



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA“ DIN BUCUREȘTI**



Str. Dionisie Lupu 37, sector 2, București, 020021, România, www.umfd.ro, email: rectorat@umfd.ro

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

**Tratamentul Chirurgical Minimal Invaziv al Cancerului de
Col Uterin Local Avansat**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. CĂTĂLIN VASILESCU

Student-doctorand:

DUDUȘ ALEXANDRA-LAURA

2024

Cuprins

Lista cu lucrările științifice publicate

Lista cu abrevieri

Introducere1

I. Partea generală

1. Date generale cancer de col uterin.....5

1.1. Cauze, simptome, histologie, metode de diagnostic5

1.2. Stadializare7

2. Tratament11

2.1. Chimioterapie.....11

2.2. Radioterapie12

2.3. Imunoterapie14

2.4. Chirurgia14

2.4.1 Teoria Hockel.....19

2.4.2 Teoria vaginal-cuff21

2.5. Chirurgia minimal invazivă23

2.5.1 Laparoscopia23

2.5.2 Chirurgia Robotică25

3. Perspective30

II. Partea originală

4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....33

5. Mai există vreun loc pentru chirurgie în tratamentul cancerului de col uterin local
avansat? De la recomandările ghidurilor terapeutice la practica clinică37

5.1 Introducere37

5.2 Metodă39

5.3 Rezultate39

5.4	Discuții	47
5.6	Concluzii	51
6.	Abordul robotic sau laparoscopic în exenterația pelvină pentru cancerle ginecologice- opțiuni pentru chirurgia deschisă	53
6.1	Introducere	53
6.2	Material și Metodă.....	54
6.3	Rezultate	56
6.4	Discuții	60
6.5	Concluzii	66
7.	Exenterația pelvină- de la chirurgia deschisă la cea minimal invazivă in tratamentul bolii pelvine avansate	68
7.1	Introducere	68
7.2	Material și Metodă.....	69
7.3	Rezultate	71
7.4	Discuții	76
7.5	Concluzii	81
8.	Indicația intervențiilor chirurgicale robotice în cancerul de col uterin local avansat – stadiile IB3-III și analiza supraviețuirii.....	83
8.1	Introducere	83
8.2	Material și Metodă.....	84
8.3	Rezultate	88
8.4	Discuții	100
8.5	Concluzii	110
9.	Concluzii și contribuții personale	112
	Bibliografie	116

Introducere

Cancerul de col uterin reprezintă o problemă de sănătate națională; Chiar și acum în anul 2024, când multe dintre națiunile lumii dețin programe de screening avansate, România este considerată în continuare o țară în curs de dezvoltare din acest punct de vedere iar necesitatea cunoașterii metodelor adecvate de tratament devine cu atât mai importantă, cu cât această maladie este încă diagnosticată în stadii avansate de boală.

Tema lucrării nu este întâmplător aleasă și vine să completeze preocuparea continuă pentru alegerea opțiunilor de tratament corecte ale unei echipe de medici care a fost printre primele care a utilizat chirurgia minimal invazivă în tratamentul afecțiunilor ginecologice maligne. Este important de reținut faptul că de-a lungul timpului, rolul tratamentului chirurgical în vindecarea acestei maladii s-a redus treptat, iar metodele de abord au suferit și ele modificări.

Astfel putem spune că atunci când vorbim despre cancerul de col uterin, lucrurile se împart în “înainte de 2018” și “după 2018”. Ce s-a schimbat mai exact și de ce? Care sunt noile standarde de diagnostic și ce presupun ele? Dar mai ales, ce implicație au aceste modificări în tratamentul cancerului de col uterin local avansat? Și bineînțeles, în paralel cu aceste discuții legate de indicațiile intervențiilor chirurgicale în tratamentul cancerului de col uterin local avansat, care este rolul laparoscopiei și al chirurgiei robotice? Care ar fi avantajele și dezavantajele utilizării acestor tipuri de abord? Și nu în ultimul rând, care sunt perspectivele? Pentru că, după cum se poate bine intui, chirurgia minimal invazivă își va păstra un loc important în oncologie.

În încercarea de a răspunde întrebărilor de mai sus, actualul studiu urmărește evoluția și supraviețuirea pacienților diagnosticați cu cancer de col uterin local avansat, asupra cărora s-a intervenit chirurgical minimal invaziv, într-una din etapele de tratament. Studiul complicațiilor post-operatorii nu face obiectul studiului de față și a fost tratat într-un articol separat, ce face parte dintr-o teză de doctorat distinctă. Analizând informații legate de vârsta, comorbiditățile, stadiul bolii pacienților, tipul de rezecție și evoluția post-operatorie, studiul dorește să identifice factori de prognostic și corelații semnificative care ar putea influența supraviețuirea generală.

Ipoteza de lucru și obiectivele generale

După cum se menționa și în introducerea tezei, tratamentul cancerului de col uterin local avansat a înregistrat de-a lungul timpului modificări care au plasat intervenția chirurgicală într-o poziție nu întotdeauna favorabilă. Multe dintre studiile care au fost publicate în ultimul timp, descriu CRT de intenție curativă ca fiind prima opțiune în tratamentul pacienților stadializate IB3- IVA. Cu toate acestea, toate aceste articole subliniază faptul că CRT nu are o rată de reușită decât de 65-70% și că aceste limite au dus la tratarea fiecărui pacient de către o echipă multidisciplinară, schema terapeutică fiind ea în sine, adaptată individual, în funcție de rezultatele acestei prime etape.(1,2) De asemenea, în practica curentă, multe dintre paciente prezintă în urma metodelor de iradiere leziuni fistuloase, uneori cu afectare importantă a calității vieții sau chiar tulburări ale tranzitului intestinal, până la ocluzie intestinală, leziuni care au ca singură rezolvare- intervenția chirurgicală. (3–5)

Primul studiu- un review nesistematizat al literaturii de specialitate oferă context tratamentului chirurgical în cancerul de col uterin local avansat. Deși studiul a fost publicat în 2019, el se referă în exclusivitate la perioada de dinaintea apariției articolului lui Ramirez care a pus capăt avântului pe care chirurgia minimal invazivă în domeniul cancerului de col uterin îl luase. Cu atât mai mult, intervențiile chirurgicale în general își găseau din ce în ce mai greu rostul, în contextul terapiilor oncologice pe care majoritatea le recomandau ca și tratament de prima intenție. Astfel studiul vine să clarifice sau mai degrabă să arate că perarile sunt în continuare divizate și că actul chirurgical este departe de a fi dispărut din schema de tratament a acestei patologii maligne.

Ulterior, studiul 2 și 3 fac referire la exenterația pelvina, o intervenție chirurgicală care se menține de actualitate în tratamentul cancerului de col uterin stadiul IVA dar și în recidivele sau continuările de boala ce pot apărea după un tratament oncologic efectuat cu intenție curativă. De menționat că în stadiile avansate de boală, cancerul de col uterin se comportă ca și alte afecțiuni maligne pelvine avansate local sau recidivate, toate aceste patologii fiind incluse în categoria “boala avansată pelvina”. De asemenea, cele două studii susțin ideea unui abord

minimal invaziv, că o alternativă fezabilă chirurgiei deschise și uneori chiar necesară. Exenterația pelvina rămâne o indicație fermă a stadiului de boala IVa, iar posibilitatea efectuării ei într-o manieră laparoscopică sau robotică are multiple avantaje, fără a presupune un sacrificiu în ceea ce privește rezultatele oncologice.

În sfârșit, ultimul studiu al tezei prezintă experiența echipei chirurgicale condusă de Prof. Dr. C. Vasilescu în ceea ce privește evoluția a 89 de paciente cu cancer de col uterin local avansat care au fost operate printr-un abord minimal invaziv- și anume chirurgie robotică, în perioada 2008-2018, adică înainte de publicarea articolului lui Ramirez, care a modificat atitudinea generală față de acest tip de abord.

În acest mod, teza își propune să acopere indicațiile intervențiilor chirurgicale în toate stadiile de boală local avansată de cancer de col uterin, subliniind încă o dată utilitatea abordului minimal invaziv, care prezintă avantaje indiscutabile în ceea ce privește aceste paciente fragile, care de multe ori în cursul bolii sunt abandonate din cauza tiparelor de evoluție ce nu permit administrarea de terapii oncologice suplimentare.(6–8) Analiza complicațiilor post-operatorii nu face obiectul studiului nostru iar informațiile în legătură cu aceste aspecte au fost cuprinse în cadrul unui articol distinct, care ulterior a fost inclus într-o teză diferită de doctorat.(9) Studiul de față analizează supraviețuirea acestor pacienți în relație cu diferiți parametri, încercând să elaboreze niste modele de evoluție, care să permită încadrarea în anumite categorii de risc.

Mai există vreun loc pentru chirurgie în tratamentul cancerului de col uterin local avansat? De la recomandările ghidurilor terapeutice la practica clinică

Totul pleacă de la un sistem de screening puțin eficient și de la o rată de detecție destul de mare a cancerului de col uterin în stadiile de boala deja avansate. (10) De multe ori, pacienta se prezintă datorită unor semnale de alarmă clinice, dar există o șansă mare că deja leziunea malignă să fi depășit stadiul I FIGO. Biopsierea, examinările imagistice complementare și planul oncologic lungesc și ele timpul până la inițierea tratamentului radio-chimioterapic. Radioterapia externă este efectuată concomitent cu ședințele de chimioterapie și împreună presupun o etapă de tratament seriata, fără întreruperi, într-o perioadă delimitată de timp. Rezultatele depind în bună măsură de complianța pacientelor și de patologia asociată. Ambele situații predispun la neatingerea unui efect maximal dorit. Mai mult decât atât, etapa de brachiterapie presupune utilizarea unor device-uri montate intra-vaginal și aici există din nou, pe lângă non-complianța pacientelor și o serie de probleme legate de anatomia locală individuală, precum și de capacitatea pacientei de a efectua complet tratamentul, în contextul iradierii organelor adiacente.

Mai mult decât atât, accesul la radioterapie rămâne încă redus în România. În ciuda investițiilor în radioterapie, în prezent există aproximativ 1 accelerator liniar la 1 milion de locuitori, față de o medie de 5,5 în UE. De asemenea, trebuie spus că accesul geografic la facilitățile de radioterapie este inadecvat. Acestea sunt concentrate în institutele de oncologie, în orașele mari și în centrele universitare. O altă problemă majoră este accesibilitatea la brachiterapie, care este absolut necesară pentru tratamentul curativ. Astfel, radioterapia în România poate fi considerată adesea ca fiind suboptimală.

O mențiune aparte trebuie făcută aici pentru pacientele stadializate IIIB-IVA, care au la momentul diagnosticului, fie tulburări de excreție urinară, fie invazia vezicii urinare. (3) Pentru administrarea tratamentului chimioterapic de sensibilizare, este necesară rezolvarea sindromului de insuficiență renală asociat, prin montarea de stenturi ureterale sau prin efectuarea de nefrostomii sau cistostomii. Altfel, tratamentul este incomplet și drept urmare, cresc șansele ca pacientul se dezvolte o continuare de boală. De asemenea, în situația în care stadiul IVA

presupune invazia rectului, ședințele de CRT pot duce la apariția de sindroame ocluzive, care să necesite efectuarea unei stomii în prealabil.

Trebuie remarcat faptul că, atât în experiența noastră, cât și în datele publicate în literatura internațională, până la 30-40% dintre pacientele operate pentru cancer de col uterin local avansat în urma CRT sunt diagnosticate cu țesut tumoral rezidual la examinarea patologică a specimenului de histerectomie.(1,11) Există opinia că, în mod paradoxal, la aproximativ 60% dintre aceste femei evoluția nu este spre recidivă. În acest context, exista totuși o fracție care prezintă recădere locală, sau mai degrabă spus o continuare de boală.

Astfel exista echipe operatorii, care propun histerectomia de "salvare", dacă există date imagistice care arată tumoră reziduală după CRT definitivă. Efectuarea intervenției chirurgicale nu numai că permite evaluarea răspunsului patologic la CRT, dar permite și obținerea unui control local mai bun. O notă specială trebuie făcută aici pentru cancerul de col uterin în stadiul IVA (fie că este vorba de afectarea vezicii urinare și/sau a rectului). (11)

Trebuie spus că există un proces dinamic și continuu în practică chirurgicală, incluzând inovații tehnice în instrumentele utilizate (laparoscopie, robotică, NOTES), precum și noi concepte și perspective aplicate la intervenția chirurgicală (chirurgia câmpurilor morfogenetice). (6,12,13)Însă în urma publicației lui Ramirez, rezultatele oncologice mai slabe decât cele ale chirurgiei clasice, au plasat acest tip de abord în inferioritate și drept urmare, lumea chirurgicală a renunțat treptat la el.(14)

Însă de curând, studii seriate, ba chiar trialuri au re-analizat datele pre-existente, venind și cu loturi noi de studiu, tocmai pentru a reinstitui metodele minimal invazive, în special pe cele robotice, care înregistrează rezultate ceva mai bune decât laparoscopia.(15,16)

Abordul robotic sau laparoscopic în exenterația pelvină pentru cancerle ginecologice- opțiuni pentru chirurgia deschisă

Exenterația pelvină laparoscopică a fost descrisă pentru prima dată în 2003 de Pomel și colab(17)., urmată de procedurile asistate robotic și de intervențiile complet robotice, care au fost efectuate în mod sistematic pentru a dovedi beneficiile tehnicii. (18) În lumina studiului LACC din 2018, MIS a fost asociată cu rezultate oncologice mai proaste și s-a confruntat cu o reacție negativă importantă; În schimb, se sugerează că abordul robotic are aceleași beneficii oncologice, în timp ce morbiditatea legată de operație la 90 de zile nu este influențată. (19,20) Pe măsură ce indicațiile pentru exenterația pelvină s-au extins, s-a stabilit că intervenția chirurgicală este sigură și eficientă (cu o rată de supraviețuire la 5 ani de 40%). (20–22)

În ceea ce privește dificultățile întâmpinate, reconstrucția urinară este una dintre explicațiile pentru care laparoscopia este mai dificilă, ceea ce face ca abordul robotic să fie preferat. Vederea stereoscopică 3D oferă o vizualizare mai bună, iar instrumentele robotice articulate, împreună cu bisturiul armonic, reduc tremorul și pot realiza un control mai bun al disecției vaselor din pereții laterali pelvini. (23) Cu toate acestea, intervențiile robotice sunt proceduri costisitoare. Durata operației este influențată de etapele de pregătire și de endocare, favorizând laparoscopia, dar Bizzarri și colab. au raportat exact contrariul, descriind un timp de operare semnificativ mai mic pentru abordarea robotică. Succesul acestei intervenții chirurgicale depinde în mare măsură de echipa operatorie, de numărul de pacienți tratați și de parcurgerea curbei de învățare. Mai multe studii au arătat că exenterația pelvină minimal invazivă este o procedură fezabilă.(22,24,25)

Până la sfârșitul anului 2018, au fost raportate 163 de exenterații pelvine minimal invazive, dintre care 155 au fost pentru tumori maligne ginecologice.(24) Odată cu apariția studiului LACC, intervențiile chirurgicale minimal invazive în sfera ginecologică au fost puse în fața unui punct de cotitură. În mod evident, ca marea majoritate a practicienilor au renunțat rapid la aceste obiceiuri, însă pare că exenterația pelvina a fost singura care și-a continuat parcursul.

Conform literaturii de specialitate, colul uterin este cel mai frecvent situs primar (85,8%) al tumorilor ginecologice maligne abordate prin exereza pelvină MIS si cea mai frecvent efectuata

este exenteratia pelvina anterioara. Laparoscopia are o pondere de 80% fata de chirurgia robotica. (24)

Trebuie spus că evoluția este gravată de un procent important de complicații, chiar și în varianta sa minimal invazivă. Complicațiile postoperatorii precoce sunt majoritatea de natura infecțioasă, iar cele tardive sunt legate de patologia urinara, frecventa în cadrul derivațiilor urinare și de apariția fistulelor digestive. Dezvoltarea lor este direct influențată de incidentele intra-operatorii, de durata intervenției chirurgicale și de tipul de derivații efectuate. (7)

Reconstrucția continenta este rezervată doar pacienților tineri și se poate asocia ca și complicație cu dezvoltarea unei fistule și cu șocul septic consecutiv. Tehnicile utilizate pe scară largă, cum ar fi derivația incontinentă Bricker și Wallace, sunt preferate pentru a reduce frecvența problemelor postoperatorii. (24)

În ceea ce privește rezultatele oncologice, se estimează că supraviețuirea în absența bolii este de aproximativ 11 luni. Mai multe studii au raportat rate OS la 2 și 5 ani de 40,7% și respectiv 27,0%.(18,24)

Exenterația pelvină- de la chirurgia deschisă la cea minimal invazivă în tratamentul bolii pelvine avansate

În lumina progreselor chirurgicale și anesteziice, exenterația pelvina a devenit în timp mai sigură, iar mortalitatea și morbiditatea au acum rate mai mici decât înainte. (26,27) Pe de altă parte, tratamentul oncologic care câștigă teren a plasat chirurgia într-o poziție nefavorabilă, în special acest tip de procedură extinsă. Prin urmare, principala condiție pentru că exenterația pelvină să fie efectuată este obținerea statusului curativ- rezecție R0, chirurgia paliativă fiind dovedit că nu îmbunătățește în general calitatea vieții și că are rezultate slabe în ceea ce privește ratele de supraviețuire. (27)

Deși subiectul tezei vizează chirurgia cancerului de col uterin local avansat, continuările de boala sau recidivele în sfera ginecologică- fie ele cu punct de plecare central sau lateral, se înscriu toate în același tipar de evoluție. “Boala avansată pelvina” este un termen care înglobează toate aceste forme de prezentare și drept urmare, discuția despre exenterația pelvina ca și formă de tratament este aplicabilă pentru toate aceste cancere. (27,28) Astfel, ea devine un instrument util de tratament, cu atât mai mult cu cât, există bineînțeles și cazuri în care, în urma tratamentelor oncologice, pot apărea complicații locale- fistule recto-vaginale sau vezico-vaginale, necroza tumorală sau sângerări ce nu pot fi controlate cu tratamentul CRT, care pun viața pacientului în pericol. (29)

Mai mult decât atât, de-a lungul anilor, centrele cu experiență au raportat o tendință spre tratarea mai degrabă a cancerelor recidivate decât a celor primare avansate. Încă o dată, pe măsură ce procedură a devenit și mai standardizată și mai eficientă din punct de vedere oncologic, chirurgii au putut oferi această soluție pentru cazuri mai complexe. (30)

Tehnica de rezecție include acum opțiuni pentru invazia anterioară - rezecția osului pubian, pentru invazia posterioară - sacrectomia și pentru invazia laterală - posibilitatea de a efectua rezecții vasculare, neurale sau de musculatura a peretelui pelvin lateral. Odată cu teoria lui Hockel, acești pacienți au căpătat o șansă în plus la supraviețuire, pentru că limitele exenterației pelvine au fost împinse la maxim și chiar și tumorile dezvoltate lateral, uneori așa numite “fixate la perete”, și-au găsit rezolvarea. (6,8)

Pe de altă parte, ponderea tumorilor maligne ginecologice tratate prin exenterație pelvină a scăzut de-a lungul anilor în favoarea tumorilor maligne ale tractului gastrointestinal, datorită unor politici de screening mai bine aplicate în special pentru cancerul de col uterin.(31) O îmbunătățire a supraviețuirii a fost, de asemenea, observată în legătură cu o schimbare a tipurilor histologice, de la carcinomul scuamos la adenocarcinom, știindu-se că pacientele cu ADK au șanse de supraviețuire mai bune decât cele cu SCC. (27,31)

Când vine vorba de tipul de exenterație efectuată, procedura deschisă este mult mai practică decât abordarea minimal invazivă. (27) De asemenea, laparoscopia este preferată abordului robotic, 82,8% din publicațiile din literatură descriind-o ca primă alegere. Exenterația TP este, în general, cel mai des practicat tip, în special atunci când este vorba de OP, în timp ce AP este de obicei asociată cu chirurgia MI (80% din cazuri). (24,27)

Rezeția R0 este cel mai important factor de decizie în alegerea efectuării exenterației pelvine. Chirurgia paliativă este acum rezervată doar pentru tumorile hemoragice sau fistulele care pun în pericol viața și, pentru a compensa ratele mai mari de morbiditate și mortalitate, este recomandată abordarea minimal invazivă. (27,32,33)

Studiile arată că morbiditatea perioperatorie variază între 20% și 80%, cu o mediană de 53,6%. Așa cum și alte publicații concluzionează, complicațiile urologice la distanță sunt cele mai frecvente. (27) Un alt predictor important al OS este rezultatul afectării ganglionare, cu atât mai mult cu cât și studiile au analizat importanța acestuia în legătură cu tumorile maligne ginecologice în particular. (28)

Evenimentele majore imediat post-operatorii au un efect negativ asupra OS, complicații precum evenimentele cardiace și sepsisul conducând de obicei la mortalitate intraspitalicească. Alte publicații arată aceleași rezultate în ceea ce privește complicațiile CD 3-4 și recomandă selectarea și pregătirea amănunțită a pacientului în prealabil, evitând cazurile cu performanța cardiopulmonară sau stare nutrițională nefavorabilă.(27,34,35)

Indicația intervențiilor chirurgicale robotice în cancerul de col uterin local avansat – stadiile IB3-III și analiza supraviețuirii

Când vorbim despre histerectomia radicală, ne gândim la tratamentul chirurgical al cancerului de col uterin incipient, atunci când păstrarea fertilității nu este vizată. Practic conform clasificării Piver-Rutledge-Smith, discutăm de o rezecție radicală în cazul claselor II-V.(36) Însă în lumina informațiilor strânse de-a lungul timpului în legătură cu tiparul de evoluție al bolii, ce prezintă preponderent o extensie laterală, a fost necesară înlocuirea acestei clasificări cu cea a lui Querlou-Morrow.(37) Iar atunci când discutăm despre histerectomia radicală robotica, discutăm de un standard de tratament până în anul 2018, anul apariției studiului lui Ramirez.(14) În urma acestui trial de fază III, ce a inclus pacienți cu stadii incipiente de boală (IA1- cu LVSI+, IA2 și IB1)- intervențiile efectuate MI s-au dovedit a fi mai puțin eficiente în ceea ce privește rezultatele oncologice, comparativ cu chirurgia deschisă. Au existat însă și câteva puncte slabe ale acestui trial. (16)

Melamed et al. a observat în studiul său publicat în același an că odată cu implementarea chirurgiei MI la scară largă a crescut și rata de deces cu 0.8% pe an și mai mult decât atât a concluzionat că mortalitatea la 4 ani a pacienților din acest sub-grup a fost de 9.1% față de 5.3% raportată la chirurgia deschisă. (15) Nitecki a confirmat cu meta-analiză sa că riscul de recădere și mortalitatea sunt mai mari pentru abordul MI. (38) Toți acești autori au impus părerea că standardul de tratament rămâne chirurgia deschisă, iar NCCN a preluat la rândul său această viziune, publicând-o în ghidul său de tratament. (39)

La polul opus, au apărut voci care susțin că există nuanțe ale acestei probleme. Studiul LACC a fost urmat îndeaproape de alte două studii de amploare – CIRCOL și MEMORY. (40,41)

Însă histerectomia radicală, alături de limfodisecția pelvina poate fi utilizată și ca etapă terapeutică în schema de tratament a cancerului de col uterin local avansat pentru stadiile de boala IB3-III (istoric IB2- III). Este adevărat că rolul chirurgiei a fost redus la minim odată cu progresul terapiilor oncologice, însă în cazuri selecționate, operația este încă indicată.

Conform ghidurilor, în cazul pacienților stadializati IIA1, intervenția chirurgicală poate fi luată în calcul că și prima etapă de tratament. Mai mult decât atât, numeroase studii au observat că pe măsură ce stadiul tumorii crește, scade eficiența CRT de intenție curativă, astfel ca pacienții cu stadiul III de boala înregistrează într-un procent mai mic un răspuns complet la terapiile oncologice, iar șansele de recidiva sau continuare de boala sunt mult mai mari. (29,42)

Un studiu publicat în 2016 analiza retrospectiv, într-un review al literaturii despre chirurgie după CRT, răspunsul complet la CRT și persistența de focare maligne pe piesele de rezecție. În final, morbiditățile asociate erau notate. Răspunsul la CRT s-a îmbunătățit de-a lungul anilor ajungând de la un procent de 30-40% în 2005-2006 la peste 70% în anul 2014. De asemenea, numărul de pacienți confirmați prin rezultat anatomo-patologic că având leziuni reziduale maligne pe piesa de rezecție a scăzut de la 37% la 17%, în perioadele aferente. Practic, îmbunătățirea schemelor oncologice a dus la supraviețuiri generale mai mari. Morbiditățile raportate pentru intervențiile chirurgicale de completare a acestor terapii, au fost și ele acceptabile, cu valori cuprinse între 13 și 38%. (42)

Mai mult decât atât, însuși faptul că într-adevăr calitatea țesuturilor pelvine este afectată în urma tratamentului CRT, ducând la formarea de zone de fibroză și automat crescând nivelul de dificultate al unei rezecții locale în condiții bune, este de asemenea un motiv în plus pentru alegerea abordului minimal invaziv. Drept urmare, pacienții incluși în studiul IV al acestei teze sunt cazuri în care, pentru diagnosticul de cancer de col uterin stadiile IB2 (actualmente IB3)-III, s-a efectuat o histerectomie radicală, după CRT neoadjuvanta, prin abord robotic.

Cel mai recent studiu publicat în mai 2024 – o meta-analiză despre histerectomia radicală robotică, deși are ca și criteriu de incluziune pacienți stadializati FIGO nu mai mult de stadiul IIB, este un bun model de a demonstra siguranță și fezabilitatea metodei. Reținem că, în comparație cu laparoscopia, durata intervenției chirurgicale este mai mică, pierderile sangvine sunt sensibil egale, însă cu un necesar transfuzional redus iar zilele de spitalizare sunt și ele mai puține. În ceea ce privește numărul de ganglioni limfatici recoltați în timpul procedurii chirurgicale, RRH este din nou superioară LRH. Morbiditatea post-operatorie, numărul de recidive, mortalitatea și DFS sunt echivalente între cele două metode. (43)

Factorii care influențează supraviețuirea acestor pacienți cu RRH sunt vârsta, patologia asociată, BMI-ul, histologia cancerului și stadiul clinic al bolii. În strânsă legătură cu acesta din

urma, sunt și toți ceilalți parametri care derivă din asta: și anume zilele de spitalizare, apariția de complicații post-operatorii- imediate sau la distanță și foarte important- prezenta de țesut rezidual pe piesa de rezecție. (44-46)

Concluzii și contribuții personale

Tratamentul chirurgical al cancerului de col uterin local avansat este într-o continuă dezbateră și deși prima intenție în schema terapeutică a acestor pacienți este CCRT, chirurgia ocupa încă o poziție importantă.

Mai întâi de toate, chirurgia păstrează încă un loc central atunci când din diverse motive, tratamentul oncologic este suboptimal. Fiecare etapă în parte contribuie la obținerea unui răspuns cât mai complet și drept urmare, începând cu starea generală de sănătate a pacientei, continuând cu cadrul spitalicesc în care se desfășoară CRT și sfârșind cu variabilitatea răspunsului individual la aceste terapii; toate sunt responsabile pentru parcursul ulterior al pacientului.

Mai departe, luăm în calcul faptul că statistic, doar aproximativ 65-70% din pacienți sunt vindecați în urma acestui tratament de prima intenție. O componentă importantă va evolua către recidiva sau continuare de boală, fie local- central sau cu extensie laterală, fie la distanță- metastaze, fie cu punct de plecare de la nivelul transei vaginale sau prin diseminare limfatică sau sangvină. Drept urmare, pentru a asigura un control local superior și pentru a limita recăderile, tratamentul chirurgical își păstrează din nou utilitatea, venind în completarea celorlalte terapii oncologice.

Nu în ultimul rând, deoarece tratamentul CRT de intenție curativă este mult diferit astăzi, chiar și față de perioada de studiu a acestei teze, de foarte multe ori apar complicații care se rezolvă eminent chirurgical.

O mențiune specială se va face aici, legat de stadiul de boala IVA, care deși presupune inițierea tratamentului cu aceeași secvență de CRT, are o soluție chirurgicală aparte. Fie că vorbim despre rezecția extinsă lateral, pornind de la principiile teoriei lui Hockel, fie că vorbim de exenterația pelvina, avem în vedere o metodă radicală, care deși uneori este mutilantă, ea are ca scop primar efectuarea unei rezecții R0.

Pe de altă parte, o discuție paralelă rămâne deschisă legat de tipul de abord al acestor intervenții chirurgicale. Cu siguranță că intervenția chirurgicală deschisă este prima soluție luată în calcul, în special după anul 2018, când experiența cu stadiile incipiente ale bolii au

arătat că rezultatele oncologice sunt inferioare abordului minimal invaziv. Din nou, aici sunt câteva puncte de menționat, în ceea ce privește raportarea acestor concluzii la cancerul de col uterin local avansat. În primul rând vorbim despre secvențe terapeutice diferite- intervenția chirurgicală în cazul cancerului de col uterin local avansat survine în urma tratamentului CRT. Pe de o parte primul pas spre intenția curativă a fost făcut însă pe de altă parte este adevărat calitatea țesuturilor local este compromisă. Astfel, laparoscopia și în special robotică reușesc să facă o disecție mai minuțioasă, cel puțin similară din punct de vedere oncologic, însă cu o blândețe sporită asupra acestor țesuturi deja afectate. În al doilea rând, parametrii operatori sunt îmbunătățiti- pierderile sangvine, necesarul transfuzional, zilele de spitalizare și în final morbiditatea procedurală asociată este egală sau chiar redusă. Mai mult decât atât, utilizarea abordului robotic, aduce suplimentar un confort sporit al operatorului și o vizualizare superioară, reușind să anuleze multe dintre neajunsurile laparoscopiei.

În ceea ce privește aspectele legate de posibilă contaminare a cavității peritoneale, conform teoriei vaginal cuff, există opțiuni multiple care să prevină împrăștierea celulelor maligne în timpul manipulării tumorale și a piesei de rezecție. Standardizarea acestei etape scoate din calcul recidivele datorate acestor vicii de procedura care erau anterior trecute cu vederea.

Considerăm astfel tratamentul chirurgical minimal invaziv un element extrem de important în rezolvarea pacienților cu cancer de col uterin local avansat, fără a omite însă, în mod evident, etapă premergătoare de terapii oncologice de intenție curativă. Cu precădere, în țările unde există programe de screening și vaccinare încă deficitare, intervenția chirurgicală își va menține un loc asigurat. Rămân încă deschise discuțiile legate de stabilirea unor factori de prognostic negativi, care să poată conduce la o mai bună clasare a pacienților la risc și drept urmare, stabilirea unor protocoale de lucru mai clare.

Bibliografie

1. Ota T, Takeshima N, Tabata T, Hasumi K, Takizawa K. Adjuvant hysterectomy for treatment of residual disease in patients with cervical cancer treated with radiation therapy. *Br J Cancer*. 2008 Oct 21;99(8):1216–20.
2. Blidaru A, Bordea C, Burcoş T, Duduş L, Eniu D, Ioanid N, et al. Mind the Gap Between Scientific Literature Recommendations and Effective Implementation. Is There Still a Role for Surgery in the Treatment of Locally Advanced Cervical Carcinoma? *Chirurgia (Bucur)*. 2019;114(1):18.
3. Franco I, Viswanathan AN. Radiation oncology management of stage III and IVA cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2022 Mar;32(3):231–8.
4. Chiantera V, Rossi M, De Iaco P, Koehler C, Marnitz S, Fagotti A, et al. Morbidity after pelvic exenteration for gynecological malignancies: a retrospective multicentric study of 230 patients. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2014 Jan;24(1):156–64.
5. Chiantera V, Rossi M, De Iaco P, Koehler C, Marnitz S, Ferrandina G, et al. Survival after curative pelvic exenteration for primary or recurrent cervical cancer: a retrospective multicentric study of 167 patients. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2014 Jun;24(5):916–22.
6. Höckel M. Morphogenetic fields of embryonic development in locoregional cancer spread. *Lancet Oncol*. 2015 Mar;16(3):e148-151.
7. Kanao H, Aoki Y, Hisa T, Takeshima N. Laparoscopic laterally extended endopelvic resection (LEER) for cervical carcinoma recurring at the pelvic sidewall after concurrent chemoradiotherapy: Our experience in three cases. *Gynecol Oncol*. 2018 May;149(2):428–9.
8. Kanao H, Aoki Y, Omi M, Nomura H, Tanigawa T, Okamoto S, et al. Laparoscopic pelvic exenteration and laterally extended endopelvic resection for postradiation recurrent cervical carcinoma: Technical feasibility and short-term oncologic outcome. *Gynecol Oncol*. 2021 Apr;161(1):34–8.
9. Minciuna CE, Ivanov M, Aioanei S, Tudor S, Lacatus M, Vasilescu C. Short-term Outcome of Robotic and Laparoscopic Surgery for Gynecological Malignancies: A Single-center Experience. *Gynecol Minim Invasive Ther*. 2023 Oct;12(4):236–42.
10. Păvăleanu I, Gafiţanu D, Ioanid N, Grigore M. Preliminary results of the first cervical cancer screening programme in the North Eastern region of Romania. *J Med Screen*. 2018 Sep;25(3):162–5.
11. Rema P, Mathew AP, Suchetha S, Ahmed I. Salvage Surgery for Cervical Cancer Recurrences. *Indian J Surg Oncol*. 2017 Jun;8(2):146–9.

12. Vasilescu C, Tudor S, Popa M, Aldea B, Gluck G. Entirely robotic total pelvic exenteration. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2011 Aug;21(4):e200-202.
13. Wolf B, Ganzer R, Stolzenburg JU, Hentschel B, Horn LC, Höckel M. Extended mesometrial resection (EMMR): Surgical approach to the treatment of locally advanced cervical cancer based on the theory of ontogenetic cancer fields. *Gynecol Oncol.* 2017 Aug;146(2):292–8.
14. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, et al. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Nov 15;379(20):1895–904.
15. Melamed A, Margul DJ, Chen L, Keating NL, Del Carmen MG, Yang J, et al. Survival after Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Nov 15;379(20):1905–14.
16. Marchand G, Masoud AT, Abdelsattar A, Arroyo A, Moir C, Gonzalez Herrera D, et al. Systematic review and meta-analysis of robotic radical hysterectomy vs. open radical hysterectomy for early stage cervical cancer. *Health Sci Rev.* 2023 Sep;8:100109.
17. Pomel C, Rouzier R, Pocard M, Thoury A, Sideris L, Morice P, et al. Laparoscopic total pelvic exenteration for cervical cancer relapse. *Gynecol Oncol.* 2003 Dec 1;91(3):616–8.
18. Matsuo K, Matsuzaki S, Mandelbaum RS, Kanao H, Chang EJ, Klar M, et al. Utilization and perioperative outcome of minimally invasive pelvic exenteration in gynecologic malignancies: A national study in the United States. *Gynecol Oncol.* 2021 Apr;161(1):39–45.
19. Bogani G, Di Donato V, Scambia G, Raspagliesi F, Chiantera V, Sozzi G, et al. Radical Hysterectomy for Early Stage Cervical Cancer. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Sep 15;19(18):11641.
20. Bogani G, Donato VD, Scambia G, Landoni F, Ghezzi F, Muzii L, et al. Practice patterns and 90-day treatment-related morbidity in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2022 Sep;166(3):561–6.
21. Peiretti M, Zapardiel I, Zanagnolo V, Landoni F, Morrow CP, Maggioni A. Management of recurrent cervical cancer: a review of the literature. *Surg Oncol.* 2012 Jun;21(2):e59-66.
22. Cianci S, Arcieri M, Vizzielli G, Martinelli C, Granese R, La Verde M, et al. Robotic Pelvic Exenteration for Gynecologic Malignancies, Anatomic Landmarks, and Surgical Steps: A Systematic Review. *Front Surg.* 2021;8:790152.
23. Anghel R VC. The Role of Robotic Surgery in Gynecologic Oncology. *Memo.* 2010;

24. Bizzarri N, Chiantera V, Ercoli A, Fagotti A, Tortorella L, Conte C, et al. Minimally Invasive Pelvic Exenteration for Gynecologic Malignancies: A Multi-Institutional Case Series and Review of the Literature. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019 Dec;26(7):1316–26.
25. Bizzarri N, Chiantera V, Loverro M, Ercoli A, Vizzielli G, Scambia G. Minimally invasive pelvic exenteration for gynaecological malignancies: the challenge of patients' selection. *Facts Views Vis ObGyn.* 2023 Sep;15(3):193–6.
26. Shine RJ, Glyn T, Frizelle F. Pelvic exenteration: a review of current issues/controversies. *ANZ J Surg.* 2022 Nov;92(11):2822–8.
27. W R. Grimes¹; Michael Stratton². Pelvic exenteration. In Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC; 2023.
28. Crowe PJ, Temple WJ, Lopez MJ, Ketcham AS. Pelvic exenteration for advanced pelvic malignancy. *Semin Surg Oncol.* 1999;17(3):152–60.
29. Perez CA, Grigsby PW, Nene SM, Camel HM, Galakatos A, Kao MS, et al. Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. *Cancer.* 1992 Jun 1;69(11):2796–806.
30. Dudus L, Minciuna C, Tudor S, Lacatus M, Stefan B, Vasilescu C. Robotic or laparoscopic pelvic exenteration for gynecological malignancies: feasible options to open surgery. *J Gynecol Oncol.* 2023 Oct 19;35.
31. Waters PS, Peacock O, Warriar SK, Wakeman C, Eglinton T, Lynch AC, et al. Evolution of pelvic exenteration surgery- resectional trends and survival outcomes over three decades. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2019 Dec;45(12):2325–33.
32. Vizzielli G, Naik R, Dostalek L, Bizzarri N, Kucukmetin A, Tinelli G, et al. Laterally Extended Pelvic Resection for Gynaecological Malignancies: A Multicentric Experience with Out-of-the-Box Surgery. *Ann Surg Oncol.* 2019 Feb;26(2):523–30.
33. PelvEx Collaborative. Minimally invasive surgery techniques in pelvic exenteration: a systematic and meta-analysis review. *Surg Endosc.* 2018 Dec;32(12):4707–15.
34. Sevin BU, Koechli OR. Pelvic exenteration. *Surg Clin North Am.* 2001 Aug;81(4):771–9.
35. Egger EK, Liesenfeld H, Stope MB, Recker F, Döser A, Könsgen D, et al. Pelvic Exenteration in Advanced Gynecologic Malignancies - Who Will Benefit? *Anticancer Res.* 2021 Jun;41(6):3037–43.
36. Marin F, Plesca M, Bordea CI, Moga MA, Blidaru A. Types of radical hysterectomies : From Thoma Ionescu and Wertheim to present day. *J Med Life.* 2014 Jun 15;7(2):172–6.

37. Kostov S, Kornovski Y, Watrowski R, Yordanov A, Slavchev S, Ivanova Y, et al. Revisiting Querleu-Morrow Radical Hysterectomy: How to Apply the Anatomy of Parametrium and Pelvic Autonomic Nerves to Cervical Cancer Surgery? *Cancers*. 2024 Jul 31;16(15):2729.
38. Nitecki R, Ramirez PT, Frumovitz M, Krause KJ, Tergas AI, Wright JD, et al. Survival After Minimally Invasive vs Open Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2020 Jul 1;6(7):1019–27.
39. Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, et al. Cervical Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2019 Jan;17(1):64–84.
40. Baiocchi G, Ribeiro R, Dos Reis R, Falcao DF, Lopes A, Costa RLR, et al. Open Versus Minimally Invasive Radical Hysterectomy in Cervical Cancer: The CIRCOL Group Study. *Ann Surg Oncol*. 2022 Feb;29(2):1151–60.
41. Leitao MM, Zhou QC, Brandt B, Iasonos A, Sioulas V, Lavigne Mager K, et al. The MEMORY Study: MulticentEr study of Minimally invasive surgery versus Open Radical hYsterectomy in the management of early-stage cervical cancer: Survival outcomes. *Gynecol Oncol*. 2022 Sep;166(3):417–24.
42. Tanderup K, Fokdal LU, Sturdza A, Haie-Meder C, Mazon R, Van Limbergen E, et al. Effect of tumor dose, volume and overall treatment time on local control after radiochemotherapy including MRI guided brachytherapy of locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol*. 2016 Sep;120(3):441–6.
43. Dai Z, Qin F, Yang Y, Liang W, Wang X. Efficacy and safety of robotic radical hysterectomy in cervical cancer compared with laparoscopic radical hysterectomy: a meta-analysis. *Front Oncol*. 2024 May 15;14:1303165.
44. Bae HS, Kim YJ, Lim MC, Seo SS, Park SY, Kang S, et al. Predictors of Radiation Field Failure After Definitive Chemoradiation in Patients With Locally Advanced Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2016 May;26(4):737–42.
45. Chen L, Liu LP, Wen N, Qiao X, Meng YG. Comparative analysis of robotic vs laparoscopic radical hysterectomy for cervical cancer. *World J Clin Cases*. 2019 Oct 26;7(20):3185–93.
46. Liu P, Ji M, Kong Y, Huo Z, Lv Q, Xie Q, et al. Comparison of survival outcomes between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma/adenosquamous carcinoma of the cervix after radical radiotherapy and chemotherapy. *BMC Cancer*. 2022 Mar 25;22(1):326.

Lista cu lucrările științifice publicate

1. Blidaru A, Bordea C, Burcoș T, **Duduș L**, Eniu D, Ioanid N, et al. Mind the Gap Between Scientific Literature Recommendations and Effective Implementation. Is There Still a Role for Surgery in the Treatment of Locally Advanced Cervical Carcinoma? Chirurgia (Bucur). 2019;114(1):18.; Chirurgia (2019) 114: 18-28; No. 1, January - February

(Capitolul II.5, pagina 37)

PMID: 30830841 DOI: [10.21614/chirurgia.114.1.18](https://doi.org/10.21614/chirurgia.114.1.18)

<http://dx.doi.org/10.21614/chirurgia.114.1.18>

Corresponding author: **Laura Dudus, MD**

2. **Dudus L**, Minciuna C, Tudor S, Lacatus M, Stefan B, Vasilescu C. Robotic or laparoscopic pelvic exenteration for gynecological malignancies: feasible options to open surgery. J Gynecol Oncol. 2023 Oct 19;35.; J Gynecol Oncol. 2024 Mar;35(2):e12; pISSN 2005-0380·eISSN 2005-0399; **2023 Impact Factor= 3,4**

(Capitolul II.6, pagina 53)

PMID: 37921597 PMCID: [PMC10948980](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37921597/) DOI: [10.3802/jgo.2024.35.e12](https://doi.org/10.3802/jgo.2024.35.e12)

<https://doi.org/10.3802/jgo.2024.35.e12>

3. **Duduș L**, Minciună CE, Tudor Ștefan, Lăcătuș M, Vasilescu C. Pelvic Exenteration - Past, Present and Future. Chir Buchar Rom 1990. 2024 Apr;119(2):201–10.; Chirurgia (2024) 119: 201-210; No. 2, March - April

(Capitolul II.7, pagina 68)

PMID: 38743833 DOI: [10.21614/chirurgia.2024.v.119.i.2.p.201](https://doi.org/10.21614/chirurgia.2024.v.119.i.2.p.201)

<http://dx.doi.org/10.21614/chirurgia.2024.v.119.i.2.p.201>