

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V11210892

Robotkirurgi inden for øre-, næse- og halskirurgi

Hani Ibrahim Channir, Mikkel Hjordt Holm Larsen, Anders Christensen, Eva Kirkegaard Kiær, Susanne Irene Scott, Anne Kathrine Østergaard Madsen, Jesper Filtenborg Tvedskov, Birgitte Wittenborg Charabi, Niclas Rubek & Christian von Buchwald

Afdeling for Øre-Næse-Halskirurgi og Audiologi, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2022;184:V11210892

HOVEDBUDSKABER

- Transoral robotkirurgi (TORS) er en minimalt invasiv teknik, der muliggør præcis og skånsom behandling af benigne og maligne tilstande i mundsvælget.
- Igangværende forskning undersøger en række indikationer for TORS og følgevirkninger, herunder livskvalitet og synkefunktion.
- Optisk vejledt TORS er under hastig udvikling.

Transoral robotkirurgi (TORS) har været anvendt inden for øre-næse-hals (ØNH)-kirurgi siden 2009, hvor TORS godkendtes af de amerikanske myndigheder. De første indikationer var behandling af benigne tilstande i tungebasis og tidlige stadier af mundsvælgkræft [1, 2]. I de seneste år er indikationerne udvidet til bl.a. behandling af kræft i nedre svælg og strube, søvnapnø og udredning af »ukendt primær tumor« [3-5] (se definitionen på denne tumortype senere i artiklen). I Korea og Brasilien har man specialiseret sig i robotkirurgisk behandling af skjoldbruskkirtlen samt sygdomme i lymfeknuder på halsen med en retroaurikulær adgang, hvor synlige ar på halsen undgås [6, 7].

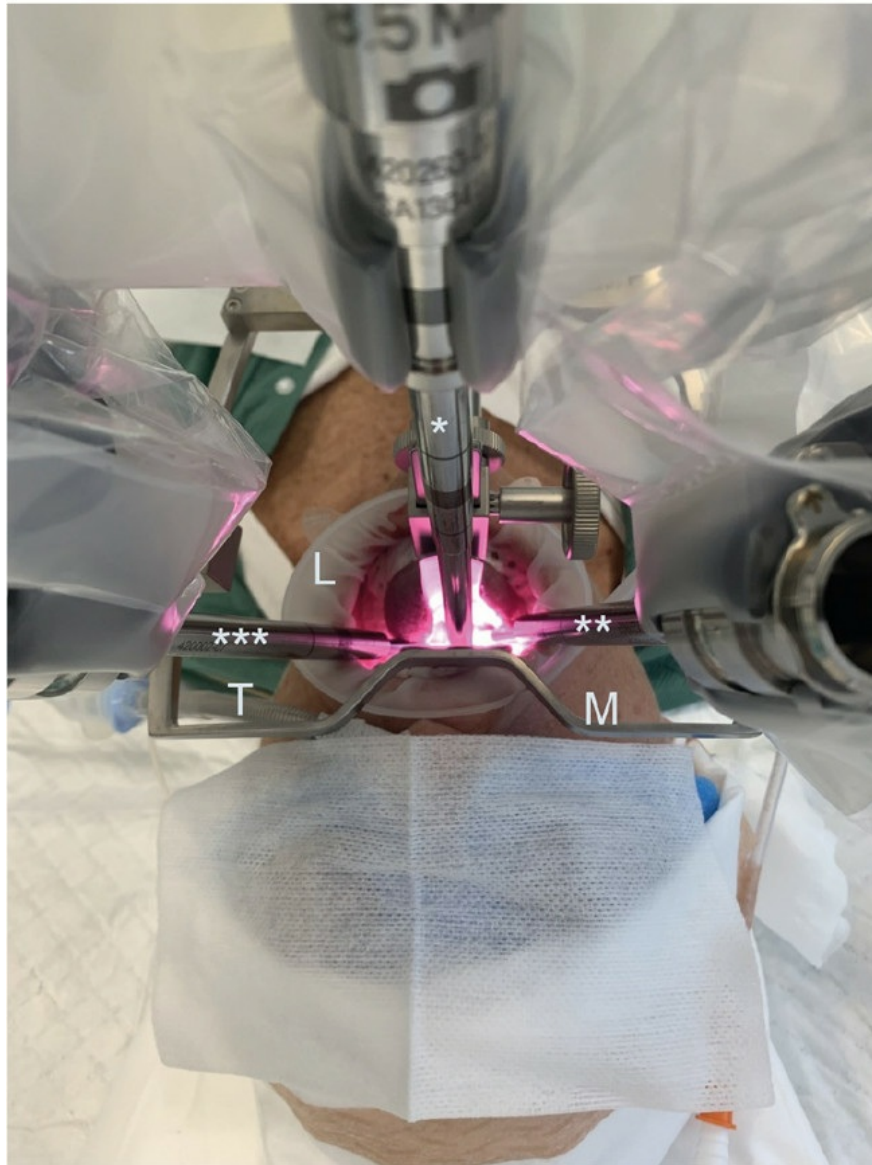
I dag er TORS internationalt veletableret på ØNH-kirurgiske afdelinger og i Danmark på flere universitetshospitaler med den første implementering på Rigshospitalet i 2013.

Statusartiklens formål er at beskrive udviklingen og hovedindikationerne for TORS inden for ØNH-kirurgi samt at opridse de fremtidige perspektiver.

ROBOTSYSYSTEMER INDEN FOR ØRE-NÆSE-HALS-KIRURGI

Da Vinci-robotsystemet, udviklet af Intuitive Surgical Inc. i USA, er det mest udbredte system til TORS [8]. Med da Vinci-systemerne S, Si og Xi indføres to fleksible robotinstrumentarme og en tredimensional kameraarm via mundhulen med mulighed for anvendelse af vinklede endoskoper, således at kirurgen under forstørrelse kan se rundt om hjørner (Figur 1). Det giver mulighed for udførelsen af skånsom kirurgi, da teknikken giver en optimeret eksponering af mundsvælget, der førhen var svært tilgængeligt. I USA er da Vinci single-port-systemet nyligt introduceret. Med dette system introduceres alle instrumenterne via én instrumentarm, og det er derfor velegnet til TORS [9]. Et andet tilgængeligt robotsystem, Flex (Novus, Tyrkiet), anvendes aktuelt på få centre [8]. Flere robotsystemer er under udvikling for at optimere fleksibilitet og adgang til nedre svælg og strube.

FIGUR 1 Transoral indføring af tredimensional kameraarm i midten (*) og to instrumentarme (** og ***). Eksponering af mundsvælget og tungemandler optimeres ved en mundspærreramme (M) og læbeholder (L). Patienten er bedøvet ved en nasal tube (T).



TRANSORAL ROBOTKIRURGISK BEHANDLING AF MUNDSVÆLGKRÆFT

Den hyppigste indikation for TORS internationalt er behandling af HPV-positiv (HPV+) mundsvælgkræft, der er lokaliseret i hals- og tungemandler, der har været kraftigt stigende i Danmark og internationalt de sidste to årtier [10, 11]. HPV+ mundsvælgkræft rammer primært yngre mænd og har en god prognose sammenlignet med HPV-negativ (HPV-) kræft [10, 12]. Patientgruppen sætter med deres forventede længere restlevetid og bedre prognose høje krav til en lav behandlingsmorbiditet. Standardbehandlingen i Danmark er stråle-kemo-terapi, som er veletableret og effektiv, men den strækker sig over 5,5 uger og er oftest associeret med flere kort- og

langtidsbivirkninger.

Sammenligningen af standardbehandling og TORS har hidtil kun været baseret på historiske og små kohorter. Det første randomiserede studie med 68 patienter fordelt til stråle-kemo-terapi eller TORS har for nylig vist, at den synkerelaterede livskvalitet et år efter behandlingen er bedre i stråle-kemo-gruppen, men at forskellen (ikkesignifikant) reduceres over tre år [13].

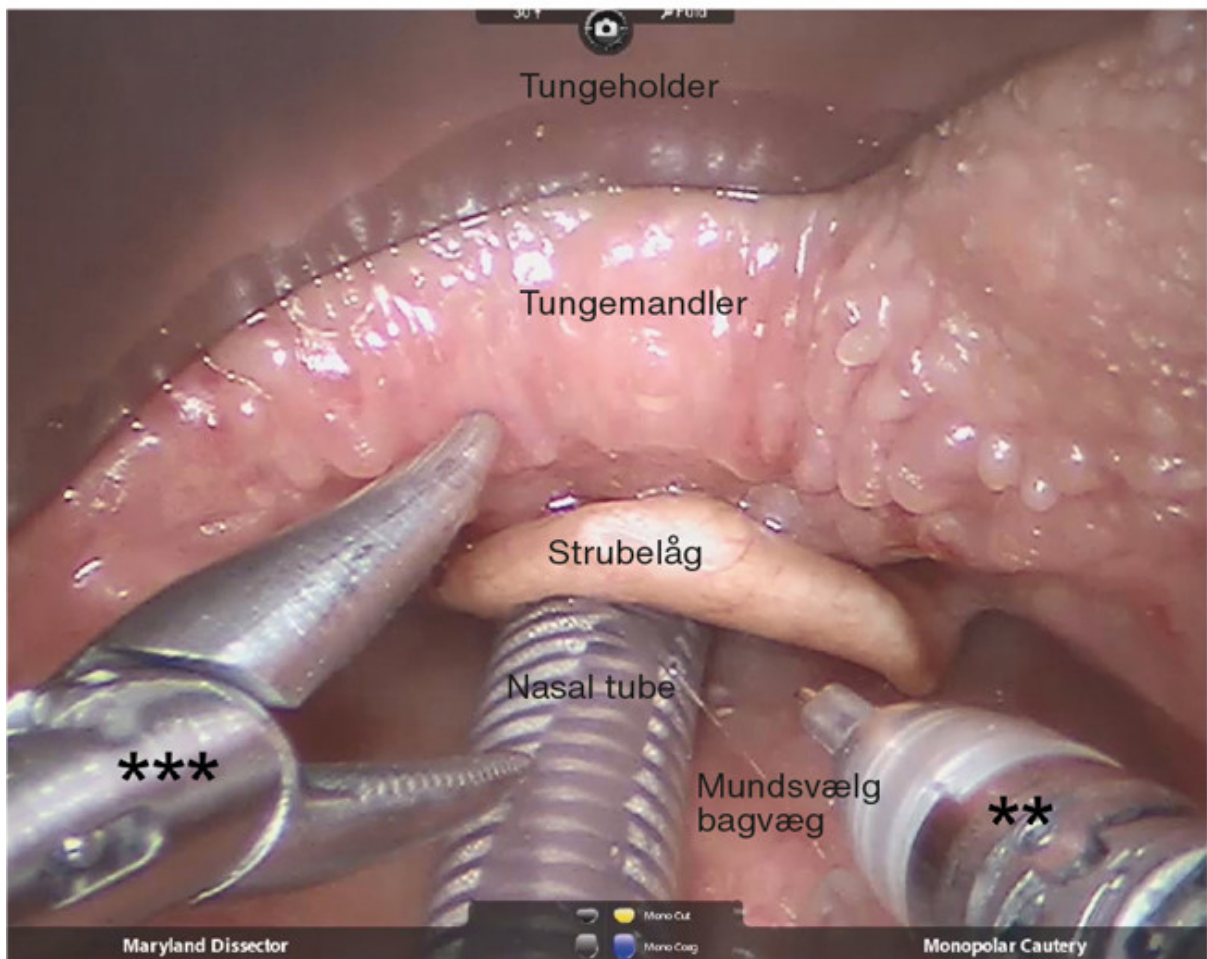
Det er blevet kritiseret, at op mod to tredjedele af patienter, der gennemgår TORS, ender med at få postoperativ strålebehandling med eller uden kemoterapi. Det øger forventeligt risikoen for flere bivirkninger. På grund af den gode prognose for HPV+ mundsvælgkræft er der stor interesse i at undgå eller begrænse den postoperative stråledosis og/eller udelade kemoterapi for udvalgte patienter. Et stort randomiseret multicenterstudie har netop vist, at det for patienter med intermediær risiko, som er baseret på patologifundene efter TORS (kirurgisk margin, antal metastaser og anden patologi i lymfeknuder), er muligt at reducere den postoperative stråledosis og udelade kemoterapi med bevarelse af høj overlevelse og god livskvalitet [14].

Et nyt studie fra Rigshospitalet baseret på 30 TORS-behandlede patienter med et tidligt stadie af mundsvælgkræft har vist en femårsoverlevelse på 90% og en sygdomsspecifik overlevelse på 93% [15]. Denne kohorte dannede baggrunden for, at der i 2019 blev udarbejdet et randomiseret studie i Danmark (QoLATI-studiet/DAHANCA 34) med formålet at undersøge forskellen i synkerelateret livskvalitet mellem TORS- og stråle-kemo-behandlede patienter med mundsvælgkræft et år efter endt behandling (ClinicalTrials.gov: NCT04124198). Siden 2020 har studiet været nationalt med deltagelse af de ØNH-kirurgiske og onkologiske afdelinger på Odense og Aarhus Universitetshospitaler, Herlev Hospital og Næstved Sygehus. Der er aktuelt inkluderet 54/138 (39%) patienter, og inklusionen forventes fuldendt i 2025.

TRANSORAL ROBOTKIRURGI OG UDREDNING AF UKENDT PRIMÆR TUMOR

Planocellulær karcinommetastase i en lymfeknude på halsen, hvor der ikke kan påvises en primær kræftknude ved vanlig udredning, betegnes »ukendt primær tumor« (UPT) i Danmark. TORS er med fordel indført flere steder nationalt og internationalt som et sidste led i udredningen af UPT, da teknikken muliggør en bilateral diagnostisk resektion af tungemandlerne i tungebasis (Figur 2), som øger muligheden for at identificere den primære tumor hos op mod 70-78% [5]. Den høje identifikationsrate er betinget af HPV+-status i lymfeknudemetastaser, idet identifikationsraten ved HPV--status kun er 13% [16], hvorfor TORS ikke tilbydes i HPV--UPT-tilfælde i Danmark. Det diagnostiske udredningsprogram af UPT består af: klinisk undersøgelse, helkrops-PET-CT og MR-skanning af halsen efterfulgt af undersøgelse i generel anæstesi med undersøgelse af mundhule, svælg, strube samt den øverste del af spiserøret. Identificeres primær tumor ikke, fortsættes med tonsillektomi, adenotomi og random-biopsier fra tungemandler. Hvis primær tumor ikke identificeres, er standardbehandlingen i Danmark kirurgisk fjernelse af lymfeknudestationerne II-IV på halsen, og hvis det er indiceret, benyttes omfattende strålebehandling rettet mod hele halsen og svælget samt kemoterapi. Såfremt primær tumor identificeres vha. TORS, øges muligheden for primær kirurgisk behandling, og ved indikation for adjuverende behandling kan strålebehandlingen målrettes, og dermed kan evt. bivirkninger reduceres [5].

FIGUR 2 Peroperativt foto før planlagt fjernelse af tungemandlerne. I feltet ses to instrumentarme, en monopolar (***) og en dissector (**). Langs bagvæggen af mundsvælget ses den nasale tube. Tungemandler og strubelåg er eksponeret vha. en tungeholder.



TRANSORAL ROBOTKIRURGISK RECIDIVBEHANDLING AF HOVED-HALS-KRÆFT

TORS er et potentielt behandlingstilbud ved recidiv af hoved-hals-kræft, hvor onkologisk behandling ikke er mulig. Tidligere har patienterne været tilbudt åben kirurgi, der ofte krævede spaltning af mandibel eller en transcervikal adgang, begge associeret med betydelig behandlingsmorbiditet. Recidivbehandling med TORS har en højere komplikationsrate pr. procedure sammenlignet med primær TORS-behandling af mundsvælgkræft og TORS-diagnostik i forbindelse med UPT [17]. Få studier har undersøgt TORS til behandling af recidiv i mundsvælget. Et studie har sammenlignet åben kirurgi med TORS og vist, at i TORS-gruppen får færre patienter anlagt trakeostomi og fødesonde, og de har mindre blodtab peroperativt og kortere hospitalsindlæggelser [18]. TORS-gruppen havde også færre positive resektionsrande og en højere toårs recidivfri overlevelse på 74%. Et systematisk review og metaanalyse har vist en toårsoverlevelse og toårs recidivfri overlevelse på henholdsvis

73,8% og 74,8% ved TORS, men med betydelig heterogenitet imellem studierne, herunder lokalisering af kræftrecidivet [19].

SYNKEFUNKTION, LIVSKVALITET OG DAYS ALIVE AND OUT OF HOSPITAL

I de seneste år er der tilkommet et øget fokus på kort- og langtidsbivirkninger, især livskvalitet, smertebehandling og synkefunktion, da disse parametre kan påvirkes ved TORS [20]. I de tidligere omtalte randomiserede studier anvendes netop livskvalitet som det primære endepunkt, hvilket understreger vigtigheden af behandlingsmorbidityen. Ud over patientrapporteret livskvalitet har objektive undersøgelser, herunder fiberoptiske og røntgenbaserede synkeundersøgelser, vundet indpas i kliniske studier for bedre at kunne vurdere graden af dysfagi. The University of Texas MD Anderson Cancer Center, USA, har været førende inden for forskning i synkefunktion og livskvalitet og har sammenholdt effekten af TORS og stråle-kemo-terapi på disse parametre ved behandling af de tidlige stadier af mundsvælgkræft. Deres resultater tyder på, at patienter ved begge behandlingsmodaliteter har en persisterende grad af mild dysfagi med en ligeværdig synkefunktion tre og seks måneder efter behandling [21, 22]. Et studie fra Rigshospitalet, der inkluderede 44 patienter med mundsvælgkræft behandlet med enten TORS (n = 31) eller stråle-kemo-terapi (n = 13), viste også en ligeværdig høj livskvalitet et år efter endt behandling, hvor cirka en tredjedel af alle patienter havde milde synkeproblemer [23]. Symptomerne mundtørhed og sejt slim var hyppigst rapporteret i stråle-kemo-gruppen, mens TORS-gruppen hyppigst rapporterede sejt slim.

Et forholdsvis nyt mål for behandlingsmorbidityen inden for TORS-litteraturen er Days Alive and Out of Hospital (DAOH), som er et udtryk for, hvor mange dage en patientkohorte bruger i hjemmet efter en behandling. I et retrospektivt kohortestudie fra Danmark med 262 TORS-opererede patienter med hoved-hals-kræft, blev det vist, at patienterne tilbragte i gennemsnit 357 dage uden for hospital i de første 12 måneder efter operationen [24]. Den gennemsnitlige primære indlæggelsestid var fem dage, og således tilføjede operationen i gennemsnit kun tre ekstra indlæggelsesdage for kohorten. Genindlæggelsesårsager med den største indflydelse på DAOH var pneumoni og ernæringsproblematik, og det understreger fokus på disse faktorer i fremtidig forskning og forløbsoptimering.

TRANSORAL ROBOTKIRURGI OG SØVNAFNØ

Sygdommen obstruktiv søvnapnø (OSA) er kendetegnet ved periodiske aflukninger i svælget under søvn resulterende i vejrtrækningspauser, fald i iltmætningen og forstyrret nattesøvn. Sygdommen øger risikoen for dagtræthed og koncentrationsbesvær samt risikoen for at blive involveret i trafikuheld. Derudover er der øget risiko for type 2-diabetes, hypertension samt blodpropper i hjerne og hjerte [25]. Vanligvis behandles OSA med et CPAP (continuous positive airway pressure)-apparat, men i de tilfælde, hvor patienten ikke anvender behandlingen tilstrækkeligt, kan kirurgi være indiceret. Ved en søvnendoskopi vurderes det, hvilke anatomiske strukturer, der er ansvarlige for aflukningen i svælget under søvnen, så kirurgisk behandling kan planlægges.

TORS blev introduceret til behandling af OSA i 2010 [26]. I Danmark blev det introduceret i 2017 og foretages nu på flere universitetsafdelinger som et supplement til anden søvnkirurgi. TORS er velegnet, når vejrtrækningspauserne skyldes hypertrofiske tungemandler og/eller tilbagefald af strubelåget, som ses hos op til 70% af patienterne med OSA [4]. I forhold til tidligere operationsteknikker rettet mod tungemandler og strubelåg giver TORS et godt overblik samt en mere tilgængelig instrumentering.

Undersøgelser viser, at 60-75% af patienterne med relevant patologi på tungemandler og strubelåg får reduceret antallet af vejrtrækningspauser til mindre end 20 pr. times nattesøvn efter TORS [27]. Operationsfølger i form af smagsændringer, føleforstyrrelser i tungen, smerter og tendens til fejlsynkning er som oftest forbigående, mens

få vil have længerevarende smagsændringer. Postoperativ blødning ses hos cirka 4% og kan kræve kirurgisk intervention [4, 27].

OPTISK VEJLEDT ROBOTKIRURGI

Et lovende perspektiv ved TORS er optisk vejledt kirurgi, hvor princippet er intraoperativ billeddannelse af fluorescerende molekyler til at visualisere væv af interesse, bl.a. lymfeknuder og kræftvæv. For at visualisere fluorescenssignalet i operationsfeltet kræves der et optisk kamerasystem, som kan præsentere billeddannelsen direkte i realtid. Indocyaningrøn (ICG) er en nærinfrarød fluorofor, der er godkendt til klinisk brug, og størstedelen af forskningen inden for optisk vejledt kirurgi har anvendt ICG [28]. Hovedparten af de tilgængelige kirurgiske robotsystemer, herunder da Vinci-robotsystemer, er udviklet med et indbygget optisk kamerasystem optimeret til ICG, da optisk vejledt kirurgi fra begyndelsen blev betragtet som særlig velegnet ved robotkirurgi. Brug af ICG har været undersøgt til identifikation af lymfeknuder ved robotkirurgisk halsdissektion og til tumorvisualisering i forbindelse med TORS [29]. Det store fokus inden for optisk vejledt robotkirurgi ligger i udviklingen af kræftspecifikke fluorescerende sporstoffer til intraoperativ identifikation af tumorvæv og visualisering af marginer.

KONKLUSION

Der er sket en stor udvikling i anvendelsen af TORS inden for ØNH-kirurgi, og teknikken er nu implementeret på de fleste hoved-hals-kræftcentre både internationalt og nationalt. I takt med, at flere kliniske studier udføres, og nye robotsystemer udvikles, forventes en større evidens parallelt med en fortsat udvidelse af indikationerne for TORS.

Korrespondance *Hani Ibrahim Channir*. E-mail: Hani.channir@gmail.com

Antaget 30. marts 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 5. september 2022

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](https://www.ugeskriftet.dk)

Referencer findes i artiklen publiceret på [ugeskriftet.dk](https://www.ugeskriftet.dk)

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V11210892

SUMMARY

Transoral robotic surgery for the head and neck

Hani Ibrahim Channir, Mikkel Hjordt Holm Larsen, Anders Christensen, Eva Kirkegaard Kiær, Susanne Irene Scott, Anne Kathrine Østergaard Madsen, Jesper Filtenborg Tvedskov, Birgitte Wittenborg Charabi, Niclas Rubek & Christian von Buchwald

Ugeskr Læger 2022;184:V11210892

Transoral robotic surgery (TORS) has been utilized in the head and neck field for more than a decade. It is a minimally invasive technique which ensures flexible instrumentation and 3D visualization of the oropharynx. This has led to a paradigm shift in the treatment of early-stage oropharyngeal cancer and in the diagnostic management of unknown primary of the head and neck. Over time, the indications for TORS have broadened. This review discusses the development, current indications, and future perspectives of TORS within head and

neck surgery.

REFERENCER

1. O'Malley BW, Weinstein GS, Snyder W et al. Transoral robotic surgery (TORS) for base of tongue neoplasms. *Laryngoscope*. 2006;116(8):1465-72.
2. Weinstein GS, O'Malley BW, Snyder W et al. Transoral robotic surgery: radical tonsillectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;133(12):1220-6.
3. Dziegielewski PT, Kang SY, Ozer E. Transoral robotic surgery (TORS) for laryngeal and hypopharyngeal cancers. *J Surg Oncol*. 2015;112(7):702-6.
4. Miller SC, Nguyen SA, Ong AA et al. Transoral robotic base of tongue reduction for obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2017;127(1):258-265.
5. Larsen MHH, Channir HI, von Buchwald C. Human papillomavirus and squamous cell carcinoma of unknown primary in the head and neck region: a comprehensive review on clinical implications. *Viruses*. 2021;13(7):1297.
6. Byeon HK, Koh YW. The new era of robotic neck surgery: the universal application of the retroauricular approach. *J Surg Oncol*. 2015;112(7):707-16.
7. Lira RB, Kowalski LP. Robotic head and neck surgery: beyond TORS. *Curr Oncol Rep*. 2020;22(9):88.
8. Poon H, Li C, Gao W et al. Evolution of robotic systems for transoral head and neck surgery. *Oral Oncol*. 2018;87:82-88.
9. Park YM, Kim DH, Kang MS et al. The first human trial of transoral robotic surgery using a single-port robotic system in the treatment of laryngo-pharyngeal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(13):4472-4480.
10. Zamani M, Grønhoj C, Jensen DH et al. The current epidemic of HPV-associated oropharyngeal cancer: an 18-year Danish population-based study with 2,169 patients. *Eur J Cancer*. 2020;134:52-59.
11. Lechner M, Liu J, Masterson L et al. HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology and clinical management. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022;1-22.
12. Larsen CG, Jensen DH, Carlander A-L, Fet al. Novel nomograms for survival and progression in HPV+ and HPV- oropharyngeal cancer: a population-based study of 1,542 consecutive patients. *Oncotarget*. 2016;7(44):71761-71772.
13. Nichols AC, Theurer J, Prisman E et al. Randomized trial of radiotherapy versus transoral robotic surgery for oropharyngeal squamous cell carcinoma: long-term results of the ORATOR trial. *J Clin Oncol*. 2022;40(8):866-875.
14. Ferris RL, Flamand Y, Weinstein GS et al. Phase II randomized trial of transoral surgery and low-dose intensity modulated radiation therapy in resectable p16+ locally advanced oropharynx cancer: an ECOG-ACRIN Cancer Research Group trial (E3311). *J Clin Oncol*. 2022;40(2):138-149.
15. Frederiksen JG, Channir HI, Larsen MHH et al. Long-term survival outcomes after primary transoral robotic surgery (TORS) with concurrent neck dissection for early-stage oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Acta Otolaryngol*. 2021;141(7):714-718.
16. Kubik MW, Channir HI, Rubek N et al. TORS base-of-tongue mucosectomy in human papilloma virus-negative carcinoma of unknown primary. *Laryngoscope*. 2021;131(1):78-81.
17. Isenberg AL, Channir HI, von Buchwald C et al. Transoral robotic surgery: a 4-year learning experience in a single Danish cancer centre. *Acta Otolaryngol*. 2020;140(2):157-162.
18. White H, Ford S, Bush B et al. Salvage surgery for recurrent cancers of the oropharynx: comparing TORS with standard open surgical approaches. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;139(8):773-8.
19. Hardman J, Liu ZW, Brady G et al. Transoral robotic surgery for recurrent cancers of the upper aerodigestive tract-Systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2020;42(5):1089-1104.
20. Channir HI, Isenberg AL, Rubek N et al. Transoral robotkirurgi til behandling af hoved-hals-kræft. *Ugeskr Læger* 2018;180(47):V05180341.
21. Hutcheson KA, Warneke CL, Yao CMKL et al. Dysphagia after primary transoral robotic surgery with neck dissection vs nonsurgical therapy in patients with low- to intermediate-risk oropharyngeal cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;145(11):1053-1063.
22. Barbon CEA, Yao CMK, Peterson CB et al. Swallowing after primary TORS and unilateral or bilateral radiation for low- to

- intermediate-risk tonsil cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* (online 16. nov 2021).
23. Scott SI, Madsen AKØ, Rubek N et al. Long-term quality of life & functional outcomes after treatment of oropharyngeal cancer. *Cancer Med.* 2021;10(2):483-495.
 24. Larsen MHH, Scott SI, Channir HI et al. Days alive and out of hospital following transoral robotic surgery: cohort study of 262 patients with head and neck cancer. *Head Neck.* 2021;43(12):3866-3874.
 25. Løvschall C, Søjbjerg L, Pedersen M et al. Medicinsk teknologivurdering af obstruktiv søvnapnø. Aarhus CFK, Folk og Kvalitetsudvikling, Region Midtjylland, 2013.
 26. Vicini C, Dallan I, Canzi P et al. Transoral robotic tongue base resection in obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome: a preliminary report. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2010;72(1):22-7.
 27. Vicini C, Montevecchi F, Gobbi R et al. Transoral robotic surgery for obstructive sleep apnea syndrome: principles and technique. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2017;3(2):97-100.
 28. Lee YJ, Krishnan G, Nishio N et al. Intraoperative fluorescence-guided surgery in head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope.* 2021;131(3):529-534.
 29. Chow VLY, Ng JCW, Chan JYW et al. Robot-assisted real-time sentinel lymph node mapping in oral cavity cancer: preliminary experience. *J Robot Surg.* 2021;15(3):349-353.