

По следам 50-й встречи Европейского
панкреатического клуба
Берлин 2018

Обсуждение исследования
LEOPARD 2

Егоров В.И.

Laparoscopic vs. open pancreatoduodenectomy (LEOPARD-2)

Multicenter, patient-blinded, randomized controlled trial



DPCG

Dutch Pancreatic Cancer Group

Jony van Hilst, Thijs de Rooij, Koop Bosscha, Daan Brinkman, Susan van Dieren,
Marcel Dijkgraaf, Michael Gerhards, Ignace de Hingh, Tom Karsten, Daan Lips,
Misha Luyer, Olivier Busch, Sebastiaan Festen, Marc Besselink
for the Dutch Pancreatic Cancer Group

- First laparoscopic pancreatoduodenectomy (LPD) in 1994¹
- Up to 2015, no experience with LPD in the Netherlands

Introduction



- LAELAPS project 'Longitudinal Assessment and Realization of Minimally Invasive Pancreatic Surgery in the Netherlands'

Introduction



- LAELAPS project 'Longitudinal Assessment and Realization of Minimally Invasive Pancreatic Surgery in the Netherlands'
- According to 'IDEAL framework'
 - Idea
 - Development
 - Evaluation
 - Assessment
 - Long-term

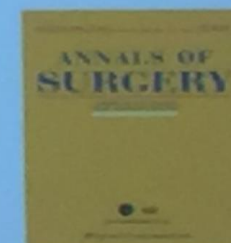
- LAELAPS project 'Longitudinal Assessment and Realization of Minimally Invasive Pancreatic Surgery in the Netherlands'
- 2013 – 2017 succesful introduction of laparoscopic distal pancreatectomy
 - LAELAPS-1 nationwide training program
 - LEOPARD-1 trial:
 - *2-day reduction in time to functional recovery*

- LAELAPS-2 training program LPD
 - 4 centers
 - Prospective collection of outcomes
 - 90-day mortality 4/114 (3.5%)

ORIGINAL ARTICLE

Outcomes of a Multicenter Training Program in Laparoscopic Pancreatoduodenectomy (LAELAPS-2)

Thijs de Rooij, MSc¹, Aart van Hilst, MD², Robi Egozi, MD, PhD³, Koop Broucke, MD, PhD⁴,
David J. Bredenoord, MD, PhD⁵, Michael F. Gebhardt, MD, PhD⁶, Ignace W. de Wieg, MD, PhD⁷,
Ron M. Koozekan, MD, PhD⁸, Oscar J. Lijn, MD, PhD⁹, Misha D. Lavery, MD, PhD¹⁰,
Hendrik A. Mearns, MD, PhD¹¹, L. Rong van Rijn, MD¹², M. Willemijn Steen, MD¹³,
Olivier R. Busch, MD, PhD¹⁴, Sebastian Frim, MD, PhD¹⁵ and Marc G. Besselink, MD, MSc, PhD¹⁶, for the
Dutch Pancreatic Cancer Group



To compare laparoscopic and open
pancreatoduodenectomy for time to functional recovery
after surgery

(In an enhanced recovery setting)

- 4 hospitals of the Dutch Pancreatic Cancer Group
- Completed LAELAPS-1 & 2 training
- > 50 advanced laparoscopic GI procedures
- > 50 pancreatoduodenectomies (lap or open)
- > 20 LPDs before start trial

- 1:1 Randomization
- Patient blinding
- Follow-up for 90-days



- Inclusion
 - Eligible for both, laparoscopic and open pancreatoduodenectomy according to the surgeon
- Exclusion
 - Vascular tumor involvement
 - Neo-adjuvant radiotherapy for pancreatic cancer
 - BMI > 35 kg/m²

Primary Endpoint

- Time to functional recovery after surgery (days)
- Endpoints has been reached if all 5 criteria are met
 - Independently mobile (according to preoperative level)
 - Adequate pain control with oral analgesia only
 - Maintain > 50% daily required intake
 - No intravenous fluid administration
 - No signs of infection

Sample size

- Expected time to functional recovery (days)
 - LPD 11 days vs. OPD 14 days
 - Alfa = 5%, power $(1 - \beta)$ 80%
 - Loss to follow-up 2%
 - Expected cross-over LPD to OPD 10%
 - Irresectable disease intraoperative 10%
 - Power = 80%
- 54 patients per arm, **136 patients in total**

Data safety monitoring board!

Data Safety Monitoring Board



- November 2017 preliminary stop of the trial
- 99/136 (73%) patients received surgery
- Complication related mortality of 5 (10%) vs. 1 (2%)



Результаты

Baseline



	LPD (n=50)	OPD (n=49)
Female	30 (60%)	24 (49%)
Age, y, mean (SD)	68 (10)	66 (10)
BMI, kg/m ² , mean (SD)	25 (3)	26 (4)
Abdominal surgery in medical history	16 (32%)	16 (33%)
ASA physical status		
1	5 (10%)	7 (14%)
2	32 (64%)	25 (51%)
3	13 (26%)	16 (33%)
Tumor size, mm, mean (SD)	18 (16)	21 (19)

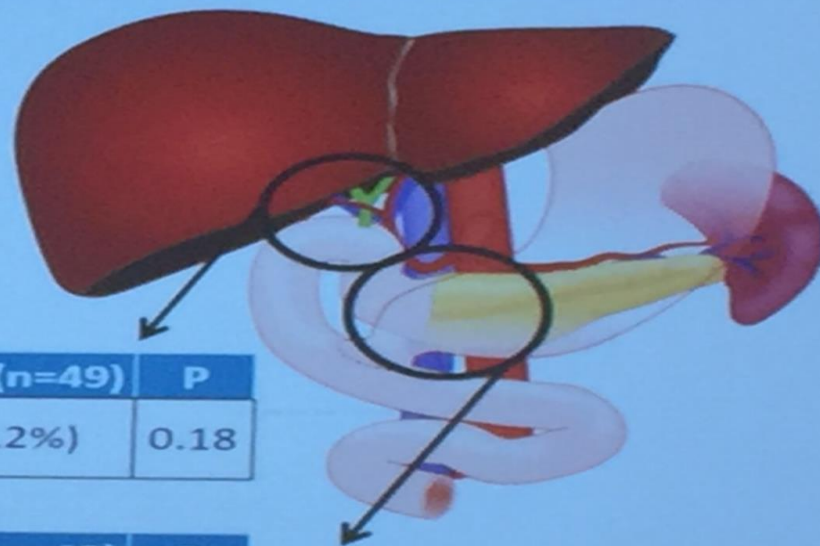
Operative details

	LPD (n=50)	OPD (n=49)	P
Conversion	10 (20%)	-	-
Urgent	1		
Non-urgent	9		
Vascular resection	6 (12%)	2 (4%)	0.269
Blood loss, mL, median (IQR)	300 (200-531)	400 (300-975)	0.152
Operative time, min., median (IQR)	391 (226-451)	235 (205-317)	0.001

Primary Endpoint (ITT)

	LPD (n=50)	OPD (n=49)	P
Time to functional recovery, d, median (95% CI)	9 (6-12)	8 (7-9)	0.665

Secondary Endpoints (ITT)



	LPD (n=50)	OPD (n=49)	P
Bile leakage grade B/C	5 (10%)	6 (12%)	0.18

	LPD (n=50)	OPD (n=49)	P
POPF grade B/C	15 (30%)	14 (29%)	0.88

Secondary Endpoints (ITT)

	LPD (n=50)	OPD (n=49)	P
Clavien-Dindo grade ≥ 3 complication	26 (52%)	21 (43%)	0.362
3a+b	13 (26%)	14 (29%)	
4a+b	8 (16%)	6 (12%)	
PPH grade B/C	6 (12%)	7 (14%)	0.705
Surgical reintervention	6 (12%)	3 (6%)	0.543

Secondary Endpoints (ITT)

	LPD (n=50)	OPD (n=49)	P
Length of stay, d, median (IQR)	11 (7-20)	10 (7-17)	0.628
Re-admission	16 (29%)	10 (20%)	0.534
Complication-related mortality (90d)	5 (10%)	1 (2%)	0.204
Cancer-related mortality (90d)	2 (4%)	0 (0%)	-

	LPD (n=5)	OPD (n=1)
Intraoperative damage SMA / SMV	2	-
PPH grade C	2	1
POPF grade C	1	-

Limitations

- Learning curve
- Volume

Conclusion

- Preliminary stopped trial because of a difference in mortality
5 vs. 1 ($p=0.2$)
- No difference in time to functional recovery between LPD and OPD
- Other secondary endpoints comparable between both groups
- Further research should focus on safety outcomes and volume thresholds

Неформальные выводы. Логический круг

- Хирург, делающий ЛПДР на взлете кривой обучения (КО) опасен для пациента
- Похоже, что в период освоения ЛПДР, хирург более опасен для больного, чем при освоении открытой.
- Можно резонно предполагать, что дальнейшее усложнение лап вмешательства возвращает хирурга в статус обручающегося и он снова становится опасным для больного.
- Пациент должен быть информирован о том, прошел хирург КО или нет

- Если мы информируем пациента о снижении уровня безопасности при ЛПДР, как пройти КО?
- Если в больнице никто не прошел КО в 60 ЛПДР, что делать?
- Может быть не информировать больных, рискуя их безопасностью?
И продолжать работать?



Ландшафт: хирурги прошедшие КО ЛПДР в РФ

Насколько и почему опасна для больного КО хирурга

- При ЛПДР
- При роботической ПДР
- При открытой ПДР

При прочих равных условиях, причина меньшей безопасности пациента при освлени ЛПДР - отсутствие или дефицит ментора.

Поэтому, похоже, что робот-ассистированная ПДР в период освоения безопаснее лапароскопической (опыт Питтсбурга).

Причина - большая возможность симуляции, т.е. доклинического тренинга.

«Я сделал 2000 ПДР к настоящему времени.
1000 справа и **1000 слева**»

2012, John Cameron, Johns Hopkins



Обеспечение безопасности при обучении
открытой ПДР

И пациент и хирург должны знать , что

- Хирург, делающий ЛПДР на взлете кривой обучения (КО) опасен для пациента
- В период освоения ЛПДР, хирург более опасен для больного, чем при освоении открытой.
- Дальнейшее усложнение лап вмешательства (резекция сосудов) возвращает хирурга в статус обручающегося и он снова становится опасным для больного.

Появление хирургов, прошедших КО ЛПДР

Взывает к жизни необходимость РКИ для оценки групп

- Без осложнений
- С тяжелыми осложнениями
- Осложнениями средней тяжести

Это позволит понять является ли ЛПДР фактором, улучшающим непосредственные и отдаленные результаты.

Если да, то для кого и при каких условиях

Пора делать это

Спасибо за внимание