

手際良い剥離に貢献する。Monk's white line を電気メスで切開し、Toldt's fusion fascia の層でS状結腸間膜をGerota筋膜から剥離する。Gerota筋膜の腹側にあるgonadal vesselと左尿管を確認する。この操作は上下腹神経叢の確認と尿管の損傷防止が目的である。

d. 下腸間膜動脈根部の露出と自律神経の温存

S状結腸間膜右側の腹膜を広く切開して上下腹神経叢を確認し、これを温存しながら下腸間膜動脈根部(IMA)に至る。IMAとの神経叢のかかわりか方により展開の難度は決まる。IMAを二重結紮、切離する。IMVも同レベルで処理する。これは上方D3の郭清であるが、進行度や再建腸管の長さや血流によっては、左結腸動脈分岐(LCA)直後で切離するD2郭清も採用する。上方D2とD3の間で予後の差は認められない。LCA温存D3郭清も可能である。

e. S状結腸間膜の切離

まず血管走行を確認する。直視下に確認できない場合はバックライトで確認する。No tension, enough distance from tumor を腸管切離部位として、Linear Cutter用い切離する。結腸側血流は吻合成否の要となる。

f. 腹部大動脈分岐部の郭清と直腸後腔の展開

次いで骨盤内操作に入る。摘除側を挙上翻転し直腸後腔を展開する。上下腹神経叢を直視下に置き、大動脈分岐部へ向かって剥離する。下腹神経周囲を鑷子で把持して頭側腹側へ牽引すると神経走行が明瞭となる。直腸後腔の剥離は、直角鉤と長クーパーをたくみに利用し、仙骨前面の静脈叢を直視下に見ながら可及的に肛門側を剥離を進めると仙骨直腸靭帯が確認され、拳筋上腔へ入る。

g. 膀胱直腸窩の展開と骨盤神経叢の温存

腹膜切開線を延長して正中でつなげ、膀胱側は直角鉤、直腸側は術者の左手でcounter-tractionを保ちながら、進行癌ではDenonvilliers筋膜を摘除側に付け可能な限り剥離を尾側に進める。直腸の前方、後方を剥離した後に、自律神経の温存つまり側方の剥離に移る。下腹神経を頭側へ牽引し、直腸枝を処理しながら、下腹神経が骨盤神経叢に入る領域までこの操作を行う。骨盤神経叢は、直腸間膜に繊維を送りながら直腸壁に極めて近接していることを知るべきである。直腸後腔をクーパーで外側に展開すると、S3、S4からの勃起神経の立ち上がりを確認できる。この時点で自律神経根部と骨盤神経叢が一連の構造物として認識できる。電気メス、長いクーパー、第二助手の直角鉤による展開、第一助手の手際良い吸引によって手術野が確保できる。すべての操作を直視下に確認しながら行い、用手剥離やBlind操作を厳に回避する。また、遭遇する出血はその都度確実に止血することが、anatomical dissectionを遂行する上で重要である。電気メスにて多くの出血は止血する。金属性吸引管を用い、場合によっては通電によって電気メス替わりに用いる。とくに仙骨前面からの出血に有効である。そのほかセルローズ

コットンやガーゼ圧迫も有効である。

h. 肛門側切離と腸管洗浄

切除断端下縁までの距離(distal clearance margin; DCM)に関し多くの報告がある。集約すると“two-centimeter rule of distal margin”が妥当と思われる。しかし、治癒切除直腸癌で肛門側壁内進展が2cmにも達する例は稀である。肛門側間膜内進展(リンパ節転移や節外進展)も2cmを超えることは少ない。実際には、直腸間膜が確実に2cm以上切除されていることが重要である。Rb進行癌に対する括約筋温存手術にはDouble stapling techniquesが汎用される。この高さでは間膜は無く、直腸間膜の処理は不要である。一方、Ra、Rs直腸癌に対しては、total mesorectal excisionではなくtumor-specific mesorectal excisionが行われる。後者すなわち間膜容積の大きい腹膜翻転部レベルでの処理では意外なpitfallがある。つまり、DCMは2cmで十分と言う認識で間膜切除デザインを行うと、骨盤深部ではそのような精度での切除は困難で予定線より口側にずれ、DCM不足となりやすい。とくに狭骨盤や肥満男性患者ではpitfallとなりsurgeon-relatedな局所再発を招く。この種の局所再発は実地臨床では意外に多いのではないかと。そこでRsやRaの進行癌では、4cm以上のDCM確保するよう心がけることを薦めたい。そうすることによって壁内や間膜内進展に対する対策も担保されることになる。この意味では、TMEは側方転移を考慮しなくてよいRaに対する合理的手術と言える。

直腸固有筋膜を全周にわたって切開し、直腸壁を確認の後、ケリー鉗子を用いて左右の間膜を別々に処理する。次いで腫瘍肛門側に杉浦食道離断鉗子を掛け、感染とimplantation防止目的に生理食塩水とポピドンヨードで直腸洗浄を徹底的に行う。口側腸管断端をタバコ縫合鉗子で処理し、アンビルを挿入し縫縮する。Single-stapling technique(以下、SST)が可能であれば原則としてSSTを行う。Double-stapling technique(以下、DST)で吻合する場合には、TA45-4.8(腸管の太さ次第ではTA60-4.8 or TA30-4.8)を用い、staplingしたのちTAに沿ってメスで腸管を切離して標本を摘出する。

i. Intersphincteric resection (ISR) について

従来、直腸切断術の適応と考えられていた肛門縁5cm以内の癌腫に対しても、超低位前方切除術やISRが積極的に採用されるようになった。ISRは永久的人工肛門を回避する術式で、1994年のSchuesselらの報告にみられるように術後排便機能もほぼ満足できる。直腸切断術で得られた病理標本を用い壁内進展に関する検討がなされ、budding、4分の3以上の環周率、肉眼3型が壁内進展の頻度と相関し、この3因子は術前評価可能で、いずれの因子もなければ瘻状線上や近傍の癌腫に対してone-centimeter ruleを適応してもよいとの報告もある。また、MRIを用い可及的に内外肛門

括約筋、肛門拳筋への浸潤の有無を描出し、ISR 適応の根拠とする研究もある。ISR は直腸切断術の適応であった下部直腸癌に対する選択術式となったが、① 癌根治性低下、② 術後低排便機能、③ 術中 implantation などの不安要素が内在する。今後の研究課題と言える。ISR 遂行上の留意点について言及しておきたい。① 内外括約筋間の剥離を指ないし長い缺で腹腔側より可及的に行い、肛門側からの指標とする、② DCM は少なくとも 1 cm 以上を確保する、③ Implantation 防止目的で、肛門側剥離がある程度進んだ段階で water-tight に閉鎖後生理食塩水とイソジン液で徹底的に洗浄を行う。以上 3 点が重要であるが、ISR の難易度は患者の体型に依存することを知るべきである。筋肉が発達した大柄男性や内臓肥満患者では、経肛門的操作は深く狭い術野となり難度は高い。ISR では、切除再建は径肛門的に行われるため、会陰部が最大限に展開できる砕石位を取り、ローンスター社 hook retractor を使用し肛門開大を計る。pouch 再建が良好な排便機能をもたらすと欧米からの報告が多いが、どの再建術式が排便機能にとって最適か、わが国独自の検討が必要である。なぜなら、食生活の差により便性状は異なるからである。

j. 側方郭清

腫瘍下縁が腹膜翻転部以下に位置する進行直腸癌に、側方郭清の適応がある。尿管をテーピングし、総腸骨動脈前面の筋膜を切開し、周囲の脂肪織を郭清する。次に、外腸骨動脈確認ののちテーピングする。骨盤壁、内腸骨血管、仙骨神経叢に囲まれた領域、つまり閉鎖腔のリンパ・脂肪織を閉鎖神経を温存しながら可及的に一括摘除する。中直腸動脈周囲の郭清が重要である。側方転移が明らかにあれば、内腸骨血管合併切除を行う。

k. 左結腸の十分な授動と結腸直腸吻合

吻合の基本は、① no tension、② good circulation、③ water tight、no mucosal defect、④ good technique で、器械吻合においても同じである。下行結腸を十分に授動する。必要に応じて脾彎曲部の完全授動（脾結腸靭帯・胃結腸靭帯の切離）を行い、no tension、good circulation を確保する。吻合には circular stapler を用いる。SST では、経肛門的に circular stapler を挿入し、shaft を出して肛門側直腸断端をタバコ縫縮する。DST の場合は、肛門側直腸断端の staple の近傍から circular stapler の先端を刺通させる。Circular stapler の挿入にあたり、digital stretching を十分行っておくことが肝要である。経肛門的に挿入された circular stapler の先端と、予め入れておいた口側腸管断端のアンピルとを接合し、周囲組織の巻き込みが起らないように完全に proximate してから fire する。Circular stapler を抜去し、打ち抜いた腸管リングが全周にわたって筋層

が打ち抜かれていることを確認する。Perfect doughnut であれば吻合部の補強はしない。ステープルオンステープルの部位が最も弱い場合、不十分の場合は全層で補強する。DST はステープルオンステープル、ドッグイヤーができるため、可能ならば SST にて吻合を行う。しかし、SST では直腸が開放されるため腹腔内汚染に気をつける必要があること、さらに狭い骨盤腔ではたばこ縫合鉗子が入らないため、DST が安全である。吻合終了後 2,000ml の温かい生理食塩水で腹腔内を洗浄し re-peritonization する。

l. ドレーンの留置と閉腹

左下腹部から直径 8 mm のプリーツドレーンを吻合部仙骨前面まで挿入して留置する。吻合部の減圧を目的として、肛門から吻合部手前まで直径 10mm のプリーツドレーンを肛門ブジーとして留置する。

閉腹前に再度止血ならびにガーゼや器械の遺残のないことを確認する。閉腹は、腹膜と腹直筋鞘を 1 PDS で連続縫合し、皮下を生理食塩水 (500ml) で洗浄した後に、皮膚縫合して手術を終了する。

m. covering ileostomy

術前リスク、吻合操作の内容などにに基づき、diverting stoma を造設する。手技が容易で合併症が少ないなどの利点がある ileostomy を好んで用いている。3 ヶ月後、縫合不全や高度な狭窄がないことを確認した上で閉鎖する。

(3) 術後合併症

合併症として、出血、縫合不全、腹腔内膿瘍、創感染、腸閉塞などがあげられる。なかでも重要な縫合不全頻度は、吻合部位、術者間、施設間で異なる。Dentate line に近い吻合では 10% 程度の頻度で合併する。一方、Rs や Ra 癌では縫合不全頻度は低い。

(4) 自律神経温存術後の機能障害

両側の骨盤神経叢が温存されていれば排尿に関する major dysfunction は起きない。男性性機能は報告により成績は大きく異なる。自律神経温存術と言っても神経線維を露出し、周囲の血管やリンパ管に損傷を与える手技では射精障害は高率に合併する。No touch preservation では 80% 以上の射精機能温存は可能である。同様に、勃起機能温存は 90% で可能である。しかし、側方郭清や自律神経の部分的切除が採用されれば、諸機能の温存は低下する。一方、女性における交感神経の働きは emission and rhythmic contraction を、副交感神経は血流増加、腔湿潤をもたらすと言われるが、術後性機能障害の実態把握は困難な面が多い。人工肛門や放射線治療による骨盤内繊維化は女性性機能を著しく低下させると言われる。

講義では、上述のテキストを元に解剖図、ビデオなどを使い理解を深めていただきたいと思います。

切除可能であった腹腔鏡下腹会陰式直腸切断術後局所再発の1例*

国立がんセンター中央病院外科

桐山 真典 山本聖一郎 藤田 伸
赤須 孝之 石黒 成治 森谷 亘皓

A case of local recurrence after laparoscopic abdominoperineal resection

直腸癌・腹腔鏡下手術・局所再発

はじめに

直腸癌に対し、術後の早期回復が期待できる手術術式として腹腔鏡下手術の有用性が報告されている¹⁾。しかし、中下部直腸癌に対する腹腔鏡下手術と開腹手術とを比較した研究は少数報告されているのみで、腹腔鏡下手術の安全性は十分に確立しているとはいえない。

今回、前医にて進行直腸癌に対して術前放射線化学療法後に、腹腔鏡下腹会陰式直腸切断術が施行され、術後18か月後に局所再発をきたし、当院で骨盤内臓全摘術を施行して切除しえた1例を経験したので報告する。

症 例

症 例：53歳，女性

主 訴：会陰部痛

現病歴：2003年7月に血便を認め、前医を受診した。大腸内視鏡で、直腸(Rb)から肛門管に及ぶ約3cmの2型進行直腸癌を認めた。生検では中分化腺癌、MRIでは深達度は固有筋層以深と診断され、臨床的に直腸癌(Rb-P, 2型, cMP, cN0, cH0, cM0, cStage I)と診断された。術前に放射線化学療法が施行され、その後に行った大腸内視鏡検査とMRI検査ではpartial responseと判断され、2003年11月に腹腔鏡下腹会陰式直腸切断術が施行された。前医の手術記録によると、気腹下の検索では肝転移や腹水、腹膜播種は認め

なかった。中枢2群リンパ節郭清が施行され、側方郭清は行っていなかった。術中、腫瘍近傍の直腸右前壁と腔壁の境界が不明瞭で剝離に難渋し、直腸穿孔と腔壁損傷をきたした。切除標本では直腸(Rb)に約1.5cmの潰瘍を認め、組織学的には潰瘍周囲の粘膜下層内に1か所のviableな癌組織を認めるのみで、固有筋層、漿膜下層に腫瘍細胞を認めなかった。また、リンパ節転移も認めなかった。術前放射線化学療法の組織学的効果判定はGrade2であった。病理組織学的にRb, 2型, tub2, pSM, pN0, pPM0, pDM0, pRM0と診断された。

外来で経過観察が行われていたが、2005年5月に会陰部痛を自覚した。精査のため施行されたCTで骨盤内に腫瘤を指摘され、経過より骨盤内局所再発と診断された。当院での治療を希望し、2005年6月に当院を受診した。

初診時現症：内診で腔右後壁に約6cm大の腫瘤を触知した。

胸腹部・骨盤CT：骨盤内に内部が不均一に造影される径53mmの腫瘤を認めた(図1)。肝、肺およびリンパ節に転移を認めなかった。

骨盤MRI：骨盤内に長径53mmの境界明瞭で内部は不均一な腫瘤を認めた。腫瘍は腔右後壁へ浸潤し、膀胱尿道にも近接しており、浸潤が疑われた(図2, 3)。

血液検査：腫瘍マーカーはCEA 5.1 ng/ml, CA19-9 1 U/ml以下であった。

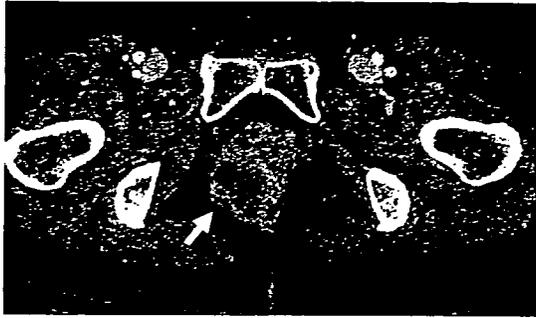


図1 骨盤部 CT
内部不均一な骨盤内腫瘍 (矢印) を認めた。

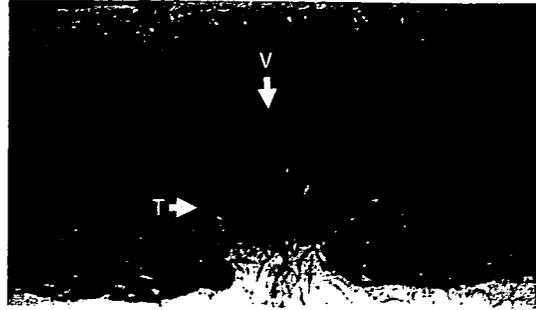


図2 骨盤部 MRI (水平断)
骨盤内腫瘍 (T) は腔 (V) の右後壁に浸潤していた。

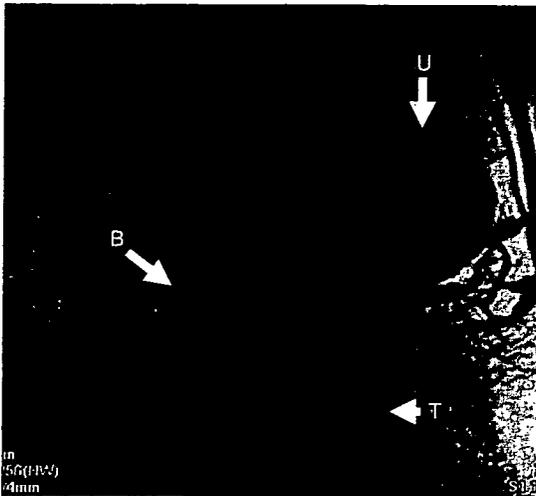


図3 骨盤部 MRI (矢状断)
骨盤内腫瘍 (T) は膀胱 (B) に近接していた。U は子宮。



図4 病理組織学所見
腫瘍 (T) は腔筋層 (M) に浸潤していた。E は腔上皮。

以上より、腔右側後壁への浸潤を伴った直腸癌術後骨盤内局所再発と診断した。腫瘍は尿道・膀胱近傍まで達していると判断し、2005年8月に骨盤内臓全摘術を施行した。

手術所見：開腹所見では、仙尾骨腹側には子宮後面が癒着していたが、明らかな癌の浸潤所見は認めなかった。会陰からの操作では、最も腫瘍に近くなる右恥骨との剝離は、恥骨を露出させて切除断端を確保した。

切除標本：腔後壁に52×42mmの腫瘤を認めた。肉眼的に切除断端に腫瘍は露出していなかった。病理組織学的には高異型度高分化腺癌の増殖を認め、直腸癌の局所再発として矛盾しない組織像であった。腔内腔への浸潤は認めないものの、

腔筋層への浸潤を認めた(図4)。切除断端は陰性であった。切除リンパ節に転移は認めなかった(0/32)。最終的に直腸癌骨盤内再発(52×42mm, tub1, ly0, v0, pN0, pRM0)と診断した。

術後経過：術後経過は良好で、術後23日目に退院した。患者の希望により化学療法は施行せずに経過観察していたが、2006年9月に肺転移を認め、右肺楔状部分切除を施行した。その後、明らかな再発を認めていない。

■ ■ ■ 考 察 ■ ■ ■

直腸癌に対し、術後の在院期間の短縮や、疼痛軽減を可能とする腹腔鏡下手術の有効性が報告されている¹⁾。しかし、直腸癌での腹腔鏡下の手術操作は、結腸癌より高度の技術が要求され、開腹術と比較した腫瘍学的な長期成績は未確定である。現時点では、技術的にも腫瘍学的にも直腸癌に対

表 1 直腸癌手術と局所再発率

報告者	術操作の影響	局所再発率		
		穿孔 (+)	穿孔 (-)	
Ranbarger ³⁾	1982	穿孔	25.9%	8.1%
Porter ⁴⁾	1996	穿孔	54%	17%
			縫合不全 (+)	縫合不全 (-)
Akyol ⁵⁾	1991	縫合不全	40.6%	12.6%
Fujita ⁶⁾	1993	縫合不全	30.4%	4.9%
Petersen ⁷⁾	1998	縫合不全	17.2%	8.6%
Bell ⁸⁾	2003	縫合不全	25.5%	10.0%
Law ⁹⁾	2004	縫合不全	14.0%	9.2%
Eriksen ¹⁰⁾	2005	縫合不全	11.6%	10.5%

する腹腔鏡下手術の安全性は未確立であり、その適応は慎重に決定する必要がある。

下部直腸癌の再発形式は、他の部位の大腸癌と異なり局所再発（骨盤内再発）の頻度が高い²⁾。その危険因子として、腫瘍学的な要因とともに手術操作の影響が報告されている（表 1）。そのなかには直腸穿孔により局所再発率が高くなるとの報告^{3,4)}や、縫合不全が局所再発の危険因子となるとの報告がある^{5~10)}。これらの発生には腫瘍の大きさや進行度、肥満度、骨盤腔の大きさなどの因子が関与しているため、直腸穿孔や縫合不全をゼロにすることは極めて困難であるが、可能な限り直腸穿孔や縫合不全発生を低率に抑えることが望ましい。

本症例では、初回手術時の病理組織学的検討では、腫瘍細胞は粘膜下層内のみ残存し、切除断端は陰性で、リンパ節転移も認めず根治切除であった。しかし、局所再発をきたしており、その原因として初回手術時の直腸損傷、腔損傷により腫瘍細胞が播種され、再発をきたした可能性は否定できない。本症例で最初から開腹術を施行していても直腸や腔に切り込み、局所再発をきたした可能性はあるが、少なくとも腹腔鏡下手術の技術的安全性が確立していない現状では、直腸と腔の剥離に難渋した時点で開腹手術に移行し、腔壁合併切除を施行する選択肢もあったと考えられる。腫瘍の浸潤、放射線化学療法の影響、腫瘍周囲の炎症などの理由で剥離困難な場合には、さらに外側の層で剥離するか、切除断端陰性となるように接す

る臓器の合併切除で、根治性が高まる場合がある。本症例では接している臓器は腔後壁であり、合併切除は困難ではない。結果的に、本症例では直腸穿孔、腔壁損傷をきたしたため、開腹移行を考慮してもよかつたのではないかと考えられる。

本症例では、放射線化学療法の治療歴があり、根治的放射線療法が施行できないことと、再発が骨盤内に限局し、切除断端陰性での手術が可能であると判断したために外科療法を選択した。一般には、直腸癌局所再発に対する治療法は、手術療法、または化学・放射線療法、もしくは両者が施行されるが、その適応は施設により異なっている。当院では、従来から直腸癌局所再発に対して（仙骨合併）骨盤内臓全摘術などの拡大手術の有用性を報告してきている^{11,12)}。これらの術式で切除断端陰性が確保できれば、約 40% の 5 年生存率が期待できる¹¹⁾。

一方、術前放射線化学療法に関しては、欧米では進行直腸癌で施行すると局所再発を減らす効果が期待できると報告されている^{13,14)}。しかし、術前放射線化学療法はあくまで適切な手術手技を補完するものであり、術中の直腸穿孔などによる腫瘍細胞の播種を許容するものではないことを認識する必要がある。

現在、国内では結腸・Rs 進行癌に対する開腹、および腹腔鏡下手術の randomized controlled trial (JCOG 0404) が進行中である¹⁵⁾。新しい手技・治療法において安全性の担保なく適応を広げることは、厳に慎まなければならない。

■■■ おわりに ■■■

今回、進行直腸癌に対し、前医にて術前放射線化学療法後に腹腔鏡下腹会陰式直腸切断術が施行され、病理組織学的には粘膜下層内に1か所のみ viable な癌組織を認めたが、術後18か月後に局所再発をきたし、当院で骨盤内臓全摘術を施行した1例を報告した。直腸癌に対する腹腔鏡下手術は、技術的にも腫瘍学的にも安全性が確立していない以上、その適応は慎重に決定する必要がある。

文 献

- 1) Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, et al : A comparison of the complication rates between laparoscopic colectomy and laparoscopic low anterior resection. *Surg Endosc* 18 : 1447-1451, 2004
- 2) Wanebo HJ, Antoniuk P, Koness RJ, et al : Pelvic resection of recurrent rectal cancer : technical considerations and outcomes. *Dis Colon Rectum* 42 : 1438-1448, 1999
- 3) Ranbarger KR, Johnston WD, Chang JC : Prognostic significance of surgical perforation of the rectum during abdominoperineal resection for rectal carcinoma. *Am J Surg* 143 : 186-188, 1982
- 4) Porter GA, O'Keefe GE, Yakimets WW : Inadvertent perforation of the rectum during abdominoperineal resection. *Am J Surg* 172 : 324-327, 1996
- 5) Akyol AM, McGregor JR, Galloway DJ, et al : Anastomotic leaks in colorectal cancer surgery : a risk factor for recurrence?. *Int J Colorectal Dis* 6 : 179-183, 1991
- 6) Fujita S, Teramoto T, Watanabe M, et al : Anastomotic leakage after colorectal cancer surgery : a risk factor for recurrence and poor prognosis. *Jpn J Clin Oncol* 23 : 299-302, 1993

- 7) Petersen S, Freitag M, Hellmich G, et al : Anastomotic leakage : impact on local recurrence and survival in surgery of colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 13 : 160-163, 1998
- 8) Bell SW, Walker KG, Rickard MJ, et al : Anastomotic leakage after curative anterior resection results in a higher prevalence of local recurrence. *Br J Surg* 90 : 1261-1266, 2003
- 9) Law WL, Chu KW : Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision : a prospective evaluation of 622 patients. *Ann Surg* 240 : 260-268, 2004
- 10) Eriksen MT, Wibe A, Norstein J, et al : Anastomotic leakage following routine mesorectal excision for rectal cancer in a national cohort of patients. *Colorectal Dis* 7 : 51-57, 2005
- 11) Moriya Y, Akasu T, Fujita S, et al : Total pelvic exenteration with distal sacrectomy for fixed recurrent rectal cancer in the pelvis. *Dis Colon Rectum* 47 : 2047-2053, 2004
- 12) 山本聖一郎, 他 : 再発直腸癌の現況 (1) 再発直腸癌の外科治療. 武藤徹一郎 (監) : 大腸疾患 NOW 2005, 第1版. 日本メディカルセンター, 2005, pp101-107
- 13) Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al : Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 345 : 638-646, 2001
- 14) Onaitis MW, Noone RB, Hartwig M, et al : Neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer : analysis of clinical outcomes from a 13-year institutional experience. *Ann Surg* 233 : 778-785, 2001
- 15) Kitano S, Inomata M, Sato A, et al : Randomized controlled trial to evaluate laparoscopic surgery for colorectal cancer : Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0404. *Jpn J Clin Oncol* 35 : 475-477, 2005

(KIRIYAMA Shinsuke, et al 国立がんセンター中央病院外科 : 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1)
(2007年1月31日受付, 2007年4月3日受理)

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

患者安全のシステムを創る

米国JCAHO推奨のノウハウ

The Physician's Promise
Protecting Patients from Harm

監訳 相馬孝博

●B5 頁224 2006年
定価3,990円(本体3,800円+税5%)
[ISBN978-4-260-00147-2]

「患者に害を与えてはならない」という医療行為における古からの大前提は、近年いっそう先鋭的に問われている。米国で蓄積された医療事故の膨大なデータベースからそれが起こる様々な状況を分析し、医療者が察知すべき指標を提唱した患者安全確保のための実践書の翻訳。訳出にあたり用語を慎重に吟味し、原著の内容を忠実に伝える。

特集

腹腔鏡下大腸癌手術の現状と問題点

直腸, 肛門管癌に対する腹腔鏡手術の治療成績

山本 聖一郎*¹ 藤田 伸*¹ 赤須 孝之*¹ 小林 豊*¹
山口 智弘*¹ 森谷 亘皓*¹

Surgical Outcome of Laparoscopic Surgery for Rectal and Anal Canal Carcinoma: Yamamoto S*¹, Fujita S*¹, Akasu T*¹, Kobayashi Y*¹, Yamaguchi T*¹ and Moriya Y*¹ (*¹Division of Colorectal Surgery, National Cancer Center Hospital)

The surgical outcome of laparoscopic surgery (LAP) for rectal and anal canal carcinoma at our institution demonstrated that when LS is performed properly by specialists who have accumulated sufficient experience in both LS and open surgery for colorectal carcinoma, up to 97% of patients undergoing LAP can benefit from minimally invasive surgery. However, controversies still persist regarding the appropriateness of LAP in patients with rectal and anal canal carcinoma, because of the uncertainty of the long-term outcome, and of concerns over the safety of the procedure. Further investigations of phase II and/or III multicenter trials are needed to confirm the short and long-term outcomes.

Key words: Laparoscopic surgery, Rectal carcinoma, Anal canal carcinoma, Short-term outcome, Long-term outcome
Jpn J Cancer Clin 53(12): 753~757, 2007

はじめに

国内で大腸癌に対して腹腔鏡手術 (Lap) を施行した症例数は日本内視鏡外科学会の集計でも判るように年々増加傾向にある¹⁾。しかし、癌に対する手術として技術的、腫瘍学的安全性はどこまで確立しているのだろうか。大腸癌研究会による大腸癌治療ガイドラインには、「腹腔鏡手術は結腸癌および直腸S状結腸部 (RS) 癌のうち Stage 0 および Stage I に適応される」と記載されており、個人的見解ではあるが、この点に関しては極めて妥当であると考えている²⁾。

技術面での安全性に関しては大腸癌を専門とする内視鏡外科技術認定医レベルでは、結腸癌およびRS癌のLapが問題になることは通常はない。腫瘍学的には結腸 (盲腸, 上行結腸, S状結

腸) およびRSの進行癌 (術前診断 Stage II, IIIの症例) を対象としたLapと開腹の無作為比較試験 (RCT) が、日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) が中心となり2004年より登録予定期間3年で開始された (JCOG 0404)^{3,4)}。しかし、このJCOG 0404の最終結果が判明するまでには登録終了よりさらに5年を要する。それまでは開腹手術が進行結腸癌に対する標準治療であり、Lapの腫瘍学的安全性は未確立である。さらに、直腸, 肛門管癌対してのLapの技術的、腫瘍学的安全性は確立しておらず、その検証は今後の課題である。

今回、当院での直腸, 肛門管癌に対するLapの治療成績を報告し、その問題点と今後の課題について文献的考察を加えて検討する。

1. 対象と方法

2002年4月から2007年4月までに当院でLapを施行した腫瘍主占居部位がRaまたはRb

*1 国立がんセンター中央病院大腸外科

Table 1 Patient's characteristics

Number of patients	49
Location	
Ra	22
Rb	26
P	1
Sex ratio (Male : Female)	34 : 15
Age (yr) mean (range)	60.1(30-83)
Body mass index (kg/m ²) mean (range)	22.6(17.3-29.2)
ASA	I : 30 II : 16 III : 3
Prior abdominal surgery (%)	10(20)
Appendectomy	9
Infantile intussusception	1
Bilateral tubal ligation	1
Dukes' stage (n)	
A	32
B	2
C	14
D	1
Laparoscopic colorectal procedures	
Low anterior resection with DST	36
Intersphincteric resection	7
Abdominoperineal resection	5
Hartmann	1
Transverse-coloplasty pouch	7
Covering ileostomy	18

Values are numbers unless specified

ASA: American Society of Anesthesiologists (ASA) classification

DST: double-stapling technique

またはPにある腺癌49症例の治療成績を検討した。検討項目は腫瘍占居部位、性別、年齢、BMI、ASA⁵⁾、開腹手術既往、Dukes stage、術式、郭清度、手術時間、出血量、conversion rate、術後経過(飲水・流動食開始日、退院日)、合併症、予後である。

なお、現時点での当院での直腸癌に対するLapの適応は、原則として術前診断Dukes Aの患者である。また、当院での直腸癌に対するLapの手術手技に関しては他文献をご参照いただきたい⁶⁻⁹⁾。

2. 結果

患者背景はTable 1に記載した。腫瘍主占居

部位は22例がRa、26例がRb、1例がPであった。10例(20%)で過去に開腹歴があったが、多くが急性虫垂炎に対する虫垂切除術であった。Raの進行癌1例で、手術所見がP3であったためにHartmann手術を施行した。covering ileostomyはISR(Intersphincteric resection)(図1)を施行した全7例並びにDST(Double-stapling technique)によるLAR(Low anterior resection)を施行した36例中11例で造設した。

手術結果はTable 2に記載した。術式別に比較すると、LARとAPR(abdominoperineal resection)では手術時間、出血量はほぼ同様であったが、ISRでは手術時間は長く、出血量も多かった。なお、49例中、周術期に血液製剤の使用を要した症例はなかった。開腹移行は経験していない。

術後経過に関してはTable 3に記載した。98%(48/49)の症例が術翌日より飲水を開始し、87%(42/49)が術後3日以内に流動食を開始した。また術後の残院期間に関しては81%(40/49)が術後8日以内に退院が可能であった。なお、クリニカルパスを導入した2004年以降の症例では97%(36/37)までが術後8日以内に退院が可能であった。

術後合併症は10例(20%)に11の合併症を経験した(Table 4)。縫合不全は2例で、いずれもDSTで再建したLAR症例であった。そのうちの1例は、LAR術後の経過は良好で術後8日目にいったん退院したが、術後10日目に縫合不全による汎発性腹膜炎で再入院、緊急手術(開腹ドレナージ、diverting ileostomy)を施行した。

転移・再発は、観察期間の中央値が25カ月で、Raの進行癌(低分化腺癌, ss, ly1, v0, n1(+), 3/13)1例に骨盤内再発を認めた。

3. 考察

当院では2002年よりLapの適応をRa, Rb, P癌の術前診断Dukes A症例に拡大し、Dukes B, Cでは患者の希望によりLapを施行している。これまで、直腸癌に対するLapの治療成績に関



a	b
c	d

図1 Laparoscopic Intersphincteric Resection

- a : 経肛門的に腸管を摘出
- b : Transverse oloplasty pouch の造設
- c : 完成した Transverse coloplasty pouch
- d : 経肛門手縫い吻合完了図

Table 2 Operative results

	Total	Lap-LAR (n=36)	Lap-ISR (n=7)	Lap-APR (n=5)
Upward lymph node dissection				
D1	2	1	0	0
D2	42	31	6	5
D3	5	4	1	0
Operative time (min)	307(190-500)	287(190-392)	429(375-500)	276(240-330)
Intraoperative blood loss (ml)	133(6-477)	108(6-391)	235(109-477)	111(12-215)
Conversion	0	0	0	0

Values are means (range)

Lap: laparoscopic, LAR: low anterior resection, ISR: intersphincteric resection, APR: abdominoperineal resection

して下記を報告をした。

①直腸癌 (RSを含む) に対する腹腔鏡下前方切除術 (Lap-AR) は結腸癌に対するLapと比較して有意に手術時間が長く、出血量は多くなるが、両者の周術期治療成績に差は認めず、適応に制限はあるもののLap-ARは安全に施行可能であると考えられる⁷⁾。

②Lap-ARでは直腸切離に要した腹腔鏡用のlinear staplerのcartridge数はS状結腸やRSと比較してRa/Rbで有意に多く、手術時間、出血量もRa/Rbで有意に高値であったが、合併症発生率や術後経過には差は認めなかった⁸⁾。

③腹腔鏡手術手技の向上、医療従事者および患者への教育、周知により、Lap-ARを含む大腸癌

ば、比較試験ではLapと開腹術の差が出にくくなることが予想される。Lapと開腹術のRCTは多くが非劣性試験であり、conversion症例はintention-to treat policyでLap群として検討されるため、conversion rateが高率になることはむしろ非劣性の証明が容易になるとも言えるが、純粹なLapの治療成績の評価と言う観点からはconversion rateが低い方が好ましいのは言うまでもない。

まとめ

当院の限られた症例では、直腸癌に対するLapは入院期間の短縮という点に関しては良好な結果が得られたが、開腹術と比較したLapの技術的、腫瘍学的安全性は証明されていない。

直腸癌に対するLapは結腸癌に対するLapより技術的難易度が高いことは申すまでもない。現時点では、直腸癌に対してのLapは、結腸癌で十分経験をつんだ腹腔鏡手術専門医が、腫瘍学的安全性が確保できると判断される病変に対して、患者への十分な説明と同意の下に施行すべき術式であると考えられる。

文献

- 1) 内視鏡外科手術に関するアンケート調査—第8回集計結果報告—。日鏡外会誌 11: 527-628, 2006
- 2) <http://www.jsccr.jp/guideline/index.html>
- 3) Kitano S, Inomata M, Sato A, et al: Colorectal Cancer Study Group (CCSG) of Japan Clinical Oncology Group: Randomized controlled trial to evaluate laparoscopic surgery for colorectal cancer: Japan

Clinical Oncology Group study JCOG 0404. *Jpn J Clin Oncol* 35: 475-477, 2004

- 4) <http://www.jcog.jp/index.htm>
- 5) Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL Jr: A SA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology* 49: 239-243, 1978
- 6) Yamamoto S, Watanabe M, Hasegawa H, et al: Prospective evaluation of laparoscopic surgery for rectosigmoidal and rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 45: 1648-1654, 2002
- 7) Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, et al: A comparison of the complication rates between laparoscopic colectomy and laparoscopic low anterior resection. *Surg Endosc* 18: 1447-1451, 2004
- 8) Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, et al: Safety of laparoscopic intracorporeal rectal transection with double-stapling technique anastomosis. *Surg Laparosc Endosc* 15: 70-74, 2005
- 9) Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, et al: Reduction of prolonged postoperative hospital stay after laparoscopic surgery for colorectal carcinoma. *Surg Endosc* 20: 1467-1472, 2006
- 10) Uehara K, Yamamoto S, Fujita S, et al: Surgical outcomes of laparoscopic vs. open surgery for rectal carcinoma - A matched case-control study. *Hepato-gastroenterol* 53: 531-535, 2006
- 11) Gao F, Cao Y, Chen L: Meta-analysis of short-term outcomes after laparoscopic resection for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 21: 652-656, 2006
- 12) Aziz O, Constantinides V, Tekkis P, et al: Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 13: 413-424, 2006
- 13) Jayne D, Guillou P, Thorpe H, et al: Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol* 21: 3061-3068, 2007

Table 3 Postoperative results

Liquid intake (days)	
1 POD (%)	47(96)
2 POD (%)	1(2)
3 ≤ POD (%)	1(2)
Liquid food (days)	
2 POD (%)	14(29)
3 POD (%)	28(57)
4 ≤ POD (%)	7(14)
Hospital stay (days)	
7 POD (%)	11(22)
8 POD (%)	29(59)
9 ≤ POD (%)	9(18)

Table 4 Morbidities and mortality

Mortality	0
Morbidity	
Wound sepsis	4
Bowel obstruction	1
Anastomotic leakage	2
Pelvic abscess	1
Perianastomotic abscess	1
Pneumonia	1
Chylo-ascite	1
Total	11(10*)
Reoperation within 30 days after discharge	1
Readmission within 30 days after discharge	1

* Number of patients

に対する腹腔鏡手術後の在院期間に関しては、97%までが8日以内に退院可能であった⁹⁾。

④直腸癌に対するLapと開腹手術のmatched case-control studyでは直腸癌に対するLapでは有意に手術時間が長く、出血量が少なく、術後在院期間が短かった。また術後の白血球数、CRP値はLapで有意に低く、合併症発生率は開腹手術と変わらない¹⁰⁾。

これらの報告で最大の問題となるのは適応であり、原則として現時点でも当院での直腸癌に対してのLapの適応はcT1またはT2, N0で、腹腔鏡手術の同意が得られた場合としている。適応を制限している理由は、腫瘍径が大きい進行癌では、Lapでの手術操作の難易度が増すことが予想されるが進行癌での技術的安全性が確立していな

いこと、腫瘍下縁が腹膜反転部以下の進行癌症例では側方郭清を標準術式としており、Lapでは開腹と遜色のない側方郭清が施行できないことである。

合併症に関しては、当院の成績では約20%に合併症を経験したが、半数近くは創感染であり、クリニカルパスを導入した2004年以降では97%(36/37)までが術後8日以内に退院が可能であった。一方、DSTで再建したLAR症例で2例(2/36, 6%)の縫合不全を経験した。特に1例は早期退院後に縫合不全による汎発性腹膜炎状態となって来院、緊急手術となった。同様の経験は数例伝え聞いており、早期に退院する患者に対しては退院後の縫合不全の危険性を周知する必要があると考える。

当院の限られた症例では、直腸癌に対するLapは入院期間の短縮という点に関しては良好な結果が得られたが、縫合不全率や腫瘍学的予後に関しては多数例で開腹術との比較のためphase IIまたはIIIでの検討が必要であることは言うまでもない。現在、国内では腹腔鏡下大腸切除研究会(代表:北里大学医学部外科 渡邊昌彦)が中心となり、直腸癌に対するphase IIの臨床試験が実施予定である。この臨床試験では大腸癌に対するLapの専門医が手術を担当し、prospectiveに予後、合併症などを解析する予定であり、結果が注目される。

直腸癌に対するLapの報告は、国内よりも国外からの発信が多い。しかし、従来の報告は多くがcase-series studyまたはretrospectiveなLapと開腹術の比較研究、さらにそれらを利用したmeta-analysisであった^{11,12)}。2007年になり、英国のCLASICC Trialが直腸癌381例でのRCTでの中期(3年)の治療成績を報告し、Lapと開腹術では腫瘍学的予後は遜色なかったと報告している¹³⁾。また、このtrialでは以前に周術期合併症発生率もLapと開腹術で差がないと報告しているが、直腸癌ではconversion rateは34%と高率である¹⁴⁾。conversionは合併症ではなく、必要ならば躊躇することなくconversionすべきである。しかし、conversion症例は開腹術の性格を有することになり、conversion rateが高けれ

Clinical Results of Extended Lymphadenectomy and Intraoperative Radiotherapy for Pancreatic Adenocarcinoma

Toshio Nakagohri MD, Taira Kinoshita MD, Masaru Konishi MD
Shinichiro Takahashi MD, Yutaka Tanizawa MD

Department of Surgery, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Japan
Corresponding Author: Toshio Nakagohri MD, Department of Surgery
National Cancer Center Hospital East, 6-5-1 Kashiwanoha, Kashiwa 277-8577, Japan
Tel: +81 4 7133 1111, Fax: +81 4 7131 9960, E-mail: tnakagor@east.ncc.go.jp

KEY WORDS:

Pancreatic adenocarcinoma; Invasive intraductal papillary mucinous adenocarcinoma; Extended lymphadenectomy; Intraoperative radiotherapy

ABBREVIATIONS:

Median Survival Time (MST); Recurrence-Free Survival Time (RFST); Intraductal Papillary Mucinous Tumor (IPMT); Intraoperative Radiotherapy (IORT)

ABSTRACT

Background/Aims: The efficacy of extended lymphadenectomy and intraoperative radiotherapy for resectable pancreatic cancer is controversial. The objective of this study was to clarify the surgical outcome after pancreatic resection with extended lymphadenectomy or intraoperative radiotherapy in patients with pancreatic adenocarcinoma.

Methodology: Between 1992 and 2002, 105 patients with pancreatic adenocarcinoma undergoing surgical resection were retrospectively analyzed. Eighty-eight patients had invasive ductal adenocarcinoma and 17 had invasive intraductal papillary mucinous adenocarcinoma. Seventy-six patients underwent pancreatic resection with extended lymphadenectomy and 44 received 20 Gy intraoperative radiotherapy.

Results: Patients with invasive intraductal papillary

mucinous adenocarcinoma had a similar prognosis to those with invasive ductal adenocarcinoma. There was no significant difference in survival ($p=0.86$) between patients with and without extended lymphadenectomy. There was no significant difference in survival ($p=0.053$) between patients with and without intraoperative radiotherapy. Patients without lymph node metastasis had a significantly better prognosis ($p=0.0015$) than those with nodal involvement.

Conclusions: Neither extended lymphadenectomy nor intraoperative radiotherapy showed a survival advantage in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. Pancreatic cancer patients without nodal involvement had a significantly better prognosis than those with nodal involvement.

INTRODUCTION

Pancreatic cancer is one of the most devastating cancers. Although surgical resection offers the only chance of cure in patients with pancreatic adenocarcinoma, the long-term surgical outcome remains extremely poor. The five-year survival rate is 5-25% for patients undergoing potentially curative resection (1-6). Local recurrence and liver metastasis are the most common causes of death after surgical resection. In order to prevent local recurrence and improve postoperative survival, some therapeutic approaches, such as extended lymphadenectomy or intraoperative radiotherapy, have been performed and reported (7-13). Some authors reported better survival results after pancreatoduodenectomy with extended lymph node dissection (7,8). However, recent prospective randomized trials from Europe and the United States have demonstrated that extended lymphadenectomy with pancreatectomy does not appear to prolong survival (14,15). Other randomized trials showed no survival benefit of adjuvant chemoradiotherapy after pancreatic resection for pancreatic cancer (16,17). However, some authors reported that intraoperative radiotherapy achieved a significant improvement in

local control and outcome in patients with locally limited pancreatic cancer (10,11). Thus, the efficacy of extended lymphadenectomy or intraoperative radiotherapy for resectable pancreatic cancer is still controversial. The objective of this study was to clarify the surgical outcome after pancreatic resection with extended lymphadenectomy or intraoperative radiotherapy in patients with pancreatic adenocarcinoma.

METHODOLOGY

Between September 1992 and December 2002, 105 consecutive patients with pancreatic adenocarcinoma undergoing surgical resection at the National Cancer Center Hospital East were retrospectively analyzed. Patients with liver metastasis at laparotomy were excluded from this study. All 105 patients were followed after operation. Follow-up ranged from 0.7 to 102 months (median 12 months). The overall survival analysis included all deaths, such as in-hospital death or death from unrelated cause. Pancreatic adenocarcinomas were pathologically classified as invasive ductal adenocarcinoma ($n=88$) and invasive intraductal papillary mucinous adenocarcinoma ($n=17$). Lymph nodes were classified numerically according to the

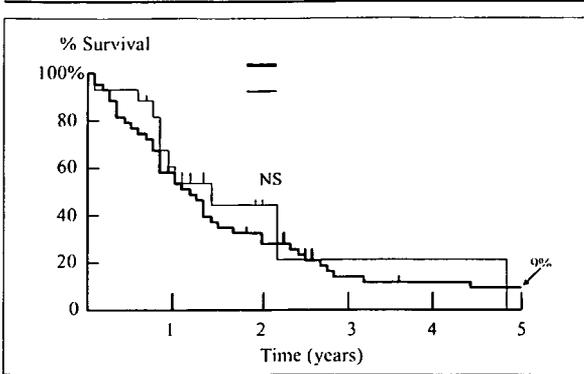


FIGURE 1 Five-year survival rates for patients with invasive ductal adenocarcinoma (n=88) and for those with invasive intraductal papillary mucinous adenocarcinoma (n=17). The 1-, 3-, and 5-year actuarial survival rates were 53%, 14%, and 9% for patients with invasive ductal adenocarcinoma (n=88) and 55%, 22%, and 0% for those with invasive intraductal papillary mucinous adenocarcinoma (n=17), showing no significant difference ($p=0.32$).

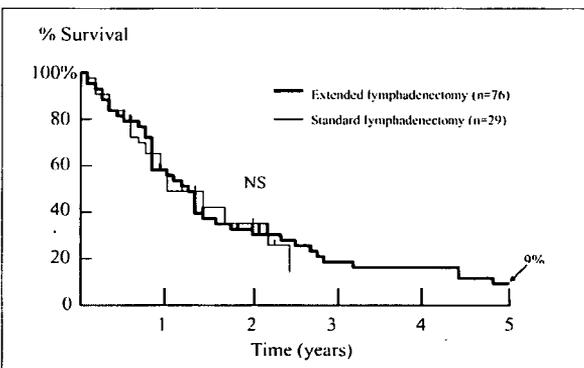


FIGURE 2 Five-year survival rates for patients with (n=76) and without extended lymphadenectomy (n=29). There was no significant difference in survival between patients with extended lymphadenectomy and those with standard lymphadenectomy ($p=0.86$).

Japanese classification of pancreatic carcinoma proposed by the Japan Pancreas Society (18).

Patients underwent pancreatic resection with standard or extended lymphadenectomy without random allocation. Standard lymphadenectomy for pancreatic head cancer included removal of the anterior and posterior pancreatoduodenal lymph nodes (No. 17, 13) and nodes along the cystic duct and distal bile duct (No. 12b). In addition to standard lymphadenectomy, extended lymphadenectomy for pancreatic head cancer included removal of nodes along the superior mesenteric artery (No. 14p, 14d), nodes along the common hepatic artery (No. 8a, 8p), hepatoduodenal ligament nodes (No. 12b, 12a, 12p), inferior pyloric lymph nodes (No. 6), celiac nodes (No. 9), and nodes along the aorta from the diaphragmatic hiatus to the inferior mesenteric artery (No. 16a2, 16b1) (Figure 5). Standard lymphadenectomy for pancreatic body or tail cancer included removal of the nodes along the splenic artery (No. 11p, 11d), nodes at the splenic hilum (No. 10), nodes along the common hepatic artery (No. 8a, 8p), and inferior pancreatic nodes (No. 18). In addition

to standard lymphadenectomy, extended lymphadenectomy for pancreatic body or tail cancer included removal of nodes along the superior mesenteric artery (No. 14p, 14d), nodes along the left gastric artery (No. 7), celiac nodes (No. 9), lower hepatoduodenal ligament nodes (No. 12b, 12p, 12a), and nodes along the aorta from the diaphragmatic hiatus to the inferior mesenteric artery (No. 16a2, 16b1).

Forty-four patients with pancreatic adenocarcinoma were treated with 20 Gy of intraoperative radiotherapy immediately after removal of the primary pancreatic tumor. An electron beam energy of 6-12 MeV was used to deliver 20 Gy to the treatment field including the dissected retropancreatic connective tissue, the root of the celiac axis and the root of the superior mesenteric artery.

Statistical analysis was performed by chi-squared and Student's *t*-test, as appropriate. Cumulative survival rates were generated by Kaplan-Meier method. The survival curves were compared by generalized Wilcoxon test. Differences were considered significant at $p<0.05$.

RESULTS

Among the patients with pancreatic adenocarcinoma, 84% (88/105) had invasive ductal adenocarcinoma.

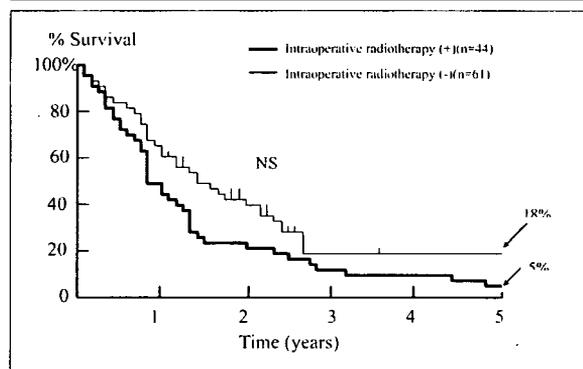


FIGURE 3 Five-year survival rates for patients with (n=44) and without intraoperative radiotherapy (n=61). There was no significant difference in survival ($p=0.053$) between the patients with and without intraoperative radiotherapy.

TABLE 1 Characteristics of Ductal Carcinoma and Invasive Intraductal Papillary Mucinous Tumors

Characteristics	Ductal carcinoma	Invasive IPMT
	(n=88)	(n=17)
Age (years), mean	63	68
Gender (male/female)	50/38	12/5
Tumor size (cm), mean	3.8 (range 1.5-12.0)	5.7 (range 3.5-12.2)
Location		
Head	66	14
Body and/or Tail	22	3
Nodal involvement (%)	79 (90%)	10 (59%)
Involved margin (%)	20 (23%)	6 (35%)
Extended lymphadenectomy		
Yes	68	8
No	20	9
Intraoperative radiotherapy		
Yes	40	4
No	48	13

IPMT: intraductal papillary mucinous tumor.

TABLE 2 Characteristics of Patients with Standard Lymphadenectomy and Extended Lymphadenectomy

	Standard Lymphadenectomy (n=29)	Extended Lymphadenectomy (n=76)
Age (years), mean	69	61
Gender (male/female)	19/10	43/33
Type of cancer		
Ductal cancer	20	68
Invasive IPMT	9	8
Lymph node metastasis	23 (79%)	66 (87%)
Involved margin	13 (45%)	13 (17%)
Pancreatic margin	2 (7%)	5 (7%)
Dissected peripancreatic tissue	11 (38%)	9 (12%)
Intraoperative radiotherapy		
Yes	4	40
No	25	36

ma. The characteristics of the patients with invasive ductal adenocarcinoma and invasive intraductal papillary mucinous adenocarcinoma are shown in **Table 1**. The mean age of patients with invasive ductal adenocarcinoma and invasive intraductal papillary mucinous adenocarcinoma was 63 and 68 years, respectively. The mean size of invasive ductal adenocarcinoma and invasive intraductal papillary mucinous adenocarcinoma was 3.8cm (range: 1.5-12.0) and 5.7cm (range: 3.5-12.2), respectively, showing a significant difference ($p=0.011$). In invasive ductal adenocarcinoma, 75% of tumors were located in the head of the pancreas (66/88), while 82% of intraductal papillary mucinous adenocarcinomas were located in the head of the pancreas (14/17).

Patients with pancreatic adenocarcinoma were treated by pylorus-preserving pancreatoduodenectomy ($n=56$), subtotal stomach-preserving pancreatoduodenectomy ($n=17$), Whipple's pancreatoduodenectomy ($n=5$), total pancreatectomy ($n=2$), duodenum-preserving pancreatic head resection ($n=1$), or distal pancreatectomy ($n=24$).

Overall, the rate of lymph node metastasis was 85% for all pancreatic adenocarcinomas (89/105). The frequency of nodal involvement for invasive ductal adenocarcinoma and invasive intraductal papillary mucinous adenocarcinoma was 88% (67/76) and 59% (10/17), respectively. Lymph node metastasis was observed in 79% of patients with standard lymphadenectomy and 87% of patients with extended lymphadenectomy (**Table 2**). For the standard lymphadenectomy group, the mean total number of resected lymph nodes was 27. For the extended lymphadenectomy group, the mean total number of sampled lymph nodes was 49. There was a significant difference ($p=0.001$) between the groups. The surgical margin was positive in 45% of patients with standard lymphadenectomy (13/29) and 17% of patients with extended lymphadenectomy (13/76). Overall, 25% of patients with pancreatic adenocarcinoma (26/105) had a positive margin. The dissected peripancreatic margin was involved in 20 patients (11 with standard lymphadenectomy and 9 with extended lymphadenecto-

my), and the pancreatic margin was involved in 7 patients (2 with standard lymphadenectomy and 5 with extended lymphadenectomy).

The overall 1-, 3-, and 5-year survival rates for all 105 patients with pancreatic adenocarcinoma were 53%, 16%, and 8%, respectively. The 1-, 3-, and 5-year actuarial survival rates were 53%, 14%, and 9% for patients with invasive ductal adenocarcinoma ($n=88$) and 55%, 22%, and 0% for those with invasive intraductal papillary mucinous adenocarcinoma ($n=17$) (**Figure 1**), showing no significant difference ($p=0.32$). The 5-year survival rate for patients with ($n=76$) and without extended lymphadenectomy ($n=29$) was 9% and 0%, respectively (**Figure 2**), showing no significant difference in survival between patients with extended lymphadenectomy and those with standard lymphadenectomy ($p=0.86$). There were no significant differences in both median survival time (MST) and recurrence-free survival time (RFST) between standard lymphadenectomy group (MST: 12 months, RFST: 9 months) and extended lymphadenectomy group (MST: 14 months, RFST: 9 months). To exclude the influence of IORT, survival rates for standard lymphadenectomy group without IORT ($n=25$) and extended lymphadenectomy group

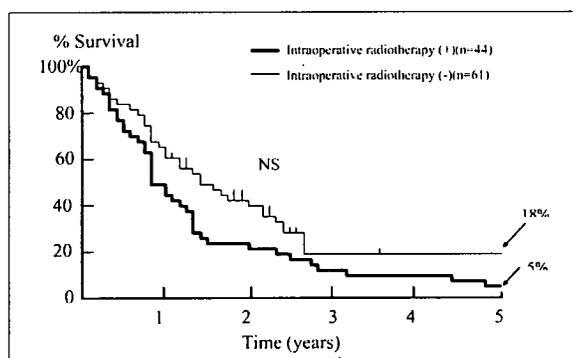


FIGURE 3 Five-year survival rates for patients with ($n=44$) and without intraoperative radiotherapy ($n=61$). There was no significant difference in survival ($p=0.053$) between the patients with and without intraoperative radiotherapy.

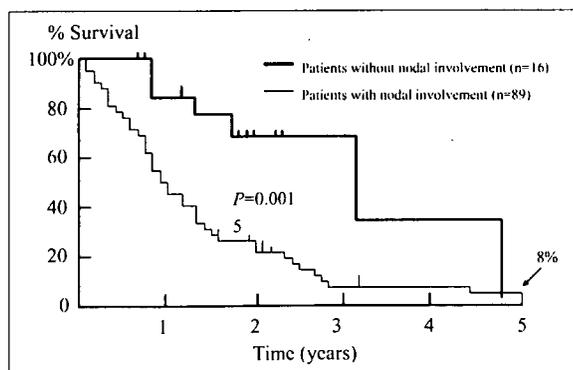


FIGURE 4 Five-year survival rates for patients with ($n=89$) and without lymph node involvement ($n=16$). There was a significant difference between the patients with and without lymph node involvement ($p=0.0015$). The median survival of patients with and without nodal involvement was 12 and 38 months, respectively.

without IORT (n=36) were calculated and compared. There was no significant difference in survival ($p=0.86$) between the groups. The 1-, 3-, and 5-year survival rates for patients with (n=44) and without intraoperative radiotherapy (n=61) were 43%, 11%, 5% and 61%, 18%, 18%, respectively (**Figure 3**), showing no significant difference in survival ($p=0.053$). There were no significant differences in both MST and RFST between patients with IORT (MST: 10 months, RFST: 7 months) and patients without IORT (MST: 17 months, RFST: 11 months). There was no significant difference ($p=0.13$) between patients receiving both extended lymphadenectomy and IORT (n=40) and patients receiving lymphadenectomy alone (n=36).

The 1-, 3-, and 5-year survival rates for patients with (n=89) and without lymph node involvement (n=16) were 48%, 11%, 8%, and 85%, 67%, 0%, respectively (**Figure 4**), showing a significant difference between the groups ($p=0.0015$). The median survival of patients with and without nodal involvement was 12 and 38 months, respectively. The 5-year survival rate for patients with a positive margin (n=26) and those with a negative margin (n=79) was 0% and 9%, respectively (**Figure 4**), showing no significant difference ($p=0.29$).

The numbers of cases of disease recurrence and deaths after surgical resection are shown in **Table 3**. Six patients with invasive ductal cancer had in-hospital deaths, including 3 operative deaths. Recurrent disease occurred in 75 patients. Recurrence sites were as follows; locoregional (n=57), liver (n=47), peritoneum (n=29), lung (n=10), bone (n=2), pleura (n=1), remnant pancreas (n=1), skin (n=1), rectum (n=1), and cervical lymph nodes (n=1). Forty-five percent (13/29) of patients had locoregional recurrence after standard lymphadenectomy, versus 58% (44/76) of patients after extended lymphadenectomy. Fifty-five percent (24/44) of patients with intraoperative radiotherapy had locoregional recurrence, versus 54% (33/61) of patients without intraoperative radiotherapy. There was no significant difference in the frequency of locoregional recurrence between patients with or without extended lymphadenectomy, and those with or without intraoperative radiotherapy. Six patients underwent secondary resection for liver metastasis (n=3), inferior pyloric node metastasis (n=1), remnant pancreatic recurrence (n=1), or rectal metastasis (n=1). However, recurrent disease occurred in four of these patients after secondary resection.

DISCUSSION

The main conclusion of this retrospective analysis was that extended lymphadenectomy did not provide any survival benefit in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. Extended removal of lymph nodes is based on the assumption that it could lead to a reduction in the incidence of locoregional recurrence, which is one of the most common causes of death after surgical resection (7-9). However, Yeo *et al.* reported that there were no significant differences in

TABLE 3 Numbers of Disease Recurrence and Death after Surgical Resection

	Standard (n=29)	Extended (n=76)	IORT (+) (n=44)	IORT (-) (n=61)
Death (no.)	18	61	43	36
In-hospital death (no.)	2	4	4	2
Death due to recurrence (no.)	16	49	36	29
Recurrent patients (no.)	20	58	36	42
Recurrence site (no.)				
Locoregional	13	44	24	33
Liver	9	38	22	25
Peritoneum	7	22	20	9
Lung	1	9	8	2
Bone	0	2	0	2
Recurrence free survival time (months)	9	9	7	11

Standard: standard lymphadenectomy; Extended: extended lymphadenectomy; IORT: intraoperative radiotherapy.

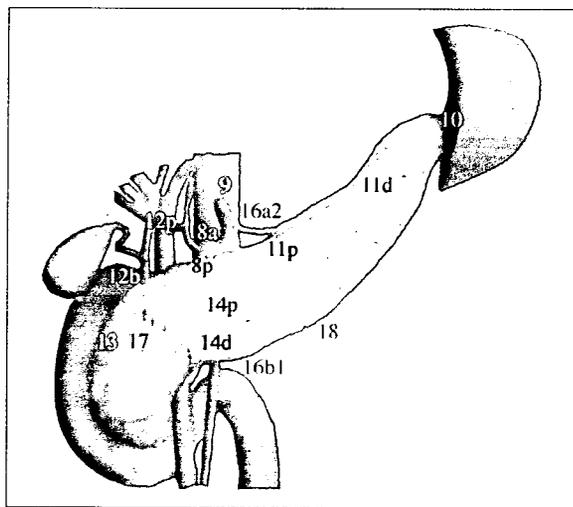


FIGURE 5
A diagram of lymph node station for extended lymphadenectomy following Japanese Classification

1-, 3-, 5-year and median survival when comparing standard resection and radical resection (standard resection plus distal gastrectomy and retroperitoneal lymphadenectomy) in a prospective randomized trial (14). Our study showed that extended lymphadenectomy did not have any survival advantage as compared with standard lymphadenectomy, because locoregional recurrence occurred frequently after extended lymphadenectomy. These results suggest that extended lymph node dissection for pancreatic adenocarcinoma does not appear to improve the prognosis (14,15). However, no patients survived more than 3 years after standard lymphadenectomy in this study. Thus, margin negativity in the extended lymphadenectomy group may have a survival benefit that becomes apparent only after long-term follow-up, while this suggestion is not supported by the statistical analyses.

Some randomized controlled trials have demonstrated that adjuvant chemoradiation therapy resulted in significantly better survival than surgery alone (19). Lim reported that although biologic characteristics remained important predictors of survival for patients with resected pancreatic cancer, the most powerful determinant was postoperative adjuvant chemoradiation therapy in a retrospective cohort

study (20). Survival was significantly better ($p=0.0003$) for patients who received adjuvant chemotherapy and/or radiation therapy ($n=185$) than those who did not receive adjuvant therapy ($n=208$). However, a recent European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC) randomized controlled trial showed no benefit of adjuvant chemoradiotherapy (median survival 15.5 months in 175 patients with chemoradiotherapy *versus* 16.1 months in 178 patients without) (17). Regarding intraoperative radiotherapy, Reni *et al.* reported that intraoperative radiotherapy achieved a significant improvement in local control and outcome in patients with locally limited pancreatic cancer (stage 1-2) (11). In patients with locally advanced disease (stage 3-4), a beam energy greater than 6 MeV prolonged the time to local failure, whereas no effect on the time to failure and overall survival was observed. Hishinuma *et al.* reported that they did not find any survival advantage of intraoperative radiotherapy and/or postoperative radiotherapy; however, autopsies revealed a suppressive effect of radiation on cancer growth (13). However, there has been no randomized controlled trial demonstrating the efficacy of intraoperative radiotherapy for resectable pancreatic cancer. Further confirmatory studies are needed to evaluate intraoperative radiotherapy for resectable pancreatic cancer.

Intraductal papillary mucinous tumor of the pan-

creas is a recently established clinical entity which includes a spectrum of lesions ranging from benign adenoma to malignant infiltrating tumors. The prognosis of this neoplasm is not fully understood. Cuillerier reported that 65% of patients with invasive intraductal papillary carcinoma developed recurrent disease (21). Fukushima also reported that invasive carcinoma derived from intraductal papillary mucinous carcinoma with extrapancreatic invasion should be treated as ductal carcinoma because of its aggressive behavior after resection (22). In this study, patients with invasive intraductal papillary mucinous adenocarcinoma had a similar prognosis to those with invasive ductal adenocarcinoma. However, invasive intraductal papillary mucinous adenocarcinoma had positive surgical margin (35%) more frequently than did invasive ductal adenocarcinoma. Intraductal papillary mucinous tumor is characterized by proliferation of ductal epithelium associated with ductal dilatation. Thus, the difference in nature of intraductal papillary mucinous adenocarcinoma and invasive ductal adenocarcinoma should be considered carefully. In contrast, noninvasive and minimally invasive intraductal papillary mucinous adenocarcinoma had a favorable prognosis after surgical treatment (23). Precise differential diagnosis between invasive and noninvasive intraductal papillary mucinous adenocarcinoma is crucial for surgical treatment.

REFERENCES

- 1 Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sitzmann JV, Hruban RH, Goodman SN, Dooley WC, Coleman J, Pitt HA: Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. 201 patients. *Ann Surg* 1995; 221:721-231.
- 2 Sperti C, Pasquali C, Piccoli A, Pedrazzoli S: Survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Br J Surg* 1996; 83:625-631.
- 3 Benassai G, Mastroianni M, Quarto G, Cappiello A, Giani U, Forestieri P, Mazzeo F: Factors influencing survival after resection for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *J Surg Oncol* 2000; 73:212-218.
- 4 Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Koniaris L, Kaushal S, Abrams RA, Sauter PK, Coleman J, Hruban RH, Lillemoe KD: Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg* 2000; 4:567-579.
- 5 Magistrelli P, Antinori A, Crucitti A, La Greca A, Masetti R, Coppola R, Nuzzo G, Picciocchi A: Prognostic factors after surgical resection for pancreatic carcinoma. *J Surg Oncol* 2000; 74:36-40.
- 6 Ahmad NA, Lewis JD, Ginsberg GG, Haller DG, Morris JB, Williams NN, Rosato EF, Kochman ML: Long term survival after pancreatic resection for pancreatic adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2609-2615.
- 7 Nagakawa T, Nagamori M, Futakami F, Tsukioka Y, Kayahara M, Ohta T, Ueno K, Miyazaki I: Results of extensive surgery for pancreatic carcinoma. *Cancer* 1996; 77:640-645.
- 8 Iacono C, Accordini S, Bortolasi L, Facci E, Zamboni G, Montresor E, Marinello PD, Serio G: Results of Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Cancer: Extended versus Standard Procedure. *World J Surg* 2002; 26:1309-1314.
- 9 Kayahara M, Nagakawa T, Ohta T, Kitagawa H, Ueno K, Tajima H, Elnemr A, Miwa K: Analysis of paraaortic lymph node involvement in pancreatic carcinoma: a significant indication for surgery? *Cancer* 1999; 85:583-590.
- 10 Sindelar WF, Kinsella TJ: Studies of intraoperative radiotherapy in carcinoma of the pancreas. *Ann Oncol* 1999; 10(Suppl 4):226-230.
- 11 Reni M, Panucci MG, Ferreri AJ, Balzano G, Passoni P, Cattaneo GM, Cordio S, Scaglietti U, Zerbi A, Ceresoli GL, Fiorino C, Calandrino R, Staudacher C, Villa E, Di Carlo V: Effect on local control and survival of electron beam intraoperative irradiation for resectable pancreatic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50:651-658.
- 12 Hosotani R, Kogire M, Arai S, Nishimura Y, Hiraoka M, Imamura M: Results of pancreatotomy with radiation therapy for pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 1997; 44:1528-1535.
- 13 Hishinuma S, Ogata Y, Matsui J, Ozawa I: Results of surgery and adjuvant radiotherapy for pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998; 5:143-1450.
- 14 Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sohn TA, Campbell KA, Sauter PK, Coleman J, Abrams RA, Hruban RH: Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg* 2002; 236:355-366.
- 15 Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, Mosca F, Pederzoli P, Pasquali C, Kloppel G, Dhaene K, Michelassi F: Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. *Lymphadenectomy Study Group. Ann Surg* 1998; 228:508-517.
- 16 Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Sahmoud T, van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH, Arnaud JP, Gonzalez DG, de Wit LT, Hennipman A, Wils J: Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 1999; 230:776-782.
- 17 Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Link K, Beger H, Bassi C, Falconi M, Pederzoli P, Der-

- venis C, Fernandez-Cruz L, Lacaine F, Pap A, Spooner D, Kerr DJ, Friess H, Buchler MW; **European Study Group for Pancreatic Cancer**: Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 358:1576-1585.
- 18 **Japan Pancreas Society**: Japanese classification of pancreatic carcinoma. 2nd English Edition. Tokyo: Kanehara & Co. Ltd., 2003; pp. 8-11.
- 19 **Kalser MH, Ellenberg SS**: Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985; 120:899-903.
- 20 **Lim JE, Chien MW, Earle CC**: Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients. *Ann Surg* 2003; 237:74-85.
- 21 **Cuillerier E, Cellier C, Palazzo L, Deviere J, Wind P, Rickaert F, Cugnenc PH, Cremer M, Barbier JP**: Outcome after surgical resection of intraductal papillary and mucinous tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:441-445.
- 22 **Fukushima N, Mukai K, Sakamoto M, Hasebe T, Shimada K, Kosuge T, Kinoshita T, Hirohashi S**: Invasive carcinoma derived from intraductal papillary-mucinous carcinoma of the pancreas: clinicopathologic and immunohistochemical study of eight cases. *Virch Arch* 2001; 439:6-13.
- 23 **Nakagohri T, Asano T, Kenmochi T, Urashima T, Ochiai T**: Long-term surgical outcome of noninvasive and minimally invasive intraductal papillary mucinous adenocarcinoma of the pancreas. *World J Surg* 2002; 26:1166-1169.

Surgical Outcome of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas

Toshio Nakagohri, PhD, Taira Kinoshita, PhD, Masaru Konishi, MD,
Shinichiro Takahashi, PhD, and Naoto Gotohda, PhD

Department of Surgery, National Cancer Center Hospital East, 6-5-1 Kashiwanoha, Kashiwa, 277-8577, Japan

Objective: An increasing number of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas have been reported in recent years. However, the clinicopathologic features and surgical outcome of this neoplasm are not fully understood because of the limited number of cases. The objective of this study is to clarify the clinicopathologic features of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas and evaluate prognostic factors influencing survival.

Methods: Eighty-two patients with intraductal papillary mucinous neoplasm undergoing surgical resection at the National Cancer Center Hospital East between April 1994 and October 2006 were retrospectively analyzed.

Results: There were 31 patients with adenoma and 51 patients with carcinoma. Carcinomas were subdivided into noninvasive carcinoma ($n = 14$), minimally invasive carcinoma ($n = 6$), and invasive carcinoma ($n = 31$). The postoperative mortality rate was 0%. The 5-year survival rate for patients with intraductal papillary mucinous adenoma, noninvasive carcinoma, minimally invasive carcinoma, and invasive carcinoma was 80%, 78%, 83%, and 24%, respectively. Regardless of the margin status, no patient with adenoma developed recurrent disease. There were significant differences in survival between noninvasive carcinoma and invasive carcinoma ($P = .016$) and between minimally invasive carcinoma and invasive carcinoma ($P = .030$). Multivariate analysis confirmed that lymph node metastasis ($P = .004$) and age ($P = .015$) were significant prognostic factors after surgical resection of these neoplasms.

Conclusions: Patients with intraductal papillary mucinous adenoma, noninvasive carcinoma, and minimally invasive carcinoma showed favorable survival. In contrast, invasive intraductal papillary mucinous carcinoma was associated with poor survival regardless of the margin status. Nodal involvement was the strongest predictor of poor survival.

Key Words: Intraductal papillary mucinous neoplasm—Pancreatic resection—Nodal involvement—Invasive carcinoma—Noninvasive carcinoma.

An increasing number of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas have been reported in recent years.^{1–8} However, the clinicopathologic features and surgical outcome of intraductal

papillary mucinous neoplasm of the pancreas are not fully understood because of the limited number of cases. Histopathologic studies have revealed that intraductal papillary mucinous neoplasms show a spectrum of epithelial dysplasia ranging from adenoma to invasive carcinoma. Patients with a noninvasive neoplasm, such as adenoma or noninvasive carcinoma, have a favorable prognosis after surgical resection.^{9–12} In contrast, the presence of an invasive component is strongly associated with poor survival

Received June 11, 2007; accepted July 2, 2007; published online: August 12, 2007.

Address correspondence and reprint requests to: Toshio Nakagohri, PhD; E-mail: tnakagor@east.ncc.go.jp

Published by Springer Science+Business Media, LLC © 2007 The Society of Surgical Oncology, Inc.

after surgical resection.¹³⁻¹⁵ It has been reported that invasive intraductal papillary mucinous neoplasms recur frequently even after complete curative resection.¹⁶ However, prognostic factors influencing survival after surgical resection of this neoplasm have not been well defined, partly because longer follow-up is required to ensure cure. The present single-institution study examined the clinicopathologic features of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas and evaluated prognostic factors predicting survival after surgical resection.

PATIENTS AND METHODS

Eighty-two consecutive patients with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas who underwent surgical resection at the National Cancer Center Hospital East between April 1994 and October 2006 were retrospectively analyzed. Patient follow-up ranged from 1 to 153 months (median 28 months). Overall survival analysis included all deaths, including deaths due to an unrelated cause. Intraductal papillary mucinous neoplasms were histologically classified as adenoma ($n = 31$) and carcinoma ($n = 51$). Carcinomas were subdivided into noninvasive carcinoma ($n = 14$), minimally invasive carcinoma ($n = 6$), and invasive carcinoma originating in an intraductal tumor ($n = 31$) according to the Classification of Pancreatic Carcinoma proposed by the Japan Pancreas Society.¹⁷ Adenoma is defined as a benign epithelial dysplasia including mild, moderate, or severe dysplasia. Noninvasive carcinoma is defined as a carcinoma limited to the pancreatic duct, and minimally invasive carcinoma is defined as a carcinoma having invaded slightly beyond the duct wall. Invasive carcinoma is defined as a definitely invasive cancer (more than minimally invasive) originating in an intraductal papillary mucinous neoplasm. Intraductal papillary mucinous neoplasms were classified as branch duct type ($n = 61$) and main duct type ($n = 21$) according to the predominant location of the tumor. Histopathologic findings were reviewed according to the Classification of Pancreatic Carcinoma.

The following 13 factors were analyzed by Kaplan-Meier survival analysis and multivariate analysis: age (≤ 65 vs > 65 years), sex, tumor type (main duct type vs branch duct type), tumor size (≤ 4.0 vs > 4.0 cm), maximum diameter of the main pancreatic duct (< 5.0 vs ≥ 5.0 mm), histology (adenoma vs carcinoma), retroperitoneal invasion, intrapancreatic nerve invasion, microscopic venous invasion, lymph

node metastasis, margin status (R0 vs R1 resection), serum carcinoembryonic antigen (< 5.0 vs ≥ 5.0 ng/mL), and serum carbohydrate antigen 19-9 (< 37 vs ≥ 37 U/mL).

Statistical analysis was performed by chi-square test and t test, when appropriate. Cumulative survival rates were generated by the Kaplan-Meier method. The survival curves were compared by log-rank test. Significant factors identified by univariate analysis were further examined by multivariate analysis. Multivariate regression analysis was performed with the Cox hazards model using SPSS software: Dr. SPSS 2 for Windows (SPSS Japan Inc., Tokyo). Differences were considered significant at $P < .05$.

RESULTS

The characteristics of the patients with intraductal papillary mucinous adenoma and carcinoma are shown in Table 1. There were 55 men and 27 women, and the mean age of patients with adenoma and carcinoma was 63 and 66 years, respectively. Of the patients with adenoma, 8 (26%) had abdominal pain and 23 (74%) had no symptoms. Of the patients with carcinoma, 16 (31%) had abdominal pain and 26 (51%) had no symptoms. The mean size of adenomas was 3.4 cm (range 1.3-10) and that of carcinomas was 5.8 cm (range 1.0-12), showing a significant difference ($P < .0001$). The mean diameter of the main pancreatic duct of patients with adenoma and carcinoma was 5.1 mm (range 2.0-20) and 10.9 mm (range 5.0-30), respectively, showing a significant difference ($P < .0001$). Ninety-four percent (29 of 31) of adenomas were classified as branch duct type, whereas 63% (32 of 51) of carcinomas were classified as branch duct type. Intraductal papillary mucinous neoplasms were most frequently located in the pancreatic head. The histologic findings are tabulated in Table 2. The surgical margin for carcinomas was positive in one patient with noninvasive carcinoma and eight patients with invasive carcinoma. A positive margin for adenoma in the pancreatic cut end was observed in five patients with adenoma, one patient with noninvasive carcinoma, two patients with minimally carcinoma, and seven patients with invasive carcinoma. The frequency of lymph node metastasis in patients with invasive carcinoma was 48% (15 of 31). No patient with noninvasive carcinoma or minimally invasive carcinoma had lymph node metastasis.

Patients with intraductal papillary mucinous neoplasms were treated by subtotal stomach-preserving pancreatoduodenectomy ($n = 27$), distal pancrea-

TABLE 1. Characteristics of intraductal papillary mucinous adenoma and adenocarcinoma

	Total (n = 82)	Adenoma (n = 31)	Carcinoma (n = 51)
Age, years (mean)	65	63	66
Gender (male/female)	55/27	23/8	32/19
Symptoms (%)			
Abdominal pain	24 (29%)	8 (26%)	16 (31%)
Jaundice	3 (4%)	1 (3%)	2 (4%)
Weight loss	3 (4%)	0	3 (6%)
No symptom	49 (60%)	23 (74%)	26 (51%)
Size, cm (mean)	4.9 (range 1.0-12)	3.4 (range 1.3-10)	5.8 (range 1.0-12)
Diameter of MPD, mm (mean)	8.7 (range 2.0-30)	5.1 (range 2.0-20)	10.9 (range 5.0-30)
Tumor type			
Main duct type	21	2	19
Branch duct type	61	29	32
Location			
Head	55	20	35
Head and body	3	2	1
Head, body, and tail	1	0	1
Body	12	6	6
Tail	4	2	2
Body and tail	7	1	6

TABLE 2. Histological findings of intraductal papillary mucinous neoplasm

	Adenoma (n = 31)	Noninvasive (n = 14)	Minimally (n = 6)	Invasive (n = 31)
Margin status				
Positive for adenoma	5	1	2	7
Positive for carcinoma	0	1	0	8
Tumor type				
Main duct type	2	6	1	12
Branch duct type	29	8	5	19
Serosal invasion	0	0	0	4
Retroperitoneal invasion	0	0	0	26
Extrapancreatic plexus invasion	0	0	0	4
Intrapancreatic nerve invasion	0	0	0	16
Venous invasion	0	0	0	16
Lymph node metastases	0	0	0	15

Noninvasive, noninvasive carcinoma; Minimally, minimally invasive carcinoma; Invasive, invasive carcinoma.

tectomy ($n = 20$), pylorus-preserving pancreatoduodenectomy ($n = 11$), duodenum-preserving pancreatic head resection ($n = 6$), inferior head resection ($n = 6$), total pancreatectomy ($n = 4$), Kausch Whipple pancreatoduodenectomy ($n = 4$), segmental resection of the body ($n = 3$), and partial head resection ($n = 1$). There was no postoperative death in 82 patients.

The survival curves following surgical treatment are shown in Fig. 1 and 2. The overall 1-, 3-, 5-, and 10-year survival rates for patients with adenoma ($n = 31$) were 97%, 87%, 80%, and 69%, respectively. Regardless of the margin status, no patient with adenoma developed recurrent disease after surgical resection. The overall 1-, 3-, 5-, and 10-year survival rates for patients with carcinoma ($n = 51$) were 84%, 52%, 47%, and 47%, respectively. There was a significant difference in survival between patients with adenoma and those with carcinoma ($P = .017$). The

5-year survival rate for patients with noninvasive carcinoma, minimally invasive carcinoma, and invasive carcinoma was 78%, 83%, and 24%, respectively. There were significant differences in survival between noninvasive carcinoma and invasive carcinoma ($P = .016$), and between minimally invasive carcinoma and invasive carcinoma ($P = .030$).

Numbers of disease recurrence and deaths after surgical resection are shown in Table 3. Recurrent disease occurred in 15 patients with invasive carcinoma, one patient with noninvasive carcinoma, and one patient with minimally invasive carcinoma. Of the nine patients with a carcinoma-positive margin, seven patients died of recurrent disease with a median survival time of 24 months, and one patient died of pneumonia with suspected recurrence. One patient with minimally invasive carcinoma having an adenoma-positive margin died of locoregional recurrence and peritoneal dissemination. Sites of recurrence were