Hepatol.* 2004; 27:129-49.
37. Eastbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publications Bias in clinical research. *Lancet.* 1991; 337:867-72.

38. Serra Aracil X, Bombardó Junca J, Mora López L, Alcántara Moral M, Ayguavives Garnica I, Navarro Soto S. Microcirugía endoscópica transanal (TEM). Situación actual y expectativas de futuro. Cir Esp. 2006; 80:123-32.

# Appendixes

## Appendix 1. CASPe guidelines to evaluate a systematic review

<b>A. Are the results of the review valid?</b>	
<b>Key questions</b>	
1.- Was the review conducted on a clearly defined topic? A topic should be defined in terms of: » study population » the intervention performed » outcomes considered	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Don't know
2.- Did the authors search for the right kind of articles? The best kind of study is one that: » focused on the question intended for the review » has an appropriate design for the question raised	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Don't know
<b>Secondary questions</b>	
3.- Do you think that major relevant studies were included? See: » what bibliography databases were used? » follow-up of references? » personal contact with experts? » search also for unpublished studies? » search run for studies published in languages other than English?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Don't know
4.- Do you think the authors of the review made sufficient efforts to appraise the quality of the studies included? » The authors need to bear in mind the rigour of the studies identified. A lack of rigour may affect the outcome of the studies	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Don't know
5.- If the results of different studies have been mixed to give a combined results, do you feel this is a reasonable approach? Bear in mind whether » the results of the studies are similar in content » the results of all the studies included are clearly presented » the reasons for any variation in results is discussed	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Don't know

<http://www.redcaspe.org/herramientas/index.htm#lecturacritica>

## Appendix 2. CASPe guidelines to evaluate a clinical trial (Six first questions)

<b>A. Are the results of the trial valid?</b>	
<b>Key questions</b>	
1.- Is the trial aimed at a clearly defined question? A question should be defined in terms of: - The study population. - The intervention performed. - The outcomes considered	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Don't know <input type="checkbox"/> No
2.- Were patients randomised to the treatments? Was the randomisation sequence concealed?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Don't know <input type="checkbox"/> No
3.- Were all patients recruited monitored appropriately until the end of the study? Was follow-up completed? Were the patients analysed in the group they were randomised to?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Don't know <input type="checkbox"/> No
<b>Secondary questions</b>	
4.- Were patients, clinicians and study personnel all blinded to treatment?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Don't know <input type="checkbox"/> No
5.- Were the groups similar at the beginning of the trial? In terms of other factors that may have an impact on outcome, i.e. age, sex, etc.	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Don't know <input type="checkbox"/> No
6.- Apart from the procedure assessed in the study, did all the groups receive the same treatment?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Don't know <input type="checkbox"/> No

<http://www.redcaspe.org/herramientas/index.htm#lecturacritica>

# Appendix 3. Critical appraisal questionnaire for cohort studies

## 3-A. Questionnaire

A. STUDY DESIGN:			
<input type="checkbox"/> Retrospective		<input type="checkbox"/> Prospective	
<input type="checkbox"/> Both			
B. SAMPLE SIZE			
Total =		Comparative groups =	
C. SETTING UP TREATMENT GROUPS: Selection Bias; patient selection and group profile.			
1. Does the article explicitly state whether different indication criteria were used for the different surgical procedures compared?			
<input type="checkbox"/> Yes		<input type="checkbox"/> No data	
2. Comparability of groups (According to section D):			
a. Yes in x /12 variables		b. No in y /12 variables	
c. Na data in w /12			
D. COMPARABILITY ANALYSIS			
ENDPOINTS	INCLUSION/EXCLUSION CRITERIA Treatment G. vs Control G.	COMPARABILITY OF GROUPS (No statistically significant differences between TG and CG)	ADJUSTMENT/STRATIFICATION In the statistical analysis
CLINICAL CHARACTERISTICS			
1.- Sex (M/F ratio)			
2.- Age (years)			

<b>Continuation.</b>					
3.- Tumour size (cm)					
4.- Tumour site					
5.- Tumour staging					
6.- Tumour type: - adenomas - carcinomas					
7.- Chemotherapy					
8.- Radiotherapy					
9.- Positive adenopathies					
10.- Prior surgery					
11.- Comorbidities					
12.- Unfavourable histology					
<b>E. SOURCES OF INFORMATION: Poor classification bias</b>					
1. Was a valid method * used to diagnose the disease?	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	Specify:		
2. Is a similar method used for the kind of tests and repeat test intervals to diagnose the disease in the comparison groups?	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No data		<input type="checkbox"/> Not applicable
3. Were the evaluators blinded to the outcomes?	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No data		<input type="checkbox"/> No applicable
<b>F. FOLLOW-UP: ATTRITION BIAS</b>					
1. Were any patients lost to follow-up or did any drop out of the study? Number of losses:	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No data		<input type="checkbox"/> Not applicable



<b>Continuation.</b>				
2. Is any information provided on the reasons for these losses?	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No datos	<input type="checkbox"/> No procede
3. Do all groups have the same follow-up period?	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No datos	<input type="checkbox"/> No procede
<b>G. ANALYSIS OF THE RESULTS</b>				
1. Is a sensitivity analysis performed for losses?	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No datos	<input type="checkbox"/> No procede
2. Is the analysis method appropriate?*	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No datos	<input type="checkbox"/> No procede
<b>H. OTHER CHARACTERISTICS OF THE DESIGN OR IMPLEMENTATION OF THE STUDY THAT MAY CAUSE BIAS:</b>				

\*Valid method: Scientific evidence of the validity of the test for accurate diagnosis of the disease.

\*\*Analysis method: The method will be considered inappropriate if there are differences in any of the clinical variables between groups or where no adjustment is made in the statistical analysis for these differences.

## Critical appraisal questionnaires for the studies by Langer, Lee and Nakagoe

<b>STUDY REFERENCE: Langer</b>			
A. STUDY DESIGN: Cohort			
<input type="checkbox"/> Retrospective x		<input type="checkbox"/> Prospective	
		<input type="checkbox"/> Both	
B. SAMPLE SIZE			
Total = 177 interventions			
Groups for comparison = RS (n=26), PR (n=74), TEM-ES (n=44), TEM-US (n=33)*			
C. SETTING UP TREATMENT GROUPS: Selection Bias: patient selection and group profile.			
1. ¿Does the article explicitly state whether different criteria for indication were used for the different surgical procedures compared?			
		<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No data X
		<input type="checkbox"/> No	
2. Comparability of groups (According to section D):			
a. Yes in x/12 variables: 4/12		b. No in y/12 variables: 2/12	
		c. No data in w/12: 5/12	
D. COMPARABILITY ANALYSIS			
ENDPOINTS	ENDPOINTS	ENDPOINTS	ENDPOINTS
CLINICAL CHARACTERISTICS			No multivariate analysis performed.
1.- Sex (M/F ratio)	Not reported	Not reported	Yes
2.- Age (years)	Not reported	Not reported	Yes
3.- Tumour size (cm)	Not reported	Not reported	No, larger tumours in TEM than in PR
4.- Tumour site	Not reported	Not reported	Yes
5.- Tumour staging	T1, G1/2	T1, G1/2	Yes

<b>Continuation.</b>					
6.- Tumour type: - adenomas - carcinomas	Other benign Adenomas Carcinomas	Other benign Adenomas Carcinomas	Not between RS and TEM: more carcinomas in RS. No differences in the rest.		
7.- Chemotherapy	Not reported	No reported			
8.- Radiotherapy	Not reported	No reported			
9.- Positiv adenopathies	Not reported	No reported			
10.- Prior surgery	Not reported				
11.- Comorbidities	Not reported				
12.- Unfavourable histology	Exclusion	Exclusion	Yes		
<b>E. SOURCES OF INFORMATION: Poor classification bias</b>					
1. Was a valid method used to diagnose the disease?	<input type="checkbox"/> Yes X	<input type="checkbox"/> No		Specify: Ultrasound	
2. Is a similar method used for the kind of tests and repeat test intervals to diagnose the disease in the comparison groups?	<input type="checkbox"/> Yes X	<input type="checkbox"/> No		<input type="checkbox"/> No data	<input type="checkbox"/> Not applicable
3. Were the evaluators blinded to the outcomes?	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No		<input type="checkbox"/> No data X	<input type="checkbox"/> Not applicable
<b>F. FOLLOW-UP: Attrition bias</b>					
1. Were any patients lost to follow-up or did any drop out of the study?	<input type="checkbox"/> Yes X	<input type="checkbox"/> No		<input type="checkbox"/> No data	<input type="checkbox"/> Not applicable
2. Is any information provided on the reasons for these losses?	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No		<input type="checkbox"/> No data X	<input type="checkbox"/> Not applicable X
3. Do all groups have the same follow-up period?	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No X		<input type="checkbox"/> No data	<input type="checkbox"/> Not applicable

<b>Continuation.</b>					
<b>G. ANALYSIS OF THE RESULTS</b>					
1. Is a sensitivity analysis performed for losses?	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No X	<input type="checkbox"/> No data	<input type="checkbox"/> Not applicable	
2. Is the analysis method appropriate?	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No X	<input type="checkbox"/> No data	<input type="checkbox"/> Not applicable	
<b>H. OTHER CHARACTERISTICS OF THE DESIGN OR IMPLEMENTATION OF THE STUDY THAT MAY CAUSE BIAS:</b>					
There were statistically significant differences in follow-up between PR and TEM and between TEM-UC and TEM-ES. The two patients lost to follow-up are included in the comparison between TEM and radical surgery.					

\*RS: Radical surgery (abdomino-perineal and anterior resection), PR: posterior local resection, TEM-US: Transanal endoscopic surgery with ultrasound excision, TEM-ES: Transanal endoscopic microsurgery with electrosurgery.

<b>STUDY REFERENCE: Lee</b>			
A. STUDY DESIGN: Cohort			
<input type="checkbox"/> Retrospective X		<input type="checkbox"/> Prospective	
<input type="checkbox"/> Both			
B. SAMPLE SIZE			
Total = 174	Groups for comparison = TEM (n=74); T1: 52 and T2: 22 RS (n=100) T1:17 and T2:83		
C. SETTING UP TREATMENT GROUPS: Selection Bias: patient selection and group profile.			
1. Does the article explicitly state whether different criteria for indication were used for the different surgical procedures compared?			
<input type="checkbox"/> Yes X (See Section H)		<input type="checkbox"/> No	
<input type="checkbox"/> No data			
2. Comparability of groups (According to section D): a. Yes in x /12 variables: 7/12 b. No in y /12 variables: 5/12 c. No data in w /12: 0/12			
D. COMPARABILITY ANALYSIS			
ENDPOINTS	ENDPOINTS	ENDPOINTS	ENDPOINTS
CLINICAL CHARACTERISTICS			No multivariate analysis performed
1.- Sex (M/F ratio)	No reported	No reported	Yes
2.- Age (years)	No reported	No reported	Yes
3.- Tumour size (cm)	No reported	No reported	No
4.- Tumour staging	Inclusion: To 15 cm from anus	Inclusion: To 15 cm from anus	Yes
5.- Tumour staging	Inclusion: T1 and T2	Inclusion: T1 and T2	No

<b>Continuation.</b>						
	Inclusion: carcinomas	Inclusion: carcinomas	Yes			
6.- Tumor type: - adenomas - carcinomas			Yes			
7.- Chemotherapy	Exclusion	Exclusion	Yes			
8.- Radiotherapy	Exclusion	Exclusion	Yes			
9.- Positive adenopathies	Exclusion	No reported	No			
10.- Prior surgery	Exclusion	Not applicable	No			
11.- Comorbidities	Exclusion	Not applicable	No			
12.- Unfavourable histology	Exclusion	Exclusion	Yes			
<b>E. SOURCES OF INFORMATION: Poor classification bias</b>						
1. Was a valid method used to diagnose the disease?		<input type="checkbox"/> Yes X	<input type="checkbox"/> No	Specify: Ultrasound		
2. Is a similar method used for the kind of tests and repeat test intervals to diagnose the disease in the comparison groups?		<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No X	<input type="checkbox"/> No data	<input type="checkbox"/> Not applicable	
3. Were the evaluators blinded to the outcomes?		<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No X	<input type="checkbox"/> No data	<input type="checkbox"/> Not applicable	

<b>Continuation.</b>				
F. FOLLOW-UP: attrition bias				
1. Were any patients lost to follow-up or did any drop out of the study?	<input type="checkbox"/> Yes X	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No data	<input type="checkbox"/> Not applicable
Number of losses:				
2. Is any information provided on the reasons for these losses?	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No data X	<input type="checkbox"/> Not applicable
3. Do all groups have the same follow-up period?	<input type="checkbox"/> Yes X	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No data	<input type="checkbox"/> Not applicable
G. ANALYSIS OF THE RESULTS				
1. Is a sensitivity analysis performed for losses?	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No X	<input type="checkbox"/> No data	<input type="checkbox"/> Not applicable
2. Is the analysis method appropriate?	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No X	<input type="checkbox"/> No data	<input type="checkbox"/> Not applicable
H. OTHER CHARACTERISTICS OF THE DESIGN OR IMPLEMENTATION OF THE STUDY THAT MAY CAUSE BIAS:				
Patients with tumours T1 were mainly included in the group of TEM, unless they chose radical surgery. Patients with tumours T2 were mainly included in the group of radical surgery, and they changed to tem only if radical surgery was not appropriate for them.				

<b>STUDY REFERENCE: Nakagoe</b>			
A. STUDY DESIGN: Cohorts			
<input type="checkbox"/> Retrospective X		<input type="checkbox"/> Prospective	
<input type="checkbox"/> Both			
B. SAMPLE SIZE			
Total = 68		Comparison groups = Gasless VTEM (n=42 patients and 45 tumours: 9 adenomas, 36 adenocarcinomas) Other local resection techniques (n=26: 4 adenomas, 22 adenocarcinomas)	
C. SETTING UP TREATMENT GROUPS: Selection Bias: patient selection and group profile.			
1. Does the article explicitly state whether different criteria for indication were used for the different surgical procedures compared?		<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No X
2. Comparability of groups (According to section D):		a. Yes in x /12 variables: 7/12	b. No in y /12 variables: 2/12
		c. No data in w /12: 3/12	
D. COMPARABILITY ANALYSIS			
ENDPOINTS	ENDPOINTS	ENDPOINTS	ENDPOINTS
CLINICAL CHARACTERISTICS			No multivariate analysis performed
1.- Sex (M/F ratio)	Not reported	No reported	Yes
2.- Age (years)	Not reported	No reported	Yes
3.- Tumour size (cm)	Not reported	No reported	No (p=0.058)
4.- Tumour site	Not reported	Not reported	No (p=0.052)
5.- Tumour staging	Tis-T1 T2	Tis-T1 T2	Yes



<b>Continuation.</b>						
6.- Tumor type: - adenomas - carcinomas	A: n=9 C: n=36	A: n=4 C: n=22	Yes			
7.- Chemotherapy	Exclusion	Exclusion	Yes			
8.- Radiotherapy	Exclusion	Exclusion	Yes			
9.- Positive adenopathies						
10.- Prior surgery						
11.- Comorbidities						
12.- Unfavourable histology	Exclusion	Exclusion	Yes			
<b>E. SOURCES OF INFORMATION: Poor classification bias</b>						
1. Was a valid method used to diagnose the disease?		<input type="checkbox"/> Yes X		<input type="checkbox"/> No	Specify: Ultrasound	
2. Is a similar method used for the kind of tests and repeat test intervals to diagnose the disease in the comparison groups?		<input type="checkbox"/> Yes X		<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No data	<input type="checkbox"/> Not applicable
3. Were the evaluators blinded to the outcomes?		<input type="checkbox"/> Yes		<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No data X	<input type="checkbox"/> Not applicable

<b>Continuation.</b>					
F. FOLLOW-UP: attrition bias					
1. Were any patients lost to follow-up or did any drop out of the study	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No X	<input type="checkbox"/> No data	<input type="checkbox"/> Not applicable	
Number of losses:.					
2. Is any information provided on the reasons for these losses?	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No data	<input type="checkbox"/> Not applicable X	
3. Do all groups have the same follow-up period?	<input type="checkbox"/> Yes X	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No data	<input type="checkbox"/> Not applicable	
G. ANALYSIS OF THE RESULTS					
1. Is a sensitivity analysis performed for losses?	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No data	<input type="checkbox"/> Not applicable X	
2. Is the analysis method appropriate?	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No X	<input type="checkbox"/> No data	<input type="checkbox"/> Not applicable	
H. OTHER CHARACTERISTICS OF THE DESIGN OR IMPLEMENTATION OF THE STUDY THAT MAY CAUSE BIAS:					



I.S.B.N.: 978-84-96990-06-7



9 788496 990067

Precio: 6 €



MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y CONSUMO

[www.msc.com](http://www.msc.com)