



POLSKIE TOWARZYSTWO GINEKOLOGII ONKOLOGICZNEJ

Stanowisko Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej w sprawie chirurgii małoinwazyjnej, w tym robotowej, w leczeniu chorych na nowotwory szyjki i trzonu macicy.

Zarząd Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej uważa, że korzyści z małoinwazyjnej chirurgii (laparoscopia vs chirurgia robotowa) w porównaniu z laparotomią w przypadku nowotworów trzonu macicy są oczywiste i uzasadniają wybór tej formy terapii jako metody z wyboru.

Zastosowanie chirurgii laparoskopowej czy robotowej, u chorych na raka szyjki macicy powinna być szeroko wykorzystywana jedynie w ramach badań klinicznych lub guzów o średnicy do 2 cm (IB1 wg klasyfikacji FIGO 2018). Należy przy tym zaznaczyć, że każda chora z rakiem szyjki macicy poddawana zabiegom małoinwazyjnym powinna być poinformowana o wynikach dotychczasowych badań klinicznych i doświadczeniu ośrodka. Dopiero wtedy powinna podejmować świadomą zgodę na operację z wykorzystaniem technik małoinwazyjnych.

Chirurgia małoinwazyjna stała się nieodłącznym narzędziem ginekologa od lat siedemdziesiątych ubiegłego stulecia. W latach 90-tych ubiegłego wieku coraz częściej była wykorzystywana do leczenia nowotworów narządów płciowych kobiet. Od samego początku zastosowanie tej metody chirurgii w ginekologii onkologicznej wiązało się z kontrowersjami. Udoskonalanie sprzętu endoskopowego jak i nabieranie doświadczenia przez zespoły chirurgów skutkowało coraz większym wykorzystaniem chirurgii małoinwazyjnej w obecnym stuleciu. Do chirurgii laparoskopowej w leczeniu nowotworów narządów płciowych kobiety, od roku 2005, decyzją Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków, dołączyła chirurgia robotowa.

Nowotwory trzonu macicy.

Przełomowe badanie GOG LAP2 z 2009 roku wykazało, że optymalną techniką chirurgiczną dla pacjentów z rakiem endometrium jest laparoscopia [1]. Badanie wykazało, że powikłania były częstsze w ramieniu laparotomii w porównaniu z ramieniem laparoskopowym (odpowiednio 21% vs 14%; $P < 0,001$), nawet po uwzględnieniu wieku pacjentek, rasy/pochodzenia etnicznego, wskaźnika masy ciała (BMI) i stanu sprawności. Późniejsza analiza

tego badania, z medianą czasu obserwacji wynoszącą 59 miesięcy, była przeprowadzona dla 2181 wciąż żyjących pacjentek. Udokumentowano 309 nawrotów (210 laparoscopia; 99 laparotomia) i 350 zgonów (229 laparoscopia; 121 laparotomia). Szacowany odsetek nawrotów po 3 latach był podobny w obu grupach (odpowiednio 11,4% vs 10,2% w grupie laparoskopii i laparotomii, z różnicą 1,14%). Szacowane 5-letnie przeżycie całkowite było prawie identyczne w obu ramionach i wyniosło 89,8%.

Chirurgia robotowa, jako forma chirurgii małoinwazyjnej, w założeniu miała przynieść te same korzyści co laparoscopia, przy niższej krzywej uczenia się i zapewnianiu chirurgowi większej ergonomii. Niestety brak jest jak dotąd randomizowanych badań klinicznych z udziałem licznych grup chorych. W badaniu Mäenpää i wsp. [3] do analizy zakwalifikowano 99 chorych. Mediana czasu operacji w grupie laparoskopii (n = 49) wyniosła 170 minut (zakres 126-259), a w grupie robotowej (n = 50) odpowiednio 139 minut (zakres 86-197) P <0,001. Całkowity czas spędzony na sali operacyjnej był krótszy w grupie chirurgii robotowej (228 vs 197 minut) P <0,001. W grupie laparoskopii doszło do 5 konwersji do laparotomii w porównaniu z brakiem takich incydentów w grupie chirurgii robotowej P = 0,027. Nie stwierdzono różnic w liczbie usuniętych węzłów chłonnych, krwawień czy długości pobytu chorych w szpitalu po operacjach. Cztery (8%) vs brak (0%) pacjentki P = 0,056, miało powikłania śródoperacyjne, a 5 (10%) vs 11 (22%) P = 0,111 miało odpowiednio poważne powikłania pooperacyjne w grupach chirurgii laparoskopowej i robotowej. Wnioskiem z pracy było potwierdzenie tezy, że chirurgia robotowa stanowi skuteczną i bezpieczną alternatywę w chirurgicznym leczeniu raka endometrium. W badaniu Silva e Silva [4] zrandomizowano 89 chorych. Wiek pacjentek wahał się od 47 do 69 lat. Mediana wskaźnika masy ciała wynosiła 31,1 (21,4-54,2) w ramieniu robotowym i 31,6 (22,9-58,6) w ramieniu laparoskopowym. Mediana wielkości guza wynosiła 4,0cm (1,5–10,0) i 4,0cm (0,0–9,0) odpowiednio w grupie robotowej i laparoskopowej. Mediana całkowitej liczby wyciętych węzłów chłonnych wyniosła odpowiednio 19 (3-61) i 20 (4-34) w ramionach: robotowym i laparoskopowym. Mediana całkowitego czasu trwania całej procedury wyniosła 319,5 minut (170-520) w ramieniu robotowym i 248 minut (85-465) w ramieniu laparoskopowym. W każdej grupie odnotowano osiem poważnych powikłań. Całkowity koszt operacji robotowych był o 41% wyższy niż w przypadku operacji laparoskopowej. Retrospektywne analizy [5-7] potwierdzają wnioski z wyżej prezentowanych prac.

Podsumowując korzyści z małoinwazyjnej chirurgii (laparoscopia vs chirurgia robotowa) w porównaniu z laparotomią są oczywiste, podczas gdy zalety laparoskopii w porównaniu z chirurgią robotową są mniej oczywiste i wymagają dalszych badań.

Nowotwory szyjki macicy.

Od roku 1991, kiedy rozpoczęła się era zastosowania małoinwazyjnej chirurgii w leczeniu chorych z rakiem szyjki macicy, opublikowano szereg prac retrospektywnych, dowodząc wykonalność, zalety i bezpieczeństwo onkologiczne tych procedur. Jednak ostatnio opublikowane badanie LACC wykazało wyższe wskaźniki nawrotów i zgonów u pacjentów poddanych radykalnej histerektomii technikami minimalnie inwazyjnymi [8]. W dniu 26 marca 2018 roku, na 49 dorocznym spotkaniu Towarzystwa Onkologii Ginekologicznej w Nowym

Orleanie, Ramirez i wsp. podali, że w średnim okresie obserwacji wynoszącym 2,5 roku (od 0,0 do 6,33 lat) odsetek chorych bez nawrotu przy chirurgii małoinwazyjnej wynosił 86,0% a w przypadku operacji otwartej 96,5% (różnica: -10,5 punktu procentowego; 95% CI, -16,4 do -4,7). Po zgłoszeniu 22 zgonów, 3-letnie przeżycie całkowite okazało się również gorsze w grupie chirurgii małoinwazyjnej (93,8%, n = 19 zgonów). Prawdopodobieństwo zgonu pacjentów było sześciokrotnie większe w okresie obserwacji w porównaniu z grupą otwartą (99,0%, n= 3 zgony; HR 6,56; 95% CI, 1,48 do 29,00). Zaprezentowane wyniki skłoniły badaczy do przedwczesnego zakończenia badania klinicznego.

Dodatkowo kolejne analizy retrospektywne potwierdziły wyżej przytoczone obserwacje [9-14]. W badaniu Melamed i wsp.[10] przeanalizowano losy 2461 chorych leczonych chirurgicznie z powodu raka szyjki macicy w stadium klinicznym wg FIGO IA2 – IB1. W okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 45 miesięcy, 4-letnia śmiertelność wyniosła 9,1% wśród kobiet poddanych zabiegom małoinwazyjnym i 5,3% wśród kobiet, które przeszły operację otwartą (współczynnik ryzyka 1,65; 95% przedział ufności CI: 1,22 do 2,22; P = 0,002 w teście log-rank).

Opublikowane wyniki badań doprowadziły do modyfikacji wytycznych NCCN, ESGO i ESMO [15-17]. Przyczyny gorszych wyników operacji małoinwazyjnych nie zostały do końca wyjaśnione. Dlatego w roku 2019 ESGO przeprowadziło ankietowe badanie wśród swoich członków pytając o opinie na temat postępowania z chorymi na raka szyjki macicy po opublikowaniu wyników LACC [18]. Wyniki ankiety były pomysłem na opracowanie europejskiego obserwacyjnego, retrospektywnego badania o nazwie SUCCOR (Surgery in Cervical Cancer, Observational, Retrospective) porównującego minimalnie inwazyjną i otwartą radykalną histerektomię u pacjentek z rakiem szyjki macicy w stadium IB1 według klasyfikacji FIGO 2009. Ryzyko nawrotu u chorych poddanych zabiegom małoinwazyjnym było dwukrotnie większe niż w grupie chirurgii otwartej (HR 2,07; 95% CI 1,35 do 3,15; p = 0,001). Podobnie ryzyko zgonu było 2,42-krotnie wyższe niż w grupie z otwartą operacją (HR 2,45; 95% CI 1,30 do 4,60, p = 0,005). Pacjentki, które poddane zostały operacji minimalnie inwazyjnej z użyciem manipulatora macicy, miały 2,76 razy większe ryzyko nawrotu (HR, 2,76; 95% CI, 1,75 do 4,33; P <0,001). Chore u których nie użyto manipulatora macicy miały podobne wolne od choroby - przeżycie do tych operowanych techniką otwartą (HR 1,58; 95% CI 0,79 do 3,15; p = 0,20). Ponadto u pacjentek, które przeszły operację minimalnie inwazyjną z ochronnym zamknięciem pochwy, wskaźniki nawrotów były podobne do tych, z grupy operowanych techniką otwartą (HR 0,63; 95% CI 0,15 do 2,59; P <0,52).

We wnioskach autorzy stwierdzili, że użycie małoinwazyjnej chirurgii w leczeniu raka szyjki macicy zwiększało ryzyko nawrotu i zgonu chorych w porównaniu z operacjami z wykorzystaniem techniki otwartej. Stwierdzili również, że unikanie użycia manipulatora macicy lub zamknięcie pochwy powyżej guza może hipotetycznie poprawić wyniki radykalnej histerektomii wykonaną metodą chirurgii minimalnie inwazyjnej [19].

Grupa raków szyjki macicy ze średnicą guza ≤ 2 cm zwana grupą niskiego ryzyka, także według części publikowanych badań w przypadku operacji przeprowadzanej techniką małoinwazyjną rokuje gorzej w aspekcie czasu do nawrotu choć nie zawsze przekłada się to na czasy całkowitych przeżyć [20 -22]. We włoskim badaniu obserwacyjnym zrekrutowano 423 chore (217 w grupie otwartej i 206 w grupie laparoskopowej) [23]. Nie stwierdzono różnic między operacją otwartą a laparoskopową w podgrupach zdefiniowanych według histologii, stopnia zaawansowania, LVSI, nacieku przymacicza lub stanu węzłów chłonnych.

Wśród pacjentek z guzem >20 mm laparoscopia wykazała istotnie większe ryzyko nawrotu (współczynnik ryzyka HR: 2,103, P = 0,03). Wśród pacjentek z guzem ≤ 20 mm czas do nawrotu nie różnił się pomiędzy laparoskopią a operacją otwartą (HR: 0,560, P = 0,128).

Bardzo istotną kwestią jest również doświadczenie zespołu chirurgów w stosowaniu techniki robotowej i wpływ tego czynnika na wyniki przeżyć chorych. W badaniu Baetena [24] uczestniczyło 165 kobiet z rakiem szyjki macicy. Zostały one poddane chirurgii robotowej, z medianą obserwacji 57 miesięcy (zakres 3–132 miesięcy). Analiza RA-CUSUM wykazała dwie fazy krzywej uczenia się: fazę uczenia się złożoną z 61 procedur (grupa 1) i fazę doświadczoną reprezentującą 104 kolejne procedury (grupa 2). Przeżycie 5-letnie bez choroby wyniosło 80,2% w grupie 1 i 91,1% w grupie 2 P = 0,040. Dowiedziono, że 5-letnie przeżycia całkowite znacznie wzrosły w grupie chorych operowanych przez chirurgów, którzy ukończyli fazę uczenia się.

Podsumowując powszechne zastosowanie chirurgii laparoskopowej czy robotowej, u chorych na raka szyjki macicy jest ryzykowne i ta technika nie powinna być szeroko stosowana z wyjątkiem badań klinicznych czy guzów o średnicy do 2 cm, czyli IB1 wg klasyfikacji FIGO z 2018 roku. Należy przy tym zaznaczyć, że każda chora z rakiem szyjki macicy poddawana zabiegom małoinwazyjnym powinna być poinformowana o wynikach dotychczasowych badań i doświadczeniu ośrodka. Dopiero wtedy powinna podejmować świadomą zgodę na operację z wykorzystaniem technik małoinwazyjnych.

Piśmiennictwo:

1. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol.* 2009;27(32):5331–5336.
2. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol.* 2012;30(7):695–700.
3. Mäenpää MM, Nieminen K, Tomás EI et al. Robotic-assisted vs traditional laparoscopic surgery for endometrial cancer: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 588.e1-588.e7
4. Silva e Silva A, Mancusi de Carvalho JP, Anton C et al. Introduction of robotic surgery for endometrial cancer into a Brazilian cancer service: a randomized trial evaluating perioperative clinical outcomes and costs *Clinics* 2018; 73: 522-526
5. Cardenas-Goicoechea J, Shepherd A, Momeni M, et al. Survival analysis of robotic versus traditional laparoscopic surgical staging for endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210: e160–e161.
6. Seror J, Bats AS, Huchon C, Bensaid C, Douay-Hauser N, Lecuru F. Laparoscopy vs robotics in surgical management of endometrial cancer: comparison of intraoperative and postoperative complications. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014; 21: 120–125.
7. Chiou HY, Chiu LH, Chen CH, Yen YK, Chang CW, Liu WM. Comparing robotic surgery with laparoscopy and laparotomy for endometrial cancer management: a cohort study. *Int J Surg.* 2015; 13: 17–22.
8. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 1895–904

10. National cancer registration and analysis service (NCRAS) cervical cancer surgery analysis, 2019. Available: <https://www.bgcs.org.uk/wp-content/uploads/2019/07/NCRAS-cervical-cancer-surgery-analysis-May-2019-final.pdf> [Accessed July 3rd 2020].
11. Melamed A, Margul DJ, Chen L et al. Survival after Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379: 1905 - 1914
12. Kim SI, Lee M, Lee S, et al. Impact of laparoscopic radical hysterectomy on survival outcome in patients with FIGO stage IB cervical cancer: a matching study of two institutional hospitals in Korea. *Gynecol Oncol* 2019; 155: 75–82
13. Cusimano MC, Baxter NN, Gien LT, et al. Impact of surgical approach on oncologic outcomes in women undergoing radical hysterectomy for cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 221: 619.e1–619.e24.
14. Uppal S, Gehrig P, Vetter MH, et al. Recurrence rates in cervical cancer patients treated with abdominal versus minimally invasive radical hysterectomy: a multi-institutional analysis of 700 cases. *J Clin Oncol* 2019; 37: 5504–5
15. Chen X , Zhao N , Ye P , et al. Comparison of laparoscopic and open radical hysterectomy in cervical cancer patients with tumor size ≤ 2 cm. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 30: 564–71.
16. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology cervical cancer, 2019.
Available: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf [Accessed July 3rd 2020.].
17. Querleu D , Cibula D , Concin N , et al . Laparoscopic radical hysterectomy: a European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) statement. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 30.
18. ESMO Guidelines Committee. e-Update-cervical cancer treatment recommendations, 1 April 2020. authors: ESMO guidelines Committee.
Available: <https://www.esmo.org/guidelines/gynaecological-cancers/cervical-cancer/eupdate-cervical-cancer-treatment-recommendations> [Accessed July 3rd 2020].
19. Chiva L, Zanagnolo V, Querleu D, et al. SUCCOR study: an international European cohort observational study comparing minimally invasive surgery versus open abdominal radical hysterectomy in patients with stage IB1 cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 30: 1269-1277
20. Chen X, Ye P, Chen J et al. Comparison of laparoscopic and open radical hysterectomy in cervical cancer patients with tumor size ≤ 2 cm. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 30: 564-571.
21. Odetto D, Puga MC, Saadi J, et al. Minimally invasive radical hysterectomy: an analysis of oncologic outcomes from hospital Italiano (Argentina). *Int J Gynecol Cancer* 2019; 29: 863–8.
22. Uppal S, Gehrig P, Vetter MH, et al. Recurrence rates in cervical cancer patients treated with abdominal versus minimally invasive radical hysterectomy: a multi-institutional retrospective review study *J Clin Oncol* 2020; 38: 1030 - 1040.
23. Pedone Anchora L, Turco LC, Bizzarri N, et al. How to select early-stage cervical cancer patients still suitable for laparoscopic radical hysterectomy: a Propensity-Matched study. *Ann Surg Oncol* 2020; 27: 1947-1955.
24. Baeten IGT, Hoogendam JP, Schreuder HWR et al. The influence of learning curve of robot-assisted laparoscopy on oncological outcomes in early-stage cervical cancer: an observational cohort study. *BJOG* 2020; doi: 10.1111/1471-0528.16399