



Robotassisterad laparoskopisk kirurgi jämfört med öppen kirurgi hos cervixcancerpatienter

En registerstudie ur Gynop-registret

**REGISTRET UNDERSTÄLLT SFOG
RAPPORTEN DISTRIBUTERAD MAJ 2015**

Författare:

Christine Ascitutto, doktorand, specialistläkare, Kvinnokliniken, Skånes Universitetssjukhus,
Lund

Christer Borgfeldt, docent, överläkare Kvinnokliniken, Skånes Universitetssjukhus, Lund

Sammanfattning/abstract

Syfte

Att jämföra robotassisterad laparoskopisk radikal hysterektomi ad modum Wertheim-Meig vid livmoderhalscancer med öppen kirurgi och inkludera patientrapporterade uppgifter.

Material

Gynop-data med operationer där robotassisterad laparoskopisk kirurgi eller laparotomi utförts, under tidsperioden 1 januari 2008 till 31 december 2012 med diagnosen livmoderhalscancer, inkluderades i analyserna. Pre-, per- och postoperativa data samt patienternas svar på 8-veckorsenkät ingår.

Resultat

Kvinnor med cervixcancer med minst en borttagen lymfkörtel inkluderades, vilket gav 249 patienter. Patientgrupperna skiljde sig inte åt avseende bakgrundskaraktäristika. Operationstiden var likartad i laparotomi- och robotkirurgigrupperna. Medianvikten för uterus skiljde sig inte åt mellan laparotomi- och robotgruppen.

Peroperativ blödning, antalet postoperativa dagar på sjukhus och antalet dagar till normal livsföring var signifikant lägre i den robotopererade gruppen jämfört med laparotomigruppen. Tretton patienter i laparotomigruppen (7 %) fick blodtransfusion under vårdtiden jämfört med ingen i robotgruppen. Peroperativa komplikationer var vanligare förekommande i laparotomigruppen men inga skillnader i reoperation eller återinläggning kunde upptäckas. Två patienter fick mindre blåsrift i robotgruppen som kunde sutureras direkt. Vid öppen kirurgi uppstod 1 uretärskada, 1 blåsrift samt att 8 patienter hade transfusionskrävande blödning. Antalet borttagna bäckenlymfkörtlar var fler i laparotomigruppen jämfört med robotgruppen ($p < 0,001$). Antalet patienter med lymfkörtelmetastaser var totalt 33 (13 %, 95 % CI 9,3 - 18,1 %). Det fanns ingen skillnad i antalet lymfkörtelmetastaser mellan laparotomi- och robotgrupperna.

Slutsats

Robotassisterad laparoskopisk radikal hysterektomi är att föredra framför laparotomi vid cervixcancerkirurgi eftersom robotkirurgi är förenat med minskad blodförlust, färre peroperativa komplikationer, kortare sjukhusvistelse samt en kortare återhämtningstid mätt i tid till normal livsföring.

Introduktion

I internationella studier de senaste åren har robotassisterad laparoskopisk radikal hysterektomi ad modum Wertheim-Meig vid jämförelser med laparotomi, vid diagnosen livmoderhalscancer, visat på mindre peroperativ blödningsmängd och färre blodtransfusioner, mindre komplikationer och kortare vårdtid på sjukhus(1-4). Risken för återfall efter kirurgi liksom andelen botade har inte visat på någon skillnad mellan laparoskopisk eller öppen kirurgi (5, 6). Inga studier har redovisat patientrapporterade data eller tid till normal livsföring. Många av studiernas resultat härrör från enskilda operatörer eller sjukhus. Syftet med denna specialrapport är att rapportera svenska data från Gynop-registret där robotassisterad laparoskopisk radikal hysterektomi ad modum Wertheim-Meig vid livmoderhalscancer jämförs med öppen kirurgi och att analysera patientrapporterade data.

Material och metod

GynOp-data med operationer från 1 januari 2008 till 31 december 2012 med diagnosen livmoderhalscancer där laparoskopisk kirurgi eller laparotomi använts har inkluderats i analyserna. Akademiska universitetssjukhuset i Uppsala rapporterade data 2008-2009 och Skånes Universitetssjukhus började rapportera 2010. Pre-, per- och postoperativa data är inkluderade samt patienternas 8-veckorsenkät. Frågan som använts för tid till normal livsföring (Activity of Daily Living – ADL) lyder: ”Hur många dagar tog det efter operationen innan du kunde utföra normala vardagliga aktiviteter och klara dig själv utan mer hjälp än före operationen (t.ex. personlig hygien, laga mat till dig själv, bädda sängen, ev ta korta promenader)?”

Statistik

SPSS™ (20.0.0) har använts för statistiska bearbetningar. Datadistributionen analyserades med Kolmogorov-Smirnov test. Students T-test användes vid normalfördelade data och Mann-Whitney U-test vid icke normalfördelade data. Chi2 och Fishers exakta test användes vid kategoriserade data. Holm-Bonferronikorrektion användes vid multipla analyser. Korrektion för samvarierande faktorer utfördes med multivariat linjär och logistisk regression. Alla analyser var tvåsidiga och ett värde betecknades som signifikant när $p < 0.05$.

Resultat

Antalet patienter med diagnosen cervixcancer med minst en borttagen lymfkörtel var 249, vilka inkluderades i studien. Antalet per sjukhus visas i tabell 1 samt fördelningen av patienter som genomgick laparotomi respektive robotassisterad laparoskopisk kirurgi (robot-kirurgi).

Tabell 1

Sjukhus	Laparotomi	Robotkirurgi	Totalt
Karlskrona	26	0	26
Linköping	94	16	110
Lund	2	48	50
Umeå	52	0	52
Uppsala	11	0	11
Total	185	64	249

Radikal hysterektomi utfördes på 240 patienter, 2 genomgick cervixamputation och 5 radikal trachelektomi med laparotomi och 2 radikal trachelektomi med robotassisterad laparoskopisk teknik. Ingen laparoskopisk operation utfördes utan robotassistans.

FIGO-stadium redovisas i tabell 2 och ingen skillnad avseende stadium fanns mellan laparotomi- respektive robotgruppen ($p=0,085$ chi2).

Tabell 2

FIGO-stadium	Laparotomi	Robotkirurgi	Totalt	
Inte angivet Ia2 till IIa	7	0	7	3%
Ia2 ¹	26	15	41	16%
Ib1 ²	137	43	180	72%
IIa ³	15	6	21	8%
Total	185	64	249	

¹ Stadium IA2: Djup mer än 3 mm och max 5 mm samt bredd max 7 mm

² Stadium IB1: Tumör max 4 cm i storlek

³ Stadium IIa: Tumörens engagemang av vagina men ej parametrium

Patientgrupperna skiljde sig inte heller åt avseende ålder, BMI eller ASA-gradering. Andelen rökare, de med tidigare laparotomi och diabetespatienter var lika i bägge grupperna. Se tabell 3.

Tabell 3

	Laparotomi	Robotkirurgi	p=
Ålder	45.7 ± 13.0	45.4 ± 13.6	0,853
BMI⁴	25.7 ± 4.7	27.0 ± 6.1	0,111
Diabetes (%)	13,3%	16,6%	0,753
Rökare (%)	21 %	19 %	0,455
Tidigare laparotomi (%)	84 %	83 %	0,846
ASA-klass⁵			
Klass 1 (%)	73 %	26 %	0,319
Klass 2 (%)	80 %	21 %	0,319
Sammanväxningar i buken	22 %	15 %	<0,001
Operationstid (min)	217 ± 60	204 ± 57	0,121
Peroperativ blödning (mL)	495 ± 478	102 ± 95	< 0,001
Antal dagar på sjukhus efter op (dagar)	6.1 ± 10.7	2.5 ± 2.1	0,011
Dagar till normal ADL	13.4 ± 10.1	9.7 ± 8.5	0,038

Operationstiden var likartad i laparotomi- och robotkirurgigrupperna. Operationstiden definierades som läkarens första åtgärd med patienten (robotpatienterna) och tid till avslutad hudsuturering. Ingen konvertering från laparoskopisk robotoperation till laparotomi fanns registrerad. Medianvikten för uterus skiljde sig inte åt mellan laparotomi- (132 g) och robotgruppen (127 g) (p=0.33).

Den peroperativa blödningen, antalet dagar postoperativt på sjukhus och antalet dagar till normal ADL var signifikant lägre i den robotopererade gruppen jämfört med laparotomi-gruppen.

⁴ BMI: Body Mass Index: kroppsvikt i kg/(längd i m x längd i m) = kg/m²

⁵ Anestesiologisk klassificering inför operation. ASA-klass 1 = Frisk, medicinfri patient. ASA-klass 2: Patient med måttligt uttalat sjukdomstillstånd som inte orsakar funktionell begränsning, t ex välreglerat högt blodtryck

Tretton patienter i laparotomigruppen (7 %) fick blodtransfusion under vårdtiden jämfört med ingen i robotgruppen. I tabell 4 visas de peroperativa komplikationer som tillstötte samt antalet patienter som behövde reopereras samt återinläggas en eller flera nätter pga. besvär eller komplikationer. Peroperativa komplikationer var vanligare i laparotomigruppen men inga skillnader i reoperationer eller återinläggningar kunde upptäckas. Två patienter fick mindre blåsrifter i robotgruppen som kunde sutureras direkt. Vid öppen kirurgi uppstod en uretärskada och en blåsrift samt att 8 patienter hade transfusionskrävande blödning. Venösa blödningar (n=8) var de vanligaste orsakerna till blödning.

Tabell 4

Peroperativa komplikationer	Laparotomi (n 13/185)		Robot (n 2/64)		P=
	Major	Minor	Major	Minor	
Uretär	1 (0,5 %)	-	-	-	0,030
Blåsa	1 (0,5 %)	-	-	2 (3,1 %)	
Blödning*	3 (1,6 %)	5 (2,7 %)	-	-	
Kärlskada**	4 (2,1 %)	-	-	-	-
	Laparotomi (n=185)		Robot (n=64)		P=
Reoperationer	6 (3,2 %)		3 (4,6 %)		
Återinläggning en natt	8 (4,3 %)		5 (7,8 %)		ns
Återinläggning två eller flera nätter	15 (8,1 %)		5 (7,8 %)		ns

Antalet borttagna bäckenlymfkörtlar var fler i laparotomi- (median n=31) jämfört med robotgruppen (median n= 24) (p<0,001), se tabell 5. Eftersom en del patienter enbart hade fått sentinel nodes borttagna utfördes även analyser på patienter där minst 10 eller fler lymfkörtlar tagits bort. Resultaten var dock likartade se tabell 5.

Antalet patienter med lymfkörtelmetastaser var totalt 33 (13 %, 95 % CI 9,3 - 18,1 %); i stadium Ia2 ingen; i stadium Ib1 17 patienter; i stadium IIa 14 patienter och i ej specificerat stadium Ia2-IIa två patienter med lymfkörtelmetastaser. Det fanns ingen skillnad i lymfkörtelmetastaser mellan laparotomi- och robotgrupperna (p=0,135).

Tabell 5

	Laparotomi					Robot					P=
	N	Medelvärde	SD	Minimal	Maximal	N	Medelvärde	SD	Minimal	Maximal	
N lymfkörtlar I bäckenet	184	31.4	14.5	4	62	64	23.3	11.3	3	49	<0,001
N lymfkörtlar I bäckenet höger	184	16.3	7.9	1	35	64	12.4	6.4	1	26	<0,001
N lymfkörtlar I bäckenet vänster	184	15.2	7.9	1	40	64	10.9	6.1	1	32	<0,001
Patienter med 10 eller fler lymfkörtlar borttagna											
N lymfkörtlar I bäckenet	175	32.6	13.8	10	62	56	25.9	9.6	11	49	0,001
N lymfkörtlar I bäckenet höger	175	16.9	7.6	2	35	56	13.8	5.6	3	26	0,005
N lymfkörtlar I bäckenet vänster	175	15.7	7.6	4	40	56	12.1	5.6	3	32	0,001

Huvudoperatören hade i 224 (83 %) fall registrerad erfarenhet av minst 25 cervixcanceroperationer.

Diskussion

Denna undersökning är den första som jämför cervixcancerkirurgin vid flera centra och även inkluderar patientrapporterade uppgifter såsom dagar till normal ADL och patientrapporterade uppgifter om komplikationer. Vi fann att robotopererade patienter har snabbare återhämtning efter operationen i form av kortare tid till normal ADL och kortare vårdtid på sjukhus. De per-operativa komplikationerna var få och ingen skillnad i postoperativa komplikationer eller återinläggning mellan grupperna kunde upptäckas vilket talar för att robotassisterad kirurgi är säker. Resultaten kan bero på att robotkirurgerna är välutbildade i kombination med att roboten har andra fördelar jämfört med öppen kirurgi, såsom bättre visualisering och mera exakt dissektionsförmåga tack vare mer precisa rörelser via robotinstrumenten än i handens rörelse med vanliga instrument vid öppen operation. Roboten kan minska handens rörelser olika mycket beroende på hur man ställer in att handens rörelser ska överföras till robotinstrumenten vid dissektion.

Robotopererade patienter hade avsevärt mindre blodförlust och transfusionsbehov jämfört med vid öppen kirurgi, vilket är i överensstämmelse med tidigare publicerade studier(1, 3). Noggrann minimering av blödning är väsentligt när man utför laparoskopisk kirurgi, eftersom blödningar stör synfältet och "stjäl" ljus. Det förhöjda intraabdominella trycket bidrar även till färre små venösa blödningar.

Vi fann inte någon signifikant skillnad i operationstid mellan robotopererade (median 204 min) eller öppen kirurgi (median 217 min). De uppmätta operationstiderna i båda grupperna är jämförbara med andra studier som redovisar operationstider på mellan 157 och 319 minuter för robotkirurgi och mellan 163 och 248 minuter för öppen kirurgi(1, 3, 7). I bägge operationsgrupperna finns en del kollegor som inte är färdigutbildade gynekologiska tumörkirurger, vilket bidrar till något längre operationstider i bägge grupperna i denna rapport. Inlärningskurvan för att nå konstant operationstid för robotassisterad total eller radikal hysterektomi har visat sig vara 30-50 operationer(8, 9).

Andra studier har visat att patienter som opererats med hjälp av robotassisterad eller traditionell laparoskopisk teknik har en betydligt kortare vårdtid postoperativt men detta är den första undersökningen med patientrapporterad tid till normal ADL. Patienterna rapporterade att tiden till normal ADL i robotgruppen var 9,7 dagar, vilket är en mer än 25 % kortare tid till återhämtning mätt i dagar jämfört med öppen kirurgi. Det finns studier som visar att minimalinvasiv kirurgi minskar det oönskade inflammatoriska svaret, smärtan och initiala katabolismen hos opererade patienter(10).

Antalet lymfkörtlar som togs bort var högre i laparotomi- jämfört med robotgruppen, vilket är i överensstämmelse med tidigare publicerade studier (1-3). Antalet borttagna lymfkörtlar kan bero på flera orsaker; patientens habitus, det kirurgiska tillvägagångssättet, kirurgens noggrannhet och hans individuella uppfattning om huruvida lymfkörtelresektionen är diagnostisk eller terapeutisk, om sentinel node-konceptet används samt patologens noggrannhet. Enligt litteraturen anser vissa författare att mer än 20 borttagna lymfkörtlar är att betrakta som onkologisk "säkert" vilket bägge grupperna uppfyllde. Troligen ökar extensiv lymfkörtelutrymning risken för lymfödem även om detta inte finns visat i studier. Det finns studier som talar för att antalet borttagna lymfkörtlar inte är det viktigaste utan att införandet av sentinel node-konceptet leder till ökad chans att hitta de metastatiska körtlarna speciellt om mikrodissektion utförs av körtlarna och immunohistokemi används vid patologianalyserna(11, 12).

En mindre studie har jämfört det onkologiska utfallet mellan robotassisterad och öppen kirurgi vilket denna rapport inte kan analysera pga. för kort uppföljningstid (5). Rapporterna talar för låg återfallsfrekvens (0-14 %) och god progressionsfri överlevnad 81 till 94 % vilket talar för god onkologisk säkerhet vid robotassisterad livmoderhalscancerkirurgi och är i överensstämmelse med öppen kirurgi (5, 6).

Detta är en populationsbaserad undersökning vilket medför att risken för selektionsbias minskar avsevärt. Tidigare publicerade rapporter kommer ifrån enskilda institutioner eller redovisar enskilda kirurgers resultat, vilket minskar studiernas generaliserbarhet. De patientrelaterade riskfaktorerna såsom antal tidigare bukkirurgiska operationer, rökning, ASA-klass och frekvens av diabetes skiljde sig inte åt mellan grupperna i denna studie.

Vår specialrapport indikerar att robotassisterad laparoskopisk radikal hysterektomi är att föredra framför laparotomi vid cervixcancerkirurgi eftersom robotkirurgin är förenat med minskad blodförlust, färre peroperativa komplikationer, kortare sjukhusvistelse samt en kortare återhämtningstid mätt i tid till normal ADL.

Ordlista

Uppslagsord	Förklaring
ad modum Wertheim-Meig	Livmodern och livmoderhalsen opereras bort samt de lymfkörtlar som finns utanför livmodern.
Bakgrundskaraktäristika	Uppgifter om t ex ålder, kön, läkemedel, tidigare sjukdomar eller operationer etc.
Blodtransfusion	Att tillföra kroppen nytt blod
Cervix	Livmodertappen
Dissektion	Man skiljer på "skarp dissektion" med skarpa verktyg då man skär/klipper sönder vävnader alternativt "trubbig dissektion" med trubbigt verktyg eller kirurgens finger där man delar isär olika strukturer som endast är löst förbundna med varandra
Extensiv	Omfattande, utbredd
FIGO	Internationell stadiindelning av gynekologisk cancer
Habitus	Kroppsbyggnad, kroppsligt utseende
Immunohistokemi	Vävnadsundersökning bl.a. för att diagnostisera cancer. Till den vävnad man vill undersöka tillsätts en droppe vätska med antikroppar i som får binda in i vävnadsprovet några minuter. Den överflödiga vätskan sköljs bort. Provet färgas in (färgen fäster i cancercellerna) och analyseras i ljus- eller elektronmikroskop.
Katabolism	Nedbrytning av föda, ämnesomsättning
Laparoskopi	Titthålsoperation
Laparotomi	Öppen bukkirurgi
Lymfödem	En kroppsdel blir svullen när lymfvätska samlas där
Metastas	En tumör som spridit sig till andra organ än där den ursprungliga tumören finns.
Minimalinvasiv	Inom gynekologin avses att operation sker via laparoskopi eller vaginalt
Onkologi	Läran om tumörsjukdomar
Parametrium	Bindväv som omger livmodern
Peroperativt	Före operationen
Postoperativt	Efter operationen
Preoperation	Under operationen
Progressionsfri	Att en sjukdom inte förvärras
Radikal kirurgi	Operation som avser att fullständigt avlägsna det sjuka organet/organen
Reoperation	Ytterligare operation för att t ex åtgärda en komplikation
Selektionsbias	Urvalsfel
Sentinel node	Sentinel node ("portvaktskörtel") är den lymfkörtel som först tar emot dränage från en tumör. Om det går att utesluta metastaser i denna körtel finns det ingen spridning till lymfkörtlarna.
Signifikant	Statistiskt säkerställd
Terapeutisk	Läkande, botande, behandlande
Trachelektomi	Livmodern lämnas kvar men nästan hela livmoderhalsen tas bort. Även i dessa fall tas lymfkörtlarna i lilla bäckenet bort.
Uterus	Livmodern
Visualisera	Visa, förtydliga

Referenser

1. Boggess JF, Gehrig PA, Cantrell L, Shafer A, Ridgway M, Skinner EN, et al. A case-control study of robot-assisted type III radical hysterectomy with pelvic lymph node dissection compared with open radical hysterectomy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;199(4):357.e1-7.
2. Ko EM, Muto MG, Berkowitz RS, Feltmate CM. Robotic versus open radical hysterectomy: a comparative study at a single institution. *Gynecologic oncology*. 2008;111(3):425-30.
3. Magrina JF, Kho RM, Weaver AL, Montero RP, Magtibay PM. Robotic radical hysterectomy: comparison with laparoscopy and laparotomy. *Gynecologic oncology*. 2008;109(1):86-91.
4. Lowe MP, Chamberlain DH, Kamelle SA, Johnson PR, Tillmanns TD. A multi-institutional experience with robotic-assisted radical hysterectomy for early stage cervical cancer. *Gynecologic oncology*. 2009;113(2):191-4.
5. Cantrell LA, Mendivil A, Gehrig PA, Boggess JF. Survival outcomes for women undergoing type III robotic radical hysterectomy for cervical cancer: a 3-year experience. *Gynecologic oncology*. 2010;117(2):260-5.
6. Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Laparoscopic versus open radical hysterectomy in patients with stage IB2 and IIA2 cervical cancer. *Journal of surgical oncology*. 2013;108(1):63-9.
7. Estape R, Lambrou N, Diaz R, Estape E, Dunkin N, Rivera A. A case matched analysis of robotic radical hysterectomy with lymphadenectomy compared with laparoscopy and laparotomy. *Gynecologic oncology*. 2009;113(3):357-61.
8. Persson J, Reynisson P, Borgfeldt C, Kannisto P, Lindahl B, Bossmar T. Robot assisted laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy with short and long term morbidity data. *Gynecologic oncology*. 2009;113(2):185-90.
9. Sandadi S, Gadzinski JA, Lee S, Chi DS, Sonoda Y, Jewell EL, et al. Fellowship learning curve associated with completing a robotic assisted total laparoscopic hysterectomy. *Gynecologic oncology*. 2014;132(1):102-6.
10. Sylla P, Kirman I, Whelan RL. Immunological advantages of advanced laparoscopy. *The Surgical clinics of North America*. 2005;85(1):1-18, vii.
11. Gortzak-Uzan L, Jimenez W, Nofech-Mozes S, Ismiil N, Khalifa MA, Dube V, et al. Sentinel lymph node biopsy vs. pelvic lymphadenectomy in early stage cervical cancer: is it time to change the gold standard? *Gynecologic oncology*. 2010;116(1):28-32.
12. Cibula D, Abu-Rustum NR, Dusek L, Slama J, Zikan M, Zaal A, et al. Bilateral ultrastaging of sentinel lymph node in cervical cancer: Lowering the false-negative rate and improving the detection of micrometastasis. *Gynecologic oncology*. 2012;127(3):462-6.