

Медицински Университет – Плевен

Факултет „Медицина“

Катедра „Акушерство и гинекология“

Д-р Десислава Красимилова Кипрова

Роботизирана хистеректомия при ендометриален карцином

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен

„Доктор“

Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт

Професионално направление: 7.1 Медицина

Докторска програма: „Акушерство и гинекология“

Научни ръководители:

Акад. д-р Григор Ангелов Горчев, д.м.н.

Доц. д-р Тихомир Панков Тотев, д.м.

Официални рецензенти:

Проф. д-р Явор Димитров Корновски, д.м.н.

Доц. д-р Петя Петрова Чавеева, д.м.

Плевен, 2024 г.

Дисертационният труд е представен на 132 стандартни страници и е онагледен с 27 таблици и 18 фигури.

Библиографската справка съдържа 175 литературни източници, от които 2 на кирилица и 173 на латиница.

Авторът е редовен докторант към катедра „Акушерство и гинекология“, Факултет по Медицина, Медицински университет – Плевен.

Забележка: номерацията на фигурите и таблиците не отговаря на тази в дисертационния труд.

Дисертацията е обсъдена и определена за публична защита на разширен Катедрен съвет на катедра „Акушерство и гинекология“, Факултет по Медицина, Медицински университет – Плевен, състоял се на 20.06.2024 г.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 08.08.2024 г. от 12:00 часа в зала „Луи Пастьор“ във факултет по Фармация към МУ- Плевен, ул. Климент Охридски“ 1.

Материалите по защитата са на разположение на сайта на МУ- Плевен: www.mu-pleven.bg.

СЪДЪРЖАНИЕ

1. ВЪВЕДЕНИЕ.....	7
2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	8
2.1. ЦЕЛ.....	8
2.2. ЗАДАЧИ.....	8
3. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.....	9
3.1. КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ.....	9
3.2. ДЕФИНИРАНЕ НА ИЗСЛЕДВАНИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ.....	10
3.3. ОПЕРАТИВНИ МЕТОДИ.....	11
3.3.1. Видове извършени операции.....	11
3.3.2. Апаратура.....	12
3.4. СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ.....	13
4. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ.....	14
4.1. АНАЛИЗ НА ПЕРИОПЕРАТИВНИТЕ РЕЗУЛТАТИ ПРИ ТРИТЕ ВИДА ХИСТЕРЕКТОМИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ОСНОВНИ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ПАЦИЕНТКИТЕ – ВЪЗРАСТ, ИНДЕКС НА ТЕЛЕСНАТА МАСА, НАЛИЧИЕ НА ПРЕДХОДНИ ОПЕРАТИВНИ ИНТЕРВЕНЦИИ, РАЗМЕР НА МАТКАТА И НАЛИЧИЕ НА ДРУГИ СЪПЪТСТВАЩИ ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ НОВООБРАЗУВАНИЯ.....	14
4.1.1. Собствени резултати.....	14
4.1.2. Дискусия.....	16
4.2. АНАЛИЗ НА ОСНОВНИТЕ ТУМОРНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРИ ПАЦИЕНТКИ С ЕНДОМЕТРИАЛЕН КАРЦИНОМ, ОПЕРИРАНИ	

ПОСРЕДСТВОМ ЕДИН ОТ ТРИТЕ МЕТОДА НА ХИСТЕРЕКТОМИЯ – СТАДИЙ ПО FIGO, pT-СТАДИЙ, ХИСТОЛОГИЧЕН ВАРИАНТ НА ТУМОРА, ГРЕЙДИНГ И ХИСТОПАТОЛОГИЧНА РИСКОВА ГРУПА.....	18
4.2.1. Собствени резултати.....	18
4.2.2. Дискусия.....	21
4.3. АНАЛИЗ НА ПЕРИОПЕРАТИВНИТЕ РЕЗУЛТАТИ ПРИ ТРИТЕ ВИДА ХИСТЕРЕКТОМИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ПОКАЗАТЕЛИТЕ „ОПЕРАТИВНО ВРЕМЕ“, „ЛИМФНА ДИСЕКЦИЯ“, „СЛЕДОПЕРАТИВЕН БОЛНИЧЕН ПРЕСТОЙ“ И „КРЪВОЗАГУБА“ ПРИ ТРИТЕ МЕТОДА НА ХИСТЕРЕКТОМИЯ.....	23
4.3.1. Собствени резултати.....	23
4.3.2. Дискусия.....	25
4.4. АНАЛИЗ НА ТРИТЕ ВИДА ОПЕРАЦИИ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ИНТРА- И ПОСТОПЕРАТИВНИТЕ УСЛОЖНЕНИЯ И ПРОВЕЖДАНИТЕ АДЮВАНТНИ ТЕРАПИИ – ЛЪЧЕ-, ХИМИО- И ХОРМОНОТЕРАПИЯ.....	28
4.4.1. Собствени резултати.....	28
4.4.2. Дискусия.....	34
4.5. АНАЛИЗ НА ТРИТЕ ВИДА ОПЕРАЦИИ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ОБЩАТА И СВОБОДНАТА ОТ РЕЦИДИВ ПРЕЖИВЯЕМОСТ ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ С ЕНДОМЕТРИАЛЕН КАРЦИНОМ.....	37
4.5.1. АНАЛИЗ НА ТРИТЕ ВИДА ОПЕРАЦИИ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ОБЩАТА ПРЕЖИВЯЕМОСТ ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ ВЪВ ВСИЧКИ СТАДИИ НА ЕНДОМЕТРИАЛЕН КАРЦИНОМ.....	37

4.5.1.1. Собствени резултати.....	37
4.5.2. АНАЛИЗ НА ТРИТЕ ВИДА ОПЕРАЦИИ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ОБЩАТА ПРЕЖИВЯЕМОСТ ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ С РАНЕН СТАДИЙ НА ЕНДОМЕТРИАЛЕН КАРЦИНОМ.....	43
4.5.2.1. Собствени резултати.....	43
4.5.3. АНАЛИЗ НА ТРИТЕ ВИДА ОПЕРАЦИИ ПО ОТНОШЕНИЕ НА СВОБОДНАТА ОТ РЕЦИДИВ ПРЕЖИВЯЕМОСТ ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ ВЪВ ВСИЧКИ СТАДИИ НА ЕНДОМЕТРИАЛЕН КАРЦИНОМ.....	49
4.5.3.1. Собствени резултати.....	49
4.5.4. АНАЛИЗ НА ТРИТЕ ВИДА ОПЕРАЦИИ ПО ОТНОШЕНИЕ НА СВОБОДНАТА ОТ РЕЦИДИВ ПРЕЖИВЯЕМОСТ ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ С РАНЕН СТАДИЙ НА ЕНДОМЕТРИАЛЕН КАРЦИНОМ.....	56
4.5.4.1. Собствени резултати.....	56
4.5.5. ДИСКУСИЯ.....	62
5. ИЗВОДИ.....	67
6. ПРИНОСИ.....	68
6.1. НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧНИ.....	68
6.2. НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИ.....	68

Списък с използваните съкращения

ЕК	ендометриален карцином
АХ	абдоминална хистеректомия
МИХ	минимално инвазивна хирургия
ЛХ	лапароскопска хистеректомия
РХ	роботизирана хистеректомия
ИТМ	индекс на телесната маса
OS	обща преживяемост
DFS	преживяемост в отсъствие на заболяване

“Великите постижения никога

не са дело на един човек,

а на отбор от хора.”

Стивън Пол Джобс

1. ВЪВЕДЕНИЕ

В световен мащаб ендометриалният карцином (ЕК) е второто по честота злокачествено гинекологично заболяване, а хирургичното лечение е метод на избор при поставена диагноза (3). В миналото абдоминалната хистеректомия (АХ) е приемана за „златен стандарт“ за лечение на това заболяване. Но живеем в бързо развиващ се свят и технологичният напредък в хирургията е неизбежна част от световния. Това е постулат за навлизането на нови технологии и приложението им за оперативно лечение на злокачествени тумори. Такива са лапароскопските и роботизираните системи, лежащи в основата на минимално инвазивната хирургия (МИХ). В наши дни хирургичният подход за лечение на ЕК може да бъде посредством лапаротомия, лапароскопия, както и посредством най-съвременния вариант – роботика. Първите данни за лапароскопска хистеректомия (ЛХ) при жени с хистологично доказан ЕК датират от 1993, когато Childers и Surwit публикуват своя труд, показващ опита им при лапароскопско лечение на това злокачествено заболяване (27), а първите публикувани данни за робот-асистирани техники на хистеректомия при ендометриален карцином са от 2002 г. (38). С навлизането на роботиката като нов възможен подход при жени с хистологично доказан ЕК този тип хирургия набра голяма скорост. Предимствата на роботиката пред „чисто лапароскопския“ подход са много: по-голяма прецизност, повишена сръчност, по-кратко оперативно време, по-малка интраоперативна кръвозагуба, по-кратък болничен престой, по-малка честота на настъпили усложнения и др. Докато за периоперативните резултати при трите хирургични метода има много налична информация, то не така стоят нещата във връзка с онкологичните резултати. Данните, сравняващи АХ, ЛХ и роботизираната хистеректомия (РХ) по отношение на общата преживяемост (OS) и преживяемостта в отсъствие на заболяване (DFS), са силно ограничени или непълни.

2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

2.1. Цел

Като сравним и анализираме периоперативните и онкологичните показатели при пациентки с ендометриален карцином, оперирани по три метода – робот-асистирана, лапароскопска и отворена хирургия, да оценим клиничното значение на роботизираната хистеректомия и да определим мястото ѝ в съвременната гинекологична хирургия.

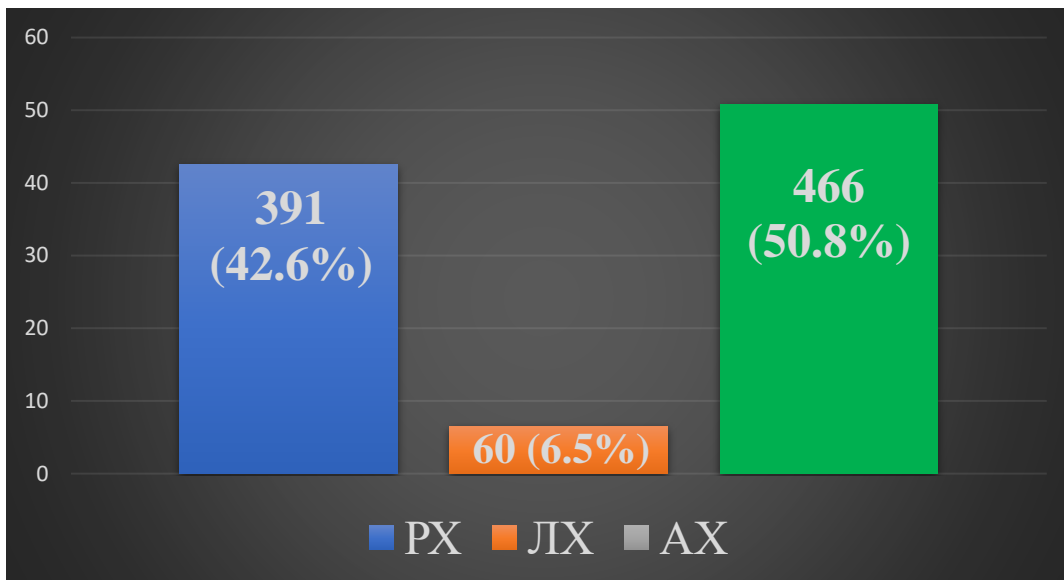
2.2. Задачи

- 1. Да анализираме периоперативните резултати при трите вида хистеректомия по отношение на основни показатели при пациентките – възраст, индекс на телесната маса, наличие на предходни оперативни интервенции, размер на матката и наличие на други съпътстващи злокачествени новообразувания.**
- 2. Да определим и анализираме основните туморни характеристики – стадий по FIGO (2018 г.), респ. pT-стадий, хистологичен вариант на тумора (по WHO), грейдинг и хистопатологична рискова група.**
- 3. Да изследваме показателите „оперативно време“, „лимфна дисекция“, „следооперативен болничен престой“ и „кръвозагуба“ при трите метода на хистеректомия.**
- 4. Да извършим сравнителен анализ на трите вида операции по отношение на интра- и постоперативните усложнения и провежданите адювантни терапии – лъче-, химио- и хормонотерапия.**
- 5. Да проучим и оценим общата преживяемост и факторите, които ѝ влияят, при пациентките с ендометриален карцином, оперирани по трите метода.**
- 6. Да проучим и оценим свободната от рецидив преживяемост и факторите, които ѝ влияят, при пациентките с ендометриален карцином, оперирани по трите метода.**

3. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

3.1. Клиничен контингент

Изследваният клиничен контингент включва 917 пациентки с хитологично доказан ендометриален карцином, на които е извършена робот-асистирана, лапароскопска или отворена хистеректомия в два големи центъра в България – Гинекологична клиника при УМБАЛ „Света Марина“, гр. Плевен, и Гинекологична клиника при УМБАЛ „Д-р Георги Странски“, гр. Плевен, за над 10-годишен период – от месец януари 2008 г. до месец април 2019 г. Със сигнификантно най-висок относителен дял (50.8%) са оперираните посредством АХ, следвани от РХ с 42.6% и ЛХ с 6.5%, $p < 0.05$ (фиг. 1).

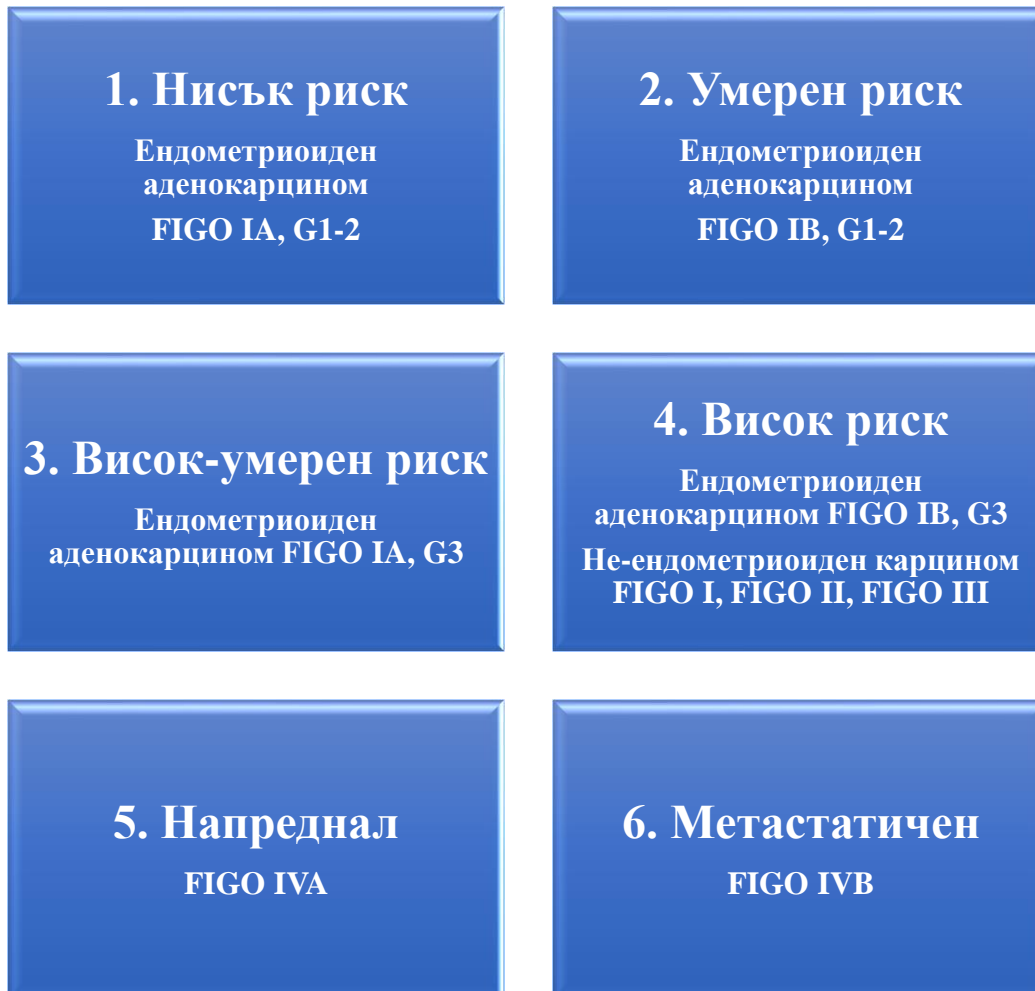


Фигура 1. Честотно разпределение на пациентите спрямо метода на хистеректомия.

Проследяването в следоперативния период е осъществено посредством регулярни контролни прегледи на първия месец след операцията, след това на всеки 3 месеца през първите 2 години, на всеки 6 месеца до петата година, след което ежегодно.

Стадирането по FIGO и TNM е съгласно класификацията от 2018 г. (5), като необходимите данни са събрани от епикризите на жените и постоперативните хисто-патологични доклади. Обособени са хистопатологични рискови групи спрямо стадия по FIGO и грейдинга на тумора. Разпределението в тях е съгласно докладите на ESGO, ESMO, ESTRO и препоръките на Jorgensen и сътр. (29, 77). Хистопатологичните рискови групи са представени на фигура 2. Пациентките със стадий по FIGO I и II допълнително са обединени и в обща група, представляваща данните за ранен ЕК по отношение на

онкологичните резултати. Информация за виталния статус и причината за смърт, респ. OS и DFS, е взета от Националния раков регистър, като е актуализирана към 9. юли 2019 г.



Фигура 2. Видове рискови групи при пациентките с ЕК спрямо стадия по FIGO и грейдинга на тумора.

3.2. Дефиниране на изследваните показатели

3.2.1. Основни клинични показатели на пациентките – възраст, индекс на телесната маса, наличие на предходни оперативни интервенции, размер на матката и наличие на други съпътстващи злокачествени новообразувания.

3.2.2. Туморни характеристики – стадий по FIGO (2018 г.), респ. pT-стадий, хистологичен вариант на тумора (по WHO), грейдинг и хистопатологична рискова група.

3.2.3. Общо оперативно време – при лапароскопиите и лапаротомиите се дефинира като времето от първия разрез („incision time“) до момента на зашиване на последното троакарно отворище/поставяне на последния шев на оперативната рана („close time“); при робот-асистираните операции се дефинира като времето от началото на “docking”-а до зашиване на последното троакарно отворище.

3.2.4. Кръвозагуба – дефинира се посредством пред- и постоперативните хемоглобин и хематокрит и честотата на кръвопреливания.

3.2.5. Болничен престой – времето (в дни) от хоспитализация до дехоспитализация на пациентката.

3.2.6. Лимфен статус – извършена лимфна дисекция и брой отстранени лимфни възли.

3.2.7. Усложнения – интраоперативни и постоперативни.

3.2.8. Адювантна терапия – постоперативна лъче-, химио- и хормонотерапия.

3.2.9. Обща преживяемост.

3.2.10. Свободна от рецидив преживяемост.

3.3. Оперативни методи

3.3.1. Видове извършени операции

На цялата група от 917 пациентки с хистологично доказан ЕК са приложени три метода на хистеректомия:

- Робот-асистирана хистеректомия;
- Лапароскопска хистеректомия;
- Отворена (абдоминална) хистеректомия.

3.3.2. Апаратура

За извършване на лапароскопските хистеректомии е използвана лапароскопска апаратура на фирмите Karl Storz® и Olympus® (фигури 3. и 4.). Робот-асистираните интервенции са проведени с хирургична система DaVinci X® (фигура 5.).



Фигури 3. и 4. Системи за лапароскопска хирургия.



Фигура 5. Система за роботизирана хирургия DaVinci X®.

3.4. Статистически методи

Данните са въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 25.0 и MedCalc Version 14.8.1. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, бе прието $p < 0.05$.

Бяха приложени следните статистически методи:

3.4.1. **Дескриптивен анализ** – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.

3.4.2. **Вариационен анализ** – за оценка на характеристиките на централната тенденция и статистическо разсейване.

3.4.3. **Графичен анализ** – за визуализация на получените резултати.

3.4.4. **Точен тест на Фишер и тест χ^2** за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи.

3.4.5. **Сравнение на относителни дялове.**

3.4.6. **Непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк** – за проверка на разпределението за нормалност.

3.4.7. **Непараметричен тест на Крускал-Уолис** - за сравнение на повече от две независими извадки.

3.4.8. **Непараметричен тест на Ман-Уитни** – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

3.4.9. **Анализ на Каплан-Майер** - за изчисляване на преживяемостта на популация пациенти.

3.4.10. **Непараметричен тест Лог-Ранк** – за изследване на разликата между две независими групи.

3.4.11. **Тест на Бреслоу** – за сравняване на равенството на разпределението на преживяемост.

3.4.12. **Тест на Тарон-Уеър** – за сравняване на равенството на разпределението на преживяемост.

3.4.13. **Кокс-регресионен анализ** – за определяне на кумулативното разпределение на абсолютната вероятност.

4. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ

4.1. АНАЛИЗ НА ПЕРИОПЕРАТИВНИТЕ РЕЗУЛТАТИ ПРИ ТРИТЕ ВИДА ХИСТЕРЕКТОМИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ОСНОВНИ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ПАЦИЕНТКИТЕ – ВЪЗРАСТ, ИНДЕКС НА ТЕЛЕСНАТА МАСА, НАЛИЧИЕ НА ПРЕДХОДНИ ОПЕРАТИВНИ ИНТЕРВЕНЦИИ, РАЗМЕР НА МАТКАТА И НАЛИЧИЕ НА ДРУГИ СЪПЪТСТВАЩИ ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ НОВООБРАЗУВАНИЯ.

4.1.1. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

Таблица 1. Сравнителен анализ на периперативните резултати при РХ, ЛХ и АХ по отношение на основни показатели при пациентките.

Характеристики		(1) РХ	(2) ЛХ	(3) АХ	p-value		
					1-2	1-3	2-3
Възраст (години)	\bar{X}	61,98	63,73	63,90	0,196	0,004	0,971
	(SD)	(10,15)	(9,86)	(9,59)			
Възrastова група (години)	n (%)						
30-39		8 (2,0)	0 (0,0)	5 (1,1)	0,566	0,427	0,906
40-49		32 (8,2)	4 (6,7)	22 (4,7)	0,866	0,050	0,721
50-59		103 (26,3)	16 (26,7)	107 (23,0)	0,927	0,299	0,635
≥60		248 (63,4)	40 (66,7)	332 (71,2)	0,726	0,018	0,569
ИТМ	\bar{X}	33,20	27,98	29,32	0,257	0,165	0,586
	(SD)	(10,37)	(4,51)	(6,12)			
Предходни операции	n (%)						
Няма		9 (2,3)	0 (0,0)	24 (5,2)	0,490	0,044	0,138
1 Лапаротомия		44 (11,3)	20 (33,3)	36 (7,7)	<0,001	0,092	<0,001
2 Лапаротомии		6 (1,5)	3 (5,0)	6 (1,3)	0,187	0,965	0,122
≥3 Лапаротомии		332 (84,9)	37 (61,7)	399 (85,8)	<0,001	0,784	<0,001
Размери на матката	n (%)						
Нормален		233 (59,6)	38 (63,3)	208 (44,6)	0,687	<0,001	0,001
m. I. I		24 (6,1)	8 (13,3)	53 (11,4)	0,079	0,001	0,827

m. I. II		74 (18,9)	11 (18,3)	94 (20,2)	0,947	0,696	0,861
m. I. III		44 (11,3)	3 (5,0)	68 (14,6)	0,185	0,208	0,065
≥ m. I. IV		16 (4,1)	0 (0,0)	43 (9,2)	0,221	0,005	0,028
Съпътстващ злокачествен тумор	n (%)	6 (1,5)	1 (1,7)	12 (2,6)	0,654	0,379	0,985

На таблица 1. се вижда, че:

- Със статистически значимо по-висока средна възраст са оперираните посредством отворена хирургия спрямо оперираните чрез робот-асистирана техника, но не и спрямо жените, оперирани посредством лапароскопия, чиято средна възраст не се различава статистически от тази на останалите две групи;
- Сравнителният анализ на пациентките от трите операции показва сигнификантно различие при възрастова група ≥ 60 – с по-висок процент са оперираните посредством лапаротомия спрямо тези посредством робот-асистирания метод. При 40-49 годишните разликата между тези две групи е с гранична сигнификантност ($p=0.05$), като съотношението е обратно;
- Пациентките от трите вида операции не се различават статистически по своя ИТМ;
- Сравнителният анализ на пациентките от трите операции показва сигнификантни различия при всички категории на „Предходни операции“ без 2 лапаротомии. При жените, които нямат предходни операции, със значимо най-висок процент са оперираните в групата на АХ, следвани от тези след РХ и ЛХ. При пациентките с една предходна лапаротомия сигнификантно по-висок процент имат оперираните чрез лапароскопия спрямо тези посредством останалите два вида хирургични методи, чиито относителни дялове не се различават статистически. При имащите ≥ 3 лапаротомии значимо по-нисък процент имат оперираните чрез лапароскопия спрямо тези посредством останалите два вида методи, чиито относителни дялове не се различават статистически;
- Сравнителният анализ на пациентките от трите операции показва сигнификантни различия при всички размери на матката без m. I. II и m. I. III. При имащите нормален размер на матката със значимо по-нисък процент са оперираните посредством отворена хирургия, а останалите две операции са представени със статистически еднакви

относителни дялове. При показателя „m. I. I“ сигнификантно по-нисък процент имат оперираните чрез робот-асистирана техника спрямо тези посредством отворена хирургия, но не и спрямо оперираните чрез лапароскопия, чийто относителен дял не се различава от тези на останалите два вида операции. При пациентките с размер на матката \geq m. I. IV значимо най-висок процент имат жените след АХ, следвани от тези след РХ и оперираните в групата на ЛХ;

- Трите изследвани групи не се различават статистически по честотното разпределение на показателя „Съпътстващ злокачествен тумор“.

4.1.2. ДИСКУСИЯ

Резултатите от нашето проучване са в унисон със световните данни, като потвърждават, че ЕК е възрастово зависимо заболяване и честотата му е по-голяма при жени в и след шестата декада от живота.

Клиничните характеристики на пациентките често са определящи за избора на определен хирургичен подход в медицината. Нашите данни показват, че РХ е предпочитан оперативен метод при по-млади жени, сравнено с отворената хирургия ($p=0.004$). Ние не откриваме зависимост между средната възраст на пациентките с ЕК и избора между конвенционална лапароскопия или АХ, както и между двете минимално инвазивни техники. Въпреки това прави впечатление по-високата средна възраст на пациентите, оперирани посредством лапаротомия, сравнено с МИХ, без да се достига значима разлика между групите. За целите на проучването допълнително разпределихме клиничния контингент на четири възрастови групи. Данните ни в групата „ ≥ 60 години“ показват, че в напреднала възраст метод на избор за хистеректомия е АХ, сравнено с РХ, докато при младите жени (възрастова група „40-49 години“) се предпочита робот-асистираната техника. С напредване на възрастта все повече се дава преимущество на класическата отворена хирургия. Макар данните от литературата, сравняващи трите техники по възрастта на пациентките, да са ограничени, резултатите от нашето проучване са съпоставими с тези на други автори (14, 108, 156, 170). По-голяма част от проучванията в световен мащаб не откриват влияние на възрастта върху избора на оперативен метод. Въпреки това е важно да се отбележи, че доста от тях изследват зависимостите между две от техниките, а не между трите едновременно (22, 44, 103, 144, 155, 156, 173).

По отношение на ИТМ и наличието на съпътстващи злокачествени новообразувания ние не установяваме значима разлика между трите оперативни метода. Към момента не откриваме данни в литературата, съпоставящи РХ, ЛХ и АХ по отношение на наличието на друг съпътстващ тумор. Разглеждайки резултатите ни, прави впечатление предпочитането на роботиката при жени с по-висок ИТМ, но данните не достигат статистическа значимост. Сходни резултати представят и Bell и кол., както и редица автори (14, 22, 71, 73, 94, 103, 129, 170, 173). Vogges и сътр. отчитат достоверно по-висок ИТМ при РХ, сравнено с ЛХ (32.9 към 29.0, $p=0.0008$), но авторите не включват отворената хирургия в проучването си (17), като резултатите им са подкрепени и от Seamon и сътр., ИТМ при РХ към ЛХ съотв. 34 към 29, $p<0.001$ (144).

По-големият брой от пациентите в нашето проучване имат предшестващи операции. За целите ни разделихме жените в групи в зависимост от наличието и броя предходни лапаротомии. Прави впечатление фактът, че лапароскопията, сравнено с АХ, не е желан метод при жени с анамнестични данни за по-голям брой предходни операции. Разглеждайки двете минимално инвазивни техники, можем да направим заключение, че РХ е предпочитана пред ЛХ при пациентки с предшестващи лапаротомии. Сравнявайки РХ с АХ, ние не откриваме разлика в избора на хирургичен метод спрямо броя предшестващи операции. Изключително оскъдни са данните в литературата по отношение на този изследван показател. Само едно проучване сравнява трите метода, като Manchana и кол. съобщават за преобладаващ брой пациенти след предходни лапаротомии в групите на РХ и АХ, сравнено с ЛХ, $p=0.02$ (108). Други автори съпоставят двата вида МИХ, като не установяват значима разлика между групите (22, 103). Nauyar и сътр., сравнявайки РХ и АХ, изказват становище, че АХ е предпочитана техника при пациенти с предшестващи лапаротомии, съотв. 13.3 % към 28.0% за РХ към АХ, $p=0.044$ (120).

Съгласно нашите резултати, размерът на матката е показател, който е в пряка зависимост с избора на оперативен метод на хистеректомия. Предвид особеностите на минимално инвазивните техники и ограниченото пространство за работа, не е изненадващ фактът, че жените с размер на матката над 16 г.с. основно са оперирани посредством отворена хирургия ($p<0.001$), докато при малките по размер матки МИХ е предпочитан метод на хистеректомия ($p<0.001$). Ние не откриваме разлика в предпочитанията между РХ и ЛХ при различните размери на матката, като може да се направи заключение, че двете минимално инвазивни техники са еднакво приложими и подходящи при пациентките с

ЕК. Повечето налични публикации не представят данни за съпоставка на трите оперативни техники спрямо размерите на матката. Все пак малкото достъпни литературни сведения отразяват теглото на матката (в гр.), а не нейния размер. Два са сравнителните анализи, съпоставящи РХ, ЛХ и АХ, като авторите не намират нито един от трите метода за предпочитан в зависимост от размера на матката (30, 71). Въпреки това Ikebuchi и кол. в своето ретроспективно 12-годишно проучване от 2024 г. изказват мнение, че при жени с по-големи по размер матки приоритетно се извършва АХ, без данните им да имат статистическа значимост, съотв. 236.4 гр. при АХ, 184.4 гр. при РХ и 150.4 гр. при ЛХ (71). Три проучвания сравняват минимално инвазивните техники при жени с ЕК, като не откриват зависимост между изследвания показател и метода на хистеректомия (22, 44, 103), докато ретроспективен анализ от 2024 г. установява, че пациентките с по-големи матки преимуществено са оперирани лапароскопски, сравнено с робот-асистирания метод, $p=0.01$ (173). Аналогични на нашите изводи са и данните, получени от Subramaniam и сътр.. Те установяват, че пациентките с по-големи по размер матки са оперирани с предилекция посредством лапаротомия – 144.6 гр. в групата на РХ, сравнено с 224.6 гр. в групата на АХ, $p<0.001$ (156).

4.2. АНАЛИЗ НА ОСНОВНИТЕ ТУМОРНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРИ ПАЦИЕНТКИ С ЕНДОМЕТРИАЛЕН КАРЦИНОМ, ОПЕРИРАНИ ПОСРЕДСТВОМ ЕДИН ОТ ТРИТЕ МЕТОДА НА ХИСТЕРЕКТОМИЯ – СТАДИЙ ПО FIGO, pT-СТАДИЙ, ХИСТОЛОГИЧЕН ВАРИАНТ НА ТУМОРА, ГРЕЙДИНГ И ХИСТОПАТОЛОГИЧНА РИСКОВА ГРУПА.

4.2.1. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

Таблица 2. Сравнителен анализ на основните туморни характеристики при пациентки с ЕК, на които е извършена РХ, ЛХ или АХ.

Характеристики	(1) РХ	(2) ЛХ	(3) АХ	p-value		
				1-2	1-3	2-3
Стадий по FIGO	n					
	(%)					
IA	165 (42,2)	28 (46,7)	96 (20,6)	0,606	<0,001	<0,001
IB	176 (45,0)	26 (43,3)	231 (49,6)	0,915	0,202	0,434
II	33 (8,4)	4 (6,7)	41 (8,8)	0,932	0,846	0,763
III	17 (4,3)	2 (3,3)	84 (18,0)	0,989	<0,001	0,007
IV	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (3,0)	-	0,001	0,351

pT-стадий	n (%)						
T1a	165 (42,2)	28 (46,7)	103 (22,1)	0,606	<0,001	<0,001	
T1b	178 (45,5)	26 (43,3)	240 (51,5)	0,858	0,093	0,290	
T2	36 (9,2)	4 (6,7)	50 (10,7)	0,696	0,539	0,462	
T3	12 (3,1)	2 (3,3)	65 (13,9)	0,752	<0,001	0,034	
T4	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (1,7)	-	0,026	0,649	
Хистологичен вариант	n (%)						
Ендометриоиден	365 (93,4)	57 (95,0)	390 (83,7)	0,851	<0,001	0,034	
Светлоклетъчен	12 (3,1)	0 (0,0)	25 (5,4)	0,340	0,140	0,128	
Карциносарком	11 (2,8)	1 (1,7)	40 (8,6)	0,950	0,001	0,106	
Плоскоклетъчен	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,1)	-	0,102	0,906	
Серозен	3 (0,8)	2 (3,3)	6 (1,3)	0,294	0,708	0,529	
Грейдинг	n (%)						
G1	191 (48,8)	29 (48,3)	166 (35,6)	0,947	<0,001	0,076	
G2	153 (39,1)	22 (36,7)	214 (45,9)	0,831	0,053	0,226	
G3	47 (12,0)	9 (15,0)	86 (18,5)	0,656	0,012	0,628	
Хистопатологична рискова група	n (%)						
Low	142 (36,3)	25 (41,7)	79 (17,0)	0,507	<0,001	<0,001	
Intermediate	151 (38,6)	20 (33,3)	180 (38,6)	0,519	0,944	0,513	
High intermediate	10 (2,6)	2 (3,3)	7 (1,5)	0,907	0,368	0,628	
High	76 (19,4)	12 (20,0)	126 (27,0)	0,948	0,011	0,315	
Advanced	12 (3,1)	1 (1,7)	65 (13,9)	0,851	<0,001	0,013	
Metastatic	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (1,9)	-	0,016	0,587	

От таблица 2. се вижда, че:

- Сравнителният анализ на пациентките от трите операции показва сигнификантни различия при всички стадии по FIGO без стадии IB и II. При жените със стадий IA със значимо по-нисък процент са оперираните в групата на AX, а останалите две операции са представени със статистически еднакви относителни дялове. При пациентките със стадий III със значимо по-висок процент са оперираните посредством отворена хирургия, а останалите две операции са представени със статистически еднакви относителни дялове. При пациентките със стадий IV оперираните посредством лапаротомия са значимо повече от тези чрез робот-асистирана техника;

- Аналогично е честотното разпределение при pT stage - сигнификантни различия при всички стадии без T1b и T2. При имащите стадии T1a със значимо по-нисък процент са оперираните посредством отворена хирургия, а останалите две операции са представени със статистически еднакви относителни дялове. При жените със стадий T3 със значимо по-висок процент са оперираните в групата на АХ, а останалите две операции са представени със статистически еднакви относителни дялове. При пациентките със стадий T4 оперираните посредством лапаротомия са значимо повече от тези след РХ;
- При показателя „Хистологичен вариант на тумора“ сигнификантни различия се установяват при ендометриоидния карцином и карциносаркома. При ендометриоидния карцином със значимо по-нисък процент са оперираните посредством отворена хирургия, а останалите две операции са представени със статистически еднакви относителни дялове. При пациентките с хистологично доказан карциносарком е точно обратното – със значимо по-висок процент са оперираните в групата на АХ, а останалите две операции са представени със статистически еднакви относителни дялове;
- По отношение на показателя „Грейдинг на тумора“ G1 относителният дял на оперираните посредством роботика е сигнификантно по-висок от този на оперираните чрез лапаротомия, но не и спрямо оперираните посредством лапароскопия, чийто относителен дял не се различава от тези на останалите два вида операции. При пациентките с грейдинг G2 и G3 със значимо по-висок процент са оперираните в групата на АХ спрямо тези след РХ, но не и от тези след ЛХ, чийто относителен дял не се различава от тези на останалите два вида операции;
- Сравнителният анализ на пациентките от трите операции показва сигнификантни различия при всички хистопатологични рискови групи без „Intermediate“ и „High intermediate“. При жените с хистопатологична рискова група „Low“ със значимо по-нисък процент са оперираните посредством отворена хистеректомия, а останалите две операции са представени със статистически еднакви относителни дялове. При пациентките с хистопатологична рискова група „High“ със значимо по-висок процент са оперираните посредством лапаротомия спрямо тези чрез робот-асистирана техника, но не и спрямо тези чрез лапароскопия, чийто относителен дял не се различава от дяловете на останалите два вида операции. При жените с хистопатологична рискова група „Advanced“ със значимо по-висок процент са оперираните посредством отворена хирургия, а останалите две операции са представени със статистически еднакви

относителни дялове. При хистопатологичната рискова група „Metastatic“ оперираните в групата на АХ са значимо повече от тези в групата на РХ.

4.2.2. ДИСКУСИЯ

Изборът на определен оперативен подход е в пряка зависимост от туморните характеристики на пациентите със злокачествено заболяване. Преживяемостта при жени с ЕК е свързана с характеристиките на тумора и наличието на метастатичен рак. Стадият, грейдингът, дълбочината на инвазия и хистологичният вариант на карцинома се асоциират с риска за извънматочно разпространение на болестта и влияят върху цялостната прогноза при пациентите.

Предвид времевия интервал, който обхваща проучването ни, данните са съобразени с класификацията по FIGO, 2018 г. Съгласно нея хирургичното стадиране на рак на ендометриума заменя клиничното стадиране на Комитета по гинекологична онкология на FIGO (1988 г.) и отново ревизираното такова през 2009 г. В стадирането, съобразено с правилата за класификация, сме включили хистопатологичното верифициране на грейдинга и разпространението на тумора (5).

Минимално инвазивните техники заемат все по-голямо място в оперативната гинекология, включително при пациентки с хистологично доказан ЕК. Това се потвърждава и от нашите данни. За придобиване на по-ясна представа за зависимостта между избора на оперативен подход и стадия по FIGO, разгледахме поотделно получените резултати за пациентки с ранен ЕК (FIGO I+II) и за напредналите стадии на ЕК. Аналогична съпоставка направихме и спрямо рТ-стадия. Прави впечатление, че преобладаващият брой жени с ЕК, включени в проучването ни, са в ранен стадий, съотв. 95.6% от РХ и 96.7% от ЛХ и 79.0% от АХ. Резултатите ни демонстрират значимо по-голям брой извършени минимално инвазивни операции при жени с ранен стадий на рак на ендометриума, сравнено с отворената хирургия, $p < 0.001$. За разлика от тази подгрупа, метод на избор за оперативно лечение при пациентки с напреднал и метастатичен ЕК е АХ. При тях отворената хирургия е предпочитана както пред лапароскопиите, така и пред роботиката, съотв. 21% АХ, 4.3% РХ и 3.3% ЛХ, $p \leq 0.001$ за РХ към АХ и $p = 0.007$ за ЛХ към АХ. Сходни разсъждения и изводи можем да направим и при разпределението на оперативните техники спрямо рТ-стадия. Данните ни са съпоставими с тези на Vogges и кол., Cardenas-Goicoechea и кол., Park и кол., както и Eoh и кол. (17, 22, 44, 129).

Грейдингът на ЕК е пряко свързан с прогнозата за пациентите. Ниската диференциация на карциномите се асоциира с по-лоша прогноза, както и с очакването за по-комплицирана интраоперативна находка. Нашите резултати демонстрират значими предпочитания към РХ спрямо АХ в случаите на G1 ЕК, съотв. 48.8% към 35.6% за РХ към АХ, $p < 0.001$. Проучването ни показва, че при нискодиференцирания ЕК (G3) като метод на оперативен избор се утвърждава отворената хирургия, сравнено с робот-асистираната техника, съотв. 18.5% към 12.0% за АХ към РХ, $p = 0.012$. За разлика от нас Subramaniam и кол., както и Coronado и сътр. не откриват зависимост между избора на оперативен метод и туморните характеристики при жените (30, 156).

Нашите данни, сходно на наличната до момента литература, потвърждават, че най-честият хистологичен вариант на тумора е ендометриоидният ЕК, заемащ 93.4% от РХ, 95.0% от ЛХ и 83.7% от АХ. Статистически достоверно по-голям брой от пациентките с ендометриоиден ендометриален рак са оперирани посредством един от двата вида МИХ, $p \leq 0.034$. Значима разлика в предпочитаната техника се открива и при хистологичния вариант „карциносарком“. От общо 917 пациентки, включени в проучването ни, 52 жени са представени с този хистологичен вариант на тумора, а отворената хирургия се явява метод на избор за оперативен подход, със съответно 2.8% при РХ и 8.6% при АХ, $p = 0.001$. Спецификата на карциносаркомите вероятно предопределя предпочитанията на гинеколозите към лапаротомия.

Хистопатологичната рискова група на пациентите е определяща за прогнозата при тях. За оценка на зависимостта между хистопатологичния риск и предпочитания оперативен метод, сме разделили жените с ЕК на 6 хистопатологични рискови групи съгласно докладите на ESGO, ESMO и ESTRO, както и спрямо препоръките на Jorgensen и кол. (29, 77). При жените с нисък риск (ендометриоиден аденокарцином FIGO IA, G1-2) значимо по-голям брой от хистеректомиите са посредством минимално инвазивен подход, като тази зависимост се запазва както за РХ към АХ ($p < 0.001$), така и за ЛХ към АХ ($p < 0.001$). За разлика от тях, отворената хирургия е предпочитаната оперативна техника при групите с висок риск (ендометриоиден аденокарцином FIGO IB, G3, и не-ендометриоиден карцином FIGO I, FIGO II, FIGO III), напреднал (FIGO IVA) и метастатичен (FIGO IVB) рак, $p \leq 0.016$.

Малко са съвременните публикации, анализиращи трите оперативни техники спрямо туморните показатели на жените с ЕК. Eoh и кол., както и Yoon и сътр. обхващат в сравнителните си анализи двата минимално инвазивни подхода. Те не откриват

сигнификантна зависимост между характеристиките на туморите и предпочитанията към РХ или ЛХ (44, 173). Две нови проучвания от 2024 г. съпоставят РХ, ЛХ и АХ спрямо туморния профил на пациентите. Авторите не установяват разлика в туморните характеристики на жените при трите оперативни подхода и изказват мнение, че метода на хистеректомия не е зависим от този показател (71, 73).

От така направения анализ може да се определи предпочитаният хистологичен профил на пациентките за МИХ, респ. за РХ – ранен стадий на ЕК, с ендометриоиден хистологичен вариант и висока диференциация (G1). АХ е удачен избор при жени с по-висок стадий по FIGO, по-ниска диференциация и по-агресивен хистологичен вариант на ЕК. Аналогични изводи правят и Wright и кол., както и Manchana и кол. (108, 168).

4.3. АНАЛИЗ НА ПЕРИОПЕРАТИВНИТЕ РЕЗУЛТАТИ ПРИ ТРИТЕ ВИДА ХИСТЕРЕКТОМИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ПОКАЗАТЕЛИТЕ „ОПЕРАТИВНО ВРЕМЕ“, „ЛИМФНА ДИСЕКЦИЯ“, „СЛЕДОПЕРАТИВЕН БОЛНИЧЕН ПРЕСТОЙ“ И „КРЪВОЗАГУБА“ ПРИ ТРИТЕ МЕТОДА НА ХИСТЕРЕКТОМИЯ.

4.3.1. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

Таблица 3. Сравнителен анализ на трите вида хистеректомия по отношение на основни периперативни показатели.

Характеристики		(1)	(2)	(3)	p-value		
		РХ	ЛХ	АХ	1-2	1-3	2-3
Общо	(SD)	93,37	81,44	115,35	0,001	<0,001	<0,001
оперативно		(33,28)	(39,46)	(33,04)			
време (мин.)							
Лимфна	n	225 (57,5)	20 (33,3)	261 (56,0)	0,001	0,678	0,001
дисекция	(%)						
Брой отстранени		2,29	1,38	6,38	0,169	<0,001	<0,001
лимфни възли	(SD)	(4,28)	(2,78)	(7,99)			
Болничен		7,01	6,68	10,17	0,139	<0,001	<0,001
пребой (дни)	(SD)	(2,56)	(2,92)	(2,43)			
Предоперативен	SD)	127,45	130,38	120,33	0,029	<0,001	<0,001
хемоглобин		(13,37)	(15,18)	(16,23)			
Предоперативен		37,11	38,22	34,92	0,009	<0,001	<0,001
хематокрит	(SD)	(4,06)	(4,94)	(4,98)			
Постоперативен	(SD)	118,77	121,25	113,10	0,160	<0,001	<0,001
хемоглобин		(12,93)	(11,20)	(15,52)			

Постоперативен хематокрит	(SD)	34,48 (3,90)	35,29 (4,90)	32,97 (4,90)	0,264	<0,001	0,005
Кръвопреливане	n (%)	19 (4,9)	7 (11,7)	67 (14,4)	0,065	<0,001	0,695

От таблица 3. става ясно, че:

- Със сигнификантно най-голяма средна стойност на оперативното време (115.35 мин.) са пациентките, оперирани посредством отворена хирургия, следвани от тези посредством РХ с 93.37 мин. и ЛХ с 81.44 мин;
- Пациентките, оперирани лапароскопски, имат значимо по-нисък процент на извършена лимфна дисекция спрямо оперираните по една от останалите две техники, които не се различават статистически по този показател;
- Пациентките, оперирани посредством отворен достъп, имат значимо по-високи стойности на общия брой отстранени лимфни възли спрямо оперираните по един от двата минимално инвазивни метода, които не се различават статистически по този показател;
- Пациентките след АХ имат значимо по-високи стойности по отношение на показателя „Продължителност на болничния престой“ спрямо оперираните лапароскопски или посредством робот-асистиран метод, които не се различават статистически по този показател;
- Със сигнификантно най-висок предоперативен хемоглобин и хематокрит са оперираните посредством лапароскопия, следвани от тези чрез робот-асистирания метод и лапаротомия;
- Пациентките, оперирани посредством отворена хирургия, имат значимо по-ниски стойности на постоперативен хемоглобин и постоперативен хематокрит спрямо жените, при които е извършена ЛХ и РХ, които не се различават статистически по тези два показателя;
- Пациентките, оперирани посредством лапаротомия, имат значимо по-висок процент на кръвопреливания спрямо жените в групата на РХ, но не и спрямо жените в групата на ЛХ, които не се различава статистически от останалите две оперативни техники.

4.3.2. ДИСКУСИЯ

Чрез анализ на периоперативните показатели на определена хирургична техника най-обективно могат да се оценят предимствата и недостатъците ѝ спрямо други подходи. В това отношение оперативното време е един от най-съществените фактори. Важен периоперативен показател е кръвозагубата, която най-често се асоциира и с оперативното време и следоперативния болничен престой. За разлика от повечето автори, които отчитат кръвозагубата в милилитри, ние я оценяваме на базата на пред- и постоперативните стойности на хемоглобина и хематокрита, както и спрямо честотата на кръвопреливанията. Продължителността на болничния престой е показател, даващ ценна информация за времето, необходимо за постоперативно възстановяване при пациентките, което е в тясна връзка и с връщането към нормалния начин на живот. За оценка на лимфния статус и възможностите, които предлагат трите оперативни техники, съпоставяме честотата на извършване на лимфна дисекция при трите метода на хистеректомия, както и броя отстранени лимфни възли при всяка от техниките.

В нашето проучване установяваме по-добри периоперативни резултати в групата на МИХ, сравнено с отворената хирургия. Робот-асистираният метод, както и ЛХ, се характеризират с достоверно по-кратко общо оперативно време от АХ, съответно 93.37 мин. за РХ, 81.44 мин. за ЛХ и 115.35 мин. за АХ, $p \leq 0.001$. От клинична гледна точка, проучването ни показва по-добри резултати в групата на МИХ по отношение на болничен престой и кръвозагуба, което е в унисон с резултатите, получени 2008 г. от Vogges и кол. (17). Роботизираната платформа предлага по-голяма прецизност, визуализация и сръчност, което води и до по-добри резултати в тази група. Ние установяваме най-кратко оперативно време в групата на ЛХ, следвана от тази на РХ, което вероятно се дължи на по-малкия брой извършени лимфни дисекции по време на лапароскопиите. Vogges и сътр. публикуват данни за най-дълго оперативно време при лапароскопиите – 213.4 мин, сравнено със 191.2 мин за РХ и най-кратко – 146.5 мин при отворената хирургия (17). Soronado и кол. докладват по-кратко оперативно време при РХ, сравнено с ЛХ, но най-кратко при АХ (30), което е демонстрирано и в други статии по темата (14, 37, 58, 144). Възможната причина за тези резултати вероятно се крие в кривата на обучение.

Bell и сътр. в свое проучване от 2008 година представят 110 случая на жени с ендометриален карцином, оперирани по един от трите метода. Резултатите им, за разлика от нашите, показват по-дълго оперативно време за групата на РХ, сравнено с отворената хирургия, без разлика спрямо лапароскопската група, $p < 0.0001$, $p = 0.14$. Аналогично на

текущото проучване, Bell и кол. показват данни за по-малка кръвозагуба при МИХ (166 cc при РХ и 253 cc при ЛХ, $p=0.25$), сравнено с лапаротомииите ($p=0.01$). По отношение на отстранените лимфни възли не откриват разлика между трите групи (14). През 2009 г. Seamon и кол. публикуват кохортно проучване, сравняващо данните между РХ и ЛХ при жени с ЕК, демонстрирайки липса на разлика в броя отстранени лимфни възли, но същевременно по-малка кръвозагуба, честота на кръвопреливания и по-кратък болничен престой при след РХ (144). Нашият опит показва по-добри резултати за МИХ, сравнено с отворената хирургия, по отношение на постоперативния хемоглобин, кръвопреливанията и болничния престой. Други автори също представят сходни резултати от опита си (37).

Систематичен обзор на Gaia и кол., 2010, включващ 1591 жени с рак на ендометриума, оперирани по един от трите метода – роботизиран, лапароскопски и отворен, демонстрира статистически значимо по-малка кръвозагуба при РХ, по-кратък болничен престой след РХ и ЛХ и по-малка честота на кръвопреливания при РХ. Спрямо данните им оперативното време в групата на роботиката е подобно на това при лапароскопията, но по-голямо от отворената хирургия (53).

Разглеждайки получените резултати по отношение на отстранените лимфни възли, ние наблюдаваме по-малко извършени лимфни дисекции по време на лапароскопия, докато резултатите за роботизирана и отворена хирургия са сравними. Що се отнася до лимфната дисекция, възможностите, които предоставят роботизираните системи, поставят роботизираната хирургия на преден план, сравнено с лапароскопията, което се потвърждава и в нашето проучване.

Сравнявайки резултатите от РХ и АХ при рак на ендометриума, Subramaniam и сътр. публикуват данни за значително по-дълго оперативное време за РХ, но по-добри резултати за тази група по отношение на кръвозагубата, болничния престой и честотата на кръвопреливания, без статистическа разлика между двете кохорти в общия брой отстранени лимфни възли (156). Докато Venkat и кол. съобщават за по-дълго оперативное време за роботика, сравнено с лапароскопията (162) – резултати, аналогични на нашите, други автори отбелязват, че не се открива съществена разлика в реалното оперативное време между двете техники, но при РХ трябва да се отчита допълнително време – времето за подготовка (130).

Фактът, че роботиката е безопасна алтернатива на ЛХ и АХ, предлагаща подобрени периоперативни резултати, е демонстриран не само от нас, но и от други автори в техните статии (17, 30, 135, 156). През 2014 г. Rap и сътр. публикуват своя мета-анализ, който включва 22 проучвания с 4420 пациенти след РХ, ЛХ или АХ по повод ЕК. Авторите посочват, че роботиката е с предимство пред отворената хирургия по отношение на кръвозагубата, честотата на кръвопреливания и болничния престой, но е с по-дълго оперативното време. Сравнявайки я с лапароскопията, те отчитат, че РХ превъзхожда ЛХ по отношение на кръвозагубата, но двете техники са сходни спрямо останалите показатели (135).

Наууар и кол. през 2019 г. анализира данни от 150 случая след РХ или АХ при ЕК и изнасят резултати за по-кратко оперативно време, по-малка кръвозагуба, по-малък брой кръвопреливания, както и по-кратък болничен престой при РХ, сравнено с АХ (120). Техните данни са в унисон с тези на редица други автори (14, 17, 37, 53, 58).

Друг обзор и мета-анализ – на Ind и кол., 2017, установява, че няма разлика в продължителността на РХ и ЛХ, но роботиката е с предимство по отношение на болничния престой и кръвозагубата (72). По-кратко оперативно време и по-малка кръвозагуба, както и по-кратък болничен престой при РХ спрямо ЛХ се отчитат и от Corrado и съавт. и Chan и съавт. (26, 34).

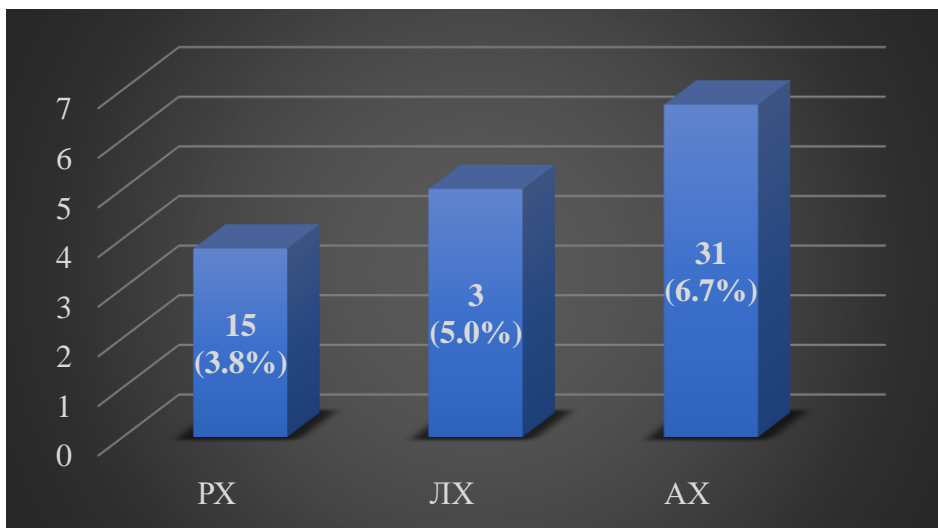
Нов мета-анализ от Wang и кол., 2020 г., сравнява РХ с ЛХ и АХ при жени с хистологично доказан ЕК, като включва 27 статии с общо 6568 пациенти. Авторите излизат със заключение, че в сравнение с ЛХ РХ е с по-малка кръвозагуба и честота на кръвопреливания, както и по-кратък болничен престой, но с по-дълго оперативно време. Сравнявайки с АХ, при РХ отново се отчитат същите резултати. Докато в нашата публикация броят отстранени лимфни възли е по-голям в групата на лапаротомиите, то Wang и кол. не откриват значителни разлики между трите техники (166).

Сходно на нашите резултати, Corrado и кол., както и три скорошни проучвания също са в подкрепа на факта, че МИХ се характеризира с по-добри периоперативни резултати, вкл. по-кратък болничен престой и по-малка кръвозагуба (32, 74, 84, 137). Предимствата на РХ при пациентки с хистологично доказан ЕК спрямо другите две техники са докладвани и от Liu и кол. и Casarin и кол. (25, 97). В подкрепа на нашите периоперативни резултати са и данните на Ikebuchi и сътр., които дефинират робот-асистираната техника като по-подходящ и безопасен оперативен подход при жени с ЕК, съпоставяйки я с ЛХ и АХ (71).

Сравнена с лапароскопската и отворената хирургия, роботиката представлява по-удачен метод за лечение на пациенти с рак на ендометриума поради преодоляване на бариерите на другите два вида хистеректомия. Спрямо нашите данни МИХ и по-специално РХ е ефективна и безопасна алтернатива на отворената хирургия при лечение на ЕК, с добри периоперативни резултати.

4.4. АНАЛИЗ НА ТРИТЕ ВИДА ОПЕРАЦИИ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ИНТРА- И ПОСТОПЕРАТИВНИТЕ УСЛОЖНЕНИЯ И ПРОВЕЖДАНИТЕ АДЮВАНТНИ ТЕРАПИИ – ЛЪЧЕ-, ХИМИО- И ХОРМОНОТЕРАПИЯ.

4.4.1. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

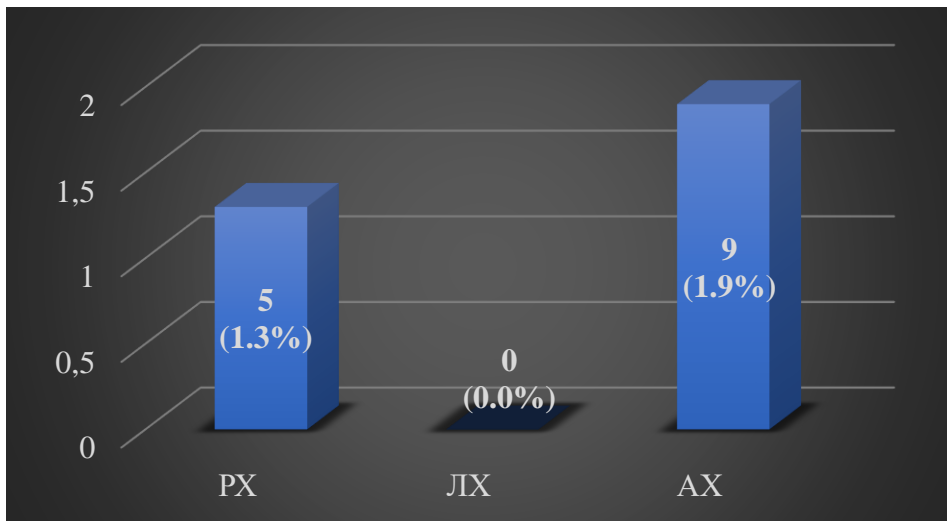


Фигура 6. Сравнителен анализ на общия брой усложнения при РХ, ЛХ и АХ.

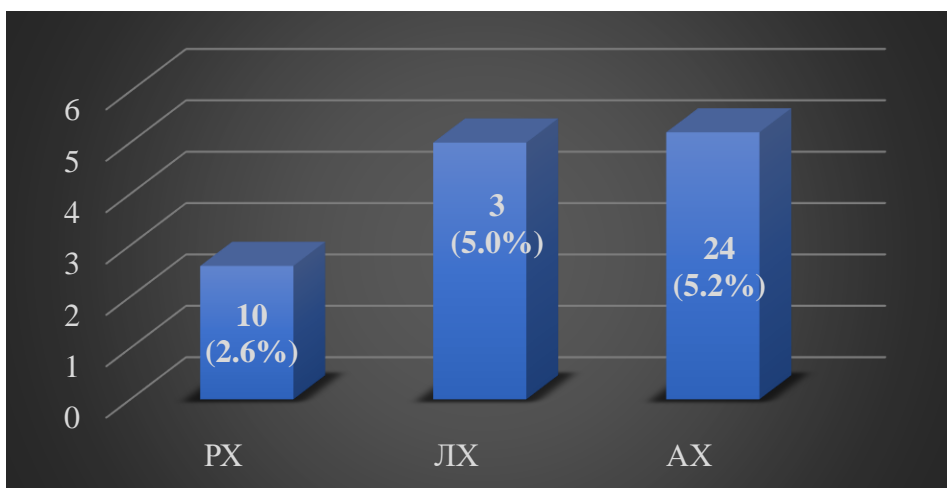
Таблица 4. Сравнителен анализ на трите вида операции спрямо общия брой настъпили усложнения.

		(1) РХ	(2) ЛХ	(3) АХ	p-value		
Усложнения					1-2	1-3	2-3
Общ брой усложнения	n (%)	15 (3,8)	3 (5,0)	31 (6,7)	0,720	0,093	0,785

На фигура 6. и таблица 4. се вижда, че няма сигнификантна разлика между трите вида операции по общия брой настъпили усложнения.



Фигура 7. Сравнителен анализ на броя интраоперативни усложнения при PX, LX и AX.



Фигура 8. Сравнителен анализ на броя постоперативни усложнения при PX, LX и AX.

Таблица 5. Сравнителен анализ на трите вида операции спрямо броя настъпили интра- и постоперативни усложнения.

		(1) РХ	(2) ЛХ	(3) АХ	p-value		
Усложнения					1-2	1-3	2-3
Интраоперативни усложнения	n (%)	5 (1,3)	0 (0,0)	9 (1,9)	1,000	0,591	0,607
Постоперативни усложнения	n (%)	10 (2,6)	3 (5,0)	24 (5,2)	0,395	0,055	1,000

От фигури 7. и 8. и таблица 5. се вижда, че няма сигнификантна разлика между трите вида операции по отношение на броя настъпили интраоперативни и следоперативни усложнения.

Таблица 6. Сравнителен анализ на видовете интраоперативни усложнения при РХ, ЛХ и АХ.

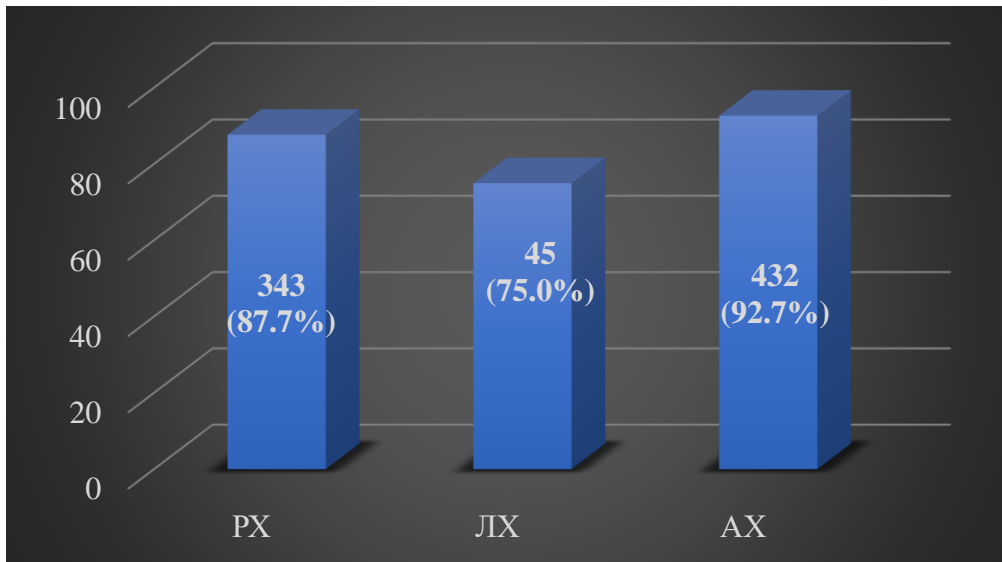
Интраоперативни усложнения		(1) РХ	(2) ЛХ	(3) АХ	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Видове	n (%)						
Лезия на пикочния мехур		1 (33,3)	0 (0,0)	1 (16,7)	n.s.	n.s.	n.s.
Лезия на тънките черва		0 (0,0)	0 (0,0)	3 (50,0)	n.s.	n.s.	n.s.
Сърдечен арест		1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	n.s.	n.s.	n.s.
Лезия на уретер		0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	n.s.	n.s.	n.s.
Лезия на колон		1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	n.s.	n.s.	n.s.
Лезия на голям кръвоносен съд		0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	n.s.	n.s.	n.s.

От таблица 6. става ясно, че няма сигнификантна разлика между трите вида операции по вида на интраоперативните усложнения.

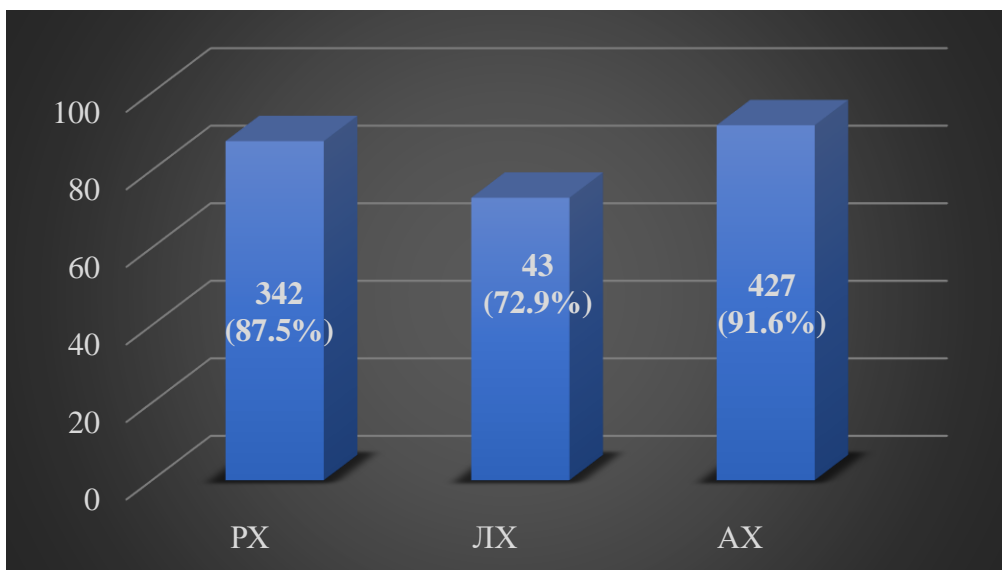
Таблица 7. Сравнителен анализ на видовете постоперативни усложнения при РХ, ЛХ и АХ.

Постоперативни усложнения		(1)	(2)	(3)	p	p	p
		РХ	ЛХ	АХ	1-2	1-3	2-3
Видове	n (%)						
Белодробна емболия		1 (14,3)	0 (0,0)	1 (5,9)	n.s.	n.s.	n.s.
Илеус		1 (14,3)	1 (50,0)	4 (23,5)	n.s.	n.s.	n.s.
Целулит на влагалищния чукан		0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,8)	n.s.	n.s.	n.s.
Постоперативна херния		1 (14,3)	0 (0,0)	1 (11,8)	n.s.	n.s.	n.s.
Перфорация на язва на стомаха		1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	n.s.	n.s.	n.s.
Остра бъбречна недостатъчност		0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	n.s.	n.s.	n.s.
Инфекция на уринарния тракт		0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	n.s.	n.s.	n.s.
Перитонит		0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	n.s.	n.s.	n.s.
Аритмия		0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,8)	n.s.	n.s.	n.s.
Дълбока венозна тромбоза с белодробна емболия		0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	n.s.	n.s.	n.s.
Постоперативен хемоперитонеум		0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,8)	n.s.	n.s.	n.s.
Чуждо тяло		1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	n.s.	n.s.	n.s.
Постоперативен кръвоизлив с белодробна емболия		1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	n.s.	n.s.	n.s.
Сърдечен арест		1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	n.s.	n.s.	n.s.
Хидронефроза		0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	n.s.	n.s.	n.s.

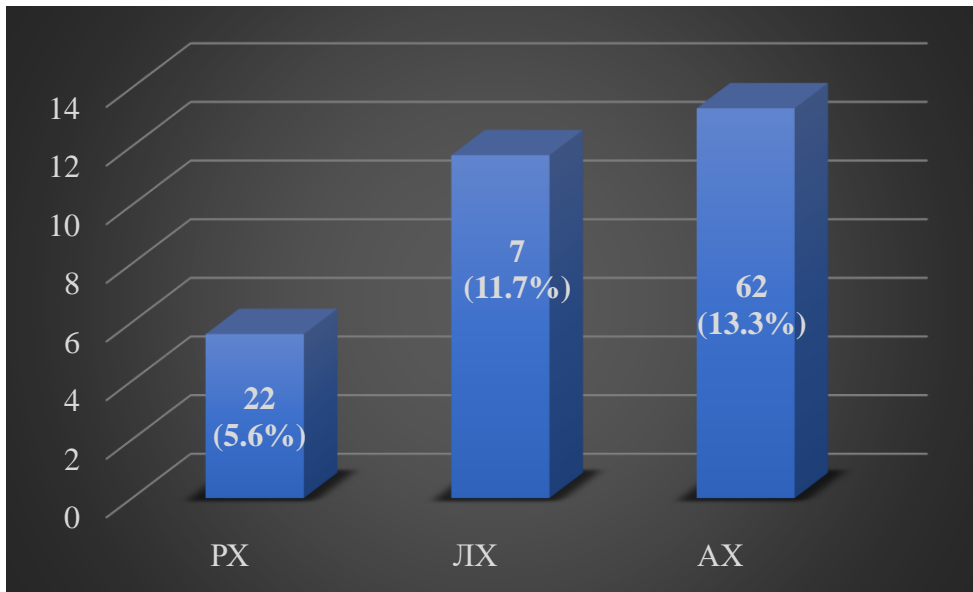
На таблица 7. се вижда, че няма сигнификантна разлика между трите вида операции по вида на постоперативните усложнения.



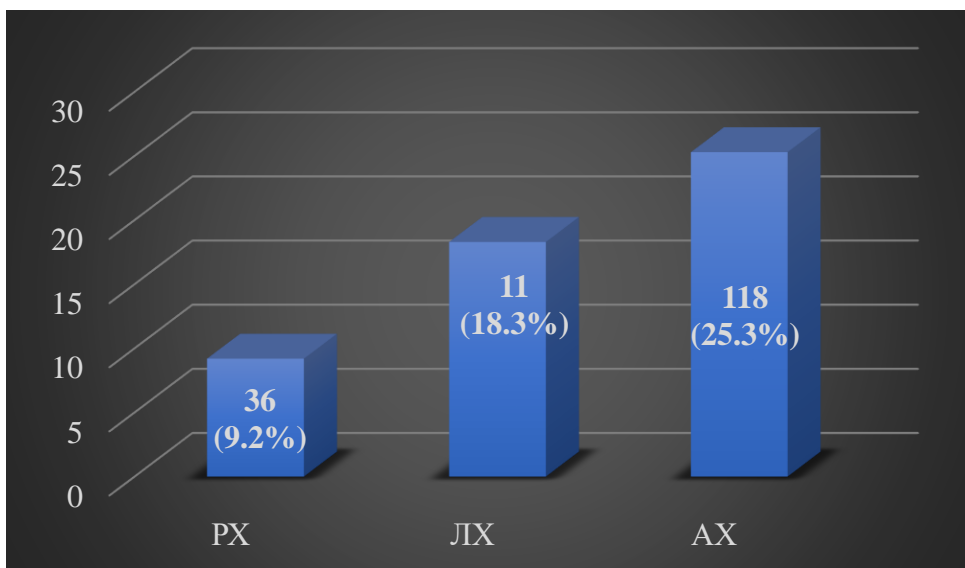
Фигура 9. Честотно разпределение на провежданата адювантна терапия при трите вида хистеректомия.



Фигура 10. Честотно разпределение на провежданата постоперативна лъчетерапия при трите вида хистеректомия.



Фигура 11. Честотно разпределение на провежданата постоперативна химиотерапия при трите вида хистеректомия.



Фигура 12. Честотно разпределение на провежданата хормонотерапия при трите вида хистеректомия.

Таблица 8. Сравнителен анализ на трите вида хистеректомия по провежданите адювантни терапии.

		(1) РХ	(2) ЛХ	(3) АХ	p-value		
Адювантна терапия	n (%)	343 (87,7)	45 (75,0)	432 (92,7)	0,015	0,014	<0,001
Лъчетерапия	n (%)	342 (87,5)	43 (72,9)	427 (91,6)	0,005	0,054	<0,001
Химиотерапия	n (%)	22 (5,6)	7 (11,7)	62 (13,3)	0,088	<0,001	0,841
Хормонотерапия	n (%)	36 (9,2)	11 (18,3)	118 (25,3)	0,088	<0,001	0,268

Резултатите от фигури 9., 10., 11. и 12. и резултатите от таблица 8. показват, че:

- Със сигнификантно най-висок процент на адювантна терапия са жените, при които е извършена АХ, следвани от тези след РХ и ЛХ.
- Със сигнификантно най-висок процент на постоперативна лъчетерапия са оперираните посредством отворена хирургия, следвани от тези след робот-асистирана и лапароскопска хирургия.
- Пациентките след лапаротомия са със значимо по-висок процент на проведена химиотерапия спрямо тези след РХ, но не и спрямо лапароскопиите, които не се различават статистически от останалите два вида хистеректомия.
- Жените след АХ са със значимо по-висок процент на проведена хормонотерапия спрямо оперираните в групата на РХ, но не и от тези на оперираните в групата на ЛХ, които не се различава статистически от останалите две операции.

4.4.2. ДИСКУСИЯ

Един от водещите показатели за качеството на определен оперативен метод е честотата на настъпили усложнения по време на и след приложението му. Усложненията са маркер за приложимостта на дадена хирургична техника, макар по-голямата им честота в редица случаи да се асоциира и с опитността на хирурга.

В нашия труд не откриваме сигнификантна разлика между трите оперативни подхода по отношение на честотата на настъпили усложнения, както интра-, така и постоперативни. Въпреки това е важно да се отбележи, че дори без статистическа значимост отворената хирургия се характеризира с по-голям общ брой нежелани събития, което е валидно и за интра- и постоперативните усложнения. При АХ установяваме 6.7% честота на общия брой усложнения, докато в групите на РХ и ЛХ са съотв. 3.8% и 5.0%. Предвид единичните случаи на различните видове усложнения при МИХ няма как да не прави впечатление по-голямата честота на тънчочревни лезии по време на отворена хистеректомия, както и по-честото установяване на постоперативен илеус отново в тази група. В подкрепа на данните ни е систематичен обзор на Gaia и кол., 2010 г., със сходни резултати между трите оперативни техники по отношение на разглеждания показател (53).

За разлика от нашето проучване, където не откриваме разлика в честотата на усложненията, Vogges и сътр. докладват статистически значимо по-малък брой усложнения при РХ, сравнено с АХ – съответно 5.9% към 29.7%, $p < 0.001$ (17). Данните на Vogges са подкрепени и от Seamon и кол. (144). Bell и сътр. докладват за най-нисък процент усложнения в групата на роботиката (7.5%), сравнено с лапароскопиите (20.0%) и отворената хирургия (27.5%) (14). Други автори също установяват по-малка честота на настъпилите интра- и постоперативни усложнения в групата на МИХ (37), като Ind и кол. отчитат предимство за РХ пред ЛХ по отношение на този показател (72). В противовес на повечето налични литературни данни, проучване на Wright и кол. демонстрира по-голяма честота на усложненията в групата на РХ, сравнено с ЛХ – 23.7% към 19.5% (170).

По-нови проучвания от 2019-2024 г., съпоставяйки трите оперативни метода, отчитат значими предимства на робот-асистираната техника пред ЛХ и АХ. Наууар и кол. през 2019 г. анализира данни от 150 случая след РХ или АХ при ЕК и изнасят резултати за по-малък брой усложнения при РХ, сравнено с АХ, съотв. 9.3% към 38.6%, $p < 0.0001$ (120). Нов мета-анализ на Wang и кол. сравнява РХ с ЛХ и АХ при жени с хистологично доказан ЕК, като включва 27 статии с общо 6568 пациенти. Авторите излизат със заключение, че в сравнение с ЛХ РХ е с по-малка честота на настъпили усложнения. При съпоставяне на отворената хирургия с роботиката, РХ отново се доказва като по-удачен метод на избор (166). Фактът, че робот-асистираната операция е по-безопасна процедура спрямо АХ, е подкрепен и от Raffone и сътр., които в своя систематичен обзор и мета-анализ отчитат 2.5 пъти по-малка честота на настъпили усложнения след РХ, сравнено с АХ.

Сравнителен анализ от 2024 г. определя робот-асистираната хирургия за безопасна и подходяща техника при жени с ЕК, с достоверно по-малка честота на усложненията спрямо ЛХ и АХ, съотв. 16.7% при РХ, 35% при ЛХ и 40% при АХ (71). Данните ни за липса на значима разлика в настъпилите интраоперативни усложнения в групата на МИХ са подкрепени и от корейско проучване от 2023 г. Съпоставяйки постоперативните усложнения обаче, Еоh и кол. отбелязват предимства на РХ пред ЛХ със съотв. 7.7% към 13.8%, $p=0.002$ (44).

Нашият труд отчита значимо по-често приложение на адювантна терапия след АХ, сравнено с МИХ. В групата на АХ забелязваме честота от 92.7%, сравнено с 87.7% след РХ и 75.0% след ЛХ, $p\leq 0.014$. По отношение на постоперативната лъчетерапия достоверно по-голям брой пациентки се установява в групата след отворена хирургия, сравнено с лапароскопиите ($p<0.001$). Разглеждайки химио- и хормонотерапията, впечатление прави сигнификантно по-голямата честота на приложението им след АХ, сравнено с РХ ($p<0.001$). Вероятна причина за тези резултати е значимо по-големият брой случаи на пациенти с напреднал и метастатичен ЕК в групата на отворената хирургия.

Данните в наличната литература, съпоставящи трите оперативни метода по отношение на приложената адювантна терапия, са оскъдни или непълни. Park и кол. не откриват разлика между РХ и АХ, със съотв. 46% към 54%, $p=0.08$ (129). Фактът, че РХ е безопасна алтернатива при пациентките с ЕК, е подкрепен и от Scalici и сътр. (142), както и от ретроспективен анализ на Manchana и кол., които не установяват разлика между трите оперативни подхода по отношение на приложението на адювантна терапия (108). За разлика от нашето проучване, Wright и сътр. установяват по-често приложение на постоперативна лъчетерапия след МИХ, сравнено с АХ (34.3% след МИХ към 31.3% след АХ), без разлика в честотата на постоперативната химиотерапия, $p=0.81$ (170). По отношение на показателя „адювантна терапия“, както и подгрупите му, ние не установяваме разлика между двете минимално инвазивни техники, което е подкрепено и от други автори (103, 170). За разлика от нас индийско проучване от 2019 г. съобщава за по-често приложение на адювантна терапия след РХ, сравнено с АХ, съотв. 44.0% към 38.6%, макар и без статистическа значимост. По отношение на постоперативната химиотерапия двете техники са със съпоставими резултати (120). Ретроспективен анализ от 2020 г. сравнява пациентки след РХ и АХ по отношение на разглежданите показатели, като не установява разлика между двете групи по отношение на постоперативната

лъчетерапия, $p=0.46$. Важно е все пак да се отбележи малкият брой случаи, обхванати в труда им – общо 135 жени (155).

4.5. АНАЛИЗ НА ТРИТЕ ВИДА ОПЕРАЦИИ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ОБЩАТА И СВОБОДНАТА ОТ РЕЦИДИВ ПРЕЖИВЯЕМОСТ ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ С ЕНДОМЕТРИАЛЕН КАРЦИНОМ.

4.5.1. АНАЛИЗ НА ТРИТЕ ВИДА ОПЕРАЦИИ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ОБЩАТА ПРЕЖИВЯЕМОСТ ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ ВЪВ ВСИЧКИ СТАДИИ НА ЕНДОМЕТРИАЛЕН КАРЦИНОМ.

4.5.1.1. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

Проследяването в следоперативния период е осъществено посредством регулярни контролни прегледи на първия месец след операцията, след това на всеки 3 месеца през първите 2 години, на всеки 6 месеца до петата година, след което ежегодно. Информация за виталния статус, респ. OS, е взета от Националния раков регистър, като е актуализирана към 9. юли 2019 г.

Таблица 9. Средно време за проследяване при трите вида хистеректомии.

	PX (n=391)	LX (n=60)	AX (n=466)	p-value		
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
Проследяване (дни) \bar{X} (SD)	1344,04 (847,75)	1204,37 (792,90)	1733,25 (1123,35)	0,283	<0,001	0,001
Проследяване (години) \bar{X} (SD)	3,68(2,32)	3,30 (2.00)	4,75 (3,08)			

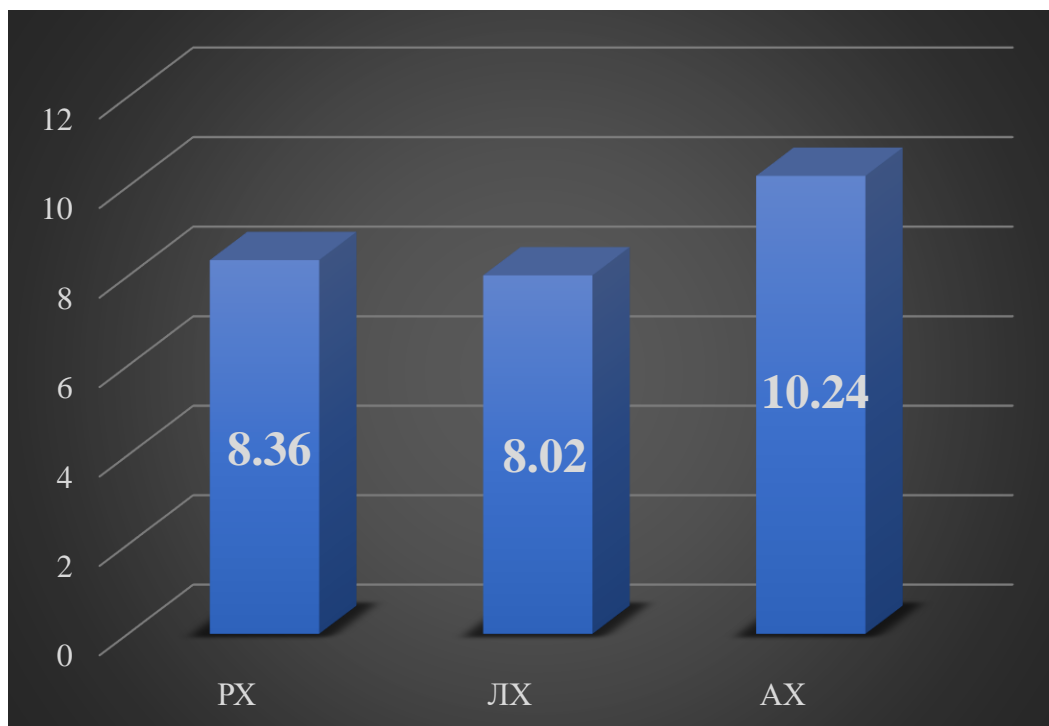
На таблица 9. се вижда, че средното време на проследяване е сигнификантно най-дълго при пациентките след АХ спрямо това при останалите две групи, които не се различават статистически по този показател.

Таблица 10. Смъртност и причини за смърт при трите вида хистеректомии.

	PX	LX	AX	p-value		
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
Смъртност n (%)	67 (17,1)	10 (16,7)	140 (30,0)	1,000	<0,001	0,033
Живи n (%)	324 (82,9)	50 (83,3)	326 (70,0)	1,000	<0,001	0,033
Починали от ЕК n (%)	58 (14,8)	10 (16,7)	129 (27,7)	0,751	0,061	0,698
Друга причина за смъртта n (%)	9 (2,3)	0 (0,0)	11 (2,4)	0,468	0,657	0,541

От таблица 10. става ясно, че:

- Сигнификантно най-висока обща смъртност имат пациентките след АХ спрямо общата смъртност на останалите две групи, които не се различават статистически по този показател.
- Респективно по показател „Живи“ най-нисък процент имат пациентките след АХ спрямо останалите две групи, които не се различават статистически по този показател.
- При „Починали от ЕК“ и „Друга причина за смъртта“ не се установява статистически значима разлика между смъртността в трите изследвани групи.

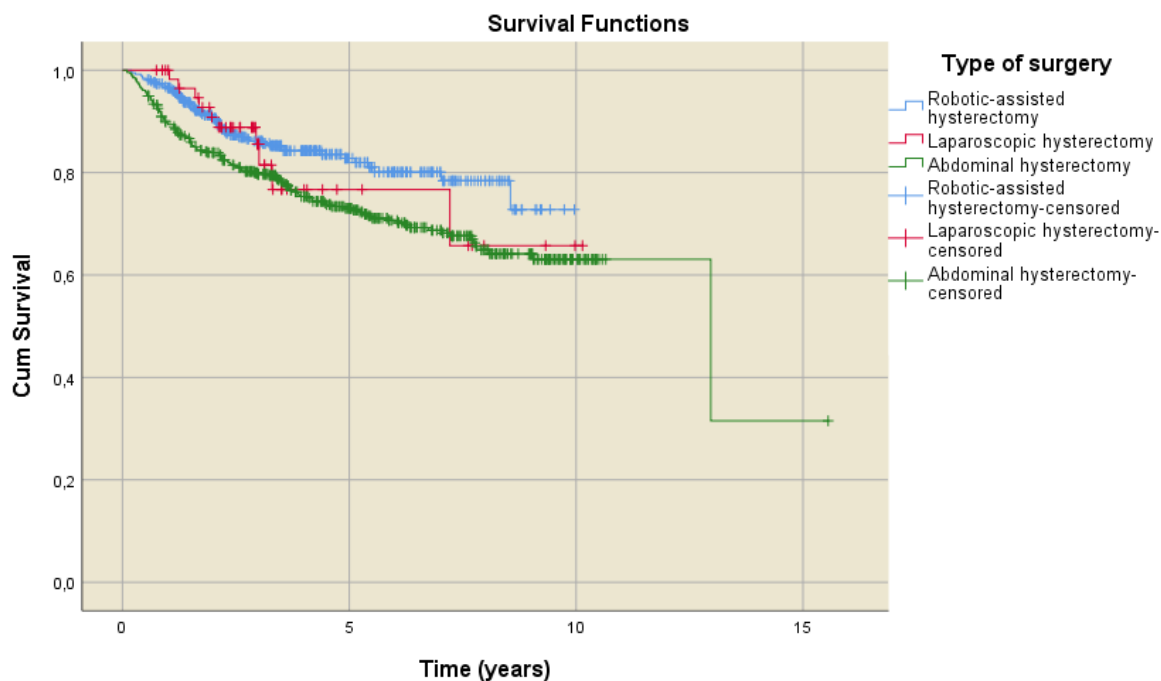


Фигура 13. Обща преживяемост на пациентките с ЕК след РХ, ЛХ и АХ (в години).

Таблица 11. Средна OS при РХ, ЛХ и АХ.

	PX (n=391)	LX (n=60)	AX (n=466)	p-value		
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
Средна OS в дни (Std. Error)	3052,47 (74,63)	2927,54 (223,67)	3738,94 (238,36)	0,638	0,001	0,343
Средна OS в месеци (Std. Error)	100.41 (2,45)	96.30 (7,36)	122.99 (7,84)			

Резултатите от фигура 13. и таблица 11. показват, че средната обща преживяемост е сигнификантно по-висока при пациентките след АХ спрямо тази на пациентките след РХ, докато преживяемостта на пациентките след ЛХ не се различава статистически от тази на останалите две групи.



Фигура 14. OS при трите вида хистеректомия, представена с кривата на Kaplan-Meier.

На фигура 14. се вижда, че най-бавен спад има функцията на преживяемостта при пациентките, оперирани посредством отворена хирургия, значително по-бърз – на оперираните чрез робот-асистирана техника, а с междинни стойности е при пациентките след лапароскопия.

Таблица 12. HR и 95% CI на анализирани фактори за OS (еднофакторен и многофакторен Кокс-регресионен анализ при трите вида хистеректомия).

Фактори	Сравнение	Еднофакторен анализ				Многофакторен анализ			
		HR	95% CI		p	HR	95% CI		p
			Lower	Upper			Lower	Upper	
Вид операция	LX/PX	1,225	0,624	2,405	0,555				
	AX/PX	1,659	1,207	2,281	0,002				
Възраст (години)	Увеличение с 1 година	1,059	1,042	1,076	<0,001	1,051	1,021	1,082	0,001
Стадий по FIGO	II / Carcinoma in situ+IA+IB	1,998	1,270	3,142	0,003				
	IIIА+IIIВ+IIIС / Carcinoma in situ+IA+IB	6,548	4,732	9,061	<0,001				
	IVА+IVВ / Carcinoma in situ+IA+IB	8,644	4,365	17,119	<0,001				
pT-стадий	T2 / Tis+T1a+T1b	2,023	1,328	3,082	0,001				
	T3a+T3b / Tis+T1a+T1b	8,422	5,994	11,833	<0,001				
	T4a / Tis+T1a+T1b	6,750	2,746	16,593	<0,001				
pN-стадий	N1 / N0	8,138	5,026	13,177	<0,001				
Хистологичен вариант	Не-ендометриоиден / Ендометриоиден	4,549	3,328	6,218	<0,001				
Лимфна дисекция	Да / Не	0,764	0,653	0,894	0,001				
Усложнения	Да / Не	1,736	1,040	2,897	0,035	2,801	1,179	6,654	0,020

Кръвопреливане	Да / Не	1,920	1,304	2,826	0,001				
	m. 1. I / Нормална	1,265	0,747	2,142	0,381				
Размер на матката	m. 1. II/ Нормална	1,476	0,999	2,180	0,051				
	m. 1. III/ Нормална	2,184	1,462	3,263	<0,001				
	≥ m. 1. IV / Нормална	3,746	2,419	5,802	<0,001				
Адjuвантна терапия	Да / Не	1,850	1,031	3,319	0,039				
Лъчетерапия	Да / Не	1,412	0,846	2,356	0,186				
Химиотерапия	Да / Не	4,125	2,924	5,820	<0,001	3,478	2,018	5,995	<0,001
Грейдинг на тумора	G2 / G1	1,571	1,101	2,240	0,013				
	G3 / G1	5,375	3,718	7,771	<0,001				
Съпътстващо злокачествено новообразувание	Да / Не	1,651	0,679	4,015	0,269				
	Intermediate / Low	1,249	0,733	2,129	0,413	1,084	0,304	3,869	0,901
	High intermediate / Low	1,188	0,278	5,084	0,816	2,629	0,290	23,827	0,390
	High / Low	4,680	2,861	7,655	<0,001	6,164	2,131	17,830	0,001
	Advanced / Low	10,823	6,379	18,362	<0,001	20,011	6,918	57,885	<0,001
Хисто-патологична рискова група	FIGO stage	13,901	5,205	37,129	<0,001	7,660	1,320	44,435	0,023

На таблица 12. са показани резултатите от приложения Кокс-регресионен анализ – еднофакторен и многофакторен.

В индивидуален план сигнификантно влияние върху OS имат показателите Вид операция, Възраст, стадий по FIGO, pT-стадий, pN-стадий, Хистологичен вариант, Лимфна дисекция, Усложнения, Кръвопреливане, Размер на матката, Адювантна терапия, Химиотерапия, Грейдинг на тумора и Хистопатологична рискова група. С изключение на Лимфна дисекция всички останали фактори са рискови, като HR има най-високи стойности при Хистопатологична рискова група (Metastatic / Low, Advanced / Low) и стадий по FIGO (IVA+IVB / Carcinoma in situ+IA+IB). Липса на влияние се установява при Лъчетерапия и Съпътстващо злокачествено новообразувание.

При поставянето на сигнификантните фактори в коксрегресионно уравнение и използването на процедурата Forward conditional останаха следните показатели: Възраст, Усложнения, Химиотерапия и Хистопатологична рискова група.

4.5.2. АНАЛИЗ НА ТРИТЕ ВИДА ОПЕРАЦИИ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ОБЩАТА ПРЕЖИВЯЕМОСТ ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ С РАНЕН СТАДИЙ НА ЕНДОМЕТРИАЛЕН КАРЦИНОМ.

4.5.2.1. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

Проследяването в следоперативния период е осъществено посредством регулярни контролни прегледи на първия месец след операцията, след това на всеки 3 месеца през първите 2 години, на всеки 6 месеца до петата година, след което ежегодно. Пациентките със стадий по FIGO I и II допълнително са обединени и в обща група, представяща данните за ранен ЕК по отношение на онкологичните резултати. Информация за виталния статус, респ. OS, е взета от Националния раков регистър, като е актуализирана към 9. юли 2019 г.

Таблица 13. Средно време за проследяване при трите вида хистеректомии.

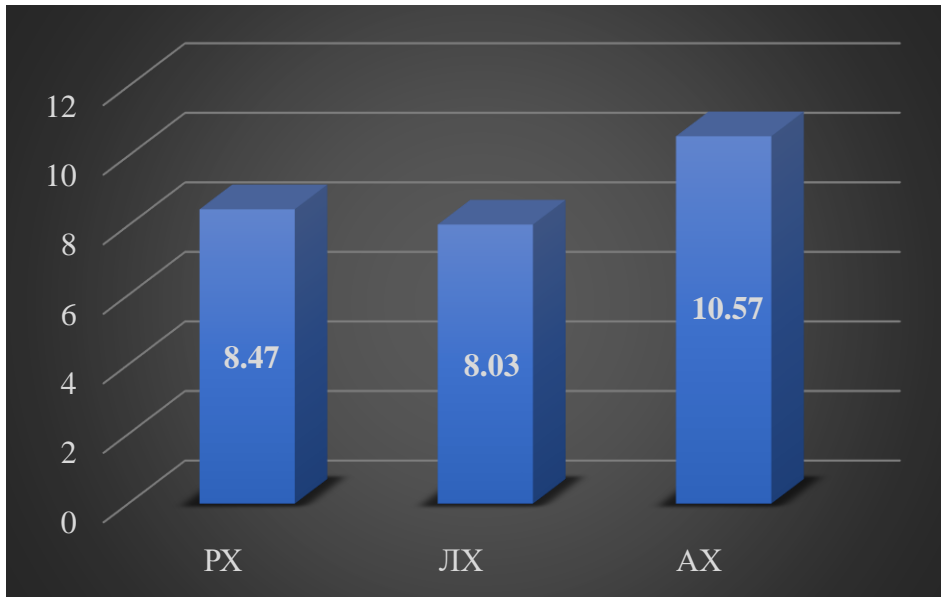
	PX	LX	AX	p-value		
	(n=364)	(n=58)	(n=362)			
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
Проследяване (дни) \bar{X} (SD)	1386,71 (849,00)	11190,86 (770,15)	1945,59 (1055,68)	0,106	<0,001	<0,001
Проследяване (години) \bar{X} (SD)	3,80(2,11)	3,26 (2,11)	5,33 (2,89)			

На таблица 13. се вижда, че средното време на проследяване е сигнификантно най-голямо при пациентките след AX спрямо това на останалите две групи, които не се различават статистически по този показател.

Таблица 14. Смъртност и причини за смърт при трите вида хистеректомии.

	PX (n=364)	LX (n=58)	AX (n=362)	p-value		
	1	2	3			
Смъртност n (%)	59 (15,8)	9 (15,5)	76 (20,7)	0,197		
Причина за смъртта n (%)				1-2	1-3	2-3
Починали от ЕК	52 (13,9)	9 (15,5)	68 (18,5)	0,700	0,631	0,813
Друга причина за смъртта	7 (1,9)	0 (0)	8 (2,2)	0,323	0,626	0,412
Живи	315 (84,2)	49 (84,5)	292 (79,3)	0,197		

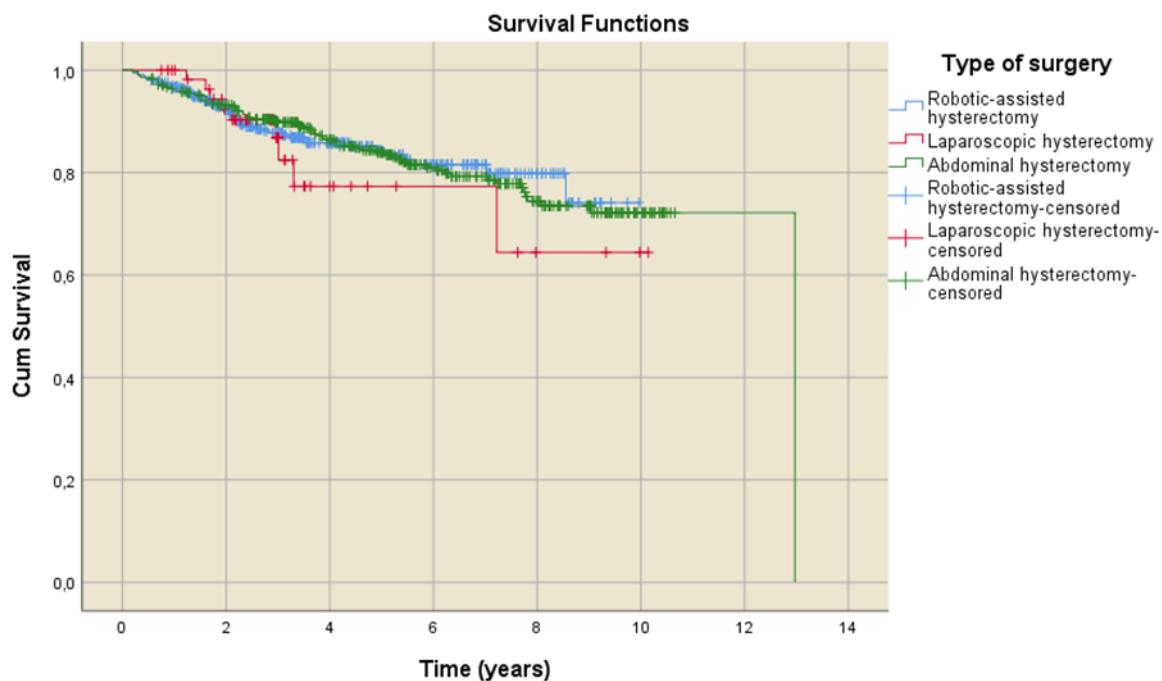
От таблица 14. става ясно, че няма сигнификантна разлика между трите групи пациентки по показателите обща Смъртност, Починали от ЕК, Друга причина за смъртта и Живи.



Фигура 15. Обща преживяемост на пациентките с ранен ЕК след РХ, ЛХ и АХ (в години).

Таблица 15. Средна OS на жените с ранен ЕК след РХ, ЛХ и АХ.

	PX (n=364)	LX (n=58)	AX (n=360)	p-value		
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
Средна OS в дни (Std. Error)	3092,65 (74,05)	2934,69 (234,90)	3859,80 (95,61)	0,754		
Средна OS в месеци (Std. Error)	101,73 (2,44)	96,54 (7,73)	126,97 (3,15)			



Фигура 16. OS за ранен ЕК при трите вида хистеректомия, представена с кривата на Kaplan-Meier.

Резултатите от фигура 15. и 16. и таблица 15. показват, че няма сигнификантна разлика между средната обща преживяемост на пациентките, оперирани по трите способа.

Таблица 16. HR и 95% CI на анализирани фактори за OS при жени с ранен ЕК (еднофакторен и многофакторен Кокс-регресионен анализ при трите вида хистеректомия).

Фактори	Сравнение	Еднофакторен анализ				Многофакторен анализ			
		HR	95% CI		p	HR	95% CI		p
			Lower	Upper			Lower	Upper	
Вид операция	LX / PX	1,307	0,641	2,666	0,461				
	AX / PX	1,017	0,700	1,476	0,931				
Възраст (години)	Увеличение с 1 година	1,070	1,050	1,091	<0,001	1,054	1,015	1,095	0,007
pT-стадий	T2 / Tis+T1a+T1b	1,898	1,197	3,008	0,006				
pN-стадий	N1 / N0	5,405	0,725	40,281	0,100				
Хистологичен вариант	Не-ендометриоиден / Ендометриоиден	3,509	2,290	5,377	<0,001				
Лимфна дисекция	Да / Не	0,456	0,310	0,669	<0,001				
Усложнения	Да / Не	2,348	1,346	4,097	0,003				
Кръвопреливане	Да / Не	1,716	1,028	2,863	0,039				
Размер на матката	m. 1. I / Нормална	1,247	0,684	2,274	0,471				
	m. 1. II/ Нормална	1,132	0,694	1,848	0,619				
	m. 1. III/ Нормална	1,825	1,118	2,979	0,016				
	≥ m. 1. IV / Нормална	1,715	0,850	3,461	0,132				
Адjuвантна терапия	Да / Не	1,926	0,941	3,943	0,073				
Лъчетерапия	Да / Не	1,751	0,889	3,450	0,106				

Химиотерапия	Да / Не	2,583	1,478	4,513	0,001	5,260	2,218	12,477	<0,001
Грейдинг на тумора	G2 / G1	1,553	1,017	2,371	0,042				
	G3 / G1	4,937	3,119	7,815	<0,001				
Съпътстващо злокачествено новообразувание	Да / Не	1,451	0,461	4,565	0,524				
Хистопатологична рискова група	Intermediate / Low	1,182	0,692	2,017	0,541	0,930	0,260	3,332	0,911
	High intermediate / Low	1,168	0,273	4,996	0,834	2,444	0,269	22,218	0,427
	High / Low	3,926	2,364	6,521	<0,001	5,643	1,915	16,628	0,002

На таблица 16. са показани резултатите от приложения Кокс-регресионен анализ – еднофакторен и многофакторен.

В индивидуален план сигнификантно влияние върху OS имат показателите Възраст, pT-стадий, Хистологичен вариант, Лимфна дисекция, Усложнения, Кръвопреливане, Размер на матката, Химиотерапия, Грейдинг на тумора и Хистопатологична рискова група. С изключение на Лимфна дисекция всички останали фактори са рискови, като HR има най-високи стойности при Грейдинг на тумора (G3 / G1) и Хистопатологична рискова група (High / Low). Липса на влияние се установява при Вид операция, Лъчетерапия и Съпътстващо злокачествено новообразувание.

При поставянето на сигнификантните фактори в коксрегресионното уравнение и използването на процедурата Forward conditional останаха следните показатели: Възраст, Химиотерапия и Хистопатологична рискова група.

4.5.3. АНАЛИЗ НА ТРИТЕ ВИДА ОПЕРАЦИИ ПО ОТНОШЕНИЕ НА СВОБОДНАТА ОТ РЕЦИДИВ ПРЕЖИВЯЕМОСТ ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ ВЪВ ВСИЧКИ СТАДИИ НА ЕНДОМЕТРИАЛЕН КАРЦИНОМ.

4.5.3.1. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

Проследяването в следоперативния период е осъществено посредством регулярни контролни прегледи на първия месец след операцията, след това на всеки 3 месеца през първите 2 години, на всеки 6 месеца до петата година, след което ежегодно. Информация за виталния статус, респ. DFS, е взета от Националния раков регистър, като е актуализирана към 9. юли 2019 г.

Таблица 17. Сравнителен анализ на трите операции по времената на проследяване.

	PX (n=388)	LX (n=60)	AX (n=465)	p-value		
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
<i>Проследяване (дни) Median (Range)</i>	1196 (72-3638)	1053 (274-3704)	1596 (37-5682)	0,283	<0,001	0,001
<i>Проследяване (години) Median (Range)</i>	3,27 (0,20-9,96)	2,88 (0,75-10,14)	4,37 (0,10-15,56)	0,283	<0,001	0,001

От таблица 17. става ясно, че средното време за проследяване на пациентките оперирани посредством отворена хирургия е сигнификантно по-голямо от това на оперираните чрез останалите две техники, чиито времена не се различават статистически помежду си.

Таблица 18. Сравнителен анализ на трите операции по брой и вид на възникналите рецидиви, както и по средните времена до тяхното възникване.

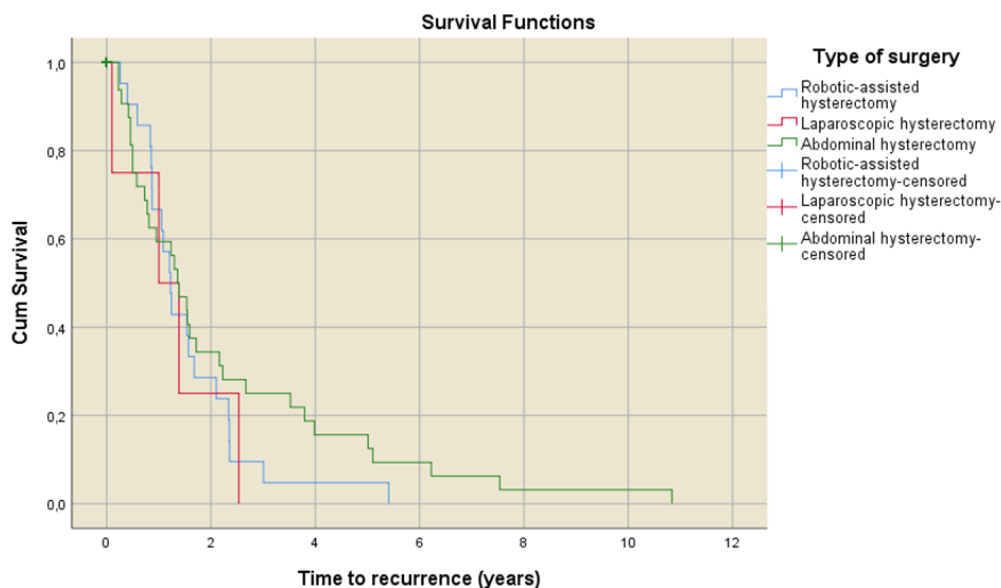
	PX	LX	AX	p-value		
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
Дял на рецидивите n (%)	21 (5,4)	4 (6,7)	32 (6,9)	0,657		
Видове рецидиви n (%)				1-2	1-3	2-3
Локални	5 (23,8)	3 (75,0)	2 (6,3)	0,154	0,154	0,003
Регионални	8 (38,1)	0 (0,0)	7 (21,9)	0,361	0,333	0,709
Далечни	8 (38,1)	1 (25,0)	23 (71,9)	0,946	0,031	0,189
Средно време до възникване на рецидив (дни) (Std. error)	3389,07 (58,74)	3248,58 (209,91)	4775,63 (303,94)	0,667	0,981	0,539
Средно време до възникване на рецидив (месеци) (Std. error)	111,35 (1,93)	106,73 (6,90)	156,90 (9,99)	0,667	0,981	0,539

На таблица 18. се вижда, че:

- Трите вида операции не се различават статистически по относителния дял на възникналите рецидиви, както и по средните времена до тях.
- При локалните рецидиви относителният дял на пациентките, оперирани лапароскопски, е значимо по-голям от този на оперираните посредством отворена техника, но не и на оперираните посредством робот-асистираня метод. Процентът на оперираните в групата на РХ е статистически еднакъв с тези на оперираните посредством останалите два метода.
- При регионалните рецидиви няма статистически значима разлика между относителните дялове на оперираните по трите изследвани способа.
- При далечните рецидиви относителният дял на пациентките след АХ е значимо по-голям от този на пациентките след РХ, но не и на жените след ЛХ. Процентът на оперираните посредством лапароскопия е статистически еднакъв с тези на оперираните посредством останалите два вида техники.

Таблица 19. Средно време (в години) до възникване на рецидив при РХ, ЛХ и АХ.

	РХ	ЛХ	АХ	p-value
Средно време до възникване на рецидив (Години) (Std. error)	1,56 (0,25)	1,26 (0,50)	2,24 (0,43)	0,472



Фигура 17. DFS при трите вида хистеректомия, представена с кривата на Kaplan-Meier.

Резултатите от таблица 19. и фигура 17. показват, че няма сигнификантна разлика между средната DFS на пациентките, оперирани по трите способа.

За да се установят факторите, влияещи на възникването на рецидив, и да се оцени тяхното количествено въздействие, е проведен Кокс-регресионен анализ. Като потенциални фактори са тествани следните показатели: възраст, стадий по FIGO, pT-стадий, pN-стадий, хистологичен вариант, лимфна дисекция, усложнения, кръвопреливане, размер на матката, адювантна терапия, лъчетерапия, химиотерапия, грейдинг на тумора, съпътстващо злокачествено новообразувание, хистопатологична рискова група. Резултатите са представени в таблица 20.

Таблица 20. HR и 95% CI на анализираниите фактори за DFS (еднофакторен и многофакторен Кокс-регресионен анализ при трите вида хистеректомия).

Фактори	Сравнение	Еднофакторен анализ				Многофакторен анализ			
		HR	95% CI		p	HR	95% CI		p
			Lower	Upper			Lower	Upper	
Вид операция	LX / PX	1,179	0,403	3,449	0,764				
	AX / PX	0,737	0,415	1,309	0,298				
Възраст (години)	Увеличение с 1 година	1,037	1,001	1,073	0,043				
	II / IA + IB	0,529	0,153	1,831	0,314	6,071	0,708	52,094	0,100
Стадий по FIGO	IIIa+IIIb+IIIc / IA + IB	1,828	0,984	3,396	0,056	44,263	2,096	934,908	0,015
	IVa+IVb / IA + IB	0,659	0,183	2,372	0,523	16,210	1,661	158,191	0,017
Съпътстващо злокачествено новообразование	Да / Не	7,99	1,71	37,38	0,008	32,458	4,476	235,381	0,001
pT-стадий	T2 / T1a+T1b	0,64	0,23	1,84	0,410				
	T3a+T3b / T1a+T1b	2,09	1,07	4,08	0,030				
	T4a / T1a+T1b	5,11	1,13	23,15	0,034				
pN-стадий	N1 / N0	3,70	1,41	9,74	0,008				
Хистологичен вариант	Не-ендометриоиден / Ендометриоиден	1,85	0,97	3,54	0,064				
Лимфна дисекция	Да / Не	1,453	0,842	2,506	0,179				
Усложнения	Да / Не	0,981	0,504	1,909	0,956				
Кръвопреливания	Да / Не	0,740	0,289	1,891	0,529				

Размер на матката	m. 1. I / Нормална	0,851	0,346	2,092	0,726
	m. 1. II / Нормална	0,531	0,243	1,157	0,111
	m. 1. III / Нормална	0,968	0,473	1,981	0,930
	≥ m. 1. IV / Нормална	0,362	0,127	1,030	0,057
Адjuвантна терапия	Да / Не	1,709	0,527	5,541	0,372
Лъчетерапия	Да / Не	1,690	0,521	5,482	0,382
Химиотерапия	Да / Не	1,694	0,933	3,076	0,083
Грейдинг на тумора	G2 / G1	2,351	1,086	5,090	0,030
	G3 / G1	2,412	1,067	5,453	0,034
Хистопатологична рискова група	Intermediate / Low	0,595	0,242	1,459	0,256
	High intermediate / Low	0,506	0,110	2,336	0,383
	High / Low	0,932	0,429	2,028	0,859
	Advanced / Low	1,347	0,559	3,249	0,507
	Metastatic / Low	0,378	0,076	1,873	0,234

От таблица 20. в индивидуален план се вижда, че:

- Увеличението на възрастта с една година увеличава риска за възникване на рецидив с около 4%.
- Спрямо най-ниските стадии по FIGO (Carcinoma in situ + IA + IB), по-високите стадии FIGO II and IVA+IVB имат протективен характер, а FIGO IIIA+IIIB+IIIC – рисков, но HR нямат статистическа значимост.
- Наличието на съпътстващо злокачествено новообразувание е свързано с около 8 пъти по-висок риск за възникване на рецидив.
- Спрямо най-ниските pT-стадии (pTis+pT1a+pT1b), pT2-стадий има протективен характер (но HR няма статистическа значимост), pT3a+pT3b-стадии са свързани с около два пъти по-висок риск за рецидив, а pT4a-стадий – с около 5 пъти по-висок риск.
- pN-стадий N1 спрямо N0 е свързан с около 3,7 пъти по-висок риск за рецидив.
- При показателя Хистологичен вариант на тумора не-ендометриоидният спрямо ендометриоидния вариант увеличава риска за рецидив с около 85%.
- При наличието на Лимфна дисекция спрямо нейното отсъствие, рискът за рецидив е по-висок с около 45%.
- Наличието на Усложнения и Кръвопреливане намалява с няколко процента риска за възникване на рецидив, но HR няма статистическа значимост.
- Спрямо нормален Размер на матката останалите имат протективен характер, но HR нямат статистическа значимост.
- Наличието на Адювантна терапия, както и подгрупите Лъчетерапия и Химиотерапия, увеличава с около 70% процента риска за възникване на рецидив, но HR нямат статистическа значимост.
- Спрямо Грейдинг на тумора G1 по-високите степени са свързани с около 2,4 по-висок риск за възникване на рецидив.
- Спрямо Хистопатологична рисковата група Low по-високите стадии Intermediate, High intermediate, High и Metastatic имат протективен характер, а Advanced – рисков, но HR нямат статистическа значимост.

За да се оцени комбинираното въздействие на установените сигнификантни фактори, е приложен многофакторен Кокс-регресионен анализ и е използвана процедурата Forward: Conditional. Получените резултати (таблица 20.) показват, че:

- Във финалния модел остават факторите Стадий по FIGO и Съпътстващо злокачествено новообразувание.
- Спрямо най-ниските стадии по FIGO (Carcinoma in situ + IA + IB), стадий по FIGO II е свързан с около 6 пъти по-висок риск за рецидив, стадий по FIGO IIIA+IIIB+IIIC – с около 44 пъти, а стадий по FIGO IVA+IVB – с около 16 пъти.
- Наличието на Съпътстващо злокачествено новообразувание е свързано с около 32 пъти по-висок риск за възникване на рецидив.

4.5.4. АНАЛИЗ НА ТРИТЕ ВИДА ОПЕРАЦИИ ПО ОТНОШЕНИЕ НА СВОБОДНАТА ОТ РЕЦИДИВ ПРЕЖИВЯЕМОСТ ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ С РАНЕН СТАДИЙ НА ЕНДОМЕТРИАЛЕН КАРЦИНОМ.

4.5.4.1. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

Проследяването в следоперативния период е осъществено посредством регулярни контролни прегледи на първия месец след операцията, след това на всеки 3 месеца през първите 2 години, на всеки 6 месеца до петата година, след което ежегодно. Пациентките със стадий по FIGO I и II допълнително са обединени и в обща група, представяща данните за ранен ЕК по отношение на онкологичните резултати. Информация за виталния статус, респ. DFS, е взета от Националния раков регистър, като е актуализирана към 9. юли 2019 г.

Таблица 21. Сравнителен анализ на трите операции по времената на проследяване при пациентките с ранен ЕК.

	PX (n=371)	LX (n=58)	AX (n=368)	p-value		
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
<i>Проследяване (години)</i> Median (Range)	3,39 (0,2,-9,96)	2,88 (0,75-10,14)	5,06 (0,21-12,97)	0,129	<0,001	<0,001
<i>Проследяване (дни)</i> Median (Range)	1237 (72-3638)	1053 (274-3704)	1848,5 (75-4737)	0,129	<0,001	<0,001

На таблица 21. се вижда, че средното време за проследяване е сигнификантно най-дълго при пациентките след AX спрямо това при останалите две групи, които не се различават статистически по този показател.

Таблица 22. Сравнителен анализ на трите операции по брой и вид на възникналите рецидиви, както и по средните времена до тяхното възникване при пациентките с ранен ЕК.

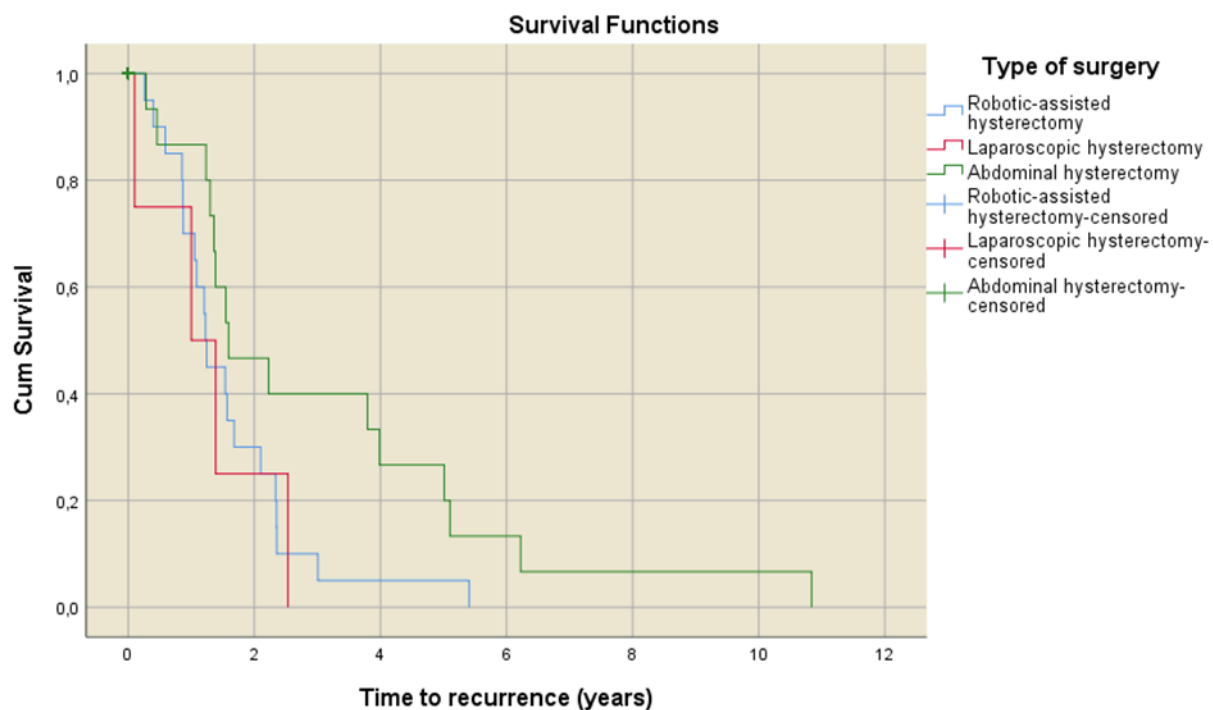
	PX	LX	AX	p-value		
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
Дял на рецидивите n (%)	20 (5,3)	4 (6,9)	15 (4,1)	0,549		
Видове рецидиви n (%)				1-2	1-3	2-3
Локални	5 (25,0)	3 (75,0)	1 (6,7)	0,175	0,333	0,022
Регионални	7 (35,0)	0 (0,0)	4 (26,7)	0,422	0,876	0,636
Далечни	8 (40,0)	1 (25,0)	10 (66,7)	1,000	0,222	0,352
Средно време до възникване на рецидив (дни) (Std. error)	111.52 (1.93)	106.00 (7.20)	148.84 (1.86)	0,584	0,053	0,029
Средно време до възникване на рецидив (месеци) (Std. error)	3394,49 (58,72)	3226,64 (219,22)	4530,42 (56,57)	0,584	0,053	0,029

На таблица 22. се вижда, че:

- Трите вида операции не се различават статистически по относителния дял на възникналите рецидиви;
- При локалните рецидиви относителният дял на пациентките след ЛХ е значимо по-голям от този на жените след АХ, но не и на оперираните посредством робот-асистирана техника. Процентът на пациентките след РХ е статистически еднакъв с тези на жените след останалите два вида операции.
- При регионалните и далечните рецидиви не се установява статистически значима разлика в относителните дялове на възникналите рецидиви при трите групи пациентки.
- Средното време до възникване на рецидив е сигнификантно по-голямо при оперираните посредством абдоминална хирургия спрямо оперираните посредством лапароскопия, но не и спрямо тези чрез робот-асистирания метод, чието средно време е статистически еднакво с тези на оперираните посредством останалите два вида техники.

Таблица 23. Средно време (в години) до възникване на рецидив след РХ, ЛХ и АХ при пациентките с ранен ЕК.

	РХ	ЛХ	АХ	p-value
Средно време до възникване на рецидив (Години) (Std. error)	1,60 (0,26)	1,26 (0,50)	3,09 (0,73)	0,094



Фигура 18. DFS при пациентките с ранен ЕК след РХ, ЛХ и АХ, представена с кривата на Kaplan-Meier.

Резултатите от таблица 23. и фигура 18. показват, че няма сигнификантна разлика между средната DFS на пациентките с ранен ЕК, оперирани по трите способа.

Таблица 24. HR и 95% CI на анализирани фактори за DFS при пациентките с ранен ЕК (еднофакторен и многофакторен Кокс-регресионен анализ при трите вида хистеректомия).

Фактори	Сравнение	Еднофакторен анализ				Многофакторен анализ			
		HR	95% CI		p	HR	95% CI		p
			Lower	Upper			Lower	Upper	
Вид операция	LX / PX	1,206	0,409	3,559	0,735	0,769	0,239	2,475	0,660
	AX / PX	0,483	0,234	0,997	0,049	0,324	0,127	0,823	0,018
Възраст (години)	Увеличение с 1 година	1,035	0,993	1,078	0,103				
Съпътстващо злокачествено новообразование	Да / Не	18,494	1,677	203,982	0,017	20,581	1,562	271,21	0,022
Хистологичен вариант	Не-ендометриоиден / Ендометриоиден	1,540	0,634	3,743	0,340				
Лимфна дисекция	Да / Не	1,955	0,960	3,981	0,065	2,225	0,889	5,572	0,088
Усложнения	Да / Не	1,040	0,500	2,161	0,917				
Кръвопреливане	Да / Не	0,767	0,224	2,626	0,673				
Размер на матката	m. I. I / Нормална	0,680	0,228	2,031	0,489	0,657	0,170	2,543	0,543
	m. I. II / Нормална	0,495	0,187	1,312	0,157	0,266	0,087	0,816	0,021
	m. I. III / Нормална	1,024	0,441	2,374	0,957	0,698	0,253	1,930	0,488
	≥ m. I. IV / Нормална	0,088	0,011	0,730	0,024	0,167	0,018	1,533	0,114
Адjuвантна терапия	Да / Не	1,498	0,356	6,305	0,582				
Лъчетерапия	Да / Не	1,470	0,349	6,196	0,600				
Химиотерапия	Да / Не	1,555	0,674	3,586	0,300				
	G2 / G1	1,791	0,730	4,396	0,203				

Грейдинг на тумора	G3 / G1	1,957	0,771	4,973	0,158
Хистопатологична рискова група	Intermediate / Low	0,573	0,231	1,420	0,229
	High intermediate / Low	0,475	0,103	2,199	0,341
	High / Low	0,810	0,353	1,857	0,618

За да се установят факторите, влияещи върху възникването на рецидив, и да се оцени тяхното количествено въздействие, е проведен еднофакторен и многофакторен Кокс-регресионен анализ. На таблица 24. са показани резултатите от приложения анализ. Като потенциални фактори са тествани следните показатели: възраст, стадий по FIGO, pT-стадий, pN-стадий, хистологичен вариант, лимфна дисекция, усложнения, кръвопреливане, размер на матката, адювантна терапия, лъчетерапия, химиотерапия, грейдинг на тумора, съпътстващо злокачествено новообразувание, хистопатологична рискова група.

В индивидуален план сигнификантно влияние върху DFS имат показателите Вид операция, Съпътстващо злокачествено новообразувание, Лимфна дисекция и Размер на матката.

При поставянето на сигнификантните фактори в коксрегресионното уравнение и използването на процедурата Backward conditional останават същите показатели.

4.5.5. ДИСКУСИЯ

Онкологичните ефекти на даден оперативен метод се отчитат спрямо OS и DFS. Разглеждайки горепосочените показатели и с цел да се направи по-задълбочен анализ по темата, ние разделихме резултатите в две прицелни за проучване групи – обща група на пациентките във всички стадии на рак на ендометриума, обхванати в проучването, и група на жените с ранен стадий на ЕК.

OS е показател, пряко свързан с успеваемостта на оперативните техники в дългосрочен план. Анализирайки резултатите при всички стадии на ЕК по отношение на смъртността, отчитаме по-благоприятен ефекти след МИХ спрямо АХ, без значима разлика в причината за смърт при жените. Данните ни показват сигнификантно по-висока смъртност при жените след АХ, сравнено с МИХ, като тази зависимост се запазва както за РХ, така и за ЛХ. Въпреки че общата преживяемост след АХ е достоверно по-висока, съпоставяйки я с групата на МИХ ($p=0.001$), се отчита по-стръмен ход на кривата при отворената хирургия, свидетелстващ за по-голям брой починали пациенти в първите години от проследяването. В индивидуален план, както и след извършен многофакторен анализ, резултатите ни отчитат, че изборът на оперативен метод не представлява рисков фактор за общата преживяемост на пациентите с ЕК, респ. видът хистеректомия не е

определящ за OS. По отношение на ранния ендометриален рак не установяваме разлика в смъртността, както и в причината за смърт при обхванатия контингент, при значимо по-дълго време за проследяване на жените след отворена хирургия. Приложимостта на МИХ, както и на РХ в частност, се потвърждава и от данните по отношение на OS, където не се открива сигнификантна разлика между трите оперативни техники ($p=0.754$). Извършеният Кокс-регресионен анализ (еднофакторен и многофакторен) свидетелства за факта, че методът на хистеректомия не влияе на OS при пациентки с ранен стадий на ЕК, което може да определи робот-асистирания метод като удачен и безопасен при тези пациенти.

DFS е важен маркер както за ефективността на определен оперативен подход в дългосрочен план, така и за качеството на живот на пациентите. Анализирайки и сравнявайки данните след РХ, ЛХ и АХ при жените във всички стадии на ЕК, не откриваме разлика в общата честота на възникване на рецидиви между трите групи ($p=0.657$), като прави впечатление значимо по-големият брой локални рецидиви след ЛХ спрямо АХ (съотв. 75.0% след ЛХ към 6.3% след АХ, $p=0.003$), както и достоверно повечето далечни рецидиви след АХ спрямо РХ (съотв. 71.9% след АХ към 38.1% след РХ). Данните ни за липса на статистически достоверна разлика в DFS между трите разглеждани метода на хистеректомия ($p=0.472$) е в подкрепа на твърдението, че робот-асистираната техника е безопасен и подходящ метод на избор за жени с хистологично доказан ЕК. Извършените еднофакторен и многофакторен Кокс-регресионен анализ са с цел да се елиминират замъгляващите фактори и да се отчете влиянието на останалите. Предвид липсата на влияние на вида на операцията и в двата анализа, ние намираме РХ за удачен метод на хистеректомия при пациентките с рак на ендометриума. Сходни резултати показва и анализът ни по отношение на жените с ранен ЕК, без значима разлика в честотата на възникване на рецидиви между трите групи оперативни техники ($p=0.549$), но отново със сигнификантно по-голям дял на локалните рецидиви след ЛХ спрямо АХ, съотв. 75.0% след ЛХ към 6.7% след АХ, $p=0.022$. Безопасността на МИХ, в частност на РХ, при жени с ранен ЕК може да се отчете и спрямо резултатите за DFS, при които не се открива значима разлика между робот-асистирания метод, лапароскопите и отворената хирургия ($p=0.094$). Независимо че анализът на данните за ранния ЕК потвърждава приложимостта и безопасността на РХ, няма как да не се отбележи и фактът, че извършеният Кокс-регресионен анализ – еднофакторен и многофакторен, показва

известни преимущества на АХ пред РХ, макар и стойностите в индивидуален план да са гранични ($p=0.049$).

Въпреки големия брой пациенти и обхванатия дълъг период от над 10 години, има някои ограничения в настоящето проучване, което е вероятно да повлияят на статистическата значимост на сравнителните анализи. Трудът ни по своята природа е нерандомизирано ретроспективно проучване, което само по себе си може да е потенциална причина за някои статистически отклонения по отношение на подбора. Разглеждайки и анализирайки OS за всички стадии на ЕК, установяваме значимо по-дълго средно време за проследяване, с около една година, в групата на АХ, сравнено с РХ и ЛХ. По отношение на DFS при жени с ранен стадий на ЕК нашите резултати показват разлика от повече от 2 години между АХ и ЛХ, както и малко повече от една година и половина разлика между АХ и РХ. Това може да е възможно обяснение за значимите различия в OS и DFS при жените след отворена хирургия, сравнено с тези след една от двете минимално инвазивни техники.

Значимата част от наличната по въпроса литература представя обобщени данни за OS и DFS при пациентки с ЕК, като не се прави отделен анализ за ранния рак на ендометриума. Отчитайки онкологичните резултати от нашия 10-годишен опит, може да се изкаже мнение, че МИХ не отстъпва на отворената хирургия както по показателя OS, така и по DFS. През 2006 г. Walker и кол. публикуват GOG LAP-2 – голямо рандомизирано проучване, сравняващо лапароскопския с отворения подход при пациенти с ЕК (165). В него не се открива съществена разлика между двете изследвани групи по отношение на онкологичните резултати, с около 89.8% OS. Нашите данни са сходни на техните, с изключение на показателя OS, където откриваме по-висока OS в групата на АХ, сравнено с РХ, докато ЛХ не се различава значимо от останалите две групи. През 2012 г. Coronado и сътр. публикуват своя ретроспективен труд, обхващащ 347 пациенти с ЕК, като не установяват разлики по отношение на OS или DFS между трите хирургични групи (30). Откриват се и по-ранни доклади, преди гореспоменатото проучване, които също не показват разлика в онкологичните резултати, но обхватът им представлява сравнение само между лапароскопския и отворения достъп при ЕК (22, 104, 105).

През 2012 г. Lau и сътр. публикуват техните онкологични резултати при пациенти с ЕК, оперирани посредством роботизирана система, като сравняват данните с оперирани по-рано пациенти със същата диагноза, но посредством лапароскопски или отворен достъп. Авторите установяват статистически достоверно по-висока DFS в групата на РХ (91).

Ретроспективно проучване на Park и сътр., включващо 936 жени с ЕК, на които е извършен един от двата вида хистеректомия – РХ или АХ, сравнява преживяемостта и честотата на възникване на рецидиви и показва, че РХ се асоциира с намалена честота на усложнения и рецидиви (129). Авторите докладват за 90.87% 3-годишна DFS при РХ и 78.30% при АХ, както и 89.14% 5-годишна OS при РХ и 79.47% при АХ. Подобно на нашите собствени резултати, резултатите от техния многофакторен Кокс-регресионен анализ показват, че изборът на оперативен метод не влияе на OS или DFS. Аналогични са и данните за групата на РХ от Brudie и кол. (21), Kilgore и сътр. (82), както и резултатите на Magrina и кол. (106), Cardenas-Goicoechea и кол. (23) и Fader и сътр. (46). Сходни данни представят и други автори (28, 32, 108), които също не установяват сигнификантна разлика в OS и DFS между РХ, ЛХ и АХ. Изводите от получените от тях данни са сравними с нашето проучване.

В противовес, през 2019 г. Song и кол. публикуват едноцентрово ретроспективно проучване, обхващащо 179 жени с хистологично верифициран ЕК, на които е извършена РХ или АХ. Резултатите им сочат, че роботиката е свързана с по-висок процент на рецидиви, сравнено с отворения достъп, като същевременно не се открива разлика в 5-годишната OS между групите (155). Друг доклад – проспективно кохортно проучване от 2019 г., отчитайки онкологичните резултати, свидетелства за по-висок процент на смъртност след АХ, сравнено с РХ и ЛХ, без статистически значима разлика в преживяемостта между двете минимално инвазивни техники (77) – резултати, потвърдени и от други автори (139). В съответствие с тях и ние отчитаме, че МИХ е онкологично безопасна, но с по-добри периоперативни резултати. Нашите онкологични данни се подкрепят и от Nauyar и сътр., които не отбелязват значителна разлика в OS и DFS между роботиката и отворената хирургия (120).

Съпоставяйки онкологичните резултати след РХ спрямо тези след ЛХ, само един сравнителен анализ отчита предимства на лапароскопския пред робот-асистирания метод по отношение на 10-годишните OS и DFS (9). Мнозинството автори, сходно на нашите данни, отчитат съпоставими обща и свободна от рецидив преживяемост след РХ и ЛХ (44, 51, 60, 93, 173).

За разлика от нас, Fu и кол. в своя мета-анализ демонстрират по-благоприятни онкологични резултати след РХ спрямо АХ, а в групата на ранния ЕК РХ е със сравнима с лапароскопските OS, но по-малка DFS (51). Проучването RECURSE от 2023 г. докладва за сравними OS и DFS след двата метода на МИХ, но представят по-дълга OS след РХ,

сравнено с АХ, при липса на разлика по отношение на DFS (93). По-благоприятни OS и DFS в групата на РХ, сравнено с ЛХ и АХ, отчитат и Eoh и кол., като данните им са статистически значими, $p < 0.001$. Аналогично на нас, авторите отчитат значимите предимства на роботиката пред останалите два оперативни метода, като подкрепят становището си с резултати от Кокс-регресионен анализ както за нискорисковите, така и за високорисковите групи пациенти с ЕК (45).

Фактът, че изборът на оперативен метод на хистеректомия не влияе на OS и DFS, се потвърждава и от Ishikawa и сътр., както и от резултатите от ретроспективен анализ на Ikebuchi и кол. през 2024 г. Сходно с нашето мнение, авторите отчитат робот-асистираната техника на хистеректомия за уместна и приложима при жени с ЕК, със съпоставими на ЛХ и АХ онкологични ефекти (71, 73).

Данните за безопасността на РХ не само по отношение на следоперативните резултати, но и по отношение на смъртността и онкологичните резултати, предполагат полезността на техниката и насърчава прилагането ѝ при лечението на жени с хистологично доказан ЕК. Сравнена с лапароскопската и отворената хирургия, роботиката представлява по-удачен метод за лечение на пациенти с рак на ендометриума поради преодоляване на бариерите на другите два вида хистеректомия. МИХ, в частност РХ, е ефективна и безопасна алтернатива на отворената хирургия при лечение на ЕК, с аналогични онкологични резултати. Фактът, че OS и DFS не се влияят от избора на оперативен подход, дава основание МИХ да бъде предпочитана техника не само в настоящето, но и в бъдеще.

5. ИЗВОДИ

1. Сравнена с лапароскопската и отворената хирургия, роботиката представлява целесъобразен метод за лечение на пациенти с рак на ендометриума поради преодоляване на бариерите на другите два вида хистеректомия.
2. Роботизираната хистеректомия е предпочитана при пациентки със сигнификантно по-ниска средна възраст, по-високи изходен хемоглобин и хематокрит, нормална големина на матката, стадий по FIGO IA и pT1a, G1 и групите с нисък хистопатологичен риск.
3. Отворената хирургия е метод на избор при жени над 60 годишна възраст, с уголемени матки колкото m.l. II и \geq m.l. IV, стадии по FIGO III и IV, респ. pT3 и pT4 стадии, карциносаркомите, G3, както и от хистопатологичните групи на висок риск, напреднали и метастатичен ЕК.
4. Сравнено с МИХ, отворената хирургия се характеризира със значимо по-дълги средно оперативно време и болничен престой.
5. Минимално инвазивните техники са със значимо по-добри резултати по отношение на кръвозагубата и честотата на кръвопреливания.
6. Интра- и постоперативните усложнения при трите метода на хистеректомия са редки, като липсва връзка между регистрираните усложнения и вида хирургия.
7. Отворената хирургия, сравнено с роботизираната, се характеризира със сигнификантно по-голяма честота на адювантната терапия.
8. Робот-асистиранта хистеректомия при жени с ЕК е безопасна алтернатива на ЛХ и АХ, предлагаща подобрени периоперативни резултати.
9. Видът операция няма статистическо значимо отношение към общата преживяемост на пациентките с ЕК.
10. Свободната от рецидив преживяемост не се влияе от метода на хистеректомия при жени с ЕК.
11. Минимално инвазивната хистеректомия, в частност РХ, при пациентки с ЕК е високоефективна и се характеризира с по-добри периоперативни и сравними онкологични резултати.

6. ПРИНОСИ

6.1. НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧНИ

1. За първи път в България е извършен многоаспектен сравнителен анализ на периперативните и онкологичните показатели при пациентки с ендометриален карцином, оперирани по един от трите метода – робот-асистирана, лапароскопска и отворена хистеректомия.

6.2. НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИ

1. Проведено е клинично-епидемиологично проучване, включващо 917 пациентки с ендометриален карцином, оперирани в УМБАЛ “Света Марина” – Плевен и УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ – Плевен за периода 2008 – м.04.2019 г.
2. Анализирани са характеристиките на пациентите при трите хирургични подхода.
3. Представени са зависимостите между туморните характеристики и метода на хистеректомия при пациентки с ендометриален карцином.
4. Направен е сравнителен анализ на периперативните показатели и са установени предимствата на минимално инвазивната хирургия при лечението на жени с хистологично доказан ендометриален карцином.
5. Проучени и анализирани са факторите, влияещи на общата и свободната от рецидив преживяемост при трите групи пациенти.
6. На базата на клиничния опит и резултатите от проучването е възможен оптимизиран лечебен алгоритъм при пациентки с хистологично доказан ендометриален карцином.
7. Въз основа на резултатите от клинично-епидемиологичното проучване е дефинирано мястото на минимално инвазивните методи, в частност на роботизираната хистеректомия, в съвременната гинекологична хирургия при пациентки с ендометриален карцином.

ДЕКЛАРАЦИЯ ЗА ОРИГИНАЛНОСТ:

Авторът на настоящия дисертационен труд декларира, че всички описани данни са оригинални и получени в резултат на изследователската му работа в Медицински университет – Плевен, гр. Плевен, и УМБАЛ „Света Марина“ – Плевен, гр. Плевен.

Резултатите, обсъжданията и изводите не са заимствани от други източници без цитиране.

Декларатор: д-р Десислава Красиминова Кипрова

ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД:

ПУБЛИКАЦИИ В СПИСАНИЯ

1. S. Tomov, G. Gorchev, D. Kiprova, Al. Lyubenov, N. Hinkova, V. Tomova, Z. Gorcheva, S. Ahmad. Peri-operative and survival outcomes analysis of patients with endometrial cancer managed by three surgical approaches: a long-term Bulgarian experience. *Journal of Robotic Surgery*, 2022, 16(6): 1367-1382; Web of Science, Scopus.
2. Д. Кипрова. Периоперативни резултати при пациенти с ендометриален карцином, оперирани по три метода: робот-асистирана, лапароскопска и отворена хирургия – наш опит и литературен обзор. *Акушерство и гинекология*, 2023, бр. 4, стр. 26-33; ISSN: 0324-0959.
3. Д. Кипрова, Г. Горчев, Т. Тотев. Онкологични резултати при пациенти с ендометриален карцином, оперирани по три метода: робот-асистирана, лапароскопска и отворена хирургия. *Акушерство и гинекология*, 2024, под печат; ISSN: 0324-0959.

НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ

1. XI Европейски Конгрес по Роботизирана Хирургия, SERGS 2019; София, 26-28.09.2019 г. Кипрова Д., Горчев Гр. Comparative Analysis of Robot-assisted and Abdominal Radical Hysterectomy for Patients with Cervical Cancer – 10-years Experience.
2. БАН, Медицински симпозиум „Акад. Чудомир Начев“; София, 07.12.2019 г. Кипрова Д., Любенов Ал., Томов Сл., Горчев Гр. Cold loop миомектомията – възможна и безопасна хистероскопска техника за едноетапно отстраняване на G1 и G2 субмукозни миомни възли – наши случаи.
3. XXII-ра НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ, 24 октомври – 27 октомври 2019, Хисаря. Горчев Гр., Кипрова Д. 3D-хирургия – минало, настояще, бъдеще.
4. Юбилейна научна конференция "45 години на висшето училище в Плевен“, 31.10.2019 - 02.11.2019 г. Кипрова Д., Любенов Ал., Томов Сл., Горчев Гр. Cold loop миомектомията – възможна и безопасна хистероскопска техника за едноетапно отстраняване на G1 и G2 субмукозни миомни възли – наши случаи.
5. XXI Национална конференция по онкогинекология; Правец, 04-07.10.2018 г. Кипрова Д., Горчев Гр. Периоперативни резултати и преживяемост на пациенти с рак на ендометриума, оперирани чрез три хирургични подхода: роботизиран, лапароскопски и отворен.

УЧАСТИЯ В НАУЧНОИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИ ПРОЕКТИ:

1. Участие в проект: BG05M2OP001-1.002-0010 “Център за компетентност по персонализирана медицина, ЗД и телемедицина, роботизирана и минимално инвазивна хирургия“.