

Katarzyna Wójcik-Krowiranda, Tomasz Michalski, Joanna Wrońska-Stefaniak,
Andrzej Bienkiewicz

Received: 04.07.2019
Accepted: 10.07.2019
Published: 31.07.2019

Analiza efektywności operacji i bezpieczeństwa laparoskopowej radykalnej histerektomii w raku szyjki macicy na podstawie najnowszego piśmiennictwa

Efficacy and safety of laparoscopic radical hysterectomy in cervical cancer
based on the latest literature

Oddział Kliniczny Ginekologii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

Adres do korespondencji: Katarzyna Wójcik-Krowiranda, WWCOiT im. M. Kopernika, ul. Pabianicka 62, 93-513 Łódź, tel.: +48 42 689 55 14, e-mail: katarzyna.wojcik-krowiranda@umed.lodz.pl

Clinical Department of Gynecologic Oncology, Medical University of Lodz, Łódź, Poland

Correspondence: Katarzyna Wójcik-Krowiranda, Copernicus Memorial Multidisciplinary Oncology and Traumatology Centre in Łódź, Pabianicka 62, 93-513 Łódź, Poland,
tel.: +48 42 689 55 14, e-mail: katarzyna.wojcik-krowiranda@umed.lodz.pl

Streszczenie

Obowiązujące w ostatniej dekadzie standardy postępowania chirurgicznego w ginekologii onkologicznej zakładały wzrost udziału metod endoskopowych w operacyjnym leczeniu nowotworów złośliwych szyjki macicy bez ujemnego wpływu na odległe wyniki. Ogłoszone wiosną 2018 roku na 49. zjeździe Society of Gynecologic Oncology (SGO) w Nowym Orleanie i opublikowane w tym samym roku wyniki badania LACC, pierwotnie mającego potwierdzić powyższe tezy, wykazały rezultaty odwrotne od oczekiwanych. Okazało się, że odsetek pacjentek wolnych od cech wznowy choroby po średnio 2,5-letnim okresie obserwacji był istotnie wyższy w grupie pacjentek operowanych metodą otwartą w porównaniu z grupą operowaną metodami endoskopowymi. W tym samym roku ukazały się wyniki innych badań, do których zakwalifikowano grupę ponad 2200 pacjentek operowanych metodą otwartą i endoskopowo, potwierdzające wnioski sformułowane w wyżej przedstawionym badaniu. Niniejszy artykuł stanowi omówienie powyższych badań, ze zwróceniem uwagi na ich potencjalne mankamenty, jak również omówienie komentarzy i opracowań, jakie ukazały się po publikacji powyższych wyników. Stanowią one formę swoistej dyskusji poświęconej aktualnym wytycznym dotyczącym leczenia wczesnych postaci inwazyjnego raka szyjki macicy z uwzględnieniem aspektów bezpieczeństwa onkologicznego takich operacji i ich odległych wyników.

Słowa kluczowe: rak szyjki macicy, radykalna histerektomia brzuszna, laparoscopia w raku szyjki macicy, operacje z zastosowaniem robotów w leczeniu raka szyjki macicy

Abstract

The surgical management standards in gynecologic oncology that have been applied in the past decade assume increased usage of endoscopic methods in operative treatment of cervical malignancies with no adverse effects on long-term outcomes. However, the LACC study, in which it was primarily assumed that these theses would be confirmed, yielded conflicting results. These outcomes were presented in the spring of 2018 during the 49th Society of Gynecologic Oncology (SGO) Annual Meeting on Women's Cancer in New Orleans and published in the same year. It occurred that the percentage of patients free from relapse at 2.5 years was significantly higher in the group treated with an open method compared with patients managed by endoscopic techniques. Moreover, the same year also brought other publications, which reported studies that included over 2,200 patients subjected to open and endoscopic procedures and which corroborated the conclusions drawn from the aforementioned LACC study. This article presents these investigations and draws attention to their potential weaknesses. Moreover, it also discusses comments and reviews that have appeared since the said results were published. This is a form of a specific debate on current guidelines concerning treatment of early invasive cervical cancer, taking into account oncological safety of these procedures and long-term patient outcomes.

Keywords: cervical cancer, radical abdominal hysterectomy, laparoscopy for cervical cancer, robotic surgery in cervical cancer treatment

Wlicznych wcześniej publikowanych randomizowanych badaniach kontrolowanych wykazano, że minimalnie inwazyjna chirurgia charakteryzuje się lepszymi wynikami przy równoważnym wskaźniku przeżycia u chorych z rakiem endometrium, jelita grubego i żołądka⁽¹⁻⁴⁾. Standardy postępowania obowiązujące do wiosny 2018 roku jednoznacznie wskazywały na wyraźne korzyści płynące z zastosowania technik małoinwazyjnych w leczeniu operacyjnym raka szyjki macicy. Wiele badań wskazywało na mniejszą utratę krwi, niższy odsetek powikłań pooperacyjnych i krótszy czas hospitalizacji pacjentek z rakiem szyjki leczonych tymi metodami⁽⁵⁾. Opublikowane w 2016 roku porównanie metody otwartej z operacją wykonaną przy użyciu robota (*robotic radical hysterectomy*, RRH) wskazywało na mniejszą utratę krwi, mniejszą liczbę powikłań w gojeniu ran operacyjnych i szybszy powrót do pełnej sprawności po operacji endoskopowej⁽⁶⁾. Nie wykazano również niekorzystnego wpływu metod małoinwazyjnych na całkowite i wolne od progresji czasy przeżycia pacjentek po chirurgii małoinwazyjnej w raku szyjki macicy⁽⁷⁾. Również wytyczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN) w wersji ze stycznia 2018 roku podawały, że „radykalna histerektomia w raku szyjki macicy może być wykonywana drogą otwartą lub endoskopową, czyli przy użyciu konwencjonalnych technik laparoskopowych lub z zastosowaniem robotów”⁽⁸⁾.

Wyniki wielośrodkowej retrospektywnej analizy operacji endoskopowych przeprowadzonych u kobiet z wczesnym stadium raka szyjki macicy oraz zabiegów operacyjnych metodą otwartą (*Laparoscopic Approach to Carcinoma of Cervix, LACC*) przedstawione przez Ramirez na corocznym zjeździe Society of Gynecologic Oncology (SGO) w 2018 w Nowym Orleanie, opublikowane następnie w „New England Journal of Medicine”, ujawniły istotne różnice w przeżywalności pacjentek w zależności od techniki wykonania radykalnej histerektomii w raku szyjki macicy^(9,10). Drugorzędne cele badania obejmowały: częstość nawrotów, chorobowość związaną z leczeniem, całkowite przeżycie, opłacalność i jakość życia. Badanie zostało zaprojektowane jako badanie nienizszości ramienia laparoskopowego w porównaniu z ramieniem standardowej operacji brzusznej, ze średnim okresem obserwacji 2,5 roku. Do badania włączono chore z pierwotnym rakiem płaskonabłonkowym, gruczolakorakiem lub rakiem gruczolowo-płaskonabłonkowym szyjki macicy w stadium IA1 (z inwazją naczyń limfatycznych – *lymphovascular space invasion*, LVSI), IA2 lub IB1. Każde uczestniczące w badaniu centrum musiało przedłożyć 10 udokumentowanych przypadków, w których przeprowadzono radykalną histerektomię laparoskopową lub w asyście robota wraz z dwoma nieedytowanymi kompletnymi nagraniami wideo.

Ramirez włączył do badania 631 pacjentek w stadium IA1 (inwazja naczyń limfatycznych), IA2 lub IB1 z podtypem histologicznym raka płaskonabłonkowego, gruczolakoraka lub raka gruczolowo-płaskonabłonkowego. Łącznie 319 pacjentek zoperowano endoskopowo, a 312 metodą otwartą.

Numerous previously published randomized, controlled trials have shown that minimally invasive surgery is characterized by better outcomes with equivalent survival rates in patients with endometrial, colorectal and gastric carcinomas⁽¹⁻⁴⁾. The management standards applied up to the spring of 2018 explicitly indicated clear benefits of minimally invasive techniques in cervical cancer treatment. A number of authors mentioned lower blood loss, less postoperative complications and shorter hospitalization in cervical cancer patients treated with these methods⁽⁵⁾. A study from 2016 that compared the open method with robotic radical hysterectomy (RRH) indicated lower blood loss, fewer complications associated with wound healing and faster recovery after endoscopic surgery⁽⁶⁾. Moreover, there were no observations of adverse effects on overall and progression-free survival associated with minimally invasive methods in patients with cervical cancer⁽⁷⁾. Additionally, the guidelines of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) from January 2018 stated that radical hysterectomy in cervical cancer may be conducted with open and endoscopic approaches, the latter involving conventional laparoscopy and robotic techniques⁽⁸⁾.

The results of a multicenter, retrospective analysis of endoscopic and open surgery in women with early cervical cancer (*Laparoscopic Approach to Carcinoma of Cervix, LACC*), presented by Ramirez during the annual conference of the Society of Gynecologic Oncology (SGO) in 2018 in New Orleans and later published in “New England Journal of Medicine,” revealed significant differences in patient survival depending on the technique of radical hysterectomy^(9,10). Secondary study objectives included: recurrence rate, treatment-related morbidity, overall survival, cost-efficacy and quality of life. The study was designed as a non-inferiority study of laparoscopy compared with standard open surgery with a mean follow-up of 2.5 years. It included patients with primary squamous cell carcinoma, adenocarcinoma or squamous cell adenocarcinoma of the cervix in stages IA1 (with lymphovascular space invasion, LVSI), IA2 or IB1. Each participating center was to deliver 10 documented cases of laparoscopic radical hysterectomy or robot-assisted procedures along with two non-edited and complete video recordings.

Ramirez enrolled 631 patients in stage IA1 (lymphovascular space invasion), IA2 or IB1 with a histological subtype of squamous cell carcinoma, adenocarcinoma or squamous cell adenocarcinoma. In total, 319 patients underwent endoscopic procedures and 312 were treated with an open method. In patients that received minimally invasive treatment, 84.4% underwent laparoscopy and 15.6% underwent a da Vinci surgery. The mean age of the patients was 46.0 years and did not vary across the groups. Most patients (91.9%) had FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) stage IB1 cervical cancer. The two groups were similar in terms of age, body mass index (BMI), histological subtypes, lymphatic space invasion,

W grupie pacjentek zoperowanych metodami małoinwazyjnymi 84,4% chorych poddano laparoskopii, a 15,6% – zabiegowi przy użyciu robota da Vinci. Średni wiek pacjentek wyniósł 46,0 lat i nie różnił się w obu grupach. U większości pacjentek (91,9%) nowotwór szyjki macicy oceniono jako stadium FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) IB1. Obie grupy były podobne pod względem wieku, wskaźnika masy ciała (*body mass index*, BMI), podtypów histologicznych, zajęcia przestrzeni limfatycznych, przymacicz, węzłów chłonnych, wielkości guza, stopnia zaawansowania według FIGO, stanu marginesów pochwy.

Badanie rozpoczęte w czerwcu 2008 roku przerwano ze względów bezpieczeństwa na wniosek Data Safety & Monitoring Committee po rekrutacji 85% pacjentek ze względu na istotnie gorsze wyniki leczenia laparoskopowego. Po średniej obserwacji trwającej 2,5 roku wskaźnik przeżycia wolnego od choroby wyniósł 97,6% dla grupy operowanej metodą otwartą (całkowita radykalna brzuszna histerektomia – *total abdominal radical hysterectomy*, TARH) w porównaniu z 87,1% dla grupy operowanej endoskopowo (całkowita laparoskopowa radykalna histerektomia/całkowita radykalna histerektomia wykonana robotem – *total laparoscopic or total robotic radical hysterectomy*, TLRH/TRRH).

Oprócz przytoczonego powyżej badania podczas tej samej, 49. konferencji SGO Melamed przedstawił również retrospektywną analizę amerykańskiej National Cancer Database (NCDB) dotyczącą lat 2010–2012. To badanie, obejmujące 2221 kobiet z rakiem szyjki macicy w stopniach FIGO od IA2 do IB1, również wykazało znacznie lepsze wskaźniki przeżycia dla kohorty leczonej sposobem klasycznym w porównaniu z kohortą laparoskopową/robotową. W okresie obserwacji w grupie pacjentek leczonych metodą otwartą odnotowano 7 wznów, podczas gdy w grupie leczonej endoskopowo wznowy, głównie w miednicy mniejszej i jamie brzusznej, jak również mnogie ogniska wznowy, stwierdzono u 24 chorych.

Wyniki tego badania zostały opublikowane w tym samym numerze „New England Journal of Medicine”, w którym swoje dane zaprezentował Ramirez⁽¹¹⁾. W analizie Melameda 1225 z 2461 kobiet (49,8%) poddano operacji raka szyjki macicy metodą endoskopową. W tej grupie przeważały kobiety białe, ubezpieczone prywatnie, o wyższym statusie społeczno-ekonomicznym, z guzem o mniejszych wymiarach i o niższym stopniu złośliwości. Były one operowane częściej w późniejszym okresie rekrutacji do badania niż kobiety poddane otwartej chirurgii. Po obserwacji wynoszącej średnio 45 miesięcy umieralność wyniosła 9,1% wśród kobiet, które przeszły zabieg minimalnie inwazyjny, i 5,3% wśród kobiet poddanych operacji otwartej. Według autorów wprowadzenie metod małoinwazyjnych wiąże się ze względnym spadkiem odsetka przeżyć całkowitych o 0,8% na każdy rok obserwacji.

W podsumowaniach badań LACC i NCDB autorzy stwierdzili, że radykalna histerektomia laparoskopowa była związana z wyższym wskaźnikiem nawrotów i gorszym czasem

parametrial invasion, lymph node involvement, tumor size, FIGO stage and vaginal margin status.

The study began in June 2008 and was terminated early at the request of the Data Safety & Monitoring Committee for safety concerns after recruiting 85% of patients due to significantly inferior results in the laparoscopy group. After an average follow-up of 2.5 years, disease-free survival was 97.6% in patients who underwent an open surgery (total abdominal radical hysterectomy, TARH) compared with 87.1% for patients operated endoscopically (total laparoscopic or total robotic radical hysterectomy, TLRH/TRRH). Apart from the above described study, another retrospective analysis of the American National Cancer Database (NCDB) concerning years 2010–2012 was presented by Melamed during the same SGO conference. This study involved 2,221 women with cervical cancer in FIGO stages IA2–IB1. It also demonstrated significantly better survival rates in the cohort treated classically compared with the one treated laparoscopically or with robot-assisted methods. During the follow-up, 7 recurrences were noted in the open surgery group, whereas there were 24 cases of relapse, mainly in the pelvis minor and abdominal cavity, but also multiple recurrence foci, in the endoscopic surgery group. These outcomes were published in the same issue of “New England Journal of Medicine” as Ramirez’s study⁽¹¹⁾. In Melamed’s analysis, 1,225 of 2,461 women (49.8%) underwent an endoscopic surgery for cervical cancer. These were mainly white women with private insurance policies and of a higher socioeconomic status with smaller tumors and of a lower grade. They were more often operated at a later stage of study recruitment than women receiving open treatment. After a mean follow-up of 45 months, mortality amounted to 9.1% in the minimally invasive treatment group and 5.3% in the open surgery group. The authors concluded that minimally invasive methods were associated with a relative reduction of overall survival rates by 0.8% for each year of observation.

In the conclusions of the LACC and NCDB studies, the authors stated that laparoscopic radical hysterectomy was associated with a higher recurrence rate and worse survival compared with abdominal radical hysterectomy. A recommendation was issued that patients with FIGO stage IA1 cervical cancer (with LVSI) and with stages IA2 and IB1 who are eligible for radical hysterectomy should be informed about the results of the LACC study.

After publishing these data in a prestigious medical journal, comments, subsequent reviews and discussions on the safety of endoscopic operations in cervical cancer started pouring in. Some criticized the Ramirez’s and Melamed’s trials, questioning their reliability. There were also cautious comments suggesting the need for further well-designed, prospective studies on this issue.

Abdollah tested the reproducibility of these results in patients with other pelvic tumors using the selection criteria and methods similar to those adopted by Melamed et al. Based on 3,928 patients (NCDB in 2010–2011),

przeżycia w porównaniu z otwartą radykalną histerektomią. Zalecono, aby pacjentki z rakiem szyjki macicy w stadium IA1 FIGO (z LVSI) i z rakiem szyjki macicy IA2 i IB1 zakwalifikowane do radykalnej histerektomii były informowane o wynikach badania LACC.

Opublikowanie powyższych danych w prestiżowym czasopiśmie medycznym spowodowało lawinę komentarzy, kolejnych opracowań i dyskusji poświęconych bezpieczeństwu operacji endoskopowych w raku szyjki macicy. Pojawiły się głosy krytyczne, podważające wiarygodność opracowań Ramirez'a i Melameda, jak również wyważone komentarze sugerujące konieczność dalszych dobrze zaplanowanych badań prospektywnych poświęconych temu problemowi.

Abdollah przetestował powtarzalność tych wyników u pacjentów z innymi nowotworami miednicy, stosując kryteria wyboru i metody podobne do przyjętych przez Melameda i wsp. Na materiale 3928 chorych (NCDB w latach 2010–2011) wykazał, że chorzy, którzy przeszli cystektomię za pomocą chirurgii minimalnie inwazyjnej, cechowali się śmiertelnością podobną do obserwowanej w grupie chorych po operacji wykonanej metodą otwartą⁽¹²⁾. W podsumowaniu autor wskazuje, że nie należy uogólniać wyników uzyskanych przez Ramirez'a i Melameda.

Interesującą inicjatywą zespołu znakomitych ginekologów onkologów, będącą swoistym komentarzem do badań Ramirez'a i Melameda, było rozpisanie wśród ginekologów zajmujących się leczeniem operacyjnym nowotworów żeńskich narządów płciowych ankiety, w której pytano o opinie i konsekwencje powyższych badań⁽¹³⁾. Odpowiedziało ponad 400 respondentów. Okazało się, że znaczna większość spośród nich nie spodziewała się takich rezultatów. Wśród przyczyn takiego stanu rzeczy wymieniano sugestie dotyczące mniejszej radykalności techniki stosowanej w operacjach endoskopowych, a także potencjalny rozsiew komórek nowotworowych wywołany wysokim ciśnieniem i obecnością CO₂ w środowisku. Rezultatem opublikowanych wyników była zmiana opinii na temat operacji otwartych na bardziej pozytywną. Połowa respondentów postanowiła zarezerwować operacje endoskopowe tylko dla guzów małych. Prawie wszyscy ankietowani deklarowali przedyskutowanie z pacjentkami wyników badania LACC, a 75% respondentów uznało za nieetyczne nieujawnianie chorym wyników powyższych badań. W podsumowaniu Chiva, Cibula i Querleu stwierdzają, że „[...] rezultaty LACC »leżą na stole«, ale końcowe wnioski związane z konsekwencjami tych wyników muszą zostać wyjaśnione i przyszedł czas na odkrycie, dlaczego metody endoskopowe dały tak złe efekty, a jeśli to możliwe, trzeba próbować to naprawić”.

Kolejnym komentarzem wysłanym do „New England Journal of Medicine” było opracowanie własnych danych z kliniki Mayo, jakie przedstawili Gil-Moreno i Magrina⁽¹⁴⁾. Autorzy przeanalizowali losy 111 pacjentek poddanych operacji metodą klasyczną i endoskopową, nie stwierdzając istotnych różnic w całkowitym i wolnym od progresji czasie przeżycia. Grupa badana w Mayo charakteryzowała się względnie dużym ryzykiem nawrotu (FIGO IB1–IIA1)

he demonstrated that patients who had undergone cystectomy using a minimally invasive method were characterized by similar mortality to patients managed by an open surgery⁽¹²⁾. The author concluded that the results reported by Ramirez and Melamed should not be generalized.

A team of distinguished gynecologic oncologists have undertaken an interesting initiative, which constituted a specific comment on Ramirez's and Melamed's research. Among gynecologists operating on women due to genital tumors, they conducted a survey in which they asked about opinions on and consequences of the aforementioned studies⁽¹³⁾. Over 400 responses were obtained. It occurred that a significant majority of these doctors had not expected such results. As causes for this, they mentioned suggestions concerning lower radicality of the techniques used in endoscopic treatment and potential cancer cell dissemination due to high pressure and the presence of CO₂ in the environment. The published results shifted the opinion about open surgery towards a more positive one. A half of the respondents decided to propose endoscopic surgeries only for small tumors. Almost all the respondents declared that they had discussed the LACC results with their patients, while 75% believed that not revealing these results to patients was unethical. In the conclusions, Chiva, Cibula and Querleu state that the results of the LACC trial are “on the table,” but the final conclusions associated with the consequences of these results must be explained and that a time has come to investigate why endoscopic methods produced such poor effects and that this needed fixing, if possible.

Yet another comment sent to “New England Journal of Medicine” was an analysis of the data from the Mayo clinic presented by Gil-Moreno and Magrina⁽¹⁴⁾. The authors analyzed the fate of 111 patients who had undergone classical and endoscopic procedures and did not discover significant differences in overall and progression-free survival. The patients evaluated in the Mayo clinic were characterized by a relatively high risk of relapse (FIGO IB1–IIA1) and a relatively long follow-up (mean 8.6 years). It must also be added that in this center uterine manipulators were not used. The authors from the Mayo clinic therefore raise a problem of the influence of these manipulators on the Ramirez's outcomes.

These comments made Ramirez defend his arguments. He underlined that radicality of a procedure is determined by pathological tests concerning margins, incision line and the evaluation of the parametria. He also addressed the remark about “inadequate” manner of using manipulators, as the commentators had stated, and assessed it as highly subjective and poorly specific. As for the effect of CO₂, there are some known works that evaluated the effect of this gas on cancer dissemination and found no negative effects of insufflation⁽¹⁵⁾. In a comment to the results from the Mayo clinic, Ramirez pointed out its retrospective nature, low sample size and, in consequence, low reliability. He also almost twice emphasized the higher rate of relapse in the endoscopic group from the Mayo study (14%) compared to his own data (8.4%).

i dość długim, bo wynoszącym średnio 8,6 roku, okresem obserwacji. Na uwagę zasługuje informacja, że w ośrodku tym nie stosowano manipulatorów macicznych i z tego względu autorzy z kliniki Mayo podnoszą problem wpływu tych manipulatorów na wyniki Ramirez.

Wspomniane powyżej komentarze sprowokowały Ramirez do obrony swoich racji. Podkreślił, że o radykalności świadczą wyniki badań histopatologicznych dotyczących marginesów, linii cięcia, a także ocena przymacic. Odnosił się również do zarzutu o „niewłaściwym”, zdaniem komentatorów, sposobie wykorzystania manipulatora jako wybitnie subiektywnego i mało konkretnego. Odnosił się do wpływu CO₂ – znane są prace, w których badano wpływ tego gazu na proces rozprzestrzeniania się choroby nowotworowej, nie wykazując niekorzystnych skutków insuflacji dwutlenkiem węgla⁽¹⁵⁾. W komentarzu do wyników badania z Mayo Ramirez zarzucił mu jego retrospektywny charakter, małą liczebność grupy badanej, a w konsekwencji mniejszą wiarygodność. Podkreślił też prawie dwukrotnie wyższy odsetek nawrotów w grupie operacji endoskopowych przeprowadzonych w Mayo (14%) w porównaniu z własnymi danymi (8,4%).

Podobne w swojej wymowie były odpowiedzi Melameda na zarzuty postawione przez Abdollaha i Gila-Morena. Pierwszemu z nich odpowiedział, że ekstrapolowanie wyników badań zabiegów w innych lokalizacjach anatomicznych i wobec tego dotyczących odmiennych typów histologicznych nowotworów musi być czynione z wielką ostrożnością. Drugiemu zaś zarzucił, podobnie jak Ramirez, słabą moc badania, a interpretowanie takich wyników jako „silny dowód” jest według Melameda nieroztropne.

W lipcowym numerze „Journal of Gynecologic Oncology” z 2018 roku ukazał się ciekawy artykuł koreańskich autorów odnoszący się do wyników LACC⁽¹⁶⁾. Według Koreańczyków zastanawiający jest rażąco niski (2,2%) odsetek wznów po operacjach otwartych wobec około 10% wskazywanych w dostępnym piśmiennictwie⁽¹⁷⁾. Być może ma w tym swój udział relatywnie krótki czas obserwacji, choć należy pamiętać, że był on jednakowy dla obu badanych grup. Możliwe, że wyniki uległyby zmianie, gdyby ponownej oceny dokonano po upływie kolejnych 2 lat. Wysoki odsetek nawrotów w grupie operacji endoskopowych może – zdaniem autorów z Korei – wynikać z niedbalstwa operatora, co wydaje się raczej mało prawdopodobne, jak również z użycia manipulatora, przy którym fragmenty uszkodzonego guza łatwo dostają się do jamy otrzewnej wskutek stosowania podczas operacji pozycji Trendelenburga. W badaniu LACC czynnik ten nie został wzięty pod uwagę, a nawroty po operacjach endoskopowych były głównie wczesnymi nawrotami w miednicy mniejszej. Zminimalizowanie pozycji Trendelenburga, rezygnacja z manipulatora macicy oraz irygacja pochwy przed jej zszyciem mogą ograniczyć miejscowy rozsiew choroby. Autorzy sugerują zmianę pozycji podczas szycia pochwy i szycie z dostępu pochwowego po dokładnym wypłukaniu jamy brzusznej i pochwy przed jej zamknięciem. Według niektórych autorów niezależnym

Melamed’s responses to Abdollah’s and Gil-Moreno’s comments were similar. He stated to Abdollah that extrapolation of outcomes to surgery performed in other anatomic locations and thus concerning different histological types of cancer must be very cautious. As for Gil-Moreno’s remarks, he emphasized, as did Ramirez, low study power, and stated that interpretation of such results as “strong evidence” was imprudent.

The July edition of “Journal of Gynecologic Oncology” from 2018 featured an interesting article of Korean authors about the results of the LACC trial⁽¹⁶⁾. These authors believed that the rate of relapse after open surgery was strikingly low (2.2%) compared to approximately 10% indicated in the literature⁽¹⁷⁾. This might have been caused by a relatively short follow-up period, but it must be remembered that it was identical for both groups. Possibly, the results would have been different if a similar evaluation had been conducted after another 2 years. A high recurrence rate in the endoscopic surgery group may, according to the Korean authors, have resulted from the operator’s negligence, which seems rather unlikely, and from the application of a manipulator, which makes fragments of the damaged tumor easily spread to the peritoneal cavity when used in the Trendelenburg position. In the LACC trial, this factor was not considered, and recurrences after endoscopic procedures were mainly early pelvic relapses. Minimizing the Trendelenburg position, abandoning the use of a uterine manipulator and vaginal irrigation prior to its suturing may limit local dissemination of the disease. The authors suggest changing the position during vaginal suturing and using for this purpose the vaginal access after thorough irrigation of the abdominal cavity and vagina before closure. Some authors argue that the presence of pneumoperitoneum after the use of CO₂ is an independent risk factor for relapse after endoscopic procedures^(16,17). In such cases, the disease tends to recur shortly after the procedure in the form of peritoneal dissemination. The Korean authors believe that the operator’s experience measured as 10 procedures of endoscopic radical hysterectomy (which was one of the inclusion criteria in the LACC trial) is an insufficient requirement, and that real experience can be gained after performing 40–50 procedures of this type. Park claims that this level of experience results in a similar recurrence rate, even in patients with tumors greater than 2 cm, when operated endoscopically and classically. The unavailability of data about tumor size, tumor stage, histological type, type of surgery, surgeon’s experience as well as nationality and ethnic data of the patients in individual subgroups is a considerable weakness of the LACC trial. The authors rightly point out that in centers where endoscopic methods have not been used for a long time, their contribution to cervical cancer treatment is low, and where these techniques have been used for a long time, the contribution of open surgery is low. The Korean authors concluded that it was too early to draw binding conclusions, and stated that the problem required further investigation.

czynnikiem ryzyka nawrotu po operacjach endoskopowych jest obecność odmy otrzewnowej przy użyciu CO₂^(16,17). W takich przypadkach nawrót występuje zwykle krótko po zabiegu w postaci wysiewu otrzewnowego. Koreańscy uważają, że doświadczenie operatora, którego miarą jest wykonanie 10 zabiegów radykalnej endoskopowej histerektomii (co było jednym z warunków włączenia do badania LACC), to niewystarczający wymóg i o prawdziwym doświadczeniu można mówić dopiero po wykonaniu 40–50 takich zabiegów. Park twierdzi, że to doświadczenie skutkuje podobnym odsetkiem wznów nawet w guzach o średnicy powyżej 2 cm operowanych endoskopowo i metodami otwartymi. Duży mankament badania LACC stanowi brak danych w poszczególnych podgrupach dotyczących wielkości guza, stopnia zaawansowania nowotworu, typu histologicznego guza, typu operacji, doświadczenia chirurga, narodowości i danych etnicznych operowanych pacjentek. Autorzy słusznie zauważają, że tam, gdzie metody endoskopowe stosowane są od niedawna, ich udział w leczeniu raka szyjki macicy jest niewielki, i odwrotnie – tam, gdzie techniki te stosowane są od dawna, niewielki jest udział metod otwartych. Koreańscy podsumowują, że jest za wcześnie na wyciąganie wiążących wniosków i problem wymaga dalszych badań.

Niemieccy ginekolodzy onkolodzy zareagowali na wyniki badania LACC i publikację Melameda na łamach niemieckiego periodyku branżowego. W swojej opinii zwracają uwagę na kilka mankamentów powyższych badań. Wątpliwości budzi według tego komentatora fakt, że jedynie około 20% pacjentek objętych badaniem Ramireza pochodzi z USA, pozostałe 80% zaś – z Ameryki Południowej, Indii, Chin, Australii, Włoch, Bułgarii, czyli krajów biorących w nim udział. Trudno nie zakwestionować powyższego zastrzeżenia, podważającego wiarygodność wyników uzyskanych u chorych pochodzących z krajów innych niż USA. Kolejnym budzącym wątpliwości faktem w badaniu LACC jest brak danych dotyczących głębokości inwazji oraz rozmiarów guza u prawie 1/3 obserwowanych pacjentek. Podobnie jak w innych komentarzach, autorzy niemieccy zwracają uwagę na znaczenie kryteriów selekcji oraz wpływu krzywej uczenia na wyniki. Niemniej jednak stoją oni na stanowisku, że wybór metody operacji musi zostać szczerze i otwarcie omówiony z pacjentką poinformowaną o wynikach badania LACC⁽¹⁸⁾.

W ramach dyskusji na temat wyników operacji endoskopowych w raku szyjki macicy Naumann zadał retoryczne pytanie: czy już jesteśmy świadkami przedwczesnego zmierzchu tych metod pomimo ich niezaprzeczalnych zalet?⁽¹⁹⁾

Do omawianego tematu odniósł się na łamach „Journal of Gynecologic Oncology” jeden z najbardziej uznanych autoritetów w dziedzinie chirurgii małoinwazyjnej w ginekologii, jej zdecydowany zwolennik, Rainer Kimmig⁽²⁰⁾, przedstawiając konsekwencje i wpływ opublikowanych wyników na dalsze postępowanie w raku szyjki macicy. Ten zwolennik i propagator koncepcji rozwoju i progresji nowotworów w kompartmentach tkankowych podkreśla, że również

German gynecologic oncologists reacted to the results of the LACC trial and Melamed's publication in a German journal. In their comment, they pointed to several shortcomings of these studies. According to these authors, the fact that only 20% of patients in Ramirez's trial came from the USA and the remaining 80% were from South America, India, China, Australia, Italy and Bulgaria, i.e. countries that participated in the trial, raised certain doubts. It is hard not to reject this remark that questions the reliability of the results obtained in patients from countries other than the USA. Another aspect of the LACC trial that raised doubts was the lack of data about depth of invasion and tumor size in almost 1/3 of the patients. As other commentators, the German authors drew attention to the relevance of the selection criteria and the impact of the learning curve on outcomes. Nevertheless, they did admit that the selection of the surgical method must be openly and honestly discussed with the patient who should be informed about the results of the LACC trial⁽¹⁸⁾.

In a discussion about the outcomes of endoscopic surgery in cervical cancer, Naumann asked a rhetorical question: are we already witnessing a premature twilight of these methods in spite of their unquestionable advantages?⁽¹⁹⁾

Furthermore, the debate was undertaken by Rainer Kimmig, a determined advocate and one of the most renowned authorities in minimally invasive surgery in gynecology, in “Journal of Gynecologic Oncology,” where he presented the consequences and effects of the published results on further cervical cancer management⁽²⁰⁾. This supporter and propagator of the idea of cancer development and progression in tissue compartments underlines that cervical cancer is also subjected to these principles. Kimmig underlines that the management algorithms that have been applied in gynecologic oncology for several years have significantly limited indications for radical procedures in cervical cancer. Based on the available British reports, this author notes that approximately 300 procedures of this type are conducted each year in the entire United Kingdom. The remaining patients from the group that used to be selected for surgical intervention are now treated with chemoradiotherapy. Another weakness of Melamed's trial, which is pointed out by Kimmig, is the lack of a multivariate analysis of factors affecting overall and disease-free survival. According to the present treatment standards, a significant proportion of patients from the National Cancer Database, who constituted the material for Melamed's research, should not have been treated surgically as they had FIGO stage II tumors. As other critics of the discussed studies, Kimmig mentions the effects of the learning curve on the results and the lack of sufficient operator verification. Another intriguing fact is not so much the high recurrence rate noted in the endoscopy group (8.4%), as it is similar to that reported in the literature, but the low recurrence rate after open surgery (2.2%), which is far lower than stated in other literature data. Kimmig does not provide an answer to the question whether better quality of surgery or better patient selection could

rak szyjki macicy podlega w swoim rozwoju tym regułom. Obowiązujące od kilku lat algorytmy postępowania w ginekologii onkologicznej, jak podkreśla Kimmig w swoim komentarzu, spowodowały bardzo znaczne ograniczenie wskazań do operacji radykalnych w raku szyjki macicy. Opierając się na dostępnych raportach brytyjskich, autor ten zauważa, że na terenie Wielkiej Brytanii wykonuje się rocznie łącznie około 300 takich zabiegów. Pozostałe pacjentki z grupy tych, które kiedyś były poddawane operacjom chirurgicznym, są leczone radiochemioterapią. Istotnym mankamentem badania Melameda, na który zwraca uwagę Kimmig, jest brak wieloaspektowej analizy czynników wpływających na całkowite i wolne od choroby czasy przeżycia. Według obowiązujących standardów leczenia znaczna część pacjentek z National Cancer Database, które były przedmiotem analizy Melameda, nie powinna być leczona operacyjnie, ponieważ były to chore w stopniu II według FIGO. Podobnie jak inni krytycy omawianych badań, Kimmig zwraca uwagę na wpływ krzywej uczenia na wyniki i brak wystarczającej weryfikacji umiejętności operatorów. Kolejnym intrygującym faktem jest nie tyle wysoki odsetek nawrotów po operacjach endoskopowych (8,4%) – jest on bowiem zbliżony do innych danych z literatury – ile zadziwiająco niski współczynnik wznów po operacjach otwartych (2,2%) – daleko niższy od danych, jakie można napotkać w piśmiennictwie. Kimmig nie udziela odpowiedzi na pytanie, czy o takich wynikach zdecydowały lepsza jakość chirurgii, czy też lepszy „dobór” chorych. Faktem, który zdecydowanie obniża jakość badania LACC, nie tylko według Kimmiga, jest to, że w przypadku 30% zrekrutowanych do badania chorych nie podano danych mających kluczowe znaczenie dla ich dalszego rokowania. Zastanawiające jest, że kompletnymi danymi do analizy dysponowano w przypadku zaledwie 39% pacjentek objętych badaniem. Czy wobec tego 4,5-letni okres obserwacji tak niekompletnie opracowanej grupy upoważnia do formułowania tak istotnych i brzemiennych w skutki wniosków? To pytanie zadane przez Kimmiga podsumowuje jego ocenę⁽²⁰⁾. Pomimo omawianych słabości, jak twierdzi Kimmig, badanie Ramireza jest niezwykle cenne w dyskusjach dotyczących najlepszej procedury chirurgicznej dla pacjentek w zależności od ich indywidualnej sytuacji. Nie możemy – pisze dalej Kimmig – ignorować przedstawionych wyników badań. Nie powinniśmy zmieniać naszych praktyk i musimy pamiętać o korzyściach wynikających z minimalnie inwazyjnej chirurgii w raku szyjki macicy. Niemniej jednak musimy też stale monitorować nasze własne rezultaty, aby identyfikować przyczyny niepowodzeń i je eliminować. Ponadto powinniśmy dostosować podejście chirurgiczne do indywidualnej sytuacji i preferencji chorych. Konieczne jest informowanie pacjentek o wszystkich znanych danych i podejmowanie decyzji o strategii leczenia we współpracy z nimi w ramach procesu świadomej zgody. Badania Ramireza i Melameda zaowocowały większą liczbą pytań niż odpowiedzi, co z kolei niewątpliwie będzie przedmiotem dalszych analiz.

account for such outcomes. The fact that surely lowers the quality of the LACC trial, not only in Kimmig's view, is that crucial data for further prognosis were not available for 30% of the recruited patients. It is curious that complete data for analysis were available for only 39% of the investigated patients. Is then a 4.5 year-long follow-up period for such an incompletely analyzed group sufficient to formulate so significant and far-reaching conclusions? This question, asked by Kimmig, concludes his assessment⁽²⁰⁾.

Despite the discussed weaknesses, Kimmig admits that Ramirez's study is extremely valuable in discussions on the most optimal surgical procedure for patients depending on their individual situation. We cannot, as Kimmig continues, ignore the presented outcomes. We should not change our practices, and we must remember about benefits of minimally invasive surgery in cervical cancer. Nonetheless, we must constantly monitor our own results in order to identify the causes of failures and to eliminate them. Moreover, we should tailor our surgical attitudes to the individual situation and preferences of patients. It is necessary to inform patients about all known data and to make decisions about treatment strategy together with patients as part of the informed consent process. The Ramirez's and Melamed's studies yielded more questions than answers, which will surely create a field for further analyses.

A European attempt to respond to the outcomes presented by Ramirez and Melamed is the initiative of Luis Chiva from the University of Pamplona. He planned a large, retrospective trial on the fate of patients operated for early cervical cancer in 2013–2014 using open and endoscopic approaches. This European, multicenter, observational trial is to recruit approximately 1,000 patients in 6 months. The recurrence rate, overall survival and relapse-free survival as well as other data will be compared with the results of the LACC trial and may possibly be a significant contribution to the discussion on the safety of minimally invasive surgery in cervical cancer. However, it must be remembered that, as a retrospective, non-randomized study, this analysis will have a significantly lower power than the LACC trial, but avoiding the aforementioned errors and imperfections of Ramirez's study will grant Chiva's initiative, entitled SUCCOR, a comparable force of impact.

Conflict of interest

The authors do not declare any financial or personal links with other persons or organizations that might adversely affect the content of the publication or claim any right to the publication.

Europejską próbą odpowiedzi na wyniki badań opublikowane przez Ramirez i Melamed jest inicjatywa Luisa Chivy z uniwersytetu w Pampelunie, który zaplanował duże retrospektywne badanie dotyczące losów pacjentek operowanych z powodu wczesnego raka szyjki macicy metodą otwartą i endoskopową w latach 2013–2014. Do tego wielośrodkowego europejskiego badania obserwacyjnego ma zostać zrekrutowanych w ciągu 6 miesięcy około 1000 pacjentek. Częstość nawrotów, przeżycia całkowite i wolne od cech wznowy oraz inne uzyskane dane zostaną porównane z wynikami badania LACC i być może będą stanowiły istotny głos w dyskusji na temat bezpieczeństwa metod małoinwazyjnych w leczeniu raka szyjki macicy. Należy jednak pamiętać, że jako badanie retrospektywne, nierandomizowane analiza ta będzie miała znacznie mniejszą moc niż LACC, choć z kolei uniknięcie błędów i niedoskonałości badania Ramirez, o których była mowa powyżej, pozwoli uzyskać badaniu SUCCOR – bo taką nazwę nosi inicjatywa Chivy – porównywalną siłę oddziaływania.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji

Piśmiennictwo / References

1. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group; Nelson H, Sargent DJ, Wieand HS et al.: A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2050–2059.
2. Lacy AM, García-Valdecasas JC, Delgado S et al.: Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2224–2229.
3. 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: 695–700.
4. Huscher CG, Mingoli A, Sgarzini G et al.: Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: five-year results of a randomized prospective trial. *Ann Surg* 2005; 241: 232–237.
5. Wang YZ, Deng L, Xu HC et al.: Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage cervical cancer. *BMC Cancer* 2015; 15: 928.
6. Shazly SA, 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.
7. 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.
8. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Guidelines. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
9. 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.
10. Laparoscopic Approach to Cervical Cancer (LACC), ClinicalTrials.gov, NCT00614211.
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. Abdollah F, Keeley J, Menon M: Minimally invasive or abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med* 2019; 380:793.
13. Chiva L, Cibula D, Querleu D: Minimally invasive or abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 793–794.
14. Gil-Moreno A, Magrina JF: Minimally invasive or abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 794.
15. Fei L, Pan L, Li L et al.: Effects of a simulated CO₂ pneumoperitoneum environment on the proliferation, apoptosis, and metastasis of cervical cancer cells *in vitro*. *Med Sci Monit* 2014; 20: 2497–2503.
16. Park JY, Nam JH: How should gynecologic oncologists react to the unexpected results of LACC trial? *J Gynecol Oncol* 2018; 29: e74.
17. Park JY, Kim DY, Kim JH et al.: Outcomes after radical hysterectomy according to tumor size divided by 2-cm interval in patients with early cervical cancer. *Ann Oncol* 2011; 22: 59–67.
18. Hillemanns P, Brucker S, Holthaus B et al.: Comment on the LACC trial investigating early-stage cervical cancer by the Uterus Commission of the Study Group for Gynecologic Oncology (AGO) and the Study Group for Gynecologic Endoscopy (AGE) of the German Society for Gynecology and Obstetrics (DGGG). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2018; 78: 766–767.
19. Naumann RW: Minimally invasive radical hysterectomy has many benefits compared with open radical hysterectomy: will the LACC trial cause the premature demise of this procedure? *J Minim Invasive Gynecol* 2019; 26: 379–380.
20. Kimmig R, Ind T: Minimally invasive surgery for cervical cancer: consequences for treatment after LACC study. *J Gynecol Oncol* 2018; 29: e75.