

Postavení robotické chirurgie v managementu časného cervikálního karcinomu

Richard Feranec, Gabriel Jelenek, Josef Chovanec

Oddělení gynekologické onkologie, Klinika operační onkologie MOÚ a LF MU a Masarykův onkologický ústav v Brně

Cílem je podat přehled publikovaných dat týkajících se současného pohledu na roli miniinvazivního, především robotického operačního přístupu v léčbě časných stadií karcinomu děložního čípku. Práce je zaměřená na otázku onkologické bezpečnosti roboticky-asistované radikální hysterektomie ve srovnání s otevřenou laparotomickou radikální operací. Z výsledků recentních studií vyvozujeme závěry pro aktuální klinickou praxi.

Klíčová slova: karcinom čípku děložního, radikální hysterektomie, robotická chirurgie.

The role of robotic surgery in the management of early cervical cancer

This study aims to present the review of published data on the current role of the mini-invasive, especially robotic surgical approach in early cervical cancer treatment. The paper is focused on the oncological safety of robotic-assisted radical hysterectomy comparing to open radical procedure. We determine conclusions for current clinical practice from the results of recent studies.

Key words: cervical cancer, radical hysterectomy, robotic surgery.

Úvod

Navzdory screeningovému programu představuje karcinom děložního čípku v rozvinutých zemích i nadále medicínský problém. Onemocnění je druhou nejčastější příčinou úmrtí spojenou s onkologickým onemocněním (cancer-related death) u žen ve věku mezi 20 až 39 lety (1). Incidence onemocnění v České republice v roce 2016 dosáhla 15,3 na 100 000 žen, tj. 822 žen (2). Tato incidence je nadále jednou z nejvyšších v Evropě. Úmrtnost na 100 tisíc žen byla v České republice v roce 2016 5,84, což představuje 314 žen. Za alarmujícími výsledky stojí především nedostatečně efektivní screeningový program a záchyt vysokého procenta pokročilých stadií. Základem léčby časných stadií cervikálního karcinomu je již přes 100 let radikální hysterektomie.

Radikální hysterektomie v léčbě karcinomu čípku

Technika radikální hysterektomie byla popsána rakouským lékařem a gynekologem Ernstem Wertheimem. Ten spolupracoval s Friedrich Schautou na rozvoji operačních technik již koncem 19. a začátkem 20. století. Na jejich výsledky navázal později Vincent Meigs. O zlepšení výsledků chirurgické léčby a pokles morbiditu se zasloužil především pokrok medicíny v oblasti anestezie, rozvoj šicích materiálů a objevení antibiotik. Principy operační techniky, ale zůstávají dodnes identické.

V moderní terapii karcinomu čípku se etablovaly postupy zachovávající fertilitu, metody zajišťující detekci sentinelové uzliny a nervy šetřící operační techniky (5). V posledních třech dekádách lze zaznamenat obrovský rozvoj minimálně invazivní chirurgie.

Laparoskopická radikální hysterektomie

Laparoskopie je obecně spojována s lepšími chirurgickými výsledky ve srovnání s klasickou otevřenou operativou. Typická je redukce krevních ztrát a nižší procento krevních transfuzí v souvislosti s operačními výkony. Laparoskopické techniky jsou méně zatížené komplikacemi, vyznačují se kratší dobou rekonvalescence a zkracováním doby hospitalizace pacienta po výkonu.

Již v roce 1987 Daniel Dargent popisuje techniku radikální hysterektomie využívající principy radikální vaginální hysterektomie a laparoskopické pánevní lymfadenektomie. Následně Nezhat v roce 1992 publikuje case report první totální laparoskopické radikální hysterektomie s lymfadenektomií (3). V roce 2002 Spirtos et al publikoval první prospektivní studii zaměřenou na zhodnocení

Tab. 1. Onkologická bezpečnost miniinvazivního přístupu u časných stadií cervikálního karcinomu

Gortchev GT, et al.	2012
Wang IZ, et al.	2015
Shazly SA, et al.	2015
Sert BM, et al.	2016
Zanagnolo V, et al.	2016
Wallin E, et al.	2017
Shah CA, et al.	2017
Jin YM, et al.	2018

morbidity a mortality u cervikálního karcinomu léčeného laparoskopickou radikální hysterektomií. Na 78 pacientkách zařazených do studie prokazuje bezpečnost metody (4). V průběhu posledních dvou dekád následně dochází k masivnímu rozvoji miniinvazivní radikální hysterektomie, jenž je umocněna zavedením robotiky v medicíně.

Roboticky-asistovaná radikální hysterektomie

Hlavní výhodou robotického přístupu ve srovnání s laparoskopií je 3D HD obraz (High Definition – vysoké rozlišení), speciální kloubové nástroje se 7 stupni volnosti umožňující rozsah pohybů větší než lidské zápěstí (EndoWrist) a ergonomicky nastavitelná konzola s ručním a nožním ovládáním pohybů. Roboticky asistovaná radikální hysterektomie je tak charakterizována kratším learning-curve ve srovnání s laparoskopickou operací (6, 16). Důležité je současné zachování všech atributů miniinvazivního přístupu. V roce 2005 byla roboticky-asistovaná chirurgie schválena vládní agenturou Spojených států amerických FDA (Úřad pro kontrolu potravin a léčiv – Food and Drug Administration) pro gynekologické indikace. Robotický přístup tak zaznamenal v gynekologii obrovský rozmach a na mnoha onkogynekologických pracovištích nahradil klasickou laparoskopickou operativu.

Onkologické výsledky miniinvazivního přístupu v léčbě cervikálního karcinomu

Několik observačních studií v poslední dekádě opakovaně demonstrovalo obecné výhody miniinvazivní radikální hysterektomie u časných stadií cervikálního karcinomu při srovnatelných onkologických výsledcích (recurrence rate) ve srovnání s otevřenou operací (7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17) (tab. 1).

Na druhou stranu byly publikovány dvě studie, prokazující vyšší recurrence rate a niž-

ší overall survival u minimálně invazivního přístupu.

V roce 2018 pracoviště MD Anderson Cancer Center, USA publikovalo retrospektivní studii – Surveillance, Epidemiology & End Result (SEER) database, analyzující 2 221 žen (17). Riziko úmrtí (4 roky) u otevřené operace bylo 5,8 % ve srovnání s 8,4 % ve skupině miniinvazivní radikální hysterektomie (HR 1,48, 95 % CI 1,10–1,98). Kritikou je především chybějící analýza disease free survival. Dále je práci vytýkán velký objem zařazených žen v „learning phase“ chirurga. V miniinvazivní skupině bylo analyzováno více pacientek s velikostí tumoru nad 2 cm, postižením parametří, pozitivními resekčními okraji a pozitivitou lymfatických uzlin. Navíc chybí multivariátní analýza.

V listopadu 2018 byla v časopise The New England Journal of Medicine prezentována práce autorů Ramirez P. et al s názvem LACC studie, která způsobila svými závěry velký ohlas v odborných kruzích (18). Jedná se o III. fázi multicentrické, randomizované studie, do které bylo začleněno 319 pacientek, které podstoupily minimálně invazivní operaci (MIS) a 312 pacientek s otevřenou radikální hysterektomií pro histologicky verifikovaný spinocelulární karcinom, adenokarcinom a adenosquamózní karcinom čípku děložního. V minimálně invazivní skupině bylo 84,6 % pacientek s laparoskopickým výkonem a 15,4 % podstoupilo roboticky asistovanou operaci. Zařazeny byly pacientky ve stadiu IA1 LVSI+ až IB1 velikosti do 4 cm, N0. U 91,9 % pacientek bylo popsáno stadium IB1. Jako vylučovací kritéria byla stanovena velikost dělohy nad 12 cm, radioterapie pánve v anamnéze a vzdálená ložiska prokázaná zobrazovacími metodami (PET, CT, MRI). Participující chirurgové museli prokazovat 10 dokumentovaných laparoskopických/robotických výkonů a dvě auditovaná videa. Ve studii byly pacientky randomizovány do miniinvazivní skupiny a skupiny otevřené operace (28,8 % MIS vs. 27,6 % otevřená chirurgie). Volba laparoskopického nebo robotického přístupu probíhala dle uvážení chirurga. Adjuvantní terapie byla volena dle zvyklostí centra. V listopadu 2017 byl předčasně ukončený nábor (631 pacientek z plánovaných 740), nakolik disease-free survival (4,5 roku) vycházel výrazně v neprospěch minimálně invazivní chirurgie (86,0 % MIS vs.

96,5 % otevřená operace). Většina rekurencí byla lokálních v oblasti poševního pahýlu a v pánvi. Relapsy byla zaznamenány ve 14 participujících centrech z celkového počtu 33. 19 z 22 zaznamenaných úmrtí bylo popsáno ve skupině MIS. Autoři vyvozují závěr, že u pacientek s časným stadiem cervikálního karcinomu je minimálně invazivní radikální hysterektomie asociovaná s horším disease-free survival a overall survival ve srovnání s otevřenou radikální hysterektomií.

Výsledky práce zaznamenaly vlnu kritiky. Studii jsou vytýkány limitované nároky na zkušenosti participujících chirurgů, kdy k posouzení úrovně chirurga postačovalo 10 dokumentovaných operací a 2 videa. Navíc byla do studie zařazena i centra s průměrem 2 operovaných pacientek za rok. 8,4 % rekurencí zaznamenaných v rameni MIS je průměr odpovídající jiným studiím. Naopak 7 rekurencí z 312 pacientek (2,2 %) v rameni otevřené chirurgie představuje extrémně nízký počet pod běžně referovaným průměrem (jiní autoři udávají recurrence rate 9–14). Kritika je namířená na inkompletní publikovaná data, kdy velikost tumoru nebyla uvedena u 1/3 pacientek otevřené operace. LVSI nebyla uvedena u 5 % pacientek v rameni otevřené operace, postižení parametří nebylo uvedeno u 7 % otevřené chirurgie. Chybí údaj o postižení vaginy tumorem u 10 % pacientek v rameni otevřené chirurgie. Pouze ve 39,2 % byla dokumentována kompletní data. Průměrný follow-up je podle kritiků studie v délce 2,5 roku rovněž nedostačující (19). Problematická je participace chirurgů s neukončenou přípravou v gynekologické onkologii či dokonce všeobecných chirurgů. Nebylo nutné posouzení délky odstraněných parametří jako faktor adekvátní radikality. Kritizována je možnost rozhodnutí o radikalitě hysterektomie C1 vs. C2 pouze dle uvážení chirurga, kdy chybí jednoznačně stanovená guidelines. Dále chybí standardizovaný staging s MRI měřením velikosti tumoru. Dalším předmětem kritiky je nerovnoměrná distribuce pacientek, kdy pouze 45 pacientek bylo operovaných roboticky. Všechny recidivy byly navíc zaznamenány pouze ve 14 z 33 center (20).

Studie RACC

V severských zemích je robotický přístup v chirurgické léčbě cervikálního karcinomu silně

etablovaný. V roce 2018 bylo ve Švédsku 80% radikálních hysterektomií provedeno roboticky, a to centralizovaně v sedmi univerzitních nemocnicích. Národní data jsou registrována v národním registru od roku 2011 (Swedish Quality Register for Gynecologic Cancer, SQRGC). Dle výsledků z 822 případů radikálních hysterektomií z let 2011–2017 nebyl zaznamenán, v kontrastu s výsledky studie LACC, žádný rozdíl v disease-free survival či overall survival mezi robotickým a otevřeným přístupem. Obdobné výsledky jsou udávány z dánského registru.

Na základě těchto studií byla v květnu 2019 zahájena prospektivní, multicentrická, randomizovaná, kontrolovaná studie RACC (Robot-assisted Approach to Cervical Cancer) autorů Falconer H. et al, jako odpověď na kontroverzní výsledky studie LACC (20). Předpokládáný nábor čítá 800 pacientek s časným stadiem cervikálního karcinomu, které jsou randomizovány do skupiny roboticky asistované radikální hysterektomie a skupiny otevřené laparotomické operace. Jako endpoint je sledovaný recurrence-free survival (5 let), overall survival, komplikace, kvalita života a přesnost biopsie sentinelové uzliny. Jsou kladeny vysoké nároky

na standardizaci operačních výkonů, vyšetření sentinelové uzliny i histopatologického zpracování materiálu. Participující chirurgové podstupují auditovanou robotickou radikální hysterektomii. Byl stanoven minimální počet odoperovaných roboticky-asistovaných radikálních hysterektomií s lymfadenektomií u všech participujících operatérů na 20.

Diskuze

Neočekávané výsledky studie LACC nutí odbornou veřejnost zamýšlet se nad bezpečností minimálně invazivní chirurgie v léčbě časného cervikálního karcinomu. Výrazně horší disease-free a overall survival u laparoskopické a robotické radikální hysterektomie může logicky vést k odmítnutí daného postupu ve prospěch otevřené operativy. S ohledem na kritiku studie LACC jsou nyní nutná nová data prospektivní studie, která by se popsaných nedostatků vyvarovala. Proto jsou výsledky studie RACC silně očekávány. Současně jsou hledány další možné příčiny a vysvětlení zhoršených výsledků v neprospěch miniinvazivních výkonů. Předmětem zájmu je expozice tumoru v peritoneální kavitě, insulflace CO₂, nega-

tivní role uterinního manipulátoru. Objevují se doporučení koagulovat tuby nebo uzavřít poševní manžetu před tumorem vaginální cestou v úvodu operace (21). Diskutuje se možný přínos limitovaného intraperitoneálního tlaku CO₂. Tyto postupy jsou ale nepodložené a spekulativní. Zdá se, že nejdůležitějším faktorem je kvalita chirurgického výkonu a správná selekce pacientek především dle velikosti tumoru.

Závěr

Operační robot je nástroj. Kvalita a radikalita operačního výkonu je závislá pouze na zkušenosti chirurga. Výsledky LACC studie aktuálně nelze ignorovat a mimo studie je vhodné roboticky-asistovanou radikální hysterektomii indikovat pouze u nádorů s velikostí menší než 2 cm. Je nutné získat další data z prospektivních studií, postavených na výsledcích z high-volume center s participací zkušených robotických chirurgů. Očekáváme především závěry běžící studie RACC (Robot-assisted Approach to Cervical Cancer), které snad objasní skutečnou roli robotické operativy v léčbě časného cervikálního karcinomu.

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

LITERATURA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics. CA Cancer J. Clin. 2017; (67): 7–30.
2. UZIS ČR, NOR ČR 2016, Novotvary 2016, Cancer Incidence 2016 in the Czech Republic, <https://www.uzis.cz/sites/default/files/knihovna/novotvary2016.pdf>.
3. Nezhat CR, Burrell MO, Nezhat FR, et al. Laparoscopic radical hysterectomy with paraaortic and pelvic node dissection. Am. J. Obstet. Gynecol 1992; 166: 864–865.
4. Spirtos, NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Ballon SC. Laparoscopic radical [http://refhub.elsevier.com/S1040-8428\(18\)30211-7/sbref0015hysterectomy](http://refhub.elsevier.com/S1040-8428(18)30211-7/sbref0015hysterectomy) (type III) with aortic and pelvic lymphadenectomy in patients with stage I cervical cancer: surgical morbidity and intermediate follow-up. Am. J. Obstet. Gynecol 2002; 187(2): 340–348.
5. Raspagliesi F, Bogani G, Spinillo A. Introducing nerve-sparing approach during minimally invasive radical hysterectomy for locally-advanced cervical cancer: a multi-institutional experience. Eur J Surg Oncol 2017; 43: 2150–2156.
6. Seamon LG, Fowler JM, Richardson DL, et al. A detailed analysis of the learning curve: robotic hysterectomy and pelvic-aortic lymphadenectomy for endometrial cancer. Gynecol Oncol 2009; 114(2): 162–167. doi: 10.1016/j.jygyno.2009.04.017. Epub 2009 May 9.
7. Shazly SAM, Murad MH, Dowdy SC, et al. Robotic radical hysterectomy in early stage cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. Gynecol Oncol 2015; 138: 457–471.
8. Wang YZ, Deng L, Xu HC, et al. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage cervical cancer. BMC Cancer 2015; 15.

9. Sert BM, Boggess JF, Ahmad S, et al. Robot-assisted versus open radical hysterectomy: a multi-institutional experience for early-stage cervical cancer. Eur J Surg Oncol 2016; 42: 513–522.
10. Bogani G, Cromi A, Uccella S, et al. Laparoscopic versus open abdominal management of cervical cancer: long-term results from a propensity-matched analysis. J. Minim. Invasive Gynecol. 2014; 21: 857–862.
11. Wallin E, Flöter Rådestad A, Falconer H. Introduction of robot-assisted radical hysterectomy for early stage cervical cancer: impact on complications, costs and oncologic outcome. Acta Obstet Gynecol Scand 2017; 96: 536–542.
12. Jin YM, Liu SS, Chen J, Chen YN, Ren CC. Robotic radical hysterectomy is superior to laparoscopic radical hysterectomy and open radical hysterectomy in the treatment of cervical cancer. PLoS One 2018; 13: e0193033.
13. Zanagnolo V, Minig L, Rollo D, Tomaselli T, Aletti G, Bocciolone L, et al. Clinical and oncologic outcomes of robotic versus abdominal radical hysterectomy for women with cervical cancer: experience at a referral cancer center. Int J Gynecol Cancer 2016; 26: 568–574.
14. Shah CA, Beck T, Liao JB, Giannakopoulos NV, Veljovich D, Paley P. Surgical and oncologic outcomes after robotic radical hysterectomy as compared to open radical hysterectomy in the treatment of early cervical cancer. J Gynecol Oncol 2017; 28: e82.
15. Gortchev GT, Tomov S, Tantchev L, Velkova A, Radionova Z. Robot-assisted radical hysterectomy—perioperative and survival outcomes in patients with cervical cancer

compared to laparoscopic and open radical surgery. Gynecol Surg 2012; 9: 81–88.

16. Lim PC, Kang E, Park DH. A comparative detail analysis of the learning curve and surgical outcome for robotic hysterectomy with lymphadenectomy versus laparoscopic hysterectomy with lymphadenectomy in treatment of endometrial cancer: a casematched controlled study of the first one hundred twenty two patients. Gynecol Oncol 2011; 120: 413–418.
17. Rauh-Hain JA. Comparative effectiveness of minimally invasive staging surgery in women with early stage cervical cancer. Proceedings of the Society of Gynecologic Oncologists, Mar 2018.
18. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. N Engl J Med 2018; 379: 1895–1904.
19. Kimmig R. Minimally invasive surgery for cervical cancer: consequences for treatment after LACC Study. J Gynecol Oncol. 2018; 29(4): e75 <https://doi.org/10.3802/jgo.2018.29.e75> pISSN 2005–0380•eISSN 2005–0399.
20. Falconer H, et al. Robot-assisted approach to cervical cancer (RACC): an international multi-center, openlabel randomized controlled trial. Int J Gynecol Cancer 2019; 29:1072–1076. doi:10.1136/ijgc-2019–000558.
21. Chiva L, 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(9): 1269–1277. doi: 10.1136/ijgc-2020–001506. Epub 2020 Aug 11.