

· 临床研究 ·

## 腹腔镜下胰十二指肠切除术学习曲线的单中心回顾性分析

林 凯, 奚春华, 陆子鹏, 卫积书, 涂 敏, 陈建敏, 郭 峰, 吴鹏飞, 尹 杰, 高文涛\*

南京医科大学第一附属医院胰腺中心, 江苏 南京 210029

**[摘要]** 目的:以围手术期参数为指标,对单中心腹腔镜下胰十二指肠切除术(laparoscopic pancreaticoduodenectomy, LPD)的学习曲线进行回顾性分析。方法:回顾性分析了2015年1月—2019年3月,南京医科大学第一附属医院行LPD的92例患者,对其围手术期参数进行统计分析。并以31、30、31例为界,区分3个学习曲线完成度,并进行分阶段参数的比较。结果:按照学习曲线划分,其中第1阶段患者中位手术时间为8.7(5.0, 7.0)h,平均住院时间15.0(1.02, 28.0)d,胰瘘发生率51.6%。第2阶段患者中位手术时间为7.5(7.0, 10.0)h,平均住院时间12.5(9.0, 16.0)d,胰瘘发生率23.3%。第3阶段患者中位手术时间为8.0(8.0, 9.0)h,中位住院时间16.0(12.0, 23.0)d,胰瘘发生率12.9%。手术时间和住院时间(length of stay, LOS)3个阶段之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ );3个阶段的胰瘘率差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论:LPD技术挑战高,具有很长的学习曲线,在累积92例后仍未达到平台期,但围手术期参数已随病例积累而改善。

**[关键词]** 腹腔镜;胰十二指肠切除术;胰腺癌;学习曲线

**[中图分类号]** R616.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2020)09-1359-05

**doi:**10.7655/NYDXBNS20200920

胰腺癌(pancreatic adenocarcinoma, PDAC)是最致命的恶性肿瘤之一,即使近年来对胰腺癌发生发展,尤其是分子生物学方面的了解更加深入<sup>[1-2]</sup>,但胰腺癌根治性治疗仍以手术切除为主。美国有研究显示,71.4%的临床I期胰腺癌患者未接受手术,原因归结于手术创伤大预后差等<sup>[3]</sup>。相对于开放性手术较大的创伤,腹腔镜手术创伤小,并且疼痛轻,出血少,术后患者恢复迅速、住院时间短、患者接受度更高。有研究显示全腹腔镜下胰十二指肠切除术(total laparoscopic pancreaticoduodenectomy, TLPD)与开放胰十二指肠切除术(open laparoscopic pancreaticoduodenectomy, OPD)相比输血率更低,术后住院时间更短,TLPD可以达到甚至优于开放手术的长期预后<sup>[4]</sup>。然而相对于其他部位的手术,胰腺周围解剖结构复杂,本身所处位置也比较深,这就给腹腔镜操作带来技术上的挑战,同时TLPD对于重建也有极高的要求,重建质量直接影响腹腔镜手术的安全性。多个单中心研究显示,腹腔镜下胰十二指肠切除术(laparoscopic pancreatico duodenectomy, LPD)一般至少需要30~50例,学习曲线才能逐步趋于平

稳。度过学习曲线后LPD方能充分显示其理论优势。

近期有研究提出LPD安全性不足,但批评者认为是研究者学习曲线尚未度过<sup>[5]</sup>。本文以围手术期参数为指标,对单中心LPD学习曲线进行回顾性分析。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

所有患者术前均行腹部CT、MRI、ERCP检查,以定位病变的准确位置。肿瘤类型由术后病理诊断确定。所有手术均由同一名外科医生主刀完成。所有患者术前均被告知手术可能的风险和收益,并提供书面知情同意书,签署同意。本研究经医院伦理委员会批准。

#### 1.2 方法

回顾性分析了2015年1月—2019年3月,南京医科大学第一附属医院完成LPD的92例患者,对其围手术期参数进行统计分析,包括人口学特征、手术时间、死亡时间、输血、住院时间、病理诊断(肿瘤大小、TNM分期,切缘)、术后并发症等。为了分析学习曲线,按照患者手术的时间顺序分为3个阶段组:第1个阶段31例,第2个阶段30例,第3个阶段

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81572381)

\*通信作者(Corresponding author),E-mail:gaoll@hotmail.com

31例。同时比较胰腺癌患者与胰腺导管内乳头状黏液肿瘤(intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN)、浆液性囊腺瘤(serous cystic neoplasm, SCN)、黏液性囊腺瘤(mucinous cystic neoplasm, MCN)、实性假乳头状瘤(solid pseudopapillary tumor, SPT)、慢性炎症等疾病的围手术期参数。

1.3 统计学方法

所有数据分析均使用SPSS23.0软件。本研究正态分布数据以均值±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,非正态分布数据以中位数(四分位数)[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示。定性资料的比较采用卡方检验,定量资料的比较采用t检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组患者人口学特征及临床特征

因中转开放手术者难以比较围手术期参数,本研究共纳入92例完成LPD的患者。患者的基本特征如表1所示。其中男53例,女39例。中位手术时间7(6,9)h,术后病理为PDAC 31例,IPMN 13例,胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroectodermal tumor, PNET)2例,壶腹部肿瘤27例,SCN 5例,胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)2例, SPT 1例,慢性胰腺炎5例,胆总管癌4例,胆管炎症2例。病理为恶性的占71.74%(66/92)。术后并发症,共28例(30.43%)术后发生不同程度的胰瘘,其中A级胰瘘有19例(20.65%),B级8例(8.70%),C级1例(1.09%)。9例(9.78%)术后发生胆瘘,7例(7.61%)有乳糜漏。17例(18.48%)术后有不同程度的胃排空延迟(delayed gastric emptying, DGE),其中A级2例(2.17%),B级10例(10.87%),C级5例(5.43%)。11例(11.96%)术后有腹腔内出血。4例(4.35%)术后出现不同程度的腹腔感染。6例在30 d内行2次手术(胃肠道穿孔1例,肠瘘1例,腹腔内出血4例)。中位住院时间为15.0(11.0, 21.0)d。在30 d内死亡5例(5.43%),90 d内6例(6.52%)死亡。R0切除率41.30%(38/92)。

2.2 LPD 3个阶段学习曲线分析

按照患者手术时间顺序,将患者分为3组。中位手术时间,中位住院时间(length of stay, LOS)及胰瘘发生率如表2所示。其中第1阶段患者中位手术时间为8.7(5.0, 7.0)h,中位住院时间15.0(12.0, 28.0)d,胰瘘发生率51.6%。第2阶段患者中位手术时间为7.5(7.0, 10.0)h,中位住院时间12.5(9.0, 16.0)d,胰瘘发生率23.3%。第3阶段患者中位手术

表1 92例完成LPD患者的基本参数

指标	数值
病灶位置[n(%)]	
胰腺	57(61.96)
十二指肠及壶腹周围	29(31.52)
胆管	6(6.52)
肿瘤良恶性[n(%)]	
恶性	66(71.74)
良性	26(28.26)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	63.2 ± 14.0
性别(例)	
男	53
女	39
胰瘘[n(%)]	28(30.43)
A级	19(20.65)
B级	8(8.70)
C级	1(1.09)
胆瘘[n(%)]	9(9.78)
乳糜瘘[n(%)]	7(7.61)
DGE[n(%)]	17(18.48)
A级	2(2.17)
B级	10(10.87)
C级	5(5.43)
腹腔内出血[n(%)]	11(11.96)
伤口感染[n(%)]	4(4.35)
二次手术(30 d)[n(%)]	6(6.52)
随访[n(%)]	61(66.30)
死亡[n(%)]	
30 d	5(5.43)
90 d	6(6.52)
手术切缘R0[n(%)]	38(41.30)
手术时间[h, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	7.0(6.0, 9.0)
术中出血[mL, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	400(200, 700)
住院时间[d, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	15.0(11.0, 21.0)

时间为8.0(8.0, 9.0)h,中位住院时间16.0(12.0, 23.0)d(其中4例住院时间>50 d,其病理分别为IPMN 1例,PDAC 2例,胆管黏膜中重度急慢性炎1例),胰瘘发生率12.9%。手术时间和LOS 3个阶段之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ );3个阶段的胰瘘率差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

将胰腺癌患者分为3组,第1阶段14例,第2阶段9例,第3阶段8例。各阶段胰瘘率、住院时间、手术时间见表2。3个阶段之间胰瘘率差异有统计学意义( $P=0.028$ ),3个阶段的住院时间、手术时间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,表2)。3个阶段肿瘤直径差异也无统计学意义。

对于除胰腺癌外的其他疾病,按照相同的分类方法分为3个阶段,并分别统计每个阶段的胰瘘率、住院时间和手术时间。3个阶段胰瘘率、住院时间和手术时间差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ,表2)。

### 2.3 胰腺癌患者的临床特征

对病理结果为胰腺癌的31例患者进行单独统计(表3)。31例腹腔镜下幽门保留型胰十二指肠切除术(pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy,

PPPD)患者的中位手术总时间为8.0(7.0,9.0)h。其中13例患者需要术中输血。术后A、B、C级胰瘘分别发生7例、3例、0例。DGE 5例,胆瘘4例。无患者因围手术期并发症需要再次手术。其余并发症均采取保守治疗。术后中位住院时间16.0(12.0,24.0)d,总住院费用(120 162.66±43 184.22)元。R0切除率32.26%(10/31)。平均肿瘤大小为2.8 cm,范围为1~7 cm。获得了其中30例的随访数据。30、

表2 各阶段胰瘘率、住院时间、手术时间的比较

组别	指标	第1阶段	第2阶段	第3阶段	P值	P1	P2	P3
LPD	胰瘘(%)	51.6	23.3	12.9	0.003	<0.05	>0.05	<0.05
	住院时间[d, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	15.0(12.0,28.0)	12.5(9.0,16.0)	16.0(12.0,23.0)	0.340	—	—	—
	手术时间[h, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	8.7(5.0,7.0)	7.5(7.0,10.0)	8.0(8.0,9.0)	0.122	—	—	—
胰腺癌	胰瘘(%)	57.1	11.1	12.5	0.028	<0.05	<0.05	>0.05
	住院时间[d, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	14.0(11.5,33.0)	16.0(10.3,18.8)	20.0(15.3,24.5)	0.431	—	—	—
	手术时间[h, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	7.0(6.0,7.4)	7.8(7.5,11.1)	9.0(8.7,9.6)	0.114	—	—	—
其他疾病	胰瘘(%)	30.0	37.5	10.0	0.552	—	—	—
	住院时间[d, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	18.0(12.0,26.0)	11.0(8.0,15.0)	14.0(11.0,18.0)	0.078	—	—	—
	手术时间[h, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	6.0(5.0,7.0)	7.0(7.0,9.0)	8.0(8.0,9.0)	0.338	—	—	—

P: 3个阶段围手术期参数比较; P1: 第1与第2阶段围手术期参数的比较; P2: 第2与第3阶段围手术期参数的比较; P3: 第1与第3阶段围手术期参数的比较。

90 d死亡率均为3.33%。

### 3 讨论

腹腔镜微创手术已经广泛应用于治疗多种器官肿瘤。相对于开放手术,微创的腹腔镜手术创伤更小,术中出血量少,因而术后患者恢复更快,这些优点使得腹腔镜手术在患者中的接受度更高。自1994年首次报道LPD手术以来,已经有越来越多的胰腺外科医生尝试LPD<sup>[6]</sup>。近年来,由于腹腔镜技术的进步以及腹腔镜手术器械的不断改进,腹腔镜在临床中的应用也变得更加广泛。结合围术期对患者管理的进步,一些晚期恶性肿瘤患者在腹腔镜手术后,恢复更快,预后也更好<sup>[7-10]</sup>。

然而,尽管腹腔镜下的胰腺手术相比于OPD更为安全有效,但由于其漫长的学习曲线,导致LPD在临床上尚未被广泛接受。2019年RCT研究报道LPD具有较高的病死率,但批评者认为是学习曲线未度过<sup>[5]</sup>。LPD的学习曲线积累病例数尚无共识。

相比于OPD,腹腔镜手术本身存在技术上的局限性,包括操作空间狭窄导致的操作自由度降低、2D的手术视野、操作精确度降低等<sup>[11]</sup>,这些局限性导致了腹腔镜手术特别是腹腔镜胰十二指肠切除

表3 胰腺癌患者基本特征及围手术期参数

指标	数值
性别(例)	
男	19
女	12
胰瘘[n(%)]	10(32.26)
A级	7(22.58)
B级	3(9.68)
C级	0(0)
胆瘘[n(%)]	4(12.90)
乳糜瘘[n(%)]	21(67.74)
DGE[n(%)]	5(16.13)
A级	1(3.23)
B级	2(6.45)
C级	2(6.45)
腹腔内出血[n(%)]	0(0)
随访[n(%)]	30(96.77)
死亡[n(%)]	
30 d	1(3.33)
90 d	1(3.33)
手术切缘R0[n(%)]	10(32.26)
手术时间[h, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	8.0(7.0,9.0)
术中出血[mL, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	400(300,600)
住院时间[d, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	16.0(12.0,24.0)

术手术时间的延长,过长的操作时间仍然是LPD在临床广泛应用的主要障碍。LPD手术操作复杂,难度较大,学习曲线漫长,不同的术者学习曲线也不尽相同,有报道认为LPD的学习曲线平台期在30~40例<sup>[12-13]</sup>。

本研究回顾了本院92例LPD患者,其胰头病变包括良性、低度恶性及恶性病变。所有患者均采用本课题组之前报道的改良后LPD术式。通过对患者围手术期参数的评价,评估了此项技术的学习曲线。由学习曲线可以看到,随着外科医生手术量的增加,其熟练度不断增加,患者的预后也有所改善。又单独计算了术后病理证实为胰腺癌患者的学习曲线,显示患者术后胰瘘的发生率降低。这都意味着,跨越LPD的学习曲线,患者的预后可以随着熟练度的提高而改善。本文数据显示,围手术期参数与外科医生LPD的学习曲线密切相关。

LPD学习曲线的3个阶段可分为初始阶段、能力平稳阶段和挑战阶段<sup>[11]</sup>。本研究证实随着熟练度的提高,手术时间在第2阶段开始缩短。Croome等<sup>[4]</sup>报道了他们的中位手术时间为6.1 h,从前10例患者的平均7.7 h下降到后10例患者的平均5.3 h。说明术者在手术时间方面,随着熟练度的提高仍有进步空间。综合手术时间、LOS及胰瘘率,本文认为术者各方面参数呈下降趋势,仍然有进步空间,故尚未达平台期。分析其原因,认为LPD学习曲线的影响因素众多,包括腹腔镜手术本身手眼分离的技术性因素,胰腺本身的解剖学特点,以及术者未有固定的助手,术者与助手之间缺乏默契、配合不佳,随着熟练度的提高,术中追求更高的R0切除率,均导致了学习曲线的延长,在92例时仍未达平台期。

随着胰腺手术技术的提高,术后病死率下降,但术后并发症仍居高不下,仍是困扰外科医生的难题<sup>[14]</sup>。其中,胰瘘是胰腺术后最主要的并发症之一,胰瘘可导致住院时间延长、治疗费用增加,甚至危及生命。而随着外科医生技术的不断提高,并发症发生率则不断下降<sup>[15]</sup>,故本研究以胰瘘率来评估学习曲线对LPD并发症的影响,再次证实了熟练度与并发症之间的关系。经过第1阶段31例LPD的锻炼,术后胰瘘率有了较明显下降。但住院时间随着手术量的增加,却没有进一步缩短,考虑LOS影响因素众多,包括患者的经济条件、术后并发症、患者病情的复杂程度等。后期LOS的升高可能与外科医生熟练度提高,开展的手术难度增加有关。另外不同病理类型混杂在一起,可能都会影响LOS的

计算。

在以往大型研究中,LPD的病死率为1.6%~8.0%<sup>[16-21]</sup>,而本研究在未达到学习曲线平台期间30 d和90 d的病死率分别为5.43%和6.52%,与当前研究相似。Croome等<sup>[4]</sup>研究显示,他们术后并发症发生率为胰瘘(18%)、胃排空延迟(14%),术后贫血(8%)、伤口感染(6%)。Song等<sup>[22]</sup>研究的围手术期参数包括胆汁泄漏(3%),胰腺泄漏(B级6%),术后肠梗阻(5%),出血(4%)。而本研究数据与之前的报道类似。对于患者的长期预后,由于本研究的局限性,还需要更多数据来进行评估。

综上所述,本研究表明LPD具有较长的学习曲线,围手术期参数随学习曲线而进步;对于肿瘤患者的预后,仍需要开展前瞻性随机研究在内的病例对照研究来进一步分析。

#### [参考文献]

- [1] 王晓颖,昆 丁,王章定,等. JWA 调控能量代谢重编程抑制胰腺癌细胞迁移[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2019,39(12):1728-1736
- [2] 卢 诚,涂 敏,傅 跃,等. MAP4K4 在胰腺癌中的表达及增殖功能的研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2018,38(6):721-727
- [3] BILIMORIA K Y, BENTREM D J, KO C Y, et al. National failure to operate on early stage pancreatic cancer [J]. *Ann Surg*, 2007, 246(2):173-180
- [4] CROOME K P, FARNELL M B, QUE F G, et al. Total laparoscopic pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: oncologic advantages over open approaches?[J]. *Ann Surg*, 2014, 260(4):633-640
- [5] ARNOLD M, RUTHERFORD M J, BARDOT A, et al. Progress in cancer survival, mortality, and incidence in seven high-income countries 1995-2014 (ICBP SURVMARK-2): a population-based study [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(11):1493-1505
- [6] TAMARA M G, TIM D P, DAVID C, et al. Transition from open and laparoscopic to robotic pancreaticoduodenectomy in a UK tertiary referral hepatobiliary and pancreatic centre - early experience of robotic pancreaticoduodenectomy [J]. *HPB (Oxford)*, 2020. DOI: 10.1016/j.hpb.2020.03.008
- [7] TAN YW, TANG TT, ZHANG Y, et al. Laparoscopic vs. open pancreaticoduodenectomy: a comparative study in elderly people [J/OL]. *Updates Surg*, 2020. [2020-02-10]. DOI: 10.1007/s13304-020-00737-2
- [8] AMMORI B J, OMARI B, AL NAJJAR H, et al. A case-matched comparative study of laparoscopic versus open

- pancreaticoduodenectomy[J]. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2020, 30(3):276-280
- [9] MUNSEOK C, HO KYOUNG H, SEOUNG Y R, et al. Comparing laparoscopic and open pancreaticoduodenectomy in patients with pancreatic head cancer: oncologic outcomes and inflammatory scores[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2020, 27(3):124-131
- [10] OHTSUKA T, NAGAKAWA Y, TOYAMA H, et al. A multi-center prospective registration study on laparoscopic pancreatotomy in Japan: report on the assessment of 1,429 patients[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2020, 27(2):47-55
- [11] WANG M, MENG L, CAI Y, et al. Learning curve for laparoscopic pancreaticoduodenectomy: a CUSUM analysis[J]. *J Gastrointest Surg*, 2016, 20(5):924-935
- [12] ZHANG T, MING Z M, GAO Y X, et al. The learning curve for a surgeon in robot-assisted laparoscopic pancreaticoduodenectomy: a retrospective study in a high-volume pancreatic center[J]. *Surg Endosc*, 2019, 33(9):2927-2933
- [13] NAGAKAWA Y, NAKAMURA Y, HONDA G, et al. Learning curve and surgical factors influencing the surgical outcomes during the initial experience with laparoscopic pancreaticoduodenectomy[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2018, 25(11):498-507
- [14] AMUDHAN A, PUGALENTI M, MLADJAN M, et al. Postoperative complications and overall survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *J Surg Oncol*, 2016, 113(2):188-193
- [15] VANDEPUTTE M, D'HONDT M, WILLEMS E, et al. Step-wise implementation of laparoscopic pancreatic surgery. Case series of a single centre's experience[J]. *Int J Surg*, 2019, 72:137-143
- [16] ZUREIKAT A H, BREAUX J A, STEEL J L, et al. Can laparoscopic pancreaticoduodenectomy be safely implemented? [J]. *J Gastrointest Surg*, 2011, 15(7):1151-1157
- [17] KENDRICK M L, CUSATI D. Total laparoscopic pancreaticoduodenectomy: feasibility and outcome in an early experience[J]. *Arch Surg*, 2010, 145(1):19-23
- [18] WANG M, PENG B, LIU J, et al. Practice patterns and perioperative outcomes of laparoscopic pancreaticoduodenectomy in China: a retrospective multicenter analysis of 1029 patients [J/OL]. *Ann Surg*, 2019. [2020-02-10]. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003190
- [19] OLGA K, KANTOR S T, MARK S, et al. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma provides short-term oncologic outcomes and long-term overall survival rates similar to those for open pancreaticoduodenectomy[J]. *Am J Surg*, 2017, 213(3):512-515
- [20] JONY V H, THIJS D R, KOOP B, et al. Laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy (LEOPARD-2): A multi-center patient-blinded, randomized controlled trial [J]. *Pancreatol*, 2018, 18(4):S6-S7
- [21] TRAN T B, DUA M M, WORHUNSKY D J, et al. The first decade of laparoscopic pancreaticoduodenectomy in the United States: costs and outcomes using the nationwide inpatient sample [J]. *Surg Endosc*, 2016, 30(5):1778-1783
- [22] SONG C K, KI B S, YONG S J, et al. Short-term clinical outcomes for 100 consecutive cases of laparoscopic pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: improvement with surgical experience[J]. *Surg Endosc*, 2013, 27(1):95-103

[收稿日期] 2020-02-13