

## 1) 毒性

毒性に関しては、海外・本邦における FOLFOX 療法の毒性の頻度をみると、大きな差はない。

### Grade 3以上の有害事象

	有害事象	FOLFOX %	CapeOX %	FOLFIRI (180mg/m <sup>2</sup> ) %
海外	好中球減少	44~50	7~8	24~29.3
	発熱性好中球減少	4	1~4	2.2~7
	悪心	3~6	4~6	13
	下痢	4~11	20~21	10.5~14
	倦怠感	3	5~7	4~4.5
本邦	手足症候群	1~2	6~12	0
	好中球減少	45.6~50	16	41~52
	発熱性好中球減少	2	0	3~8
	悪心	4~6.9	2	8
	下痢	1.9	3	3~4

Stage IVを対象に、原発巣切除後すぐに、FOLFOX+BEVやFOLFIRI+BEVを使用した場合の安全性データは不足しているが、Stage II-II結腸癌患者に対する術後補助療法におけるmFOLFOX6+BEVとmFOLFOX6との比較試験では(NSABP C-08<sup>43</sup>)、原発巣切除後29~50日以内に化学療法を開始した場合、grade 2の神経障害の頻度がBEV併用群で16%であり、mFOLFOX6群の14%と比較して高率であったが、BEV併用による、心血管系の虚血、消化管穿孔、出血などの毒性の増加は有意ではなかった。また、原発巣切除後にCapeOX+BEV併用療法を行ったAVANT(BO17920)試験<sup>44</sup>の結果では、副作用のプロファイルはNSABP C-08<sup>43</sup>と同様の結果であった。

## 2) 化学療法の自己負担額

実際の抗がん剤治療における1か月当たりの自己負担額を以下に示す。金額は6か月平均の月当たりの負担額であり、高額療養制度を適用した場合を算出した。70歳未満(170cm/60kg)一般世帯の所得水準・外来通院治療の場合では次のとおりである。BEVを併用した場合でも患者自己負担に差はない。

FOLFOX6 療法: 62,263 円/月平均(高額療養費制度適用)、

FOLFOX6+BEV 療法: 63,761 円/月平均(高額療養費制度適用)

## 3) Bevacizumab投与不適患者

以下の患者では、BEV特有の有害事象である消化管穿孔や血栓塞栓症発症などのリスクが高まるためにBEV投与は推奨されない。本試験ではこのような患者においてBEVなしのFOLFOXを投与することにする。

- 1) 尿蛋白 grade 2 (2+)以上
- 2) 動脈血栓塞栓症の既往
- 3) 血小板機能を抑制する薬剤の治療中である(1日325mg以上のアスピリン製剤あるいは非ステロイド抗炎症薬。なお癌性疼痛に対して頓用で使用している非ステロイド抗炎症薬は許容する。)
- 4) 登録前28日以内に手術、外傷に対する縫合処置を実施している。
- 5) INR <1.5

## 4) 一次治療のみをプロトコール治療とした理由

本試験では基本的にはガイドラインに従った治療を行う。二次治療では、一次治療で使用していない薬剤を使用するため、プロトコール治療として規定することは不可能ではない。また、本試験は原発巣切除を腹腔鏡手術で行うことが予後を改善するかどうかを検証する試験である。そのためには原発巣手術以外の治療を両群で厳格に揃えることが最も科学的であることから、二次治療までをプロトコール治療とすることが望ましい。しかし、想定される二次治療の選択肢がかなり幅広くなること、二次治療開始時の全身状態や、それに合わせた開始用量や減量などの条件がかなり多様になることが予想されるので、二次治療まで規定することは困難と考え一次治療終了までをプロトコール治療とした。

## 2.4. 試験デザイン

症状のある治癒切除不能 StageIV 大腸がんに対する原発巣切除において低侵襲性治療としての腹腔鏡下手術の意義は確立していない。よって標準治療である開腹手術に対して、腹腔鏡下手術の全生存期間における非劣性を検証することを目的に第III相試験として計画した。

### 2.4.1. ランダム化第III相試験デザインを採用した理由

Stage IVにおける腹腔鏡下手術が開腹手術より低侵襲性が示され、全生存期間で同等ならば、現在の標準治療である開腹手術に代わる新しい標準治療となり得る。その仮説が正しいことを検証するためには第III相試験が必要である。

### 2.4.2. エンドポイントの設定根拠

本試験では、primary endpointを全生存期間、secondary endpointsを無増悪生存期間、合併症発生割合、縫合不全発生割合、イレウス発生割合、開腹移行割合、術後6週目までの化学療法開始割合、創感染発生割合とする。

本試験は試験治療である腹腔鏡手術の有効性が担保されている状況で、より安全で低侵襲である場合に新しい標準治療とする非劣性試験である。安全性で勝っていても、有効性が劣っていた場合には、標準治療とは考えられない。その

ため、プライマリエンドポイントは有効性の真のエンドポイントである全生存期間とした。また治癒切除不能進行大腸がんを対象として手術短期成績に及ぼす腹腔鏡下手術の安全性を評価するために、合併症発生割合、縫合不全発生割合、イレウス発生割合をsecondary endpointsのひとつとした。術後6週目までの化学療法開始割合は、他の評価項目に差がない場合に、治療法選択の根拠となりうる為にsecondary endpointsとした。また本試験は非劣性試験であり、腹腔鏡下手術群と開腹手術群の主な相違点は開腹するかどうかである。そのため、腹腔鏡下手術が開腹に移行する割合が高ければ、両群でほぼ同じ手術手技が行われるため非劣性が証明されやすくなってしまふ。そのため、腹腔鏡下手術が行われているかどうかを評価するために、開腹移行割合をsecondary endpointsとした。

#### 2.4.3. 臨床的仮説

本試験の主たる研究仮説は「試験治療(腹腔鏡下手術)群の全生存期間が標準治療(開腹手術)群に対して非劣性であり、かつ、イレウス発生割合、創感染発生割合などで優れている」であり、この仮説が示された場合、腹腔鏡下手術をより有用な治療法と判断する。

#### 2.4.4. 本試験の意義

本研究によって、症状のある治癒切除不能stage IV大腸がんに対する原発巣切除において、腹腔鏡下手術の意義が明らかになる。

### 3. 患者選択基準

#### 3.1 適格条件

- 1) 大腸原発巣からの内視鏡生検にて、組織学的に大腸癌(腺癌、粘液癌、印環細胞癌、腺扁平上皮癌のいずれか)と診断されている。
- 2) 登録前 8 週以内の内視鏡検査および術前画像検査(注腸検査または上腹部・骨盤 CT)を用いて総合的に判断される原発腫瘍の占居部位が、盲腸(C)、上行結腸(A)、横行結腸(T)、下行結腸(D)、S 状結腸(S)、直腸 S 状部(RS)のいずれかである。
- 3) 狭窄もしくは出血の症状を認める。狭窄の定義は、内視鏡が通過しない場合、内視鏡が通過しても減圧目的の処置が必要な場合、あるいは原発部位に減圧目的の処置(イレウスチューブ、経肛門的ドレナージチューブなど)が行われ減圧できている場合を対象とする。\*ストマ造設による減圧処置は、原発巣切除が癒着などの影響で手術のリスクがあがる可能性があること、また減圧が十分にされていれば化学療法を優先するので対象から除外する。  
出血の定義は、Hb<9.0または1カ月以内に輸血を要するもの。
- 4) 術前画像検査(胸部X-P、上腹部造影CT、胸部造影CT、注腸造影検査)で、以下の①~④に示す非治癒因子のうち、1つ以上3つ以下を認める(①~④に挙げた非治癒因子をひとつも有さない場合、4因子とも有する場合は不適格とする)
  - ① 肝切除を行うと仮定した場合に残肝容量が 30%未満と予想される肝転移
  - ② 以下のいずれかを満たす肺転移
    - i) 心大血管・胸壁に接する、あるいは浸潤が疑われる
    - ii) 予想残肺機能(%1 秒量×18-予想切除区域数/18)<40%である
    - iii) 片肺全摘が必要である
    - iv) 悪性胸水、または胸膜播種を認める
  - ③ 以下のいずれかを満たす遠隔リンパ節転移
    - i) 腎静脈下縁レベルより頭側に、CT 上短径 1 cm以上のリンパ節を認める
    - ii) 肝転移があり、かつ、肝門リンパ節(No. 8、No. 12)(胃癌取扱い規約に準ずる)に CT 上短径 1 cm以上のリンパ節を認める
    - iii) 肺転移があり、かつ、縦隔または肺門リンパ節に CT 上短径 1 cm以上のリンパ節を認める
  - ④ 以下のいずれかを満たす腹膜転移
    - i) 注腸造影検査で腸管の壁不正・狭窄を複数箇所有する。
    - ii) CT で遠隔腹膜領域(横行結腸より頭側)に腫瘤を認める。
- 5) 開腹手術の既往のある症例は不適格とする。ただし、婦人科手術、虫垂切除、胆嚢摘出術は除く。
- 6) PS (ECOG)が 0、1、2 のいずれかである。
- 7) 登録時の年齢が 20 歳以上 74 歳以下である。
- 8) 前治療として他のがん種も含め、一切の化学療法・放射線療法が行われていない。
- 9) 下記の検査所見を全て満たす(登録前28日以内の最新の検査値を用いる。登録日の4週間前の同一曜日は可)。
  - ① 白血球数 $\geq 3,000/\text{mm}^3$
  - ② 血小板数 $\geq 100,000/\text{mm}^3$
  - ③ GOT $\leq 100\text{IU/L}$

- ④ GPT $\leq$ 100IU/L
- ⑤ 総ビリルビン $\leq$ 2.0mg/dl
- ⑥ Cr $\leq$ 1.5mg/dl

10) 試験参加について患者本人から文書にて同意が得られている。

#### 4. 治療計画

##### 4.1. プロトコール治療

###### 4.1.1. 開腹手術 (A 群)

- 1) 開腹下で行う。
- 2) 腹腔内検索を行う。肝転移の有無、腹膜播種の有無などを観察する。
- 3) 腫瘍を含む腸管を後腹膜の固定部分から剥離し、支配血管を含む腸間膜も後腹膜組織から剥離を行う。内側・外側アプローチの順序は問わない。
- 4) 処理予定血管の中間部～根部の処理と、辺縁動静脈の処理を行う。
- 5) リンパ節郭清の程度は問わない。系統的リンパ節郭清は行わず、安全な切除線を確認するための最低限のリンパ節切除は許容する。
- 6) 腸管の離断を行い、再建を行う。
- 7) 再建法は規定しない。
- 8) 閉腹。

###### 4.1.2. 腹腔鏡下手術 (B 群)

上記手術を腹腔鏡下で行う。

##### 4.2. プロトコール治療中止・完了規準

- 1) 術中に多発病変があると判明した場合は同一切除範囲に含まれ吻合が1か所の場合は適格とし、同一切除範囲に含まれず吻合が2か所になる場合は適格としない。
- 2) 術前狭窄があるため口側の病変が不明であった症例が、術中に切除範囲に含まれないがんを認めた場合はプロトコール治療中止とし、後治療は規定しない。

###### 4.2.1. プロトコール治療完了の定義

化学療法投与回数の規定は設けない。そのため、本試験ではプロトコール治療中止規準に該当しない限りプロトコール治療は継続され、プロトコール治療完了の定義は設けない。

###### 4.2.2. プロトコール治療中止の規準

通常は無効中止、有害事象中止などのプロトコール治療中止規準に加え、本試験では以下の場合にもプロトコール治療中止とする。

A・B群で化学療法が著効し、下記のいずれか2つまでの非治癒因子消失条件を満たし、かつ非治癒因子が消失した臓器以外に転移を認めない場合。この場合、後治療として治癒切除を目的とした手術を考慮する。

- ① CTにて肝切除後の残肝量が $\geq$ 30%と予想される。
- ② 予想残肺機能(%1秒量 $\times$ 18-予想切除区域数/18) $\geq$ 40%と予想され、転移巣が心大血管・胸壁より離れ、肺葉切除以下で摘出可能である。
- ③ CT上腹膜転移が消失するか孤立性に残存するのみで、かつ明らかな腹水を認めない。
- ④ CT上短径が1cm以上に腫大した遠隔リンパ節を認めない。

##### 5. 効果判定の方法と判定規準

評価病変は、2ヶ月毎に胸腹部CTにより評価を行う。増悪を疑わせる症状出現時は随時、CTまたはMRI等の検査を行う。画像上の増悪の判定のため、RECISTに準じたPDの判定を行う。

##### 6. エンドポイントと統計学的考察

###### 6.1. エンドポイントの定義

<primary endpoint>

全生存期間

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。

<secondary endpoint>

無増悪生存期間 有害事象発生割合 縫合不全発生割合 術後イレウス発生割合 術後創感染発生割合

開腹移行割合 術後6週間目までの化学療法施行割合

###### 6.2. 登録数設定根拠

対照群(開腹手術)のMST18か月程度と考えられ、試験治療群における非劣性マージンを2カ月とし、症例集積期間4年、追跡期間3年、片側有意水準5%、検出力80%と仮定すると、この差の検出に必要な症例数は570例となる。若干の不適合、除外症例を見込んで1群300例、2群併せて600例の症例集積を目標とする。

### 6.3 割付調整因子

ランダム割付に際しては①施設、③PS 0/1/2、④転移臓器 1つ/2つ以上、で大きな偏りが生じないように、これらを調整因子とする最小化法を用いる。

### 7. 患者登録見込み

本プロトコルの適格規準に合致する患者数を、JCOG大腸癌グループ全体で想定すると年間約500例であり、その内約40%の症例が登録されるとして、3年間で約600例の登録が可能である。

### 8. その他の特記事項

付随研究は現時点で予定なし。

### 9. プロトコル作成委員 (敬称略)

森谷 亘皓	国立がん研究センター中央病院 大腸外科
島田 安博	国立がん研究センター中央病院 消化器内科
藤田 伸	国立がん研究センター中央病院 大腸外科
山本聖一郎	国立がん研究センター中央病院 大腸外科
小西 文雄	自治医科大学さいたま医療センター 消化器外科
河村 裕	自治医科大学さいたま医療センター 消化器外科
杉原 健一	東京医科歯科大学 大腸肛門外科
小林 宏寿	東京医科歯科大学 大腸肛門外科
渡邊 昌彦	北里大学 外科
中村 隆俊	北里大学 外科
斎藤 典男	国立がん研究センター東病院 大腸骨盤外科
伊藤 雅昭	国立がん研究センター東病院 大腸骨盤外科
斉田 芳久	東邦大学大橋病院 外科
藤井 正一	横浜国立大学附属市民総合医療センター 消化器病センター
絹笠 祐介	静岡県立静岡がんセンター 大腸外科
北野 正剛	大分大学 第一外科
猪股 雅史	大分大学 第一外科
衛藤 剛	大分大学 第一外科
赤木 智徳	大分大学 第一外科

### 10. 研究班

平成21年度厚生労働科学研究費補助金「がん臨床研究事業」(21-がん臨床一般-017)

「進行性大腸がんに対する低侵襲治療法の標準的治療法確立に関する研究」研究代表者:北野正剛

厚生労働省がん助成金指定研究(20指-3)

「消化器悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」研究代表者:島田安博

厚生労働省がん助成金指定研究(20指-6)

「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」研究代表者:福田治彦

### 11. 参考文献

1. 大腸癌取り扱い規約2009年1月 第7版補訂版 大腸癌研究会編
2. Adson MA. Resection of liver metastases—when is it worthwhile? World J Surg 1987;11:511-520
3. Doci R, Gennari L, Bignami P, et al. One hundred patients with hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection: analysis of prognostic determinants. Br J Surg 1991;78:797-801
4. Bismuth H, Adam R, Levi F, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. Ann Surg 1996;224:509-520; discussion 520-502
5. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol 2004;22:229-237
6. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;350:2335-2342
7. Kohne CH, Cunningham D, Di CF, et al. Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. Ann Oncol 2002;13:308-317
8. Tekkis PP, Prytherch DR, Kocher HM, et al. Development of a dedicated risk-adjustment scoring system for colorectal surgery (colorectal POSSUM). Br J Surg 2004;91:1174-1182

9. Poultsides GA, Servais EL, Saltz LB, et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol* 27(20):3379–84, 2009
10. Ruo L, Gougoutas C, Paty PB, et al. Elective bowel resection for incurable stage IV colorectal cancer: prognostic variables for asymptomatic patients. *J Am Coll Surg* 2003;196:722–728
11. Stelzner S, Hellmich G, Koch R, et al. Factors predicting survival in Stage IV colorectal carcinoma patients after palliative treatment: a multivariate analysis. *J Surg Oncol.* 89:211–7, 2005
12. Kleespies A, Füessl KE, Seeliger H, et al. Determinants of morbidity and survival after elective non-curative resection of stage IV colon and rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 24:1097–109, 2009
13. Moloo H, Bedard EL, Poulin EC, et al. Palliative laparoscopic resections for Stage IV colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006;49:213–218
14. Law WL, Fan JK, Poon JT, Choi HK, Lo OS. Laparoscopic bowel resection in the setting of metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1424–1428
15. Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc* 1991;1:144–150
16. 渡邊 昌彦. *日消外会誌* 26: 2548-2551, 1993
17. Wexner SD, Cohen SM. Port site metastases after laparoscopic colorectal surgery for cure of malignancy. *Br J Surg* 1995;82:295–298
18. Konishi F, Okada M, Nagai H, et al. Laparoscopic-assisted colectomy with lymph node dissection for invasive carcinoma of the colon. *Surg Today* 1996;26:882–889
19. Lacy AM, Delgado S, Castells A, et al. The long-term results of a randomized clinical trial of laparoscopy-assisted versus open surgery for colon cancer. *Ann Surg* 2008;248:1–7
20. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer
21. Fleshman J, Sargent DJ, Green E, et al. Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial. *Ann Surg* 2007;246:655–662; discussion 662–654
22. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:905–914
23. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000;355:1041–1047
24. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007;25:4779–4786
25. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:23–30
26. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol* 2005;23:4866–4875
27. 宇良 敬. *日本癌治療学会誌* 41:321, 2006
28. CareNet, Inc. <http://www.carenet.com/index.php>
29. Tournigand C, Cervantes A, Figuer A, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer—a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006;24:394–400
30. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013–2019
31. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335–234
32. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408–1417
33. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:663–671
34. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*;11:38–47
35. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2040–2048

36. Tomothy S et al. ASCO-GI 2010 Abstract #402
37. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2311-2319
38. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-345
39. Yasuda McCahill LE, et al. ASCO 2010, #3527
40. Grothey, A.; Hedrick, E. E.; Mass, R. D.; Sarkar, S.; Suzuki, S.; Ramanathan, R. K.; Hurwitz, H. I.; Goldberg, R. M.; Sargent, D. J. Response-independent survival benefit in metastatic colorectal cancer: a comparative analysis of N9741 and AVF2107. *J Clin Oncol* 2008;26:183-9
41. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:672-680
42. 森脇俊和, 仁科智裕, 那須淳一郎, 他. フルオロウラシル系薬剤抵抗性の転移性結腸直腸癌に対する5-FU/I-LV+CPT-11併用療法(FOLFIRI)の検討. *日本消化器病学会雑誌*2006; 103:A300
43. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Initial safety report of NSABP C-08: A randomized phase III study of modified FOLFOX6 with or without bevacizumab for the adjuvant treatment of patients with stage II or III colon cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3385-3390
44. de Gramont, A.; Tournigand, C.; Andre, T.; Larsen, A. K.; Louvet, C. Targeted agents for adjuvant therapy of colon cancer. *Semin Oncol* 2006;33:S42-5

特集

## 最新の診療ガイドラインの实地診療応用への手引き

### 内視鏡外科診療ガイドライン

*Practice guidelines for endoscopic surgeries*

猪股 雅史 太田 正之\*  
INOMATA Masafumi OHTA Masayuki

白石 憲男\*\*\* 北野 正剛\*\*  
SHIRAIISHI Norio KITANO Seigo

内視鏡外科手術は、消化器外科をはじめ多岐にわたる外科領域の疾患に対して、低侵襲手術としてのカテゴリーを確立して、この20年余りの間で急速な発展を遂げた。従来型の手術と異なる新しい手術方法という特性を有しており、医療者が適切に手術適応を判断し、安全な治療を実践することを目的に、日本内視鏡外科学会は、2008年9月に「内視鏡外科診療ガイドライン」を作成・発行した。2009年9月、このガイドラインに関する学会員へのアンケート調査が施行され、一般臨床への浸透や治療方針変更への影響などその検証結果が報告されている。今後、このガイドラインは、新たに蓄積されるエビデンスを積極的に組み入れながら、改訂作業を繰り返し、その意義をさらに高めていくものと期待される。

#### はじめに

1987年に腹腔鏡下胆嚢摘出術が初めて行われて以来、内視鏡外科手術は、患者のQOLを重視する近年の医療、社会のニーズに合致し、「低侵襲手術(Minimally invasive surgery)」というカテゴリーを確立して、この20年余りの間に急速な発展を遂げた。その対象疾患は、消化器外科をはじめ、泌尿器科、産婦人科、呼吸器外科、小児外科、整形外科、麻酔科など外科系全般領域へと多岐にわたって拡がった<sup>1)</sup>。本邦では、1990年より、各地で腹腔鏡下胆嚢摘出術が施行され始め、その対象は当初、良性疾患に限られていたが、その後

早期癌、さらには進行癌にも施行されるようになってきた<sup>2)</sup>。

新しい治療学が臨床に導入された当初は、それぞれの治療法に特有な合併症が頻発して、その順調な発展が損なわれるという歴史が古くから繰り返されてきている<sup>3)</sup>。この分野においても、不幸にも2004年に刑事事件として取り扱われた腹腔鏡下前立腺摘除術の手術死亡例が発生した。この状況を受けて、日本内視鏡外科学会は、当時の北島政樹理事長のもと、医療者が適切に手術適応を判断し、安全な治療を実践することを目的に、2大プロジェクトとして、技術認定制度の立ち上げ

大分大学医学部第一外科学 准教授 \*講師 \*\*教授 \*\*\*地域医療学センター 教授

**Key words** : 内視鏡外科手術/EBM/ガイドライン/日本内視鏡外科学会

とともに、ガイドラインの作成作業を開始した。当時のガイドライン委員長である谷川允彦教授をはじめ委員会のメンバーが中心となって、2008年9月、「内視鏡外科診療ガイドライン」<sup>4)</sup>の発行が実現した。

本稿では、このガイドラインの作成手順、内容とガイドラインの実臨床への影響を検証するアンケート調査報告<sup>5)</sup>について述べたい。

## I. 内視鏡外科診療ガイドラインの理念と目的

内視鏡外科診療ガイドライン<sup>4)</sup>によると、その理念と目的、また内容の特徴は以下の如くである。すなわち、従来型の外科治療とは異なる新しい治療様式であるため、その代表的な情報を、臨床医を含めた医療専門職ならびに患者・家族に提供する目的で作成されている。国内外の臨床研究や臨床試験の結果に基づき、各疾患の内視鏡外科診療のエビデンスレベルと推奨程度・推奨グレードが記載されている。

ここで留意すべき点は、内視鏡外科領域は歴史が浅いために質の高いエビデンスが一般に少なく、したがって、推奨グレードで表現すると多くが“C”(行うよう勧めるだけの根拠が明確でない)となり、その結果、ガイドラインとしての性格が曖昧となることである。

幹事委員会での討議によって、エビデンスが十分にある分野は推奨グレードで、その他の分野は“望ましい”などのより穏やかな表現法で記載し、「胆嚢領域」や「不妊症」などの分野ではあえてQ&A形式の記載方法を用いるなど、領域分科会ごとの創意工夫がなされている点が特徴的である。本診療ガイドラインを発刊する目的は以下の3点に集約されている。

①本学会技術認定取得者など内視鏡外科学診療に十分な経験と治療成績を修めている外科医を対象にした診療ガイドラインであり、最新の論文や専門家の意見などの科学的に重要なエビデンスに基づいて、各種疾患の治療の適応基準や治療方法の推奨を可能な限り明確にすること。

②不必要な治療を排除すること。

③情報を患者や家族に開示して、国民が安心して治療を受けられるようにすること。

それゆえ、経験の少ない医師や施設においては指導者が立ち会い、あるいは指導施設における十分な研修の後にガイドラインに基づいた診療が行われることが望まれる。

## II. 内視鏡外科診療ガイドラインの作成過程と内容

各領域を代表する幹事委員が責任者となる領域分科会と関連学会・研究会から推薦された委員による評価委員会、ならびに外部評価委員会などによる組織体制として、図1のような過程で診療ガイドラインの作成が行われている。パブリックコメントの収集と外部評価委員会による最終評価を受け、2008年9月、「日本内視鏡学会診療ガイドライン第1版」<sup>4)</sup>が発行されている。

## III. 各領域における内視鏡外科診療ガイドライン

各領域のガイドラインうち、代表的な疾患について、その内容の骨子を以下に述べる。

### 1. 食道癌(表1)

胸腔鏡下食道切除術は肺合併症の減少および手

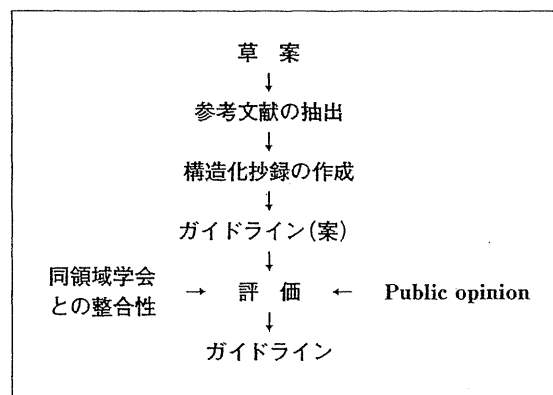


図1 内視鏡外科診療ガイドライン作成手順 (文献4より引用改変)



術侵襲の軽減を目的に1992年から導入が始まった。わが国では、1995年から報告がみられ、2002年4月より胸腔鏡下食道切除術が社会保険診療報酬に収載されたこともあり、さらに普及が進んだ<sup>6)</sup>。今回、最も多く研究・報告されている胸腔鏡下食道切除術に重点が置かれている。

## 2. 胃食道逆流症(表2)

胃食道逆流症に対する内視鏡手術は、腹腔鏡手術と胸腔鏡手術の2種類があるが、臨床的には腹腔鏡手術が圧倒的に多く行われている<sup>7)</sup>。エビデンスレベルの高い文献は腹腔鏡手術に限られるため、今回のガイドラインでは腹腔鏡手術について記載する。また、治療対象となる胃食道逆流症は人種差や食生活の違いにより欧米人に多いため、欧米での研究が中心となっている。

## 3. 胃癌(表3)

胃癌に対する腹腔鏡下胃切除術は、1991年に

わが国で最初に腹腔鏡補助下幽門側胃切除術として開発され<sup>8)</sup>、現在、年々増加の一途をたどっている。日本内視鏡外科学会の第10回アンケート調査結果<sup>2)</sup>では幽門側胃切除術が最も多く施行され(57.1%)、胃局所切除(31.4%)、胃内手術(5.7%)、噴門側胃切除術(2.0%)、胃全摘(1.2%)と続いている。本ガイドラインでは、最も多く施行され、研究されている腹腔鏡補助下幽門側胃切除術に重点が置かれている。

## 4. 穿孔性消化性潰瘍(表4)

1990年に Mouret ら、Nathanson らにより、穿孔性消化性潰瘍に対する腹腔鏡下大網充填術が報告された。わが国においては、1992年に大上ら<sup>9)</sup>により穿孔性十二指腸潰瘍に対する腹腔鏡下大網充填縫合閉鎖術が報告され、その簡便性、有用性から多数の施設で腹腔鏡手術が行われており、年々増加している。

表1 食道癌に対する胸腔鏡下食道切除術のガイドライン(文献4より引用)

<p>■適応基準</p> <p>食道癌治療ガイドラインによるとリンパ節転移の少ない表在癌が良い適応とされている。整容性に優れている点や術後疼痛の少ない点から胸腔鏡手術を導入する施設が増加しているが、縦隔リンパ節郭清は高度な内視鏡手術手技が要求されることから、各施設の手術チームの熟練度や施設の治療成績を正確に把握し説明したうえで行うべきである。</p> <p>■推奨</p> <p>食道癌に対する胸腔鏡下食道切除術は開胸手術と同等の安全性と根治性を兼ね備えた低侵襲手術であるとする報告があるが、十分な症例数を有するランダム化比較試験はこれまで報告されていない。今後、開胸手術との比較によるエビデンスの高い臨床試験が望まれる。</p>
--

表2 胃食道逆流症に対する腹腔鏡手術のガイドライン(文献4より引用)

<p>■適応基準</p> <p>胃食道逆流症に対する手術適応はさまざまな学会で提唱されているが、内視鏡手術の観点からSAGES(Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons)のガイドラインに記載されている適応がわが国でも参考になる。すなわち、①内科的治療に失敗した症例、②年齢、治療期間、医療費など諸事情により、内科的治療に成功しても外科治療が望ましい症例、③Barrett食道や狭窄、高度の食道炎を合併する症例、④巨大な食道裂孔ヘルニアによる出血や嚥下障害などの合併症を有する症例、⑤喘息、嚔声、咳嗽、胸痛、誤嚥などの非定型的な症状を有したり、24時間pHモニタリングで高度の逆流を証明し得る症例である。</p> <p>■推奨</p> <p>より高度な逆流防止効果を期待するためには全周性のNissen手術が適しているが、術後早期の嚥下障害を回避するには非全周性の噴門形成術であるToupet手術または前壁噴門形成術が適している。噴門形成術の本来的な目的である逆流防止効果を考えると前壁噴門形成術よりもToupet手術が優れている。したがって、Nissen手術またはToupet手術が推奨され、その選択には高度な逆流防止効果を期待するか、術後早期の嚥下障害を回避するかを考慮することが望ましい。</p>
--

表3 胃癌に対する腹腔鏡下胃切除術のガイドライン(文献4より引用)

<p>■適応基準</p> <p>胃癌治療ガイドラインによる腹腔鏡手術の適応を推奨する。</p> <p>・腹腔鏡補助下胃切除術(縮小手術 A)</p> <p>EMRの適応とならない肉眼的 M 癌(cM, sM)で sN0 分化型1.5 cm 以下の肉眼的 SM 癌(cSM, sSM)で sN0</p> <p>・腹腔鏡補助下胃切除術(縮小手術 B)</p> <p>肉眼的 SM 癌(cSM, sSM)で sN0 腫瘍径が2.0 cm 以下の肉眼的 SM 癌(cSM, sSM)で D1+βリンパ節郭清で治療が期待できる sN1</p> <p>■推奨</p> <p>胃癌に対する腹腔鏡下胃切除術は開腹手術と同等の安全性と根治性を兼ね備えた低侵襲性手術であるとする報告が多いものの、十分な症例数を有したランダム化比較試験はこれまで報告されていない(グレード C)。今後、開腹手術との比較によるエビデンスレベルの高い臨床試験が望まれる。</p>
--

表4 穿孔性消化性潰瘍に対する腹腔鏡手術のガイドライン(文献4より引用)

<p>■適応基準と推奨</p> <p>身体的所見、検査所見などから消化性潰瘍による穿孔性腹膜炎が疑われ、患者に術前リスク(発症から24時間以上経過、収縮期血圧90 mmHg 以下、併存疾患ありなど)がない場合、診断および治療目的に腹腔鏡手術が推奨される。(推奨度 A)</p>
--

## 5. 大腸癌(表5)

1991年に米国の Jacobs らが世界で初めて腹腔鏡下大腸切除術を報告し、本邦では1993年に渡邊ら<sup>10)</sup>が早期大腸癌に対する低侵襲手術として腹腔鏡下大腸癌手術を報告した。導入初期には早期癌のみに適応されていたが、2002年4月より腹腔鏡下手術の保険適応が大腸癌全体に拡大されたこともあり、現在では欧米と同様に本邦においても進行大腸癌に適応される場合が多くなってきている。しかし、進行大腸癌に対する長期成績はいまだ十分に明らかでない<sup>11)12)</sup>。

## 6. 虫垂炎(表6)

1983年、Semm の報告に始まる腹腔鏡下虫垂切除術(Laparoscopic appendectomy : LA)は、他の腹腔鏡下手術と同様に、低侵襲性で美容的にも優れていると考えられ、これまでに多くの施行例が蓄積されている。虫垂炎手術全体からみると、腹腔鏡下手術が占める割合は必ずしも高くなく、

本手術は準緊急手術であり、器材の準備や全身麻酔の必要性、研修医教育など、施設の状況によって本法が必ずしも第一選択になっていないことがその要因と考えられる。しかし、診断困難症例や肥満症例は、その有用性が評価されている<sup>13)</sup>。

## 7. 胆石症(表7)

わが国での腹腔鏡下胆嚢摘出術は1990年に報告されて以来、その低侵襲性により良性胆嚢疾患に対する標準的治療として、広く一般認識されている。1990年代初頭には、急性炎症のない有症状胆嚢結石症のみが一般的な適応とされていたが、その後炎症のある有症状胆石症(急性胆嚢炎の項参照)、良性疾患である胆嚢ポリープや胆嚢腺筋症なども一般的な手術適応とされるようになってきた。

## 8. 乳腺疾患(表8)

乳腺内視鏡手術は内視鏡手術手技により手術創の縮小化と移動を実現し、整容性と手術効果の両面を満足させることができる手術法である。しかし、本法の施行にあたっては従来の乳腺手術と比較して特有の合併症が生じることが報告されており、十分な知識とテクニックの習得が必要である。

表5 大腸癌に対する腹腔鏡下手術のガイドライン(文献4より引用)

<p>■適応基準と推奨</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・盲腸・上行結腸、S状結腸・直腸S状部の癌でStage 0, Iに対する腹腔鏡下手術は低侵襲手術として有用と考えられ、推奨される。Stage 0, Iでも横行結腸、左結腸曲近傍の下行結腸あるいは直腸の癌の場合には難易度が高くなるため、慎重に適用すべきである。</li> <li>・Stage II, IIIに関しては、多施設での長期成績が十分明らかになっていないため、積極的には推奨されない。とくに、腫瘍の占居部位が、横行結腸、左結腸曲近傍の下行結腸あるいは直腸にある場合には、各施設(手術チーム)の熟練度や正確なデータ(成績)を説明した上で十分なインフォームド・コンセントのもとで行うことが望まれる。</li> <li>・Stage IVに関しても積極的には推奨されない。すなわち、肝転移、腹膜転移や他臓器浸潤があっても場所・個数や程度によって開腹手術で取りきれられる場合、逆に姑息切除でもリンパ節転移が高度で腹腔鏡下手術が困難な場合などがあるため、個々の症例で十分な検討と適切なインフォームド・コンセントに基づいて手術を行うことが望まれる。</li> </ul>
--

表6 虫垂炎に対する腹腔鏡下手術のガイドライン(文献4より引用)

<p>■適応基準と推奨</p> <p>術前に虫垂炎の診断確定が困難な場合や肥満患者などに対して腹腔鏡下手術は有用と考えられ、推奨される。穿孔あるいは膿瘍形成が疑われる場合には腹腔鏡下手術は積極的には推奨されない。その他多くの一般的な合併症のない虫垂炎の場合には、施設の技術と設備状況を考慮した上で、腹腔鏡下手術を選択することも有用である。</p>
---

表7 腹腔鏡下胆嚢摘出術のガイドライン(文献4より引用)

<p>■適応基準と推奨</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・腹腔鏡下胆嚢摘出術 有症状胆嚢結石に対する手術治療は腹腔鏡下胆嚢摘出術が望ましい。(推奨度A)</li> <li>・腹部手術既往症例に対する適応 腹部手術既往のある症例に対しても腹腔鏡下胆嚢摘出術は適応となるが、個々の症例に対して手術創の位置や手術歴(回数、手術部位、腹膜炎の有無)を十分考慮して手術適応を決定することが望ましい。(推奨度C)</li> <li>・高齢者症例に対する適応 高齢者に対しての腹腔鏡下胆嚢摘出術は望ましく、全身状態を勘案して手術適応を決定する。(推奨度C)</li> <li>・妊産婦症例に対する適応 妊産婦症例に対しての腹腔鏡手術は適応であるが、妊娠中期の手術が望ましい。(推奨度C)</li> <li>・肥満症例に対する適応 肥満症例に対しては腹腔鏡下胆嚢摘出術が望ましい。(推奨度C)</li> <li>・肝硬変症例に対する適応 肝硬変症例ではChild A, Bに対しての腹腔鏡下胆嚢摘出術が望ましい。(推奨度B)</li> <li>・慢性肺障害症例に対する適応 慢性肺障害症例に対して腹腔鏡下胆嚢摘出術は推奨できる。(推奨度C)</li> </ul>
--

表8 乳腺疾患に対する内視鏡手術のガイドライン(文献4より引用)

<p>■適応基準と推奨</p> <p>良性腫瘍 単発症例で摘出に際し整容性の面から創の延長を必要としない症例。</p> <p>悪性腫瘍 乳房温存療法ガイドラインおよび従来法の適応に準拠し、かつ腫瘍が皮膚または筋膜に浸潤していないか近接していない症例。</p>
---

IV. 内視鏡外科診療ガイドラインの検証

発行されたガイドラインが一般臨床にどのように利用され、影響しているかを検証することは重要である。内視鏡外科診療ガイドラインに関して、発刊後1年を経過した2009年9月に、当時のガ

イドライン委員長である谷川允彦教授が中心となつてアンケート調査を行い、その結果が報告されている<sup>5)</sup>。この調査では一般消化器外科、小児外科、整形外科に限定して行われている。

1. アンケート調査の方法

質問項目は、各領域に共通した14項目(表9)と、それぞれの領域固有の質問項目に分けて記載を求めている。前途の3科について、それぞれ日本内視鏡外科学会会員と日本小児内視鏡外科・手術手技研究会の施設会員94名ならびに日本内視鏡低侵襲脊椎外科学会の世話人の合計2,111名の先生方に発送し、合計709名(34%)から回答を得ている。

2. 調査結果

一般消化器外科領域の調査結果では、回答施設の20%が大学病院ないしがん専門病院であり、DPC 施行病院が67%であった。“診療ガイドラインを持っている”が65%，“常にあるいは時々参照”は67%であった。“有用性をあげるとすれば”の理由で“統一した治療の適応が示された”ないし、“参考文献、参考データが示された”が87%であり、“有用と思わない”は2%ときわめて少

表9 アンケート質問項目(領域共通)(文献5より引用)

① 診療 GL を持っているか
② 診療 GL を参照するか
③ 参照したい理由
④ 診療 GL の有用性
⑤ 診療 GL の欠点
⑥ 患者用診療 GL が必要か
⑦ 診療 GL が患者 IC に有用か
⑧ 患者用診療 GL が不必要の理由
⑨ 自施設の治療方針の決定方式は
⑩ 各領域固有の一般的質問
⑪ Q&A 形式の記載の方がよいか
⑫ 欧米の診療 GL をみたことがあるか
⑬ 診療 GL 出版後に治療方針に変化があった
⑭ 診療 GL の記載内容をもとにした患者クレームがあったか

なかつた。また、“EBMに基づいていない”や“施設の治療方針とかけ離れている”などの欠点の指摘は34%である一方、“とくに欠点はない”が34%と相半ばした。“診療ガイドライン出版後の治療方針変更の有無”については“大幅に変わった”は0%とまったくなかったが、“一部変わった”が38%であり、“まったく変わらない”は50%であった(図2, 3)。

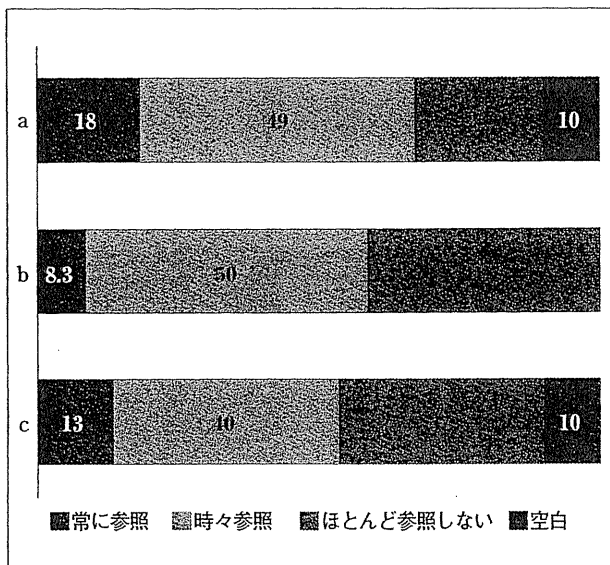


図2 診療ガイドライン参照程度(文献5より引用改変)  
a: 一般外科消化器外科 b: 整形外科 c: 小児外科

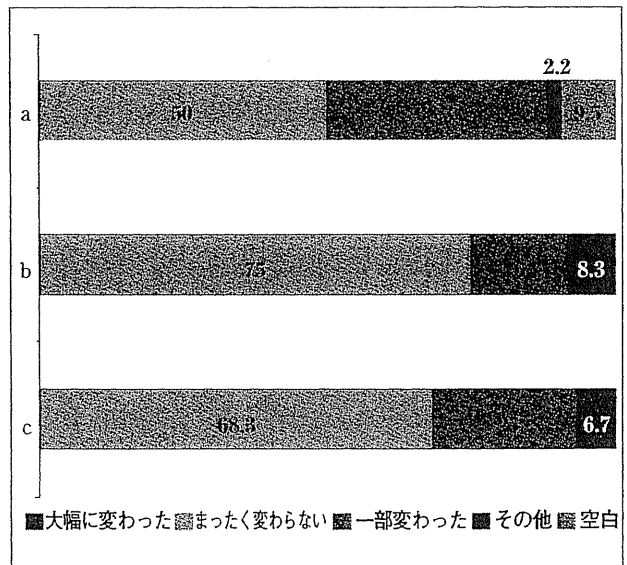


図3 診療ガイドライン出版後、治療方針変更の有無  
(文献5より引用改変)  
a: 一般外科消化器外科 b: 整形外科 c: 小児外科

## おわりに

「内視鏡外科診療ガイドライン」の発刊までの経緯およびその内容と、このガイドラインが臨床現場にどのように影響しているかを検証するためのアンケート調査について概説した。今後、この

新しい分野である内視鏡外科手術のガイドラインは、新たに蓄積されるエビデンスを積極的に組み入れながら改訂作業を繰り返し、その意義をさらに高めていくものと期待される。

## 文 献

- 1) 猪股雅史, 北野正剛, 白石憲男: 内視鏡外科治療の現況と展望. 日本臨牀 68(7): 1232-1238, 2010.
- 2) 内視鏡外科手術に関するアンケート調査-第10回集計結果報告-. 日鏡外会誌 13: 499-611, 2010.
- 3) 猪股雅史, 北野正剛: がん手術の進歩. 治療 91(10): 2496-2500, 2009.
- 4) 日本内視鏡外科学会編: 内視鏡外科診療ガイドライン2008年版. 金原出版, 東京, 2008.
- 5) 谷川允彦, 奥田準二, 宇山一朗ほか: 内視鏡「外科診療ガイドライン」出版はどのように実臨床に影響しているか? -アンケート調査結果から-. 日鏡外会誌 15: 727-737, 2010.
- 6) Akaishi T, Kanada I, Higuchi N, et al: Thoracoscopic en-block esophagectomy with radical mediastinal lymphadenectomy. J Thorac Cardiovasc Surg 112: 1533-1540, 1996.
- 7) 森 俊幸, 跡見 裕: 食道裂孔ヘルニア. 日鏡外会誌 104: 587-592, 2003.
- 8) Kitano S, Iso Y, Moriyama M, et al: Laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy. Surg. Laparosc. Endosc 4: 146-148, 1994.
- 9) 大上正裕, 北島政樹, 若林 剛: 十二指腸潰瘍穿孔例に対する腹腔鏡下手術. 消化器内視鏡 4(8): 1227-1234, 1992.
- 10) 渡邊昌彦, 大上正裕, 寺本龍生ほか: 早期大腸癌に対する低侵襲手術の適応. 日消外会誌 26: 2548-2551, 1993.
- 11) Kitano S, Kitajima M, Konishi F, et al: A multicenter study on laparoscopic surgery for colorectal cancer in Japan. Surg Endosc 20(9): 1348-1352, 2006.
- 12) 猪股雅史, 衛藤 剛, 白石憲男ほか: 進行結腸癌に対する腹腔鏡下手術-厚生労働省班研究に基づく本邦の現況-. 日本内視鏡外科学会雑誌 13(1): 47-53, 2008.
- 13) 猪股雅史, 二宮繁生, 田島正晃ほか: 虫垂炎に対する腹腔鏡下手術の適応と限界. 臨床外科 62(1): 35-40, 2007.



# Laparoscopic Versus Conventional Palliative Resection for Incurable, Symptomatic Stage IV Colorectal Cancer: Impact on Short-Term Results

*Tomonori Akagi, MD, Masafumi Inomata, PhD, MD, Tsuyoshi Etoh, PhD, MD, Kazuhiro Yasuda, PhD, MD, Norio Shiraishi, PhD, MD, and Seigo Kitano, PhD, MD*

**Background:** Issues surrounding the safety and efficacy of palliative laparoscopic resections for patients with stage IV colorectal cancer have not been explicitly examined in the literature. We describe our experience with laparoscopic procedures for patients with stage IV incurable symptomatic colorectal cancer and compare perioperative outcomes with a contemporaneous group of patients who underwent conventional open procedures.

**Methods:** We retrospectively reviewed data from laparoscopic resections performed in patients for symptomatic stage IV colorectal cancer between 1999 and 2009. Data regarding patient demographics, perioperative morbidity and mortality, intraoperative blood loss, operative time, length of postoperative hospital stay, and time from surgery to chemotherapy were assessed.

**Results:** A total of 29 patients were identified and of these patients, 11 (38%) underwent palliative laparoscopic resections and 18 (62%) underwent conventional open resection for stage IV colorectal cancer. In comparing laparoscopic to conventional procedures, the length of postoperative hospital stay in the laparoscopic resection group was significantly shorter than that in the open resection group (median, 17 vs. 20 d,  $P < 0.05$ ). Significant differences were present between the 2 groups when following features were compared: leukocyte on day 1 (median, 7.87 vs.  $8.70 \times 10^9/L$ ) and day 3 (median, 6.40 vs.  $7.80 \times 10^9/L$ ), albumin level on day 7 (median, 38.0 vs. 29.8 g/L), and C-reactive protein level on day 7 (median, 0.6 vs. 2.8 mg/dL). There were no significance differences between the 2 groups in intraoperative blood loss (median, 105 vs. 155 mL), operative time (median, 271.5 vs. 187.5 min), time to intake of solid food (median, 4 vs. 4 d), the rate of postoperative complications, perioperative mortality, or a duration from surgery to chemotherapy (median, 22 vs. 28 d).

**Conclusions:** Palliative laparoscopic resection is a safe and feasible option with acceptable morbidity and mortality in patients with stage IV colorectal cancer. Importantly, in this group of difficult-to-treat patients, our results compare favorably with those from previously published reports on open procedures.

**Key Words:** laparoscopic resection, stage IV, colorectal cancer  
(*Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2011;00:000–000)

Colorectal cancer, a very treatable and often curable disease, is managed by surgical resection. Unfortunately, approximately 19% of patients present with stage

IV disease, and the reported 5-year survival rates for stage IV colon and rectal cancer are only 10.4% and 8.0%, respectively.<sup>1</sup> Although the role of resection of the primary tumor in patients with stage IV colorectal cancer remains controversial,<sup>2–6</sup> the majority of patients with incurable synchronous metastases and symptoms of colorectal cancer can only be treated with palliative procedures such as resection, stoma creation, and endoscopic stenting. Little is found in the literature to help guide a surgeon's decision making when managing patients with symptomatic colorectal cancer and synchronous metastasis.

Laparoscopic resections have become an accepted therapeutic option for patients with colorectal cancer after the publication of large randomized trials which confirmed the safety and oncologic equivalency of these procedures to open resection.<sup>7–9</sup> These trials showed that laparoscopic resections were associated with improved early postoperative recovery while maintaining similar cancer-related survival. Unfortunately, little information can be gleaned from these trials regarding the role of laparoscopy in patients with stage IV disease.

In this study, we reviewed our experience with laparoscopic resection of primary colorectal cancers in incurable symptomatic patients with synchronous metastatic disease. To assess the safety and efficacy of these procedures, we compared the perioperative outcomes of these patients with those of a contemporaneous group of patients who underwent open resection for the same disease.

## PATIENTS AND METHODS

We conducted a retrospective chart review of all patients who underwent colorectal resection for symptomatic, incurable stage IV colorectal cancer between January 1999 and December 2009 at the Department of Gastroenterological Surgery, Oita University Faculty of Medicine. Patients were divided into 2 groups according to the approach: laparoscopic colorectal resection group and open colorectal resection group. Basically, laparoscopic colorectal resection was indicated to incurable stage IV colorectal cancer from 2003. When preoperative examinations demonstrated that a tumor invaded to the adjacent organ, open resection was performed. All operations were performed by 3 well-experienced, board-certified laparoscopic colorectal surgeons (K.Y., M.I., and S.K.) at our institution.

Demographics with regard to age, sex, location of primary lesion, and presence of complications such as bleeding, abdominal pain, and obstruction were assessed. Outcomes including estimated blood loss, transfusions required, operative time, time to solid food intake, length of postoperative hospital stay, rate of conversion to open

Received for publication June 17, 2010; accepted April 1, 2011.  
From the Department of Gastroenterological Surgery, Oita University Faculty of Medicine, Hasama-machi, Oita, Japan.  
Reprints: Tomonori Akagi, MD, Department of Surgery I, Oita University Faculty of Medicine, 1-1 Idaigaoka, Hasama-machi, Oita 879-5593, Japan (e-mail: tomakagi@med.oita-u.ac.jp).  
Copyright © 2011 by Lippincott Williams & Wilkins

surgery, postoperative complications, and postoperative blood analysis were compared between the 2 groups.

Laparoscopic resection is defined as follows. For right-sided colon, transverse colon, descending colon, and proximal sigmoid colon lesions, each colon was mobilized initially, and the vascular pedicles were divided at their origin or pericolic area together with the draining lymph nodes intracorporeally. The laparoscopic no-touch isolation technique, so-called "medial-to-lateral" approach, was performed. The bowel loop was delivered under a wound protector through a 4 to 6 cm incision. The division of the marginal vessels and the anastomosis were performed extracorporeally. Anastomosis was performed by functional end-to-end anastomosis. For distal sigmoid colon and rectal lesions, after mobilization of the left colon and splenic flexure, if necessary, intracorporeal ligation of the inferior mesenteric vessels followed by mobilization of the rectum and mesorectum was performed. The medial-to-lateral approach was also employed. After the completion of full mobilization by cutting the peritoneum from the lateral side, intracorporeal transection of the distal bowel was performed. Through a 4 to 6 cm incision under wound protector made over the mid-lower port site, the bowel was exteriorized and divided with appropriate proximal bowel, and the proximal anvil was then placed. The anastomosis was performed by means of the double-stapling technique.

Differences in clinicopathologic data between the groups were analyzed by  $\chi^2$  test or the Fisher exact test, and differences in continuous variables were analyzed by Student *t* test. A value of  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

## RESULTS

Eighteen patients underwent open colorectal resection, and 11 patients underwent laparoscopic colorectal resection for symptomatic, incurable stage IV tumors as palliative surgery. Demographics regarding age, sex, symptom types, primary tumor location, and location of incurable metastasis are shown in Table 1. Patients with stage IV disease in whom a resection was impossible (ie, those undergoing a proximal diverting ostomy or palliative bypass) or who were without symptoms were not included in this review. About patients' demographics, there is no difference as to age and sex. Although the other items were not statistically analyzed because of an insufficient number of patients, it was considered that there were not apparent differences regarding the items between the groups. The majority of symptoms experienced were obstruction and abdominal pain, and the majority of primary tumors were located in the sigmoid colon and rectum in both the groups. In both the groups, liver metastasis was the most common cause for palliative surgery, and lung metastasis was the second most common cause. In the open resection group, another site of metastasis was the paraortic lymph nodes.

Short-term outcomes including pathologic findings in both the groups are shown in Table 2. All 10 cases that underwent anterior resection in both the groups did not create stoma. In comparing the laparoscopic resection group with the open resection group, there were no significant differences in estimated blood loss (median, 105 vs. 155 cc), operative time (median, 271.5 vs. 187.5 min), transfusions required (1 patient in the open resection group required transfusion), duration of time to solid food intake (median, 4 vs. 4 d), or mortality rates (no postoperative mortality in either group). However, duration of postoperative hospital

TABLE 1. Patient Demographics

	Open (n = 18)	Laparoscopic (n = 11)	P
Age (median, range)	62.5 (43-86)	59.5 (43-80)	NS
Sex			NS
Male/Female	10/8	6/5	
Symptoms			
Obstruction	16	9	
Bleeding	2	2	
Perforation	0	0	
Location			
Ascending colon	5	3	
Transverse colon	2	3	
Descending colon	1	0	
Sigmoid colon	3	0	
Rectum	7	5	
Incurable metastasis			
Liver	9	6	
Lung	3	3	
Peritoneum	5	2	
Others	1	0	

NS indicates not significant.

stay was significantly shorter (median, 20 vs. 17 d,  $P < 0.05$ ). There were no differences between the open and laparoscopic resection groups in postoperative complications occurred in 4 patients. Wound infection occurred in 3 patients, 2 undergoing open resection and 1 undergoing laparoscopic resection, and 1 patient developed bacterial enteritis. No patients experienced anastomotic leakage in either group. No patients in the laparoscopic resection group were converted to open surgery. Significant differences were present between the 2 groups when following features were compared: leukocyte on day 1 (median, 7.87 vs.  $8.70 \times 10^9/L$ ) and day 3 (median, 6.40 vs.  $7.80 \times 10^9/L$ ), and albumin level on day 7 (median, 38.0 vs. 29.8 g/L). Serum C-reactive protein (CRP) showed an increase after operation in both the groups, but the decrease was more rapid in the LAC group, showing significant differences in the CRP level on day 7 (median, 0.6 vs. 2.8 mg/dL). There were no differences in primary tumor size (median, 53.5 vs. 59.0 mm) or distribution of tumor differentiation, depth, or node status between the groups. One case in laparoscopic group did not demonstrate preoperatively that a tumor invaded to the adjacent organ, but operative finding turned out to be a slightly invaded peritoneum, which was dissected easily.

Postoperative treatments in the 2 groups are shown in Table 3. Almost all patients underwent postoperative chemotherapy: 4 patients did not undergo chemotherapy because of their general condition or because consent could not be obtained. In the open resection group, patients received FU/CDDP (n = 5), FOLFOX (n = 3), FU/LV (n = 3), TAI (n = 3), or UFT (n = 1). In the laparoscopic resection group, patients received FOLFOX (n = 8) or FU/LV (n = 2). The regimen was different according to the treatment standard at each particular time of treatment. There were no significant differences in the time from surgery to the start of postoperative chemotherapy between the laparoscopic and open resection groups (median, 22 vs. 28 d).

## DISCUSSION

In Japan, approximately 20% of patients with colorectal cancer have metastatic disease at the time of

TABLE 2. Comparison of Results Between Open and Laparoscopic Techniques

	Open (n = 18)	Laparoscopic (n = 11)	P
<b>Perioperative results</b>			
<b>Procedure</b>			
Left colectomy	5	2	
Right colectomy	6	4	
Anterior resection	5	5	
Anteroposterior resection	2	0	
Operative time (median, minute)	187.5 (110-475)	271.5 (120-460)	NS
Estimated blood loss (median, cc)	155.0 (20-730)	105.0 (10-300)	NS
Transfusions	1	0	
Conversion to open surgery	—	0	
Postoperative mortality	0	0	
Time to solid food intake (median, days)	4	4	NS
Postoperative length of stay (median, days)	20	17	0.039
<b>Overall morbidity</b>			
Anastomotic leakage	0	0	NS
Wound infection	2	1	
Bacterial enteritis	1	0	
<b>Blood analysis</b>			
<b>Leukocyte</b>			
Day 1 (median, $\times 10^9/L$ )	8.70 (7.70-21.4)	7.87 (3.90-11.0)	0.039
Day 3 (median, $\times 10^9/L$ )	7.80 (4.80-11.5)	6.40 (3.20-11.2)	0.05
Day 7 (median, $\times 10^9/L$ )	7.08 (4.5-12.7)	5.30 (3.40-8.20)	NS
<b>C-reactive protein</b>			
Day 1 (median, mg/dL)	6.59 (2.4-10.4)	4.40 (1.9-8.0)	NS
Day 3 (median, mg/dL)	8.0 (0.3-10.5)	3.54 (1.1-12.1)	NS
Day 7 (median, mg/dL)	2.8 (0.2-7.7)	0.60 (0.2-3.1)	0.019
<b>Albumin</b>			
Day 7 (median, g/L)	29.8 (24.8-48.0)	38.0 (31.7-42.0)	0.039
Day 14 (median, g/L)	34.0 (25.0-45.0)	37.0 (33.0-46.0)	NS
<b>Pathologic findings</b>			
<b>Tumor size (mm)</b>			
Depth	59.0 (30-98)	53.5 (24-98)	NS
<b>SE (A)</b>			
SE (A)	14	10	NS
<b>SI (AI)</b>			
SI (AI)	4	1	NS
<b>pN stage</b>			
Positive	12	10	
Negative	6	1	

A; AI; pN, node stage; SE, tumor with serosal invasion; SI, tumor with invasion into adjacent organs.

diagnosis.<sup>10</sup> Although major advances in systemic chemotherapy have expanded the therapeutic options for these patients and have improved median survival from <1 year to 20 months or longer, <10% of patients treated with chemotherapy alone are still alive at 5 years.<sup>11</sup> Therefore, it is important both to maintain the quality of life of patients with such poor prognosis and to perform their chemotherapy smoothly. In general, patients with clearly incurable metastatic disease and symptomatic primary tumors

(bleeding, obstruction, and perforation) should be considered for resection of their primary tumor followed by systemic chemotherapy. In this study, we excluded asymptomatic patients because the best treatment strategy for asymptomatic incurable colorectal cancer still remains unclear.

It is generally accepted that laparoscopic procedures offer significant perioperative benefits to patients; several randomized trials have confirmed that laparoscopic resection for patients with curable colorectal cancer results in improved postoperative analgesia, shortened hospital stay, and more rapid return to normal diet.<sup>6-8</sup> Unfortunately, the applicability of laparoscopic procedures to patients with symptomatic metastatic disease is controversial. Although Moloo et al<sup>12</sup> reported palliative benefits of laparoscopic colorectal resection compared with curative stage I-III surgery, few reports exist comparing laparoscopic colorectal resection with open colorectal resection for incurable stage IV colorectal cancer. Law et al<sup>13</sup> compared laparoscopic versus open resection for stage IV metastatic colorectal cancer; however, their report included potentially curable cases such as those of resectable liver metastasis. The present patient series describes our experience with laparoscopic procedures for patients with stage IV incurable

TABLE 3. Postoperative Chemotherapy

	Open (n = 18)	Laparoscopic (n = 11)	P
Chemotherapy performed	15	10	NS
<b>Treatment regimen</b>			
FU/CDDP	5	0	
FOLFOX	3	8	
FU/LV	3	2	
TAI	3	0	
UFT	1	0	
Interval from operation to chemotherapy (median, days)	28	22	NS



symptomatic colorectal cancer and compares their perioperative outcomes to a contemporaneous group of patients undergoing conventional open procedures. Perioperative outcomes for patients undergoing palliative laparoscopic procedures seemed to be similar to those for patients undergoing conventional open procedures. There were no significant differences between the groups across the majority of variables examined with the exception of length of hospital stay, which was significantly shorter in the laparoscopic resection group than in the open resection group (median, 17 vs. 20 d,  $P < 0.05$ ). In our institute, we did not adopt clinical path for incurable stage IV patients in laparoscopic and conventional procedures, which might cause the long postoperative hospital stay. This study clarified that postoperative increase of leukocyte count and CRP level was less pronounced, and decrease of these inflammatory parameters was more rapid after LAC than after OC. That may be associated with a shorter length of postoperative stay in LAC than in OC. Of course, we recognize that our data included colon and rectal cancer, which generally differed in terms of difficulty of operative procedures; however, subgroup analysis which compared the short outcome of colon cancer only between laparoscopic and open group, and short outcome of rectum only between both the groups demonstrated the results equal with this study that compared the outcome of colon including rectum between laparoscopic and open group.

New systemic chemotherapy with modern combination regimens (FOLFOX, FOLFIRI) induced major histologic tumor regression in the primary tumor in approximately 70% of cases.<sup>14</sup> Combining these regimens with a targeted agent such as bevacizumab or cetuximab may result in even higher rates of histologic tumor regression. These results support a policy of earlier chemotherapy in the management of symptomatic patients with incurable metastatic colorectal cancer. Among the patients in this study, there was no significant difference between the groups in the interval from palliative surgery to the start of postoperative chemotherapy. However, the regimen was different according to the treatment standard at each particular time of treatment and then OC group included the TAI, which was local treatment and oral UFT. In this study, the median survival times and the 1-year survival rate for laparoscopic group during a median follow-up period of 13 months were 12.0 months and 55%, respectively, whereas the median survival times and the 1-year survival rate for conventional group during a median follow-up period of 14 months were 11.4 months and 50%, respectively.

In conclusion, the laparoscopic approach is safe and effective in the treatment of symptomatic metastatic colorectal cancer. The minimally invasive approach of the laparoscopic procedure is beneficial because it results in less estimated blood loss, shorter time to first bowel movement, fewer postoperative complications, and shorter length of hospital stay. We recognize the limitations of a retrospective study and also the difficulty of performing a randomized study in such patients. Nevertheless, we believe this series provides important information for the operative treatment of symptomatic incurable colorectal cancer and may be the basis for future prospective studies. The current guidelines for the surgical treatment of colorectal cancer in Japan recommend that a laparoscopic procedure should be performed for stage 0 and stage I cancer located in the

colon and rectosigmoid colon.<sup>15</sup> Further studies are needed to evaluate the impact of laparoscopic versus open surgery on surgical outcomes and to establish treatment options that will provide the best results for patients with symptomatic incurable colorectal cancer.

## CONCLUSIONS

Laparoscopic colorectal resection for incurable metastatic and symptomatic colorectal cancer can be performed less invasively and safely without increased morbidity in comparison with open colorectal resection.

## REFERENCES

1. National Cancer Institute 2007; SEER Cancer Statistics Review 1975–2003 US Department of Health and Human Services, Bethesda. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>.
2. Cook AD, Single R, McCahill LE. Surgical resection of primary tumors in patients who present with stage IV colorectal cancer: an analysis of surveillance, epidemiology, and end results data, 1988 to 2000. *Ann Surg Oncol*. 2005; 12:637–645.
3. Stelzner S, Hellmich G, Koch R, et al. Factors predicting survival in stage IV colorectal carcinoma patients after palliative treatment: a multivariate analysis. *J Surg Oncol*. 2005;89:211–217.
4. Nash GM, Saltz LB, Kemeny NE, et al. Radical resection of rectal cancer primary tumor provides effective local therapy in patients with stage IV disease. *Ann Surg Oncol*. 2002;9: 954–960.
5. Sarela AI, Guthrie JA, Seymour MT, et al. Non-operative management of the primary tumour in patients with incurable stage IV colorectal cancer. *Br J Surg*. 2001;88:1352–1356.
6. Scoggins CR, Meszoely IM, Blanke CD, et al. Nonoperative management of primary colorectal cancer in patients with stage IV disease. *Ann Surg Oncol*. 1999;6:651–657.
7. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:2050–2059.
8. Jayne DG, Guillou PJ, et al. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASSIC Trial Group. *J Clin Oncol*. 2007;25: 3061–3068.
9. Buunen M, Veldkamp R, Hop WC, et al; Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol*. 2009;10:44–52.
10. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. *Colorectal Cancer Therapy (in Japanese)*. Tokyo: Kanehara; 1995.
11. Cedermark BJ, Blumenson LE, Pickren JW, et al. The significance of metastases to the adrenal glands in adenocarcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet*. 1997;144: 537–546.
12. Moloo H, Bédard EL, Poulin EC, et al. Palliative laparoscopic resections for Stage IV colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2006;49:213–218.
13. Law WL, Fan JK, Poon JT, et al. Laparoscopic bowel resection in the setting of metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:1424–1428.
14. Karoui M, Koubaa W, Delbaldo C, et al. Chemotherapy has also an effect on primary tumor in colon carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:3440–3446.
15. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. *The Guideline for Colorectal Cancer Therapy (in Japanese)*. Tokyo: Kanehara; 2005.

## Short-Term Outcomes of Laparoscopic Intersphincteric Resection for Lower Rectal Cancer and Comparison with Open Approach

Seiichiro Yamamoto Shin Fujita Takayuki Akasu Ryo Inada Masashi Takawa  
Yoshihiro Moriya

Division of Colorectal Surgery, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

### Key Words

Laparoscopic surgery, complications · Intersphincteric resection, laparoscopic, open · Rectal cancer, lower

### Abstract

**Background/Aims:** To evaluate the short-term surgical outcomes of laparoscopic intersphincteric resection (ISR) for lower rectal cancer, and to compare them with a case-control series of open ISR. **Methods:** Between July 2002 and March 2011, 29 patients with lower rectal cancer underwent laparoscopic ISR, and 22 of 29 patients who underwent laparoscopic ISR were compared with the control open ISR group of patients matched for age, gender, operative procedure and pathological stage. **Results:** There was no perioperative mortality, 8 complications occurred in 7 patients, and the morbidity rate was 24.1% (7/29). Leakage occurred in 1 patient (3.4%) in the laparoscopic ISR group. Regarding the matched case-control study, the operative time was significantly longer ( $p = 0.0007$ ), but blood loss was significantly lower ( $p = 0.0003$ ) in the laparoscopic ISR group. The median postoperative hospital stay was 8 days in the laparoscopic ISR group, which was significantly shorter than in the open ISR group (14 days). Postoperative complication rates were similar. In the laparoscopic ISR group, the levels of C-reactive protein on postoperative days 1–3 were significantly lower than in the open ISR group. **Conclusions:** Laparoscopic ISR for lower rectal cancer provides benefits in the early postoperative period without increasing morbidity or mortality.

Copyright © 2011 S. Karger AG, Basel

### Introduction

Controversy still persists regarding the appropriateness of laparoscopic surgery (LS) for patients with rectal cancer because of concerns over the safety of the procedure and the uncertainty of the long-term outcome. The advantages of LS for rectal cancer have been reported; LS for rectal cancer is associated with a reduction in intraoperative blood loss and the number of transfused patients; however, laparoscopic rectal excision has procedural complexities and technical difficulties, and LS in patients with rectal cancer is technically demanding [1]. Due to the high complication rate, it is unclear whether LS for rectal cancer should be regarded as a minimally invasive surgery [2].

Abdominoperineal resection was originally the standard surgery for patients with rectal adenocarcinoma located within 5 cm from the anal verge [3]. Intersphincteric resection (ISR) was developed in the 1980s to avoid permanent colostomy for such patients, and this procedure by the open approach became well established in the 1990s [4–6]. ISR involves resection of part or all of the internal sphincter from a per anal approach and restoration of bowel continuity while obtaining sufficient margins for rectal cancers involving or close to the anal canal, and ISR is performed in combination with total mesorectal excision.

At our institution, open ISR was introduced in the 1990s, and laparoscopic ISR was started in 2002 following

### KARGER

Fax +41 61 306 12 34  
E-Mail [karger@karger.ch](mailto:karger@karger.ch)  
[www.karger.com](http://www.karger.com)

© 2011 S. Karger AG, Basel  
0253–4886/11/0286–0404\$38.00/0

Accessible online at:  
[www.karger.com/dsu](http://www.karger.com/dsu)

Dr Seiichiro Yamamoto  
Division of Colorectal Surgery  
National Cancer Center Hospital  
5-1-1, Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045 (Japan)  
Tel. +81 3 3542 2511, E-Mail [seyamamo@ncc.go.jp](mailto:seyamamo@ncc.go.jp)

advances in laparoscopic techniques. In previous reports, we have demonstrated that open ISR for rectal cancer is technically feasible and oncologically safe; however, laparoscopic ISR is still not an established technique, and there are only a few reports on the use of this procedure [7–12]. Moreover, due to the lack of comparative study, it is currently still controversial as to whether laparoscopic ISR can be regarded as a minimally invasive surgery. The aims of the present study are to evaluate the surgical outcomes of laparoscopic ISR for lower rectal cancer, and to compare these outcomes with a control series of cases treated by open ISR.

## Patients and Methods

Between July 2002 and January 2011, we performed 29 continuous laparoscopic ISR for selected patients with lower rectal cancer, and the study took the form of a single-center, prospective, observational, case-series analysis. Moreover, 22 of 29 patients who underwent laparoscopic ISR were compared with 22 of 159 control open ISR patients matched for age, gender, operative procedure and pathological stage. Seven patients who underwent laparoscopic ISR were excluded from the comparative study because we could not find a matched open ISR case.

Selection criteria for open ISR were as follows: (1) sufficient medical fitness; (2) normal sphincter function; (3) distance between the lower edge and the dentate line of <3 cm; (4) no involvement of the external sphincter, and (5) no signs of disseminated disease or clinical T4 disease. Because the safety of LS in cancer patients remains to be established, candidates for laparoscopic ISR were basically patients who were preoperatively diagnosed with T1 or T2 disease. Laparoscopic ISR was also performed in patients who were preoperatively diagnosed with T3/4 but wished to undergo LS. Six patients registered for the clinical trial, a phase II trial to evaluate laparoscopic surgery for stage 0/I rectal carcinoma [13], are included in the present study. We excluded the following groups of patients from laparoscopic resection: patients with tumors of >8 cm; patients with a prior history of extensive adhesions; patients with severe obesity (body mass index >30); patients with intestinal obstruction, and patients who did not consent to LS.

All patients were evaluated before surgery by clinical investigation, including barium enema or computed tomographic colonography, total colonoscopy, chest X-ray, abdominal ultrasonography, endorectal ultrasonography, thin-section helical CT, or high-resolution magnetic resonance.

LS was converted to open surgery when open techniques were used to cope with unexpected intraoperative difficulties, regardless of the size of the wound.

The techniques of open and laparoscopic ISR have been thoroughly described previously [7–9, 14, 15]. After mobilization of the left colon and splenic flexure, intracorporeal high ligation of the inferior mesenteric vessels was performed. Recently, the laparoscopic median-to-lateral approach has been indicated. In this approach, medial-to-lateral retroperitoneal dissection of the mesocolon and early division of the inferior mesenteric vessels were

performed, which preserved the inferior mesenteric plexus and superior hypogastric plexus. After full mobilization of the rectum, the intersphincteric plane between the puborectalis and the internal sphincter was cautiously dissected as caudad as possible under laparoscopic vision. After retractors were applied to the anal canal, it was closed just below the tumor by purse-string sutures, and then irrigated with povidone iodine followed by saline. After irrigation, the anal canal mucosa and internal sphincter were circumferentially incised, and the intersphincteric plane was dissected cephalad. A resection margin of at least 1 cm was always attempted. After removal of the rectum through the anus, the pelvic cavity and anal canal were washed, and then a coloanal anastomosis was made using 4-0 absorbable vertical mattress sutures. A pelvic drain was placed, and a defunctioning ileostomy was made. In all cases, the retroperitoneum was not repaired.

Parameters analyzed included gender, age, body mass index, prior abdominal surgery, preceding local resection, ASA classification, pathological stage, size of the tumor, lymph nodes removed, operative time, operative blood loss, conversion, combined surgery, colonic pouch, days to resume diet, duration of postoperative hospital stay, and both intraoperative and postoperative complications within 30 days of surgery. Pathological staging was performed according to the TNM stage. White blood cell count and C-reactive protein (CRP) in serum were measured preoperatively and on postoperative day 1 routinely, and on postoperative days 2 and 3 if necessary. Data on combined surgical techniques were all included in the analyses of cancer surgeries.

Our institutional review board does not mandate obtaining its approval for the collection of patient clinical records prospectively and for publication as an institutional case-series study. All patients gave their informed consent for usage of their data for analysis in the future.

Statistical analysis was performed using SPSS ver. 11.0 software (SPSS, Chicago, Ill., USA), and Student's *t* test, the Mann-Whitney *U* test, and Fisher's exact test were used as appropriate. A *p* value of <0.05 was considered significant.

## Results

Patient demographics of the case-series analysis are summarized in table 1: All the operations were completed laparoscopically in this series. Positive margin rate was 0 in the present series. With regard to simultaneous surgical techniques, 1 patient underwent laparoscopic cholecystectomy for a gallbladder stone. There was no perioperative mortality, 8 complications occurred in 7 patients, and the morbidity rate was 24.1% (7/29). Anastomotic leakage occurred in 1 patient (3.4%). The postoperative course of the patient with anastomotic leakage was uneventful except for urinary tract infection that was managed by per oral antibiotics, and the patient was discharged on the 8th postoperative day without symptoms. Two months after the initial operation, routine radiological examination before ileostomy closure demonstrated a minor anastomotic leakage. The patient was symptom

**Table 1.** Demographic data of patients who underwent laparoscopic ISR

	Lap. ISR group
Number of patients	29
Sex ratio (male:female)	19:10
Mean age, years	57 (34–70)
Mean body mass index	22.0 (16.8–26.7)
Prior abdominal surgery	8 (27.6)
Preceding local resection	10 (34.5)
ASA (I:II)	16:13
Pathological stage	
UICC stage I	20
UICC stage II	3
UICC stage III	6
Mean tumor size, mm <sup>1</sup>	25 (15–60)
Median Lymph nodes resected	13 (3–40)
Median operative time, min	335 (256–500)
Median blood loss, ml	109 (27–477)
Conversion	0
Preservation of left colic artery (yes:no)	25:4
Combined surgery (yes:no)	1:28
Colonic pouch (yes:no)	4:25
Median time to liquid intake, days	1 (1–2)
Median time to solid intake, days	2 (2–3)
Median length of hospital stay, days	8 (7–10)
Mortality	0
Morbidity	
Mucosal prolapse	2
Anastomotic leakage	1
Bowel obstruction	1
Wound sepsis	1
Perianastomotic abscess	1
Dehydration	1
Urinary tract infection	1
Total number of patients	7

Values in parentheses are ranges or percentages. <sup>1</sup> Preoperatively locally resected cases are not included.

free, and after conservative observation for 3 months, the leakage disappeared, and the patient underwent ileostomy closure 5 months after the initial operation. At the end of the study period, 2 patients developed recurrence of cancer (6.9%). One patient with pathological stage IIIC developed para-aortic and mediastinum lymph node metastasis 4 years after the initial operation, and another patient with pathological stage I developed pulmonary metastasis 2 years after the initial operation. All the patients are still alive. At 24 months or more after stoma closure, daytime and nocturnal leakage was observed in 6 (1/17) and 18% (3/17), respectively.

The demographic characteristics of the case-control study are shown in table 2. Cases and controls were well

matched; however, the body mass index of the open ISR group was slightly higher ( $p = 0.0804$ ).

Operative and postoperative results are shown in table 3. In the laparoscopic ISR group, the operative time was significantly longer ( $p = 0.0007$ ), but blood loss was significantly lower ( $p = 0.0003$ ) than in the open ISR group. The median postoperative hospital stay was 8 days in the laparoscopic ISR group, which was significantly shorter than in the open ISR group (14 days).

Postoperative complications are listed in table 4. There was no perioperative mortality. The morbidity rate was 32% (7/22) in the laparoscopic ISR group, and 59% (13/22) in the control group. No significant differences were observed in complication rates between the 2 groups.

White blood cell count and CRP levels after surgery are presented in figure 1. In laparoscopic ISR, the levels of CRP on postoperative days 1–3 were significantly lower than in the open ISR group.

In the laparoscopic ISR group, all patients underwent ileostomy closure.

## Discussion

ISR was first introduced as an alternative option to avoid permanent colostomy for selected patients, and is now regarded as the standard surgical treatment for sphincter preservation and excision for extremely low rectal cancer. In the early stages, it was unclear whether there was an increased risk of local recurrence with ISR; however, recent studies have shown that short-term outcomes and oncological results after ISR are satisfactory in patients with low rectal cancer [4–9, 16, 17]. Unfortunately, most of these reports have involved open ISR, whereas there have been few reports on laparoscopic ISR.

Laparoscopic ISR was first described by Watanabe et al. [18] in 2000. Some case series on laparoscopic ISR have subsequently been published, but the technique requires a higher level of skill than laparoscopic low anterior resection (LAR) and has yet to be recognized as a common procedure [10–12]. In our institution, open ISR was introduced in the 1990s and laparoscopic ISR was started in 2002 following accumulation of experience with the open approach and advances in laparoscopic techniques [7–9, 14, 15]. In the early era in both open and laparoscopic ISR, the indications for newly developed techniques were patients at relatively early stages, because the safety of the technique remained to be established. After confirmation of technical safety, we gradually ex-