

Outcome following laparoscopic and open total mesorectal excision for rectal cancer

F. Penninckx¹, A. Kartheuser², J. Van de Stadt³, P. Pattyn⁴, B. Mansvelt⁵, C. Bertrand⁵, E. Van Eycken⁶, D. Jegou⁶ and S. Fieuws⁷ on behalf of PROCARE

¹Department of Abdominal Surgery, Universitair Ziekenhuis Gasthuisberg, Leuven, ²Colorectal Surgery Unit, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Brussels, ³Department of Surgery, Erasme University Hospital, Brussels, ⁴Department of Gastrointestinal Surgery, Ghent University Hospital, Ghent, ⁵Unité de Chirurgie Digestive, Hôpital de Jolimont, Haine-Saint-Paul, ⁶Belgian Cancer Registry, Brussels, and ⁷Biostat, Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, and Universiteit Hasselt, Diepenbeek, Belgium

British Journal of Surgery 2013; 100: 1368–1375

Background: There are few reports on the oncological quality of resection and outcome after laparoscopic versus open total mesorectal excision (TME) for rectal cancer in everyday surgical practice.

Methods: Between January 2006 and October 2011, data for patients with mid or low rectal adenocarcinoma who underwent elective TME were recorded in the PROCARE database. A multivariable model and the propensity score as a co-variable in Cox or logistic regression models were used for adjustment of differences in patient mix and non-random assignment of surgical approach.

Results: Data for 2660 patients from 82 hospitals were recorded. Implementation of laparoscopic TME was highly variable. The oncological quality of resection was similar in the laparoscopic and the open group: incomplete mesorectal excision in 13.2 and 11.4 per cent respectively, circumferential resection margin positivity in 18.1 per cent, and a median of 11 lymph nodes examined per specimen in both groups. The hazard ratio for survival after laparoscopic versus open TME was 1.05 (95 per cent confidence interval 0.88 to 1.24) after correction for differences in patient mix, and 1.06 (0.89 to 1.25) after correction for the propensity score. The definitive colostomy rate was similar in the two groups: 31.0 per cent after open and 31.4 per cent after laparoscopic TME. Postoperative morbidity was lower and length of stay was shorter after laparoscopic TME compared with open TME. Survival was not negatively affected by converted laparoscopic resection, whereas postoperative morbidity, mortality and length of stay after converted laparoscopy were comparable with those after open TME.

Conclusion: Oncological outcome is comparable after laparoscopic and open TME in everyday surgical practice.

Commento

1. Lo studio prende in considerazione **2660 pazienti operati in 82 ospedali belgi** (compresi centri non specificamente dedicati alla laparoscopia) e rappresenta pertanto in maniera più realistica rispetto ai trial randomizzati, anche se multicentrici, la pratica clinica di tutto il territorio. Non è pertanto inficiato da quel *bias* di selezione presente qualora si considerino soltanto malati afferenti ad un singolo centro di riferimento, la cui riproducibilità degli *outcomes* su larga scala non può essere dimostrata.
2. Sono stati raccolti prospetticamente in un database di un progetto multidisciplinare sul cancro del retto (PROCARE) i dati di pazienti affetti da adenocarcinoma invasivo del retto localizzato entro i 10 cm dalla rima anale sottoposti a *TME* in elezione. La percentuale mediana per centro di **interventi laparoscopici *intention to treat*** (ovvero quando l'intervento era stato programmato in laparoscopia) calcolata con un modello di regressione logistica è stata del 17.3. Peraltro solo il 25% dei Centri ha avuto un valore superiore al 53%

di interventi laparoscopici *intention to treat*. La maggior parte dei Centri aveva infatti un'esperienza ancora limitata nella chirurgia laparoscopica del retto. Il tasso di conversione è stato dell'11.5%.

3. Da un punto di vista clinico questo Studio non sembra confermare le conclusioni di una precedente analisi multivariata, sempre nell'ambito del progetto PROCARE¹, eseguita su 266 pazienti operati per tumore del retto, che aveva individuato come fattori di rischio per una TME incompleta un BMI patologico, l'assenza di *downstaging* dopo trattamento neoadiuvante e la tecnica laparoscopica, comprese le conversioni. In realtà in linea con altri dati della letteratura, lo Studio analizzato evidenzia che con entrambe le metodiche, laparoscopica e laparotomica, è possibile ottenere lo stesso grado di **radicalità oncologica**. Infatti il numero di linfonodi isolati (mediana 11), la non completa asportazione del mesoretto (11.9%) e la percentuale di positività dei margini di resezione circonfenziali (≤ 1 mm) (18.1%) risultano sovrapponibili nei due gruppi presi in esame. Confrontando però questi dati con la letteratura, si evidenzia in questo Studio una maggiore positività dei margini circonfenziali (18.1%) rispetto ad altri *trial* (*CLASICC trial*²: 15.1%; *COLOR II trial*³ 9.9%, *COREAN trial*⁴ 3.5%).
4. Nel gruppo di pazienti operati di TME laparoscopica la **morbilità perioperatoria** è risultata significativamente ridotta (31.8 vs 40.6 %; $p < 0.001$) rispetto al gruppo laparotomico e la degenza significativamente più breve (12.1 vs 13.6 giorni; $p < 0.001$). Tale dato è in accordo con i risultati dell'*American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS NSQIP) database*⁵ e di una recente *systematic review*⁶, ma non con le conclusioni di una metanalisi⁷ e del *COLOR II trial*³ nei quali non si è riscontrata una differenza di morbilità perioperatoria. I casi andati incontro a conversione laparotomica hanno avuto invece una morbilità e una degenza simile ai casi laparotomici.
5. La **conversione laparotomica** non ha inciso negativamente sulla sopravvivenza globale se si paragonano i due gruppi di pazienti 1) totalmente operati in laparoscopia e 2) convertiti. Questo dato riprende i risultati a distanza del *CLASICC trial*⁸ che avevano mostrato un peggioramento della sopravvivenza globale soltanto per il tumore del colon, ma non per il tumore del retto.
6. Un primo limite maggiore di questo studio è la **non omogeneità** dei due gruppi di pazienti tale da rendere potenzialmente non paragonabili i risultati ottenuti. Questo limite è stato ovviato in maniera metodologicamente solida correggendo tutte le possibili variabili mediante un modello multivariato e includendo nell'analisi dei due gruppi il *propensity score*⁹.
7. Un secondo limite dello studio è l'**assenza di un adeguato follow up a 3 anni**, necessario per valutare il tasso di recidiva locale e la sopravvivenza libera da malattia, a causa di un elevato numero di pazienti persi. Gli autori hanno ovviato a questo limite calcolando la sopravvivenza relativa¹⁰ che non risultava differire statisticamente nel gruppo di pazienti operati per via laparotomica, laparoscopica e nei casi convertiti da laparoscopia a laparotomia.

Bibliografia

1 Factors Predicting the Quality of Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer
Daniel Leonard, MD, Freddy Penninckx, MD, PhD, Steffen Fieuws, MSc, PhD, Anne Jouret-Mourin, MD, PhD, Christine Sempoux, MD, PhD, Constant Jhaes, MD and Elizabeth Van Eycken, MD on behalf of PROCARE, a

multidisciplinary Belgian Project on Cancer of the Rectum
Annals of Surgery 2010; 252: 982-88

2 Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial

Pierre J Guillou, Philip Quirke, Helen Thorpe, Joanne Walker, David G Jayne, AdrianMH Smith, RichardMHeath, JuliaMBrown, for the MRC CLASICC trial group
Lancet 2005; 365: 1718–26

3 Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial

Martijn H G M van der Pas, Eva Haglind, Miguel A Cuesta, Alois Fürst, Antonio M Lacy, Wim C J Hop, Hendrik Jaap Bonjer, for the COlorectal cancer Laparoscopic or Open Resection II (COLOR II) Study Group*
Lancet Oncol 2013; 14: 210–18

4 Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomised controlled trial

Sung-Bum Kang, Ji Won Park, Seung-Yong Jeong, Byung Ho Nam, Hyo Seong Choi, Duck-Woo Kim, Seok-Byung Lim, Taek-Gu Lee, Dae Yong Kim, Jae-Sung Kim, Hee Jin Chang, Hye-Seung Lee, Sun Young Kim, Kyung Hae Jung, Yong Sang Hong, Jee Hyun Kim, Dae Kyung Sohn, Dae-Hyun Kim, Jae Hwan Oh
Lancet Oncol 2010; 11: 637–45

5 Short-Term Outcomes after Laparoscopic-Assisted Proctectomy for Rectal Cancer: Results from the ACS NSQIP

David Yu Greenblatt, MD, MSPH, Victoria Rajamanickam, MS, Andrew J Pugely, MD, Charles P Heise, MD, FACS, Eugene F Foley, MD, FACS, Gregory D Kennedy, MD, PhD, FACS
J Am Coll Surg Vol. 212, No. 5, May 2011, 844-854

6 Laparoscopy for rectal cancer reduces short-term mortality and morbidity: results of a systematic review and meta-analysis

Alberto Arezzo, Roberto Passera, Gitana Scozzari, Mauro Verra, Mario Morino
Surg Endosc 2013; 27:1485–1502

7 A Meta-analysis of the Short- and Long-Term Results of Randomized Controlled Trials That Compared Laparoscopy-Assisted and Conventional Open Surgery for Rectal Cancer

Hiroshi Ohtani & Yutaka Tamamori & Takashi Azuma & Yoshihiro Mori & Yukio Nishiguchi & Kiyoshi Maeda & Kosei Hirakawa
J Gastrointest Surg 2011; 15:1375–1385

8 Long-term follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of conventional versus laparoscopically assisted resection in colorectal cancer

B. L. Green¹, H. C. Marshall¹, F. Collinson¹, P. Quirke², P. Guillou³, D. G. Jayne³ and J. M. Brown¹
British Journal of Surgery 2013; 100: 75–82

9 Tutorial in biostatistics. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group

Ralph B. D'Agostino, Jr.
Statist. Med. 1998; 17: 2265-2281

10 Regression models for relative survival

Paul W. Dickman; Andy Sloggett, Michael Hills and Timo Hakulinen
Statist. Med. 2004; 23:51–64

Angelo Schirru, Angelo Franceschi
S.C. Chirurgia
Ospedale San Paolo - Savona