

# Trabajo Fin de Grado

Cirugía del cáncer de cérvix uterino: vía de elección quirúrgica.

Uterine cervical cancer surgery: surgical route of choice.

Autora

María del Mar Salado Gerena

Director

Fernando Roldan Rivas



**Universidad** Zaragoza

Facultad de Medicina / Universidad de Zaragoza

2020

### ***Agradecimientos***

En primer lugar, agradecer a mi tutor por permitirme realizar dicho trabajo, su atención y su entrega en la investigación, en la práctica y en la docencia.

Agradecer de forma global al “compañerismo”. A mis padres, por impulsarme y acompañarme en este camino que finaliza con este trabajo.

Y por último, gracias a la medicina y a la paciencia junto al amor de todos los que formamos parte de ella.

# ÍNDICE

<b>RESUMEN / ABSTRACT</b>	<b>2</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.</b>	<b>4</b>
<b>2. CÁNCER DE CERVIX UTERINO.</b>	<b>5</b>
2.1. EPIDEMIOLOGÍA.	5
2.2. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO.	6
2.3. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO.	6
2.4. TRATAMIENTO.	9
2.5. SEGUIMIENTO Y PRONÓSTICO.	11
<b>3. OBJETIVOS.</b>	<b>12</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS.</b>	<b>13</b>
4.1. DISEÑO.	13
4.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.	14
4.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.	16
4.4. EXTRACCIÓN DE DATOS.	17
4.5. ANÁLISIS DE DATOS.	18
<b>5. RESULTADOS.</b>	<b>19</b>
<b>6. DISCUSIÓN.</b>	<b>26</b>
6.1. RESULTADOS FAVORABLES DE LA VÍA MÍNIMAMENTE INVASIVA EN EL CONTEXTO DEL ESTUDIO LACC.	29
6.2. RESULTADOS FAVORABLES DE LA VÍA ABIERTA EN EL CONTEXTO DEL ESTUDIO LACC.	34
<b>7. CONCLUSIONES.</b>	<b>39</b>
<b>8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.</b>	<b>41</b>
<b>9. ANEXOS.</b>	<b>45</b>

## RESUMEN

**Objetivo:** El objetivo principal es comparar el abordaje abierto o mínimamente invasivo de la histerectomía radical en el cáncer cervical uterino en estadios IA1, IA2 o IB1. En segundo lugar, el objetivo se establece comparando la tasa de recaída, la de supervivencia libre de enfermedad a los 4.5 años y la global de ambas técnicas quirúrgicas .

**Métodos:** Estudio comparativo internacional y a nivel europeo, a raíz de los estudios LACC y SUCCOR, en cuanto a la confrontación de los resultados estudiados en el cáncer cervical en estadios precoces con relación a las dos vías de elección en la histerectomía radical: laparotomía versus mínimamente invasiva; junto con la revisión bibliográfica de demás estudios con adecuada evidencia científica, que difieren o apoyan las novedosas conclusiones del estudio LACC.

**Resultados:** Las ventajas que mostraron los estudios principales estudiados, fue que la cirugía mínimamente invasiva se asocia a menores tasas de morbilidad perioperatoria y mayor preservación nerviosa. Las desventajas surgen en el novedoso resultado que mostraba una mayor tasa de recurrencias y menor tasas de supervivencia libre de enfermedad a los 4.5 años y global.

## ABSTRACT

**Objective:** The main objective is to compare the open or minimally invasive approach to radical hysterectomy in cervical uterine cancer in stages IA1, IA2 or IB1. Second, the goal achieved by comparing the relapse rate, disease-free survival at 4.5 years old and the overall survival of both surgical techniques.

**Methods:** International and European comparative study, following the LACC and SUCCOR studies, in terms of the confrontation of the results studied in early stage cervical cancer in relation to the two routes of choice in radical hysterectomy: laparotomy versus minimally invasive; together with the bibliographic review of other studies with adequate scientific evidence, which differ or support the novel conclusions of the LACC study.

**Results:** The advantages shown by the main studies developed was that minimally invasive surgery is associated with lower rates of peri-operative morbidity and increased nerve preservation. The disadvantages arise in the novel result that showed a higher rate of recurrences and lower disease-free survival rates at 4.5 years old and globally.

Estos resultados deben ser analizados de forma individual y continúan en análisis científico.

**Conclusiones:** A nivel europeo, la histerectomía mínimamente invasiva en cáncer de cérvix uterino en estadio IB1, presento mayor tasa de muerte y recaída. Los tumores menores de 2 cm o conizados no mostraron diferencias en la supervivencia de la enfermedad según la vía elegida.

**Palabras claves:** Cáncer Cervical Uterino/ Histerectomía/ Laparotomía/ Cirugía mínimamente invasiva.

These results should be analyzed individually and continue in scientific analysis.

**Conclusions:** At The European level, minimally invasive hysterectomy in IB1 stage uterine cervical cancer showed a higher rate of death and relapse. Tumors less than 2 cm or conized showed no difference in disease survival depending on the chosen pathway.

**Keywords :** Cervical Uterine Cancer/ Hysterectomy/ Laparotomy/ Minimally invasive surgery.

## 1. INTRODUCCIÓN.

¿Influye en la supervivencia el tipo de técnica quirúrgica a la que es sometida una paciente con cáncer cervical uterino en estadios tempranos? ¿Qué hacemos en la práctica diaria? ¿Cuál es la información que se debe transmitir a las pacientes? Esto es lo que diversas figuras de la medicina y del campo científico se han planteado.

El cáncer de cuello uterino es el que se produce en la parte inferior del útero que se conecta con la vagina, originándose la mayoría de ellos en las células de la zona de transformación epitelial, punto en el que se encuentran tanto las células escamosas del exocérvix como las células glandulares del endocérvix. (1)

Desplazándonos a las preguntas planteadas, la histerectomía radical, cuya tasa de curación en exceso es del 80% (2), puede proporcionar información de estadificación precisa y nos permite extirpar el tumor primario, evitando la necesidad de braquiterapia y la fibrosis vaginal que asocia a otras técnicas como la quimiorradioterapia, empleada en estadios más avanzados. Sin embargo, la cirugía radical presenta mayores complicaciones perioperatorias y a largo plazo. Dichas complicaciones son la disfunción del suelo pélvico, junto con la problemática y disfunción tanto miccional como colorrectal, que se reconocen como complicaciones difícilmente inevitables. Estos efectos adversos son debidos a la lesión quirúrgica en los nervios autónomos que inervan la vejiga y el recto, y se asocia con una disminución de la calidad de vida tras el procedimiento.(3)

El primer escrito sobre ginecología donde se describe la histerectomía vaginal radical constata del siglo 120 aC por Sorano de Efeso. En 1813, Conrad Langenbeck realizó el primer intento de histerectomía, y no fue exitosa hasta 1863 cuando Charles Clay la realizó en Inglaterra. En las siguientes maniobras, se añadió al procedimiento la extirpación de los ganglios linfáticos y el parametrio afectados llevados a cabo fueron por Ernst Wertheim, Friedrich Schauta en 1898. Vincent Meigs introdujo la linfadenectomía total en la histerectomía radical en 1934, siendo otro novedoso avance. (4) Estas intervenciones presentaban altas tasas de mortalidad, debido a que algunos se realizaban sin anestesia, sin acceso a tratamiento adyuvante quimioterápico o radioterápico y sin el empleo profiláctico antibiótico. Las condiciones médicas fueron mejorando y ello llevó a la disminución de las tasas de mortalidad anteriores, pero la técnica de la histerectomía radical permanecía sin modificaciones. (5), (6)

Los nuevos estudios que han ido apareciendo, comparan la histerectomía radical, mediante cirugía abierta o a través del abordaje mínimamente invasivo, ya sea por laparoscopia o robótico.

La primera histerectomía radical laparoscópica en el cáncer de cuello uterino de la que se tiene constancia se llevó a cabo en 1988 por Harris Reich. A partir de este momento, han surgido numerosos estudios de instituciones científicas, así como estudios de cohorte de observación, mostrando que el procedimiento es factible y se observa una menor tasa de complicaciones en relación con la disminución de la estancia hospitalaria, de las pérdidas sanguíneas y de las complicaciones inevitablemente asociadas a la cirugía abierta.(2), (7)

En las últimas dos décadas aproximadamente, se ha querido mejorar y reducir la morbilidad de la histerectomía. Para conseguir esto, el esfuerzo se dirigió hacia las mujeres adelantando el uso de la quimiorradioterapia mediante el empleo de nuevas técnicas de imagen favoreciendo la cirugía menos radical, intentando preservar en aquellas mujeres seleccionadas su funcionalidad para mantener la fertilidad, utilizando la técnica del ganglio centinela, y técnicas quirúrgicas mínimamente invasiva: la laparoscopia o la robótica estándar.(5)

## **2. CÁNCER DE CÉRVIX UTERINO.**

### **2.1. EPIDEMIOLOGÍA.**

El cáncer de cérvix es el segundo más frecuente en los países en vías de desarrollo y el séptimo en los países desarrollados, (8) de forma general es el cuarto tipo más frecuente en mujeres, (1) un 83% de los casos se dan en países en vías de desarrollo. En Europa, se sitúa como el quinto cáncer más frecuente en mujeres. (9) Esta prevalencia es algo menor en Estados Unidos, debido a las pruebas de screening como el test del virus del papiloma humano y el estudio citológico (test PAP) e histológico, para detectar la displasia previa que puede llegar a evolucionar a cáncer cervical. La combinación de la detección molecular del virus del papiloma humano junto con la citología nos ofrece una sensibilidad del 96%. (10), (11)

En España, el cáncer de cuello uterino presenta una incidencia baja en relación al cuadro europeo, con una tasa cruda de 0.6, una tasa ajustada a la población mundial del 7.8 y un riesgo acumulado de 0.8, derivado todo de 2511 casos por año. En la población española fallecen 848 mujeres al año debido al cáncer de cérvix, siendo la undécima causa de muerte por cáncer en la mujer, y la tercera causa en las mujeres cuyo rango de edad se establece entre los 15 y 44 años,

siendo la primera causa oncológica de fallecimiento el cáncer de mama y detrás el de pulmón. (11)

En los países desarrollados, el 15% de los cánceres ginecológicos que padece la mujer serán cáncer de cuello uterino. En total, el 80% se desarrollan a causa de una displasia de células escamosas, siendo el subtipo no queratinizante más frecuente; el 15% son adenocarcinomas, y el 5% son adenocarcinomas de células claras. (10) Se muestra un ligero aumento en la variedad glandular, presentando dicha patología un impacto decadente. (12)

## **2.2. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO.**

La principal predisposición para el desarrollo de este cáncer es el virus del papiloma humano siendo factor necesario para producir la displasia, en relación al inicio precoz de relaciones sexuales, el elevado número de parejas sexuales y el contacto con varones de riesgo. A esto, se unen otros cofactores que aumentan el riesgo de malignización para desarrollar dicha patología como el tabaco, la inmunodepresión destacando el virus de inmunodeficiencia humana, bajo nivel socio-económico a causa de un menor cribado, el tratamiento con anticonceptivos, o la multiparidad. (10)

## **2.3. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO.**

Las mujeres en las que se detecta cáncer de cérvix uterino, independientemente del estadiaje suelen estar asintomáticas. Los síntomas que más frecuentemente se encuentran presentes son la hemorragia genital anómala o postcoital, y posible leucorrea. En estadios más avanzados, puede existir dolor debido a la invasión de los ganglios linfáticos perineurales, edema en extremidades inferiores, o síntomas urinarios e intestinales.

El diagnóstico de certeza del cáncer precisa del estudio histológico a partir de la biopsia. Para el estudio del tamaño y extensión del tumor hacia los ganglios linfáticos o a distancia, debe registrarse como se ha llevado a cabo, recomendándose que se realice un examen físico, pruebas de imagen, preferentemente la resonancia magnética, y anatomía patológica.

La estadificación tumoral diagnóstica orienta en el plan terapéutico de forma objetiva, justa y homogénea, y nos aporta un pronóstico. El tratamiento dependerá del estadio tumoral.

Existen dos sistemas de estadificación, la “American Joint Committee on Cancer” (AJCC), y la “International Federation of Gynecologists and Obstetricians” (FIGO), cuya última modificación se ha realizado en el 2018. (12) (Anexo 2)

#### CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO – FIGO 2018.

FIGO	Descripción de los hallazgos
<b>FIGO I</b>	Carcinoma de cérvix estrictamente confinado al cuello del útero, la extensión al cuerpo debe ser descartada.
<b>IA</b>	Carcinoma invasivo diagnosticado solo con microscopio, con máxima profundidad de invasión menor de 5 mm. Todas las lesiones son visibles.
• <b>IA1</b>	Invasión estromal menor de 3 mm en profundidad.
• <b>IA2</b>	Invasión estromal igual o mayor a 3 mm y menor a 5 mm en profundidad. El compromiso del espacio vascular, venoso o linfático no altera el estadio.
<b>IB</b>	Lesión clínicamente visible confinada al cérvix o lesión microscópica mayor o igual a 5 mm, mayor que IA2/ T1a2. La invasión de los espacios preformados no debe alterar el estadio, pero debe anotarse específicamente para determinar si afectara a las decisiones terapéuticas.
• <b>IB1</b>	Carcinoma invasor con mayor o igual a 5 mm de invasión estromal en profundidad y menor a 2 cm en su mayor dimensión.
• <b>IB2</b>	Carcinoma invasor mayor o igual a 2 cm y menor a 4 cm en su mayor dimensión.
• <b>IB3</b>	Carcinoma invasor mayor o igual a 4 cm en su mayor dimensión.
<b>FIGO II</b>	El tumor invade más allá del útero, pero no invade la pared pélvica o el tercio inferior de vagina.
<b>IIA</b>	Invade la vagina hasta los dos tercios superiores. Sin invasión de parametrios (paracérvix).

• <b>IIA1</b>	Carcinoma invasor menor a 4 cm en su mayor dimensión.
• <b>IIA2</b>	Carcinoma invasor mayor o igual a 4 cm en su mayor dimensión.
<b>IIB</b>	Con invasión del tejido paracervical sin llegar a la pared pélvica.
<b>FIGO III</b>	El tumor se extiende a la pared pélvica y/o invade el tercio inferior de la vagina y/o causa hidronefrosis o riñones no funcionantes y/o invade los ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos.
<b>IIIA</b>	El tumor invade el tercio inferior de la vagina, pero no la pared pélvica
<b>IIIB</b>	El tumor se extiende a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis o riñones no funcionantes. Hay que descartar otras causas.
<b>IIIC</b>	El tumor invade los ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos, independientemente del tamaño tumoral y la extensión, con anotaciones de imagen e histopatología.
• <b>IIIC1</b>	Solo metástasis en los ganglios pélvicos.
• <b>IIIC2</b>	Metástasis en los ganglios paraaórticos.
<b>FIGO IV</b>	El tumor invade la mucosa de la vejiga o el recto, con biopsia confirmada, y/o se extiende mas allá de la pelvis verdadera, la presencia de edema bulloso no es evidencia suficiente para clasificar el tumor como T4.
<b>IVA</b>	Afectación de órganos pélvicos adyacentes.
<b>IVB</b>	Metástasis a distancia.

Esta nueva estadificación que apareció recientemente en 2018, se debe de tener presente, ya que en relación a las características de estudio del cáncer cervical de útero, se diferencia el estadio IB en 3 categorías nombradas, mientras que en el pasado se dividía únicamente en dos:

- IB1: lesión clínicamente visible de 4 cm o menor en su mayor dimensión.
- IB2: lesión clínicamente visible mayor de 4 cm en su mayor dimensión.

Esto es importante, debido a que los estudios que se van a analizar, algunos son previos a esta clasificación actual o utilizaban la clasificación anterior. Por esta razón, se debe tener en cuenta la importancia de este nuevo concepto en cuanto a nuestro estudio comparativo, y con los nuevos estudios que vayan surgiendo posteriormente. (13)

## 2.4. TRATAMIENTO.

La planificación del tratamiento debe realizarse de forma multidisciplinar y basarse exclusivamente en el conocimiento de los factores pronósticos y en los resultados oncológicos, la morbilidad y la calidad de vida. En este asesoramiento terapéutico deben valorarse todas las opciones con sus consecuentes riesgos y beneficios. (9)

La histerectomía radical es el tratamiento de elección cuando el estudio de los ganglios linfáticos resulta negativo, siendo mejor opción la cirugía mínimamente invasiva en cuanto a morbilidad. Para estadificar los ganglios linfáticos empleamos la linfadenectomía pélvica sistémica donde el estudio es intraoperatorio, siendo recomendable haber realizado el estudio del ganglio centinela previamente. (14), (15)

La histerectomía radical, proceso quirúrgico en el cual se extirpa el útero incluyendo el cérvix, la parte superior del fondo vaginal y el tejido paracervical, con radicalidad según la Clasificación de Querleu- Morrow 2017 y la linfadenectomía pélvica, constituyen la cirugía realizada de forma estandarizada para tratar estadios tempranos en el cáncer de cuello uterino.(16)

Querleu Morrow Tipo	Paracérvix o parametrio lateral	Parametrio ventral	Parametrio dorsal
<b>TIPO A</b> Histerectomía radical limitada.	Resección del paracérvix medial al uréter sin movilización de este de su lecho, pero lateral al cérvix.	Mínima excisión.	Mínima excisión.
<b>TIPO B1</b> Resección del paracérvix a nivel del túnel del uréter.	Movilización lateral del uréter y resección del paracérvix a nivel de su túnel.	Excisión parcial del ligamento vesicouterino.	Resección parcial del tabique rectovaginal y útero-sacro.
<b>TIPO B2</b>	Idéntica a la B1 con linfadenectomía paracervical sin resección de estructuras vasculares y/o nerviosas.	Resección parcial del ligamento vesicouterino.	Resección parcial del tabique rectovaginal y útero-sacro.

<b>TIPO C1</b> Sección del paracérvix en su unión con el sistema vascular de la iliaca interna, con preservación nerviosa.	Movilización completa del uréter y lateralización del mismo, con sección del paracérvix a nivel de los vasos ilíacos internos, respetando la porción caudal.	Excisión del ligamento vesicouterino de la vejiga, parte proximal del ligamento vesicovaginal. Preservando inervación vesical.	Exéresis hasta nivel del recto. Disección y preservación del nervio hipogástrico.
<b>TIPO C2</b> Sección del paracérvix en su unión con el sistema vascular de la iliaca interna, sin preservación nerviosa.	Movilización completa del uréter y sección del paracérvix a nivel de vasos ilíacos, incluyendo la porción caudal.	Excisión hasta nivel vesical, sacrificando la inervación vesical.	Exéresis hasta nivel del sacro, sacrificando el nervio hipogástrico.
<b>TIPO D</b> Extensión de la resección lateral.	Resección hasta pared pélvica, incluyendo resección de vasos ilíacos internos y/o estructuras de pared.	Excisión hasta la vejiga.  No aplicable en caso de exenteración.	Excisión hasta el sacro.  No aplicable en caso de exenteración.

Grupos de riesgo en función de factores pronósticos, y el tipo de histerectomía radical aconsejable:

<b>GRUPO DE RIESGO</b>	<b>Tamaño tumoral</b>	<b>Invasión linfovascular</b>	<b>Invasión estroma</b>	<b>del Tipo de histerectomía radical</b>
<b>Bajo riesgo</b>	<2cm	Negativo	Menor de 1/3	B1 (A)
<b>Riesgo intermedio</b>	≥2 cm	Negativo	Cualquiera	B2 (C1)
	<2 cm	Positivo	Cualquiera	B2(C1)
<b>Alto riesgo</b>	≥2 cm	Positivo	Cualquiera	C1 (C2)

Los tumores en estadios precoces, siendo IA, IB1 y IIA, N0 M0, son los candidatos a tratamiento quirúrgico, mientras que los estadios IB2, este estadio con algunas consideraciones, y IIA2 la elección es radioquimioterapia. La cirugía es el tratamiento de elección en las pacientes que no tienen los ganglios afectados. En ellas, la técnica se basa en realizar una linfadenectomía pélvica bilateral asociada a estudio del ganglio centinela seguido de la histerectomía radical, debido a que la propagación linfática es muy frecuente tras la expansión por contigüidad.

En los tumores con mal pronóstico, el tratamiento más favorable es la combinación de radioterapia radical junto a quimioterapia, en tumores con un tamaño entre 3 y 4 cm, alto grado de diferenciación, e invasión linfovascular.

Las recomendaciones que establece la “Sociedad Europea de Oncología Ginecológica” (ESGO) en el plan terapéutico del cáncer cervical uterino son:

- Emplear medidas de protección alta: manguito y sutura vía vaginal.
- No emplear manipulador uterino.
- Tumores con un tamaño menor a 2 cm o con conización previa se puede realizar vía laparoscópica.
- Tumores cuyo tamaño esta entre 2 y 4 cm, la vía de elección es la laparotómica. Se puede realizar la estadificación ganglionar por laparoscopia con Tc99 unido a tinción verde indocianina.
- En los tumores con factores pronósticos desfavorables, se debe valorar realizar tratamiento con radioterapia radical junto con quimioterapia en la cirugía de tumores cuyo tamaño se localiza entre 3-4 cm, alto grado de diferenciación e invasión linfovascular.

## **2.5. SEGUIMIENTO Y PRONÓSTICO.**

El seguimiento, es recomendable que lo haga un médico experto. Con el, se pretende abordar las recurrencias con planes terapéuticos potencialmente curativos. Aunque el 30% de las pacientes presentarán una recidiva, principalmente en los dos años tras el tratamiento, con mayor frecuencia a nivel ganglionar paraaórtico y pélvico; no existe actualmente un protocolo de seguimiento rutinario aceptado globalmente. (12)

### Objetivos del seguimiento: (9)

- Detección precoz de recidivas.
- Educación y apoyo de la paciente.
- Rehabilitación del cáncer con un asesoramiento multidisciplinar.
- Evaluación del resultado a largo plazo de nuevas estrategias terapéuticas.
- Control de la calidad asistencial.

Los principales factores pronósticos que se deben tener presente son los siguientes:

- Estadio TNM y FIGO, para tener un conocimiento detallado del tamaño tumoral, la extensión extracervical del tumor y la afectación ganglionar.
- Características histológicas.
- Profundidad de la invasión del estroma cervical y espesor mínimo de estroma cervical no afectado.
- Presencia o no de invasión del espacio linfovascular.
- Presencia o no de metástasis a distancia.

Factores de mal pronóstico, siendo la presencia de metástasis linfáticas el más significativo. Otros factores serían un tamaño tumoral mayor a 4 cm, cepas 16- 18- 31- 33- 45 del virus del papiloma humano, la existencia de oncogén E6-E7, invasión del espacio linfovascular o profundidad de invasión del estroma cervical.

La ventaja pronóstica, se encuentra en que es el cáncer ginecológico más fácil de prevenir, así como la tasa de curación cuando se detecta en estadios tempranos es elevada. El diagnóstico precoz y el abordaje de forma multidisciplinar en los países desarrollados, ha permitido que la mortalidad disminuya un 75% en los últimos 50 años. Mientras que, en los países que aún se encuentran en vías de desarrollo es de un 50% aproximadamente. (11), (12) El pronóstico se ha visto favorecido, gracias a la vacuna contra el virus del papiloma humano, junto con el seguimiento por parte de su especialista, el conocimiento de la historia natural destacando síntomas como el sangrado genital anómalo y postcoital, y la existencia y reconocimiento de fases premalignas. Una vez que se ha desarrollado el tumor invasor, el pronóstico esta relacionado de forma directa con el estadio en el que se diagnostica. Las medidas de profilaxis secundaria consisten en la realización de citología, detección del VPH, inspección visual con acido acético, vacunación contra VPH. (11)

### **3. OBJETIVOS.**

Este trabajo se planteo a partir de las preguntas surgidas en el ámbito científico sobre la técnica de abordaje más adecuada en cáncer de cuello uterino de bajo estadio.

El objetivo de nuestra revisión surge tras los resultados de los estudios, que visualizaron la falta de información internacional actualizada y basada en una evidencia científica, sobre aquellas pacientes que han sido sometidas a histerectomía radical en estadios precoces de cáncer de cérvix uterino.

El objetivo central y clave de este estudio se basa en confrontar los resultados obtenidos en diversos estudios, para constatar cual es la mejor vía de elección en la histerectomía radical, en pacientes con bajo estadio: IA1, IA2 o IB1; por vía laparoscópica o robótica comparándose con la laparotomía.

Como objetivo secundario buscamos comparar en ambos grupos la tasa de recaída, de supervivencia libre de enfermedad a los 4.5 años y de supervivencia global. Se busca obtener una visión fidedigna de la repercusión de la histerectomía radical según la vía de elección en cuanto a calidad de vida, la necesidad de informar intraoperatoriamente sobre la viabilidad de la biopsia del ganglio linfático centinela, de los costes en un plazo de 6 meses en el período postoperatorio, la morbilidad relacionada con la actuación terapéutica, el escenario perioperatorio, postoperatoria y a largo plazo, informar de los patrones de recurrencias observados y la supervivencia.(7)

#### **4. MATERIAL Y MÉTODOS.**

El objetivo de esta revisión bibliográfica es conocer y comparar los diferentes resultados en cuanto a la cirugía de cáncer de cérvix uterino, en estadios tempranos en la práctica clínica, mediante la estandarización de la evidencia científica y el consenso de los profesionales médicos.

##### **4.1. DISEÑO.**

Se realizó una revisión sistemática de documentos de sociedades científicas, principalmente de estudios y artículos basados en la evidencia científica en el campo de la salud.

Con dicha investigación que se ha realizado se pretende comparar y comprender los fenómenos en calidad de vida y en supervivencia referente a las dos técnicas quirúrgicas que se estudian. Para ello, se definieron las variables para las preguntas de intervención formuladas, junto con el empleo de la pregunta PICO o pregunta clínicamente contestable en investigación cualitativa:

- P: paciente o problema.

Las pacientes oncológicas de cáncer de cérvix en estadios tempranos, con determinados criterios de inclusión y exclusión.

- I: intervención.

La histerectomía radical, mediante laparotomía o cirugía mínimamente invasiva: laparoscópica o robótica.

- C: comparador.

La cirugía mínimamente invasiva mediante laparoscopia o asistida por robot, en comparación con la cirugía abierta: laparotomía. En cuanto a estas técnicas, nuestra intervención sería la cirugía abierta, mientras que el comparador serían las técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas.

- O: objetivo.

Nuestro objetivo se centraría en comparar ambas técnicas quirúrgicas: cirugía abierta o mínimamente invasiva en la histerectomía radical realizada en el cáncer de cuello uterino en estadios tempranos. Como objetivos secundarios, se pretende confirmar la hipótesis en relación con ambas técnicas, en cuanto a que la cirugía mínimamente invasiva es no inferior en relación a las tasas de recurrencia, de supervivencia libre de enfermedad a los 4.5 años y de supervivencia global con respecto a la laparotomía.

#### **4.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.**

Iniciamos la búsqueda, a raíz de los dos estudios objeto en nuestra revisión en dicho campo, como son el estudio LACC (Laparoscópica Aproximación to Cervical Cancer), surgido en 2018 en el ámbito internacional y el estudio SUCCOR en 2019 a nivel europeo, a raíz del anterior.

En primer lugar, se utilizó como buscador la herramienta online Pubmed de artículos de diversas sociedades y asociaciones profesionales, tanto en el territorio estadounidense como europeo, dando un contexto internacional. Además, de forma secundaria nos apoyamos para la contrastar información otras fuentes de alta calidad como Cochrane.

Para la búsqueda de estudios y conceptos útiles en nuestra investigación se consultó la base de datos Medline, mediante la ecuación de las siguientes palabras; “cervical cáncer” [Mes] AND “histerectomía” [Mes]. Se limitó por año de publicación y por lengua siendo las empleadas en nuestra búsqueda el inglés y español.

A continuación, se busco y empleo las referencias bibliográficas de los artículos elegidos para utilizar otros artículos, estudios y documentos científicos potencialmente útiles e incluíbles en este estudio comparativo. Además, de páginas webs de contenido veraz y científico que proporcionaron los conceptos básicos y claves en nuestro estudio.

Por último, se utilizó las últimas guías clínicas oncológicas en el cáncer de cérvix uterino a nivel europeo “Asociación Europea de Oncología Ginecológica” (ESGO), y en el marco nacional de España “Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia” (SEGO). Estas guías de práctica clínica, en estos casos oncogúías, se basan en la evidencia bibliográfica más potente sobre el tema junto con la experiencia práctica de los profesionales, siendo un medio de conocimiento fácil de transmitir y adquirir de forma clara.

#### **4.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.**

Los criterios que a continuación se redactan, son aquellos compartidos en ambos estudios principales, donde se especifica asimismo los que solo influyeron en uno u otro estudio.

##### Criterios de inclusión compartidos:

- Edad mayor o igual de 18 años.
- Se sometió a histerectomía radical tipo II o III.
- Estado de rendimiento ECOG 0 - 1. (Anexo 1)
- Carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma o carcinoma adenoescamoso de cuello uterino.
- Estadios o etapas de enfermedad de IA1, IA2, o IB1.
- Ecografía transvaginal, aceptable si ha sido validada correctamente.

##### Criterios de inclusión del estudio SUCCOR:

- Operado durante 2013- 2014 en el marco europeo.
- Linfadenectomía pélvica bilateral. Al menos, un total de 10 ganglios pélvicos.
- El informe patológico muestra información sobre el tamaño del tumor, márgenes y estado ganglionar.

Criterios de exclusión compartidos:

- Tamaño uterino mayor de 12 cm de longitud.
- Antecedentes de radioterapia abdominal o pélvica.
- Evidencia de enfermedad metastásica o imagen sospechosa en la tomografía computarizada, resonancia magnética o tomografía computarizada por emisión de positrones.
- Si el investigador consideró a las pacientes incapaces de someterse a la cirugía, o no pudieron soportar la litotomía y la posición empinada de Trendelenburg.
- Cualquier otro tipo de histología tumoral.
- Tamaño tumoral mayor de 4 cm.

Criterios de exclusión del estudio SUCCOR:

- Conversión de cirugía mínimamente invasiva a laparotomía.
- Conización cervical previa a la cirugía, donde se acepto casos para un análisis por separado.

*De esta forma, se han incluido los artículos que cumplimentaban los siguientes requisitos:*

- El diseño de los artículos incluye las revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados que se publicaron posterior al año 2018, libres de pago o de pago pedidos a componentes involucrados en asociaciones científicas responsables de ellos.
- Artículos que basaban su estudio en los criterios de inclusión y exclusión que anteriormente se detallaron.
- Artículos que estudiaron la cirugía mínimamente invasiva y laparotomía, mediante estudios de no inferioridad, para comparar los resultados de ambas técnicas sin ser limitados por fecha de publicación.

*Por el otro lado, se excluyeron los artículos que:*

- Artículos que se publicaron con anterioridad a 2018 y no tuvieron ninguna influencia en los resultados de nuestros dos estudios principales.
- Artículos que tenían criterios de inclusión o exclusión diversos a nuestros estudios objeto a analizar.
- Artículos cuyas variables analizadas solo se centraba en una de las dos técnicas quirúrgicas que localizamos en nuestro objetivo.

- Artículos sin evidencia externa científicamente demostrada.
- Artículos cuyos resultados no fueron estadísticamente significativos.

La calidad metodológica de los estudios que se han incluido se constata debido a que han sido publicados en revistas científicas, por lo que son revisados por pares antes de publicarse.

En la búsqueda de literatura de la presente revisión se incluyó todo tipo de documento aportado por sociedades científicas que realizaban un análisis de dichos estudios, y que incluían los mismos criterios que marcan los resultados de los estudios que anteriormente han sido nombrados. También, se incluyeron otros documentos científicos que proporcionaban información necesaria en el estudio comparativo, como el de las guías clínicas oncológicas nombradas.

#### **4.4. EXTRACCIÓN DE DATOS.**

Esta búsqueda mediante PubMed, se realizó utilizando como palabras claves en el buscador “cervical cáncer”, de ahí obtuvimos 103961. Seguidamente, se incluyó diferentes filtros como años (5 años), especie (humanos), idioma (inglés y español), sexo (femenino), a partir de los cuales obtuvimos un resultado de 13117 artículos. Añadimos, a continuación, palabras claves “AND hysterectomy” en la búsqueda logrando un número de artículos de 1019. Como último paso, se terminó de complementar las palabras claves del buscador con “AND minimally invasive”, y añadimos el filtro de tiempo desde el 2018, año en el que se publicó el estudio LACC a partir del cual se inicia a analizar nuestro objetivo, hasta la actualidad, adquiriendo un resultado final de 47 artículos, de los cuales finalmente se utilizó 11 principalmente, y otros 19 artículos que contextualizó nuestra investigación con respecto a los datos pasados y apporto evidencia científica para el análisis de los resultados.

Para la elección de dichos artículos, se partió de la lectura y revisión de los estudios principales de objeto: LACC y SUCCOR, se repasaron los resúmenes fijándonos en las conclusiones de estos, y se investigó sobre la identidad de los responsables de dichos artículos, con la finalidad de verificar si la información publicada estaba relacionada con el estudio y basada en una adecuada evidencia científica.

En este estudio, no nos encontramos limitaciones a la hora de realizarlo.

#### **4.5. ANÁLISIS DE DATOS.**

##### Las variables analizadas han sido:

- Se compara a los pacientes que han sido sometidos a una histerectomía radical laparoscópica o robótica, con una histerectomía radical abdominal para el cáncer de cérvix uterino en una estadio igual o menor al IB1, en algunos casos con la nueva estadificación se puede incluir IB2.
- Se comparó ambos grupos en cuanto a la supervivencia global y de supervivencia libre de enfermedad a los 4.5 años.
- Se comparó ambos grupos en relación a la tasa de recaídas.
- Se comparó ambos grupos por tasa de mortalidad.
- Se comparó los resultados en cuanto a supervivencias en las pacientes que se habían sometido a una biopsia de cono y aquellas que no.
- Se comparó el empleo de una u otra técnica quirúrgica según el tamaño tumoral.
- Se exploró las diversas maniobras protectoras y los diferentes riesgos de recaída.

##### Análisis estadístico:

- Se ha realizado un estudio comparativo sobre los últimos resultados publicados en relación al abordaje electivo en el tratamiento quirúrgico mediante histerectomía radical del cáncer cervical de útero en estadios precoces.
- Se ha llevado a cabo la realización de una revisión bibliográfica, para la discusión de nuestro objetivo basada en la evidencia científica.
- Se ha llegado a unas conclusiones que pretenden transmitir un conocimiento inteligible y sencillo de traducir y aplicar en la práctica clínica.

##### Mi aportación de datos:

- He aprendido a buscar información en las bases de datos científicas nombradas.
- He realizado una búsqueda bibliografía mediante el buscador PubMed y Medline.
- He redactado el presente estudio comparativo y realizado una revisión bibliográfica.

## 5. RESULTADOS.

El uso de la histerectomía radical por vía laparoscópica para el cáncer cervical ha aumentado lentamente. Actualmente en más del 50% de los casos es la vía de elección en las operaciones llevadas a cabo en esta enfermedad. Se estableció un enfoque favorable para el empleo de la técnica mínima invasiva en la histerectomía radical con linfadenectomía pélvica en cáncer de cuello de útero en estadio temprano, pero faltaban ensayos clínicos aleatorios, prospectivos y de correcta potencia que evaluaran los resultados de supervivencia. (17)

El estudio **LACC de Ramírez et al.** (7) surge debido a la necesidad nombrada de ver los resultados en cuanto a la supervivencia y la equivalencia de la histerectomía radical por laparotomía entre aquellas realizadas por laparoscopia y cirugía robótica, y comparar ambas técnicas.

Dicho estudio tipo experimental multicéntrico se inicio en junio 2008 hasta junio 2017, fue un ensayo clínico aleatorizado en fase III a nivel internacional. Se aleatorizó mediante un programa de web en cuanto al método quirúrgico: mínimamente invasivo o abierto, sin embargo, no se aleatorizó las dos vías de técnicas mínimamente invasivas. Se realizaron algunas conversiones en pacientes que inicialmente tuvieron un enfoque inicial hacia laparoscopia, en las que 10 de 289, un 3.5%, tuvieron conversión de cirugía mínimamente invasiva a laparotomía. Se evitó así factores de confusión y sesgos de procedimientos, impidiendo que ningún hospital o cirujano realizara únicamente uno de los dos abordajes en estudio, así mismo presentaron para su validez un mínimo de diez cirugías por vía mínimamente invasiva. Se acepta que en el estudio LACC todos los cirujanos eran competentes para realizar la histerectomía radical junto con la linfadenectomía, y todos eran competentes por igual tanto en el abordaje mínimamente invasivo como en los enfoques abiertos.(18)

Participaron 33 centros con un total de 631 pacientes: 319 de ellas asignadas a cirugía mínimamente invasiva, en este subgrupo el 84.4% se sometió a laparoscopia y el 15.6% a cirugía robótica; y 312 a laparotomía, cirugía abierta. En cuanto a la media de edad de ambos grupos fue de 46 años, con estadios de enfermedad principalmente en IB1. Se establecieron la inclusión de las mismas características de los tumores a estudio respecto a subtipos histológicos, tasas de afectación parametrial, linfovascular y de ganglios linfáticos; tamaño , grado y estadio tumoral; y del uso de tratamiento adyuvante.

La tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 4.5 años se observó que fue mayor con las técnicas de cirugía abierta, siendo del 96.5% versus el 86% en vía mínima invasiva con resultados estadísticamente significativos, IC del 95% [-16.4 a -4.7]. Mientras que en la cirugía mínimamente invasiva presentó una tasa de tumores superficialmente invasivos mayor que en la cirugía abierta (28.5% vs 21.6%). (Anexo 3)

No se obtuvieron diferencias significativas con relación al subtipo histológico, el grado, el tamaño tumoral, la afectación parametrial o linfática. La mediana de la duración de la estancia hospitalaria fue de 3 días en el grupo de cirugía mínimamente invasiva y 5 días en el de cirugía abierta. La tasa de complicaciones intraoperatorias fue del 11.4% en la cirugía mínimamente invasiva y del 10.5% en cirugía abierta, y la tasa de complicaciones postoperatorias tempranas, aquellas que se produjeron en un periodo menor a seis semanas tras la cirugía, fue del 25.3% versus 25.7% respectivamente. La tasa de terapia adyuvante postoperatoria, incluyendo quimioterapia o radioterapia, fue del 28.8% en 92 pacientes del grupo mínimamente invasivo versus 27.6% de 86 pacientes del grupo sometido a cirugía abierta. La mayoría de las recurrencias ocurrieron en la bóveda vaginal o en la pelvis, una mayor proporción de recurrencias en relación con la bóveda vaginal se produjeron en la cirugía abierta. La tasa de recurrencias en cúpula vaginal fue del 41% en cirugía mínimamente invasiva y 43% en cirugía abierta.

La tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 4.5 años fue del 91.2% con cirugía mínimamente invasiva y del 97.1% con cirugía abierta, una diferencia de -10.6 puntos porcentuales, IC del 95% [-16.4 – -4.7], esta diferencia que se objetivizó anteriormente, se mantuvo tras ser ajustada por edad, índice de masa corporal, estadio de la enfermedad, invasión linfovascular y afectación ganglionar, por lo tanto se concluye que la cirugía mínimamente invasiva se asocia con una tasa más baja de supervivencia general. (Anexo 4) También, la cirugía mínimamente invasiva en este estudio mostró una tasa de supervivencia global menor que la cirugía abierta, tasa de 3 años del 93.8% versus 99%, razón de riesgo de muerte por cualquier causa 6, IC del 95% [1.77-20.3]. (Anexo 5)

Continuando con los resultados de supervivencia, la recurrencia fue en 14 de 33 centros que participaron en el ensayo. Se obtuvo una mayor tasa de recurrencia locorregional siendo estudiada en un trascurso de 3 años, donde fue del 98.3% en cirugía mínimamente invasiva, con respecto a 94.3% en cirugía abierta. (Anexo 6) La mayoría de las recurrencias se produjeron a nivel de la cúpula vaginal, siendo todas aquellas que no se desarrollaron en dicha localización del grupo de cirugía mínimamente invasiva. Una mayor proporción de recurrencias localizadas

en la bóveda se asocio a cirugía abierta 43%, en comparación con el 15% en vía mínima invasiva, y todas las recurrencias a nivel pélvico en el grupo de cirugía mínimamente invasiva.

Se estudió el número de muertes que fueron 22 en total, donde 19 casos, el 4.4%, de pacientes en cirugía mínimamente invasiva versus 3 casos, el 0.6%, en cirugía abierta. (Anexo 7)

Las limitaciones del estudio fueron la incapacidad de alcanzar su inscripción final prevista, debido a la alerta de seguridad sugerida por el comité que monitoriza los datos y seguridad sobre la base de los resultados obtenidos en las tasas más altas de recurrencia y muerte, por el grupo que obtuvo cirugía mínimamente invasiva. El poder que se observó al inicio se basó en el supuesto hecho de que, hubiese un período de seguimiento de 4.5 años en todas las mujeres a estudio. No obstante, en el momento del análisis el 59,7% de las pacientes habían alcanzado el punto temporal de 4,5 años, siendo la mediana de seguimiento de 2,5 años. Aun así, el ensayo llegó a alcanzar el 84% de validez para establecer la no inferioridad. Finalmente, los resultados de este ensayo no pueden generalizarse a pacientes con cáncer cervical de bajo riesgo, es decir, en tumores que presenten un tamaño <2 cm, sin invasión linfovascular, profundidad de la invasión <10 mm y sin afectación de los ganglios linfáticos; a causa de que el objetivo del ensayo no se orientó para evaluar los resultados oncológicos de la histerectomía radical abierta versus mínimamente invasiva, en ese contexto. (19)

Las opciones terapéuticas de quimioterapia o radioterapia postoperatoria obtuvieron tasas parecidas, 28.8%, 92 de 319 pacientes, en cirugía mínimamente invasiva, mientras que el grupo de cirugía abierta fue de 27.6%, 86 de 312 pacientes.

La importancia y relevancia del estudio LACC se basa en que es un ensayo clínico prospectivo, multicéntrico, aleatorizado que evalúa los resultados oncológicos de la histerectomía radical mínimamente invasiva. Incluye una gran cantidad de centros a nivel mundial, y todos los centros que participaron tenían la obligación de demostrar su competencia en cuanto a la histerectomía radical mínimamente invasiva, estando los tratamientos bien equilibrados y correctamente establecidos los requisitos de competencia del cirujano.<sup>16</sup> También, se realizó un análisis por protocolo del resultado primario que incluyó solo a las pacientes que se sometieron al tratamiento al que fueron asignados originalmente, donde los resultados para el resultado primario de la tasa de supervivencia libre de enfermedad fueron consistentes con aquellos en el análisis por intención de tratar.

La novedad de este ensayo clínico aleatorizado se basa en ser pionero en el análisis comparativo de la repercusión de estos diferentes tipos de abordajes quirúrgicos en la histerectomía radical en cáncer cervical en estadios precoces de útero, debido a que con

anterioridad se había estudiado la morbilidad de ambos, y se asumía que la supervivencia era igual tanto en cirugía mínimamente invasiva como abierta. Tras este estudio, se demostró por lo tanto, que la histerectomía por vía mínima invasiva se relaciona con unas tasas de supervivencia menor que en la vía abierta.(7) A pesar de esto, las razones por la que se obtuvieron dicha conclusión no están claras en este estudio, y es necesario que vayan surgiendo más estudios en el futuro para poder comprender los mecanismos que influyen en las tasas estudiadas. (2)

Una opción factible de evaluar la radicalidad de una histerectomía radical es mediante la medición de la longitud del tejido parametrial extirpado, factor indicador de calidad, propuesto internacionalmente en la nueva clasificación de histerectomía radical. En el ensayo LACC, no se realizó mediciones parametriales. Estas son razones que apoyan que el ensayo LACC es incapaz de demostrar objetivamente la adecuada realización de las histerectomías radicales laparoscópicas.(18) Este estudio presenta una gran validez interna, pero en cuanto a la validez externa existen carencias. Los datos retrospectivos pueden ser bastante útiles y pueden proporcionar datos del mundo real si se realizan correctamente, estando todos los casos verdaderamente identificados e incluidos.

En Europa, se encuentra el estudio **SUCCOR**, por **Chiva et al.**, de cohortes observacional. En el también se establece como objetivo principal, al igual que el estudio LACC, el comparar a las pacientes con cáncer de cuello uterino en estadios precoces, sometidas con histerectomía radical mediante cirugía mínimamente invasiva: laparoscópica o robótica, con la cirugía abdominal. Como objetivo secundario establece estudiar el impacto en el pronóstico del uso de manipulador y antecedentes de conización en las pacientes a tratar. (9), (20)

Como antecedente fundamental en el desarrollo de dicho estudio se encuentra el estudio LACC, surgido en 2018, aunque existen otros como Melamed et al en el 2018, o el NCRAS Study en 2019, que apoyaron las conclusiones del ensayo LACC.

El estudio SUCCOR quiere mostrar una visión más cercana y acertada a la realidad a nivel europeo. Se compara la supervivencia libre de enfermedad a los 4.5 años y global, junto con otras variables a estudio en ambas técnicas de abordaje. Incluyó a 111 centros, de los cuáles 28 fueron países del área ESGO “European Society of Gynaecological Oncology”. En un inicio, se presentaron 772 pacientes, de los cuales 387 fueron sometidos a cirugía abierta, mientras que 385 fueron sometidos a cirugía mínimamente invasiva, de estos 91 mediante intervención robótica y 294 mediante laparoscopia. Fueron estudiadas por una media de tiempo de 58 meses,

siendo en el estudio LACC de 30 meses. El seguimiento de las pacientes más de 4.5 años se realizó en un 73%, y las pérdidas correspondieron a un 2.1%.

Tras este primer enfoque de la muestra fueron excluidas 51 pacientes, por los siguientes motivos: no existían imágenes preoperatorias (n=26), presentaban menos de 10 nódulos afectados (n=11), el diámetro de la lesión era mayor a 4 cm (n=6), no se realizó histerectomía radical (n=4), se realizó una conversión hacia cirugía abierta (n=3), etapa tumoral IA1-IA2 (n=3), presentación preoperatoria de invasión parametrial (n=2).

La tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 4.5 años (n=721, 85 eventos) fue del 88%, con un periodo de tiempo de recaída de 17 meses y el porcentaje afecto fue del 12%. La tasa de supervivencia promedio a los 4.5 años (n=721, 37 eventos) fue del 95 %, el porcentaje medio de fallecimientos fue del 5%. (Anexo 8)

El número de recaídas y fallecimientos por cualquier causa en este estudio también se asoció a un mayor porcentaje en la cirugía mínimamente invasiva. La tasa de recaídas fue del 13.2% en cirugía mínima invasiva versus el 9.3% en abierta, y la tasa de muerte por cualquier causa fue del 7.1% y del 4.3%, respectivamente.

En el desarrollo de este estudio se pudo ver que la biopsia de cono se estableció como un factor de confusión, objetivándose que la mejor manera de estudiar el método quirúrgico con mejor repercusión era cuando el tumor se encontraba intacto. Tras un muestreo en el que se excluyen a las pacientes que han sido sometidas a una conización, el número es de 466 dentro de esta muestra, tras realizar un emparejamiento de propensión, se realizan 123 emparejamientos en un total de 245 pacientes.

La tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 4.5 años en las pacientes sin antecedentes de conización fue del 87% (n=122, 16 eventos) en aquellas que fueron sometidas a cirugía abierta versus un 76% en cirugía mínimamente invasiva (n=123, 29 eventos), con un hazard ratio (HR) 1.94, intervalo de confianza (IC) del 95% [1.05-3.58], p= 0.033. En cuanto a la tasa de supervivencia global fue del 98% (n=122, 4 eventos) en cirugía abierta versus un 87% en cirugía mínimamente invasiva (n=123, 15 eventos), con un HR 4.25, IC 95% [1.4 – 12.9], p= 0.01. (Anexo 9) Aproximadamente, las tasas de recaída en estas fueron del 11% en cirugía abierta y del 22% en cirugía por abordaje mínimamente invasivo, mientras que la tasa de muerte por cualquier causa fue del 6.4% y del 10.8% respectivamente.

Se estudiaron los tumores según el tamaño establecido por imagen en resonancia magnética (Anexo 10) o por el estudio anatomopatológico (Anexo 11), y en ambos se vio que si el tumor presentaba un tamaño menor a 2 cm los resultados en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad no diferían si se emplea la vía abierta o mínimamente invasiva. En cuanto a los tumores con tamaño mayor a 2 cm dicha tasa de supervivencia presentaba un peor resultado en la cirugía mínimamente invasiva, con peor pronóstico. Se muestra que en las pacientes que fueron sometidas a biopsia de cono no existen diferencias estadísticamente significativas entre una vía de abordaje mínima invasiva o por laparotomía. (Anexo 12)

Posteriormente, se analizó la tasa de supervivencia de enfermedad a los 4.5 años, evaluando el impacto de la utilización de manipulador en cirugía mínimamente invasiva, donde fue del 90.8% sin manipulador (n= 152, 14 eventos), mientras que con manipulador fue del 80.8% (n=173, 33 eventos), con HR 2.65, IC 95% [1.1 – 3.84], p= 0.023. (Anexo 13) Estos resultados no vieron diferencias en cuanto al tamaño del tumor, según la subdivisión en el estudio por tamaño menor o mayor a 2 cm. (Anexo 14) Con esto se vio un resultado novedoso, que la supervivencia libre de enfermedad a los 4.5 años es mayor en aquellos casos en los que no se emplea manipulador, acercándose los resultados a los de cirugía abierta, sin mostrar diferencias entre ambas vías de abordaje en la histerectomía a realizar. (Anexo 15) Los tipos de manipuladores que se emplearon fueron 31.1% Rumi, 27.9% Clemont-Ferrand, 17.4% V-Care, 10% Hohl, 3.7% Cuper 3.7, Donnez 3.2%, Keckstein 1.6%, Wolf 1.1% y en un 4.2% no se puede determinar que tipo se empleo en la cirugía.

Se debe valorar si durante la cirugía se llevaron a cabo maniobras que permitieron la protección, muy importante para impedir la diseminación del tumor en la intervención y se debería de informar de ello. Por este motivo, esto fue llevado a estudio en la universidad de Navarra, y se vio que la tasa de supervivencia a los 4.5 años con manipulador (baja protección) fue del 80.3% (n=152, 30 eventos), del 88.7% (n=115, 13 eventos) sin manipulador (protección media) , y finalmente en aquellas que no se vieron expuestas a manipulador y que realizaron maniobras de protección (alta protección) del 93.7% (n=63, 4 eventos). (Anexo 16)

El estudio SUCCOR demostró y redactó las siguientes conclusiones:

- Las pacientes con cáncer de cuello de útero IB1 sometidas a cirugía mínimamente invasiva: robótica o laparoscópica, se asoció a un mayor riesgo de recaída y muerte, al igual que en el estudio LACC.

- En tumores de un tamaño menor a 2 cm que habían sido sometidos a una conización anteriormente, no se mostró diferencias en la supervivencia libre de enfermedad según el abordaje quirúrgico.
- El uso de manipulador uterino en la población europea en cirugía mínimamente invasiva tuvo una repercusión negativa en la tasa de supervivencia libre de enfermedad.
- Si la histerectomía radical se realizó mediante cirugía abierta o mínimamente invasiva sin utilizar manipulador los resultados alcanzados no mostraron diferencias significativas.
- Las técnicas utilizadas para la protección y prevención de la diseminación tumoral en el momento de la colpotomía en cirugía mínimamente invasiva mejoraron la tasa de supervivencia libre de enfermedad.

En cuanto a lo que podríamos implementar a corto plazo, son las precauciones para evitar la diseminación de células tumorales y la traumatización del tumor durante la cirugía, aunque no se haya catalogado como causa de recurrencia, valorando individualmente la situación de riesgo preferente de cada paciente. (5)

Por parte de ambos estudios tanto a nivel tanto europeo, estudio SUCCOR, como a nivel internacional, estudio LACC, se establece que las pacientes con cáncer de cuello de útero IB1 sometidas a cirugía mínimamente invasiva: robótica o laparoscópica, se asoció a un mayor riesgo de recaída y muerte.

Los diferentes tipos de abordaje de mínima invasión han mostrado la misma eficacia que la cirugía abierta convencional en casos determinados, aunque la vía mínimamente invasiva demuestra una morbilidad perioperatoria más reducida y una preservación nerviosa mayor. La cirugía robótica ofrece mejores resultados en cuanto a menor tiempo operatorio y menor sangrado con mejora de la ergometría del cirujano, en comparación con la cirugía laparoscópica.

Hoy en día, la vía de elección es la de menor morbilidad asociada tanto en el postoperatorio como para minimizar al máximo las secuelas de posibles tratamientos adyuvantes, y a pesar de que el estudio LACC demuestre que la supervivencia es menor con las técnicas mínimamente invasiva, no existe aún suficiente evidencia para cambiar las recomendaciones establecidas sobre estas técnicas. (12)

## 6. DISCUSIÓN.

Remontándonos a los orígenes del establecimiento de la histerectomía radical, fue descrita por Wertheim en los años 1890, y en la década de 1930 por Meigs en el cáncer de cuello de útero en fases iniciales. Siendo la histerectomía abdominal radical la técnica estándar en ese periodo, en las últimas décadas se ha ido adaptando en oncología ginecológica en la terapéutica del cáncer de cuello uterino la cirugía mínimamente invasiva, así como en otros campos. A medida que se ha ido estableciendo, surgieron dudas en cuanto a los beneficios de esta vía quirúrgica. Las revisiones sistemáticas de estudios observacionales han demostrado que el abordaje mínimamente invasivo, por laparoscopia o robótica se encuentra asociado a una estancia hospitalaria menor o la reducción de complicaciones como menos pérdidas de sangre. Se determinó en algunos estudios que dichas ventajas en cuanto a la disminución de pérdida hemática y la reducción de comorbilidades podrían deberse a la mejor visualización, con vistas de mayor amplitud que harían del procedimiento mediante cirugía mínimamente invasiva más meticuloso en relación con la técnica y la preservación del sistema nervioso. (3) Pero se han obtenido resultados en recurrencia y supervivencia, que han planteado un nuevo razonamiento y valoración en la práctica clínica acerca de la vía más adecuada para realizar la histerectomía radical en cánceres de cérvix uterinos precoces. (21) La histerectomía radical por laparoscopia, es por lo tanto una alternativa confiable y segura como opción terapéutica en etapas tempranas de cáncer de cuello de útero. (8)

El estudio más actual que tuvo una gran repercusión en cuanto a la extrapolación de sus resultados en la valoración del abordaje más adecuado en esta temática ha sido el estudio LACC. Este tiene un diseño de evidencia científica de alta calidad, de nivel 1, que conlleva la aceptación, a menos que haya algo que cambie en la recopilación o en el análisis de otros datos. (7)

Los resultados del estudio LACC, por *Ramírez et al.*, ponen en juicio los de la literatura y creencia anterior de que la histerectomía radical mínimamente invasiva no presentaba ninguna diferencia en los resultados oncológicos en comparación con el enfoque abierto. Esta distinción de los demás estudios se encuentra en su menor tasa de supervivencia para la cirugía mínima invasiva, y tenemos que estudiar el por qué.

Dicho resultado se ha estudiado posteriormente, y se ha visto que puede ser debido a la falta de datos que se habían presentado, o a hechos como que la incidencia de la invasión del espacio linfático y vascular era desconocida en el 5% de los casos. La información sobre la participación en la expansión tumoral a nivel vaginal y parametrial faltaba en el 10 y 7% de los

casos, viendo que estos parámetros poseen gran influencia sobre la supervivencia libre de recurrencia, y esto no se revisó de forma centralizada. Si queremos obtener unos resultados fiables y extraer conclusiones correctas, se deberá tener gran cuidado y establecer unos criterios más específicos en la selección de las mujeres. Estos criterios deberán establecerse como el examen realizado para el estudio previo del tumor, si posteriormente dicha afectación parametrial fue debida al riesgo de diseminación tumoral por derramamiento de las células tumorales en el proceso mínimamente invasivo o de corte a través durante la cirugía abierta; deberá estudiarse la tasa de recurrencia de la diseminación tumoral tanto en las pacientes que fueron irradiadas como en las que no, realizándose un análisis multivariable.

Las posibles causas de malos resultados en cirugía mínimamente invasiva son(22):

- *Cierre de cúpula vaginal de forma intracorpórea.* (5)

El estudio de *Kong et al.* demostró que la tasa de recurrencia era mayor en las pacientes con cierre de cúpula vaginal de forma intracorpórea, que en pacientes en las que se cerro vía vaginal, 16% versus 5%. Entre las pacientes con recurrencia del grupo intracorpórea, el 62% presentó carcinomatosis peritoneal.

- *Insuflación de la cavidad abdominal con CO2.* (23), (24)

En estudios como los de *Ramírez et al.* y *Melamed et al.*, se defiende que las técnicas de cirugía mínimamente invasiva presentan menores tasas de supervivencia entre las pacientes con etapas tempranas del cáncer de cuello uterino que se sometió a histerectomía radical mínimamente invasiva, entre aquellas que fueron sometidas a cirugía abierta. Estos resultados proponen que los factores que pueden producirlos podrían estar relacionados con la inflación gaseosa de CO<sub>2</sub>, necesaria para la técnica laparoscópica, que podría causar la propagación de las células tumorales.

- *Uso de manipulador uterino,* podría aumentar la propensión de la diseminación del tumor a pleura. (7)

Al ser los instrumentos laparoscópicos más pequeños, durante la apertura de los espacios retroperitoneales, la resección de los ganglios linfáticos y en la transección de la parametrización se realizan más movimientos. Por otro lado, el uso de instrumentación de menor tamaño originará cortes más pequeños, ocasionando un mayor cambio de corte a través del tumor, favoreciendo la diseminación tumoral.

En cuanto a esta problemática, se han propuesto mejoras como la resección tumoral en bloque, el uso de una bolsa de recuperación de muestras, la irrigación abundante con agua estéril, la desinflación lenta del peritoneo, el cierre fascial de todos los puertos de más de 5 mm, la introducción y extracción limitada y cuidadosa de la instrumentación empleada en la cirugía mínimamente invasiva, el cambio de guantes contaminados tras la extracción de muestras y el riego de las heridas de puerto con povidona yodada.

En la actualidad, no estamos en una posición en la que debemos cambiar nuestras prácticas, y si recordar los beneficios de un enfoque mínimamente invasivo en relación a las menores pérdidas de sangre, complicaciones y calidad de vida. (5), (8) Sin embargo, la seguridad y la eficacia de la vía laparoscópica o robótica deben ser evaluados independientemente para indicaciones oncológicas específicas, siempre que sea factible. (25) Hay que vigilar continuamente nuestros propios datos para identificar los peores resultados en comparación con el punto de referencia y corregirlo. Lo que se podría hacer de inmediato, es implementar precauciones para evitar eficazmente la contaminación de células tumorales y la traumatización durante la cirugía, a pesar del hecho de que, no se ha demostrado que esta es una causa significativa para la recurrencia. Por otra parte, hay que adaptar el abordaje quirúrgico de acuerdo con la situación de riesgo individual de la paciente y su propia preferencia. Alentar a los profesionales para evaluar críticamente el juicio del estudio LACC, según su propia experiencia, realizando una medicina basada en la evidencia en el momento de decidir la técnica quirúrgica. (18)

El debate se establece en cuanto a que son escasos los ensayos aleatorios, prospectivos y de potencia adecuada que evalúen los resultados de supervivencia en relación con las dos posibles técnicas en la histerectomía radical. Existen recomendaciones, tanto restrictivas como laxas, sobre la realización de la histerectomía mediante uno u otro procedimiento. Las bases de datos que se han consultado incluyen un gran volumen de información en ciencias de la salud. Por otro lado, la búsqueda realizada de forma personal e individualizada para poder identificar parte de los documentos que se han incluido ha permitido establecer una aproximación más exhaustiva sobre la situación actual, en cuanto a la cirugía en el cáncer de cuello de útero en estadios tempranos.

Dichos datos que se extrapolan y se muestran en diversos estudios han sugerido que puede haber una tasa mayor de recurrencia y disminuir la supervivencia empleando un enfoque de mínimo acceso a la histerectomía radical versus la cirugía abierta. Esto causa preocupación y reflexión a la hora de realizar nuestro planteamiento y razonamiento médico, como en el

momento de aportar la información de forma adecuada a las pacientes cuando nos encontremos en la entrevista clínica, en situación para elegir una u otra ruta de abordaje en dicho procedimiento al que se va a ver sometida.

Se propone la realización de un futuro ensayo clínico aleatorizado prospectivo que estudie e incluya una sola revisión patológica, la realización de una resonancia magnética preoperatoria para valorar la estadificación y cualidades del tumor, criterios definidos para la utilización del tipo II y III en la histerectomía radical, y la práctica de oncólogos ginecológicos con certificado en la subespecialización o con resultados públicos acerca de la histerectomía radical mínimamente invasiva.

Como tareas pendientes se recomienda que se lleve a cabo un registro nacional con respecto al tratamiento quirúrgico actual, la recurrencia y el resultado a largo plazo. Para el futuro, se continuarán necesitando estudios para convencer de cuál es el abordaje quirúrgico más apropiado para el cáncer de cuello uterino temprano.(7)

#### **6.1. RESULTADOS FAVORABLES DE LA VÍA MÍNIMAMENTE INVASIVA EN EL CONTEXTO DEL ESTUDIO LACC.**

Han ido surgiendo estudios y análisis tras la publicación del estudio LACC que no han llegado a las mismas conclusiones, y no se ha podido establecer que la cirugía mínimamente invasiva sea una técnica más favorable sobre la cirugía abierta. (26) Algunos de estos, han obtenido tasas de recurrencia similares para la histerectomía radical abdominal que varía entre el 9.1 al 4% de la cirugía mínimamente invasiva, correspondiéndose de forma adecuada con la mayoría de los estudios que comparan tanto la cirugía laparoscópica y robótica con la cirugía abierta para el cáncer cervical. Estos estudios, además, han presentado tasas de recurrencia similares para la cirugía abierta del 9% y 14.3 % respectivamente, para la cirugía mínimamente invasiva. (5)

Entre febrero de 2006 y marzo de 2013, se realizó un seguimiento de 309 pacientes con estadio FIGO de cáncer cervical IA2 a IIA que se sometieron a histerectomía radical, el 45.3% recibieron cirugía laparoscópica y 54.7% cirugía abierta. Las pacientes fueron seleccionadas para evitar evidencias significativas. Finalmente en el estudio *Kong et al.* (23) fueron incluidas aquellas en estadio IB a IIA del cáncer de cuello uterino.

Se incluyó en el estudio a 88 pacientes, cuya edad media fue de 46 años, 40 fueron sometidas a cirugía mínimamente invasiva y 48 a cirugía abierta. La elección del abordaje quirúrgico se decidió conforme a la edad y la decisión de la paciente, así como la presencia de comorbilidades y la experiencia técnica de los cirujanos. El tiempo de estancia hospitalaria postoperatoria fue mayor en la cirugía abierta, siendo de 18 días versus 14.8 días en la cirugía mínimamente invasiva. Fue, también, mayor las pérdidas sanguíneas en el grupo sometido a histerectomía radical abdominal 588mL versus 449.1mL respectivamente, esto se debe posiblemente a que la vía laparoscópica nos aporta una visión más amplia que nos proporciona una visualización más aproximada de la ubicación anatómica, sobre todo en el momento de la disección del uréter terminal y la hemostasia de pequeños vasos. No se mostraron diferencias significativas en la morbilidad perioperatoria entre ambos grupos, ni tampoco en cuanto a las tasas de recurrencias. La tasa de supervivencia libre de enfermedad fue del 97.9% en la histerectomía radical abierta y del 97.5% en el grupo que recibió en la histerectomía radical mínimamente invasiva, por lo que no se hayan diferencias entre sí.

Este estudio habiendo realizado un seguimiento más prolongado en el tiempo, sugiere que la histerectomía radical laparoscópica puede ser una opción factible en la terapéutica del cáncer cervical en estadios IB- IIA con un tamaño tumoral igual o mayor a 3 cm, sin afectación de ganglios linfáticos pélvicos ni parametrial preoperatoria. A pesar de haber estudiado a un menor número de pacientes sin un contexto internacional, siendo que las características de las pacientes y los criterios de inclusión difieren del estudio LACC o SUCCOR, los resultados de este estudio apuestan por la vía mínimamente invasiva .

Acorde al anterior estudio, el estudio retrospectivo de **Wright et al.** (27) donde existían 1894 pacientes en Estados Unidos entre 2006 y 2010, el 85% se sometió a histerectomía radical abierta, el 11.5% mediante un abordaje laparoscópico y el 3.5% robótico. Las complicaciones obtuvieron un porcentaje mayor en la cirugía abierta, siendo la tasa de complicaciones perioperatorias de un 15.8% y la tasa de transfusión de 15%, en la cirugía laparoscópica fue del 9.2% y 5.1%, y en la robótica del 13.4% y 4.5% respectivamente. (14), (16)

En el estudio de **Matsuo et al.** (24) se estudio a 246 mujeres entre 2010 y 2015. El 58.5% se sometió a cirugía mínimamente invasiva, de estas el 66.7% asistida por robot, 31.9% laparoscópica y el 1.4% laparoscópica convertida al abrir; y 41.5% por laparotomía. Las tasas de supervivencia global de 4 años fueron del 95.7% en cirugía mínimamente invasiva y 92.3% en abierta. Se limita el poder estadístico debido al reducido tamaño muestral y el reducido número de eventos con relación a la supervivencia con evidencia estadística significativa. Además, no se

estudió las complicaciones perioperatorias en relación con la cirugía mínimamente invasiva. Como novedad se observó el aumento del uso de las técnicas mínimamente invasivas para la conservación de la fertilidad en mujeres menores de 45 años con estado IA2-IB1, menores de 2 cm.<sup>8</sup>

En el estudio *Kim et al.* (16) realizado en Corea, se obtuvo datos de pacientes desde enero de 2011 a diciembre de 2014, se concluyó que la morbilidad fue más favorable, se redujo el coste en atención hospitalaria y mejor supervivencia en la resección del tumor de cérvix de útero mediante histerectomía radical laparoscópica comparable a la vía abdominal radical. En este estudio no se pudo valorar el funcionamiento robótico, ya que en Corea el seguro no cubre el coste de dicha técnica. No se vieron diferencias estadísticamente significativas con respecto a las características descritas de las pacientes en cuanto a la estratificación.

Una novedad de este estudio fue la clasificación de la morbilidad perioperatoria en cuatro categorías:

- *Complicaciones intraoperatorias*: lesión de la vejiga, uréteres, intestinal y vascular.
- *Complicaciones postoperatorias*: disfunción de la vejiga, linfocela, linfedema, obstrucción intestinal y fístula.
- *Complicaciones asociadas al sitio quirúrgico*: absceso de la herida, la interrupción de la incisión y la hernia incisional.
- *Complicaciones médicas*: tromboembolia venosa, infarto de miocardio, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria, parada cardiopulmonar, delirio, pielonefritis aguda y accidente cerebrovascular.

También, se contabilizaron las transfusiones sanguíneas que se requirieron en la hospitalización. Todas estas complicaciones se estudiaron en un rango de tiempo de 6 meses. El uso de braquiterapia adyuvante vaginal, radiación pélvica y la quimioterapia durante los siguientes 3 meses.

En el se estudiaron 6335 mujeres, el 51.1% se sometió a cirugía abdominal, y el 48.9% a proceso laparoscópico. La histerectomía radical laparoscópica se relaciona con menos complicaciones intraoperatorias, un 9.9% con respecto a la técnica vía abierta 12%, menos complicaciones postoperatorias 19.5% versus 21.7%, la necesidad de transfusiones de sangre también fue menor, menos complicaciones relacionadas con el sitio quirúrgico siendo del 6.2% versus 8.1%, respectivamente. La estancia media hospitalaria, también, resultó menor en la histerectomía radical mínimamente invasiva en comparación con la abierta. Además, las

pacientes que se sometieron a cirugía mínimamente invasiva mediante laparoscopia tienen menores tasas de reintervención en 30 días. En cuanto a la supervivencia global, se realizó un análisis para aquellas pacientes que habían recibido terapia adyuvante y las que no la recibieron, continuó teniendo el grupo sometido a cirugía por vía laparoscópica mejores resultados. En la histerectomía radical por vía laparoscopia se observó menor coste total de la atención en los 6 meses consecutivos en el postoperatorio, seguida de la histerectomía robótica y luego la cirugía abierta.

Las limitaciones que presentan este estudio, a pesar de incluir una gran cohorte de pacientes, es la información relativa a las características del tumor, estas son el tamaño, el estadije, la histología o el estado de los márgenes de este. Esta escasez de información en cuanto a las características del tumor ha podido haber ocasionado un sesgo de selección en la elección del procedimiento, e influir en la morbilidad asociado a estos. Por otro lado, siendo un estudio objetivo no podemos reflejar las preferencias personales de las pacientes y los médicos que sin duda influyeron en la elección de una u otra vía sobre el tratamiento.

Se realizó un estudio retrospectivo en Colonia de **Ratiu et al.**, sobre 75 pacientes tratadas entre 2011 y 2017, de estas 34 se sometieron a histerectomía radical mediante cirugía mínimamente invasiva, siendo la edad media de las pacientes de 41 años, y 41 a cirugía abierta, con edad media de 46 años. En este estudio se obtuvieron mejores resultados en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad en el grupo sometido a cirugía mínimamente invasiva. Los criterios de inclusión de las pacientes fueron: tumor en estadios IA1 y IIB sin metástasis a distancia, y la histerectomía realizada tenía intención curativa. El tiempo medio de seguimiento es de 41 meses donde la tasa de supervivencia global fue del 94.1% en mínimamente invasiva y 85.4% en laparotomía, sin haber diferencias estadísticamente significativas entre ambas. En relación a la tasa de supervivencia libre de enfermedad fue del 94.1% en cirugía mínimamente invasiva y del 75.6% en cirugía abierta, el periodo de seguimiento fue de 39 meses. (10)

Por otro lado, el estudio retrospectivo de **Corrado et al.** (29), donde se estudiaron a 341 pacientes pertenecientes a las instituciones oncológicas de la Universidad Católica del Sagrado Corazón de Roma y el Instituto Nacional del Cáncer de Roma, con cáncer de cuello uterino en estadio IB1. 101 pacientes recibieron un tratamiento mediante laparotomía, 152 de forma laparoscópica y 88 asistida por robot, sin establecerse diferencias significativas entre las características de las pacientes pertenecientes a los diferentes grupos. El 97% de estas técnicas quirúrgicas se acompañaron de la disección de ganglios linfáticos pélvicos y el 11.5% de ganglios linfáticos aórticos bilaterales.

Las pacientes intervenidas quirúrgicamente incluidas en este estudio se subdividieron en tres grupos. La estancia media de hospitalización fue menor en el grupo C de 3 días en comparación a los grupos A y B; mientras que la tasa de transfusiones sanguíneas requeridas fue mayor en el grupo A, en los grupos B y C se obtuvieron datos similares. Las tasas de recurrencia fueron del 88.7% en el grupo A con una mediana de seguimiento de 82.1 meses, del 89.7% en el grupo B con una media de seguimiento de 41.7 meses y del 88.8% en el grupo C con una mediana de seguimiento de 46.6 meses. De esta forma, se concluyó que la cirugía mínimamente invasiva era tan eficaz como la cirugía abdominal en dichas pacientes. También, se pudo mostrar la equivalencia de la cirugía laparoscópica y la asistida por robot en el encuadre de la cirugía mínimamente invasiva.

En Suecia, se ha llevado a cabo un estudio de cohorte publicado en 2018, por **Alfonzo et al.** (28) donde se analizó a 864 mujeres, de las cuales 236 fueron tratadas mediante cirugía abierta y 682 mediante vía mínima invasiva robótica. En la cohorte de este país se observó que las tasas de recurrencias junto con la de supervivencia no obtenían diferencias significativas entre una u otra técnica. Los valores fueron semejantes en ambas vías quirúrgicas, con respecto a la tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 4.5 años siendo del 84% en cirugía abierta y del 88% en cirugía robótica. La tasa de supervivencia global se ajustó por tamaño <2cm, entre 2 y 4 cm y >4 cm y no se obtuvieron diferencias. En cuanto a las recurrencias, en total 84 pacientes, es decir el 9.7% la presentaron, y en este caso, tampoco se mostraron diferencias entre grupos.

Las ventajas se establecen en que se perdieron pocas mujeres en el estudio y se disponían de datos relevantes para los factores de confusión. Las limitaciones se asocian al sesgo de tendencia temporal por los cambios en las imágenes preoperatorias, por el sesgo de selección debido a la limitación en cuanto al acceso robótico en determinados centros, y se excluyeron a las pacientes cuya histerectomía no se realizó debido a la presencia de ganglios linfáticos positivos o que no recibieron el tratamiento adyuvante que se recomendó.

**Wang et al.** (30) evaluó 12 estudios, que incluían en total a 754 pacientes tratadas por histerectomía radical abierta y 785 por cirugía mínimamente invasiva, donde los resultados no mostraron diferencias significativas entre ambas técnicas en cuanto a la tasa de supervivencia global (hazard ratio 9.91, IC del 95% [0.48 – 0.76], p=0.76) y la tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años (hazard ratio 0.97, IC del 95% [0.56- .68], p=0.91). La problemática en este metaanálisis es que solo cuatro ensayos tenían datos sobre la supervivencia libre de enfermedad, y dos sobre la supervivencia general.

En el metaanálisis de **Cao et al** (31), se evaluó 22 estudios con 2922 pacientes, donde 1230 recibieron cirugía laparoscópica y 1692 a cirugía abierta. En él, los resultados mostraron que la tasa de supervivencia libre de enfermedad, la tasa de supervivencia general y la tasa de recurrencia entre ambos grupos no relevaban diferencias significativas. En este metaanálisis, se señaló la escasez de información o el corto periodo de seguimiento que limitaban los resultados de los estudios que se analizaron, y se vio que los resultados oncológicos a largo plazo después de la histerectomía radical mínimamente invasiva seguían sin conocerse. Los mismos hallazgos sobre los que no existían diferencias significativas, en cuanto a los dos enfoques de la cirugía mínimamente invasiva, ya sea por laparoscopia o robótica se demostró en los estudios de **Sert et al.** junto con el de **Shan et al.** (6), (17), (32)

El procedimiento por vía laparoscópica descrito por **Canis et al** (33) y **Nezhat et al.** ha demostrado tanto la seguridad como la posibilidad en diversos y múltiples estudios de la cirugía mínimamente invasiva con resultados similares a los mostrados por vía abierta, pero con una menor tasa de morbilidad quirúrgica, menor sangrado, estancia hospitalaria más corta y reincorporación más tempranas a las actividades cotidianas. Otros beneficios que se observa es la recuperación más rápida, incisiones de menor tamaño, reducción del dolor postoperatorio y mejores resultados cosméticos. También, la disminución de las pérdidas sanguíneas por vía laparoscópica en comparación con la vía abierta se justifica en los estudios de **Puntambeker et al.** (34), **Kong et al.** (23) y **Naik et al.** (35) elaborados con anterioridad al estudio LACC y SUCCOR los cuales han supuesto un nuevo enfoque, estos resultados fueron también demostrados en estudios posteriores como de **Isla-Ortiz et al.** (8) y **Brand et al.** (36)

## **6.2. RESULTADOS FAVORABLES DE LA VÍA ABIERTA EN EL CONTEXTO DEL ESTUDIO LACC.**

Dos estudios presentados en marzo de 2018 en la reunión anual de la Sociedad de Oncología Ginecológica mostraron que la histerectomía radical mínimamente invasiva presentaba un riesgo significativamente mayor de recurrencia y una menor tasa de supervivencia a largo plazo, que las mujeres que habían sido tratadas mediante histerectomía radical abdominal.(16), (37)

En el estudio de **Ramírez et al.**, anteriormente analizado, el objetivo principal es demostrar la hipótesis asignando de forma prospectiva a las pacientes a histerectomía radical mínimamente invasiva, por vía laparoscópica o robótica, o abierta y comparar la tasa de supervivencia sin enfermedad entre ambas. Como objetivos secundarios, se compara la tasa de

recurrencia y la tasa de supervivencia global en los dos grupos. En el se vio que el abordaje mínimamente invasivo se asociaba a menores tasas de supervivencia, con mayor recurrencia.

El mismo día que se publicó el ensayo LACC se presentó un estudio retrospectivo observacional, que se realizó valorando nuestro objetivo a estudio. En el metaanálisis de **Kimming R, Ind T.** (21) se vio que los datos estudiados procedían de la base de datos de los Estados Unidos del “MD Anderson Cancer Center” y fue un examen de vigilancia, epidemiología y búsqueda de resultados, junto con los resultados del estudio LACC. La crítica a este análisis se basa en la falta de evaluación de la supervivencia libre de enfermedad y que la diferencia no fue analizada en un estudio multivariable. Además, otro error que reducía la validez de este, fue la ausencia de criterios de selección en las pacientes.(7)

En el estudio realizado por **Melamed et al.** (2) se utilizó el “National Cancer Data Base” para la elección de mujeres diagnosticadas de cáncer de cuello uterino en fase IA2- IB1 que fueron tratadas mediante histerectomía radical en un periodo de tiempo entre el 2010 y el 2013, en Estados Unidos. La enfermedad se clasificó de acuerdo con la “Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología”, y la etapa de esta según el sistema de la “Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia” para el cáncer de cuello uterino, junto con el “Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer” (AJCC). De 2461 mujeres, el 49.8% se sometieron a cirugía mínimamente invasiva, de estas 79.8% se sometieron a laparoscopia, mediante una mediana de seguimiento en el tiempo de 45 meses.

La histerectomía radical mínimamente invasiva se asoció a una supervivencia global menor que la cirugía por vía abierta en estas pacientes, siendo la tasa de mortalidad a los 4 años del 9.1% en cirugía mínimamente invasiva y del 5.3% en cirugía abierta. Esto resultó evidente con independencia de la técnica laparoscópica, ya fuese robótica o tradicional, el tamaño o el tipo histológico tumoral. Los criterios de exclusión fueron la falta de conocimiento del abordaje quirúrgico empleado, presencia de cáncer preexistente, ausencia de confirmación patológica, tratamiento quimioterápico o radioterápico neoadyuvante previo y tratamiento pélvico completo.

En el análisis se empleó la probabilidad inversa de ponderación del tratamiento a nivel de la paciente, que se basó en la puntuación de propensión para construir un coeficiente ponderado de pacientes que divergían del abordaje empleado, pero eran similares con respecto a otras características que fueron evaluadas. Se realizó varios análisis de sensibilidad para evaluar la solidez de los resultados obtenidos. Se evaluó así mismo, si el uso de variables indicadoras para datos que no se poseían introdujo sesgos en los resultados. Siendo cierto, que las pacientes que

eran sometidas a un abordaje mínimamente invasivo poseían seguro privado, pertenecían a una clase social más alta con mejores niveles socioeconómicos y educativos, donde la cirugía se llevó a cabo en centros académicos. En cuanto a las características tumorales de estas pacientes solían ser adenocarcinomas, y de menor tamaño y grado.

No hubo diferencias entre ambas técnicas en cuanto a la tasa de invasión parametrial del 11% en cirugía mínimamente invasiva y 9.5% en cirugía abierta; tasa en cuanto a la positividad de los márgenes fue del 5% frente al 4.4%; la tasa de afectación ganglionar 10.7% versus 8.9%; y la tasa de invasión del espacio linfovascular del 31.9% versus 28%, respectivamente. Las tasas con relación a la administración de radioterapia y quimioterapia adyuvante fueron similares, siendo en radioterapia 22.1% en cirugía mínimamente invasiva y 20.9% en cirugía abierta; mientras que en quimioterapia fue del 16.8% y 13.6%.

Se observó que el abordaje mínimamente invasivo obtenía resultados que se triplicaban en relación a la tasa de supervivencia libre de enfermedad, siendo consistente una vez que se ajustó según las características de las pacientes como edad, índice de masa corporal, etapa de la enfermedad, invasión del espacio linfovascular, afectación de ganglios linfáticos y estado ECOG. También se asoció la cirugía mínimamente invasiva con una disminución en la supervivencia general. No hubo diferencias en las tasas de complicaciones intraoperatorias según el abordaje quirúrgico empleado siendo del 11% en ambos,  $p=0,76$ .

Estos hallazgos se contradicen con otros estudios retrospectivos realizados, y se aleja del consenso por parte de los profesionales de la oncología ginecológica que apoyan el uso de cirugía mínimamente invasiva en el cáncer de cuello de útero en estadios precoces. Una gran limitación es la capacidad presente en este estudio para explicar la asociación de la cirugía mínimamente invasiva con la mayor tasa de mortalidad. Otra posibilidad que justifique los datos obtenidos es que los cirujanos que llevaron a cabo las intervenciones tuviesen mayor experiencia y técnica en la histerectomía radical abierta, en comparación con la cirugía mínimamente invasiva. Por lo tanto, si estos resultados dependen de la curva de aprendizaje, se espera que esta diferencia de supervivencia entre el empleo de una u otra técnica quirúrgica disminuya en progresión con la experiencia que adquieran los cirujanos, por lo que podría ser necesario futuros estudios para comprender la influencia de esta posible alternativa en la obtención de los resultados. Además, se suma la limitación en este estudio de la carencia de información acerca de la recurrencia o causa de muerte en la base de datos nacional de cáncer.

Se realizó un estudio de casos y controles retrospectivos por **Kim S, Cho J, Seol A et al.** (38), en el que llegaron a unas conclusiones similares a los estudios anteriores. En este se estudió a la población de mujeres afectadas en Seúl entre 2000 y 2018, siendo el número de mujeres que se incluyeron de 593. Se trata de un estudio con los mismos objetivos que nos hemos planteado nosotros, en pacientes en estadios IB1-IIA2.

En el se llegó a la misma conclusión que en el estudio LACC, en el que se establecía que la histerectomía por abordaje mínimo invasivo obtenía unas tasas de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años más bajas, del 78.5% en comparación con el 89.7% en la abierta. La tasa de recurrencias no obtuvo grandes diferencias, pero los resultados también fueron asociados a una mejor evolución en la histerectomía radical abdominal siendo del 11.3% y del 15.8% en mínima invasiva. Por otro lado, se llegó a una de las conclusiones que estableció el estudio europeo SUCCOR , donde los estadios IB1 y con un tamaño tumoral menor o igual a 2 cm mediante el estudio diagnóstico de imagen en resonancia magnética la cirugía mínimamente invasiva no fue de mal pronóstico con respecto a la histerectomía radical abierta. También, se vio que la conización preoperatoria obtuvo un impacto beneficioso en cuanto a la recurrencia del tumor, posiblemente debido a la reducción del tamaño tumoral, reduciendo así mismo la probabilidad de diseminación tumoral durante el procedimiento mínimamente invasivo.

La limitación de este estudio radica en que la primera histerectomía laparoscópica que se realizó fue en 2007, y hasta 2012 no se incluyó correctamente en el protocolo terapéutico. A pesar de esto, el número de pacientes total que fueron sometidas a cirugía mínimamente invasiva fue mayor que en la vía abierta. Otras de las limitaciones es el sesgo de selección, debido al planteamiento retrospectivo del estudio y que los criterios que se emplearon fueron los Sedlis, siendo utilizados en otros estudios otros criterios diferentes.

Posteriormente, se publicó también un estudio por **Kim S et al.** (39) en el mismo periodo de tiempo entre el 2000 y 2018, en dos hospitales institucionales terciarios en Corea, donde también se obtuvieron las mismas conclusiones. Durante el estudio los procedimientos fueron siempre realizado por los mismos cirujanos en uno y otro hospital. Se estudiaron a 565 pacientes en estadio IB1- IB2, donde 343 fueron sometidas a cirugía abierta y 222 a mínimamente invasiva. La tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años en este caso, con peor resultado en la cirugía mínima invasiva, del 85.4% y del 91.8% en cirugía abierta.

**Paik et al.** (40) a raíz de los resultados de estos estudios, seleccionó 738 pacientes que presentaba cáncer cervical en estadios IB-IIA y que habían sido sometidas a una histerectomía radical con linfadenectomía, desde el año 2000 hasta 2008 para realizar un estudio retrospectivo. De estas pacientes un gran número, 605 de ellas, fueron sometidas a laparotomía. En cuanto a la tasa de recurrencias y a la tasa de supervivencia global no se obtuvieron diferencias significativas, sin embargo, si se estudia la tasa de supervivencia libre de enfermedad los resultados fueron inferiores en el grupo que fue sometido a cirugía laparoscópica frente al de cirugía abierta. La fortaleza de este estudio se sustenta en el gran periodo de seguimiento junto con los datos multicéntricos.

En 2019, la “Asociación Británica de Cáncer Ginecológico” llevó a cabo un análisis de histerectomía radical por cáncer cervical, **NCRAS** (41), donde se analizó a un total de 929 mujeres en la población inglesa que habían sido tratadas a través de un acceso abierto o mínimamente invasivo con cáncer de cuello de útero en estadios IA2, IB1 entre 2013-2016. Se estudiaron tanto las características propias de las pacientes como del tumor que presentaban. De ellas, el 61% fueron tratadas mediante cirugía mínimamente invasiva, que aumento de un 48% en 2013 a 74% en 2016, y un 39% en cirugía abierta. En este estudio la tasa de supervivencia libre de enfermedad obtuvo mejores resultados a lo largo del tiempo, siendo la tasa de supervivencia a los 4.5 años en cirugía abierta del 98.3% y del 93.9% en acceso mínimamente invasivo.

Este estudio, carece del análisis de los marcadores de integridad en la escisión y la habilidad o competencia del cirujano, por lo que no se valoró la influencia en los resultados de la curva de aprendizaje de los cirujanos o centros.

Todos estos resultados nos aportan información, pero existen cuestiones difíciles de evaluar, como a pesar de que la resonancia magnética preoperatoria es una de las mejores opciones para orientarnos en la elección del abordaje terapéutico en la histerectomía radical, no es perfecta y debemos incluir un enfoque clínico y personal al paciente. Otra variable a valorar, es si influye más el tamaño tumoral en el momento del diagnóstico o tras la conización, si el límite adecuado es el de 2 cm tras la nueva estadificación, la importancia de la localización del tumor... Todo esto, nos muestra la enorme dificultad de extrapolar y validar externamente los datos estudiados, y se debe evaluar la experiencia de cada cirujano de forma individual y objetivamente.(42) Muchos hablan de que esta establecido que la cirugía mínimamente invasiva es la más adecuada a realizar en estas pacientes, pero aún los profesionales de la medicina necesitan saber como hablar a nuestras pacientes en cuanto a la elección de uno u otro abordaje quirúrgico.(21)

## 7. CONCLUSIONES

El transmitir toda la información de la que se dispone, así como el asesoramiento y el consentimiento por parte de la paciente tienen que sustentarse en un razonamiento clínico y una medicina basada en la evidencia. Los datos objetivos de los que disponemos hoy en día, es que existe evidencia de que la cirugía abierta en el cáncer de cuello uterino en estadios tempranos presenta beneficio en cuanto a una mayor supervivencia global, como inconveniente se asocia a una peor morbilidad a corto plazo. Se debe observar si estos resultados van a influir en la práctica clínica actual.

Siendo nuestro objetivo clave el análisis comparativo de la vía de elección mínimamente invasiva o abierta en la histerectomía radical en el cáncer cervical uterino en estadios precoces, las **principales conclusiones** que se establecen son:

1. En el estudio europeo, SUCCOR, las pacientes con cáncer cervical IB1 que se sometieron a una histerectomía radical por cirugía mínimamente invasiva mostraron un riesgo significativamente mayor de recaída y muerte, como se describió en el ensayo internacional, LACC, de Ramírez et al.
2. Las pacientes con tumores con un tamaño menor de 2 cm y aquellas con biopsia de cono previa, no mostraron diferencias en la supervivencia libre de enfermedad según el abordaje quirúrgico.

Seguidamente, las **conclusiones** que se establecen tras el estudio de los objetivos **secundarios** son:

3. El uso de un manipulador uterino en el abordaje quirúrgico mínimamente invasivo impactó negativamente en la tasa de supervivencia libre de enfermedad en esta población.
4. Las pacientes que se sometieron a una histerectomía radical por cirugía mínimamente invasiva sin usar un manipulador mostraron el mismo resultado que las operadas por cirugía abierta.

5. Las maniobras protectoras para evitar la diseminación tumoral en el momento de la colpotomía en la cirugía mínimamente invasiva mejoraron la tasa de supervivencia libre de enfermedad en estas pacientes.

Las recomendaciones que se establecieron en el **Congreso de Atenas en 2019**, por la “Sociedad Europea de Oncología Ginecológica” (ESGO) en el plan terapéutico del cáncer cervical uterino son:

- Emplear medidas de protección alta: manguito y sutura vía vaginal.
- No emplear manipulador uterino.
- Tumores con un tamaño menor a 2 cm o con conización previa se puede emplear en la histerectomía radical a realizar por la vía laparoscópica.
- Tumores cuyo tamaño esta entre 2 y 4 cm, la vía de elección es la laparotómica. Se puede realizar la estadificación ganglionar por laparoscopia con Tc99 unido a tinción verde indocianina.
- En los tumores con factores pronósticos desfavorables, se debe valorar realizar tratamiento con radioterapia radical junto con quimioterapia en la cirugía de tumores cuyo tamaño se localiza entre 3-4 cm, alto grado de diferenciación e invasión linfovascular.

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .

1. Cáncer de cuello uterino: MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. [citado 5 May 2020]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/ency/article/000893.htm>
2. Melamed A, Margul DJ, Chen L, Keating NL, Del Carmen MG, Yang J, et al. Survival after minimally invasive radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(20):1905–14.
3. Park JY. Additional benefit of minimally invasive surgery to improve functional outcomes after radical hysterectomy. *J Gynecol Oncol*. 2019;30(2):5–6.
4. Sutton CJG. The history of hysterectomy. In: *Hysterectomy: A Comprehensive Surgical Approach*. Springer International Publishing; 2017. p. 3–28.
5. Buderath P, Kimmig R. Minimally invasive surgery for cervical cancer: Consequences of the LACC study. *Urol*. 2020;59(3):344–6.
6. Shah CA, Beck T, Liao JB, Giannakopoulos N V., Veljovich D, Paley P. Surgical and oncologic outcomes after robotic radical hysterectomy as compared to open radical hysterectomy in the treatment of early cervical cancer. *J Gynecol Oncol*. 2017;28(6):1–10.
7. Tjalma WAA. The survival after a radical hysterectomy for cervical cancer by open surgery is significantly better than after minimal invasive surgery: Evidence beats gut feeling! *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;229:195–7.
8. Isla-Ortiz D, Salcedo-Hernández RA, León-Takahashi AM, Estrada-Rivera F, Barquet-Muñoz SA, Reynoso-Noverón N. Surgical outcomes of laparoscopic radical hysterectomy for patients with early cervical cancer: Initial experience in Cancer Institute. *Cir y Cir English Ed*. 2018;86(3):220–7.
9. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie Meder C, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28(4):641–55.
10. Ratiu D, Luncescu C, Morgenstern B, Eichler C, Grüttner B, Ludwig S, et al. Comparison of minimally invasive surgery and abdominal surgery among patients with cervical cancer. *Anticancer Res*. 2019;39(5):2661–4.

11. Cáncer de cervix - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica 2019 [Internet]. [cited 5 May 2020]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cervix?start=1>
12. Sociedades Científicas P, organizador metodología Eduardo Gonzalez Bosquet C, Mancebo Moreno G, Cusidó Gimferrer M. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Sarcomas Uterinos. Oncoguía SEGO. 2018.
13. Zeng J, Qu P, Hu Y, Sun P, Qi J, Zhao G, et al. Clinicopathological risk factors in the light of the revised 2018 International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system for early cervical cancer with staging IB. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(16):e19714.
14. Nicolaides KH. C ommittee opinion. *Am Coll Obstet Gynecol*. 2017;701(698):1–4.
15. Histerectomía: MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. [citado 5 May 2020]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/ency/article/002915.htm>
16. Kim JH, Kim K, Park SJ, Lee JY, Kim K, Lim MC, et al. Comparative effectiveness of abdominal versus laparoscopic radical hysterectomy for cervical cancer in the postdissemination era. *Cancer Res Treat*. 2019;51(2):788–96.
17. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, et al. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(20):1895–904.
18. Vergote I, Magrina JF, Zanagnolo V, Magtibay PM, Butler K, Gil-Moreno A, et al. The LACC Trial and Minimally Invasive Surgery in Cervical Cancer. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020;27(2):462–3.
19. Shekhar S, Jeyaseelan L. Laparoscopic or open radical hysterectomy for early stage cancer cervix: Data inconsistency of LACC Trial. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2019;20(10):2881–2881.
20. Chiva L, Zanagnolo V, Kucukmetin A, Chakalova G, Raspagliesi F, Narducci F, et al. SUCCOR study. An international european cohort observational study comparing minimally invasive surgery versus open abdominal radical hysterectomy in patients with stage IB1 (FIGO 2009, <4 cm) cervical cancer operated in 2013–2014. In: *International Journal of Gynecologic Cancer*. BMJ; 2019. p. A1–2.
21. Kimmig R, Ind T. Minimally invasive surgery for cervical cancer: Consequences for treatment after LACC Study. *J Gynecol Oncol*. 2018;29(4):1–5.

22. Querleu D, Cibula D, Concin N, Fagotti A, Ferrero A, Fotopoulou C, et al. Laparoscopic radical hysterectomy: A European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) statement. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(1):15.
23. Kong TW, Chang SJ, Lee J, Paek J, Ryu HS. Comparison of laparoscopic versus abdominal radical hysterectomy for FIGO stage IB and IIA cervical cancer with tumor diameter of 3 cm or greater. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(2):280–8.
24. Matsuo K, Chen L, Mandelbaum RS, Melamed A, Roman LD, Wright JD. Trachelectomy for reproductive-aged women with early-stage cervical cancer: minimally invasive surgery versus laparotomy. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(5):469.e1-469.e13.
25. Abdollah F, Keeley J, Menon M. Minimally Invasive or Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(8):793–5.
26. Kim M, Suh DH, Lee KH, Eom KY, Toftdahl NG, Mirza MR, et al. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2018. *J Gynecol Oncol*. 2019;30(2):1–20.
27. Wright JD, Herzog TJ, Neugut AI, Burke WM, Lu YS, Lewin SN, et al. Comparative effectiveness of minimally invasive and abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2012 Oct 1;127(1):11–7.
28. Alfonzo E, Wallin E, Ekdahl L, Staf C, Rådestad AF, Reynisson P, et al. No survival difference between robotic and open radical hysterectomy for women with early-stage cervical cancer: results from a nationwide population-based cohort study. *Eur J Cancer*. 2019;116:169–77.
29. Corrado G, Vizza E, Legge F, Pedone Anchora L, Sperduti I, Fagotti A, et al. Comparison of Different Surgical Approaches for Stage IB1 Cervical Cancer Patients: A Multi-institution Study and a Review of the Literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28(5):1020–8.
30. Wang Y, Deng L, Xu H, Zhang Y, Liang Z. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage cervical cancer. *BMC Cancer*. 2015;15(1).
31. Cao T, Feng Y, Huang Q, Wan T, Liu J. Prognostic and Safety Roles in Laparoscopic Versus Abdominal Radical Hysterectomy in Cervical Cancer: A Meta-analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech*. 2015;25(12):990–8.
32. Sert BM, Boggess JF, Ahmad S, Jackson AL, Stavitzski NM, Dahl AA, et al. Robot-assisted versus open radical hysterectomy: A multi-institutional experience for early-stage cervical cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(4):513–22.

33. Kong TW, Chang SJ, Piao X, Paek J, Lee Y, Lee EJ, et al. Patterns of recurrence and survival after abdominal versus laparoscopic/robotic radical hysterectomy in patients with early cervical cancer. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016;42(1):77–86.
34. Puntambekar S, Sugoor D, Joshi G, Puntambekar S, kumbhare S, Sharma V, et al. Single Institutional Experience of 410 Cases of Type B & Type C (Querleu Morrow Classification) Laparoscopic Radical Hysterectomy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015;22(6):S91–2.
35. Naik R, Jackson KS, Lopes A, Cross P, Henry JA. Laparoscopic assisted radical vaginal hysterectomy versus radical abdominal hysterectomy - A randomised phase II trial: Perioperative outcomes and surgicopathological measurements. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2010;117(6):746–51.
36. Brandt B, Sioulas V, Basaran D, Kuhn T, LaVigne K, Gardner GJ, et al. Minimally invasive surgery versus laparotomy for radical hysterectomy in the management of early-stage cervical cancer: Survival outcomes. *Gynecol Oncol.* 2020;156(3):591–7.
37. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira MA, Ribeiro R. Phase III randomized trial of laparoscopic or robotic versus abdominal radical hysterectomy in patients with early-stage cervical cancer: LACC Trial. *Gynecol Oncol.* 2018;149(2018):245.
38. Kim SI, Cho JH, Seol A, Kim YI, Lee M, Kim HS, et al. Comparison of survival outcomes between minimally invasive surgery and conventional open surgery for radical hysterectomy as primary treatment in patients with stage IB1–IIA2 cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2019;153(1):3–12.
39. Kim SI, Lee M, Lee S, Suh DH, Kim HS, Kim K, et al. Impact of laparoscopic radical hysterectomy on survival outcome in patients with FIGO stage IB cervical cancer: A matching study of two institutional hospitals in Korea. *Gynecol Oncol.* 2019;155(1):75–82.
40. Paik ES, Lim MC, Kim MH, Kim YH, Song ES, Seong SJ, et al. Comparison of laparoscopic and abdominal radical hysterectomy in early stage cervical cancer patients without adjuvant treatment: Ancillary analysis of a Korean Gynecologic Oncology Group Study (KGOG 1028). *Gynecol Oncol.* 2019;154(3):547–53.
41. Análisis de histerectomía radical por cáncer cervical NCRAS | Sociedad Británica de Cáncer Ginecológico [Internet]. [citado 5 May 2020]. Disponible en: <https://www.bgcs.org.uk/ncras-cervical-cancer-radical-hysterectomy-analysis/>

42. Leitao MM. The change in landscape after a new landmark is constructed: Radical hysterectomy for early cervical cancer and Minimally Invasive Surgery. *Gynecol Oncol.* 2019;153(1):1–2.

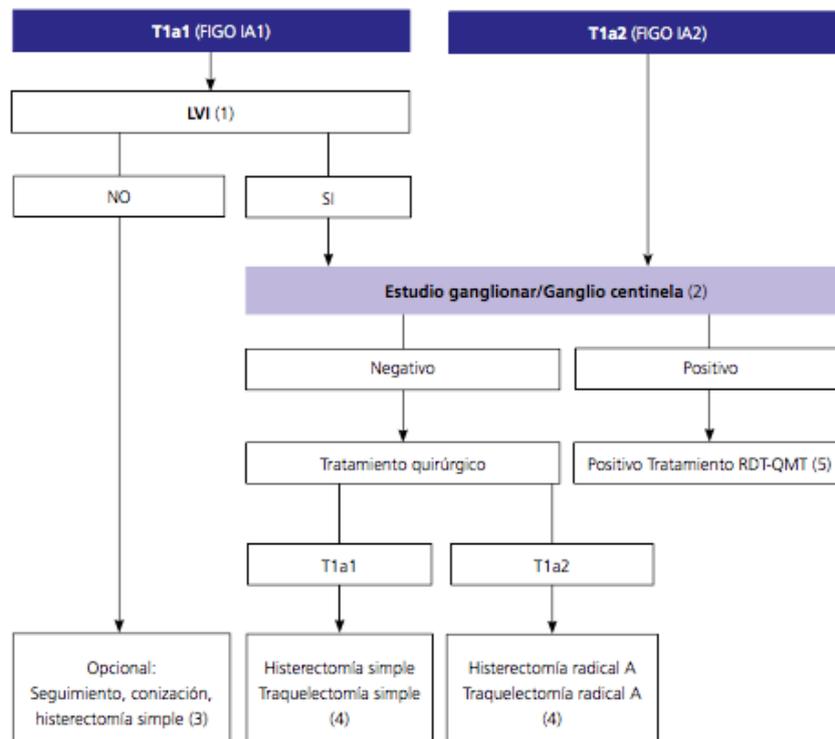
## 9. ANEXOS.

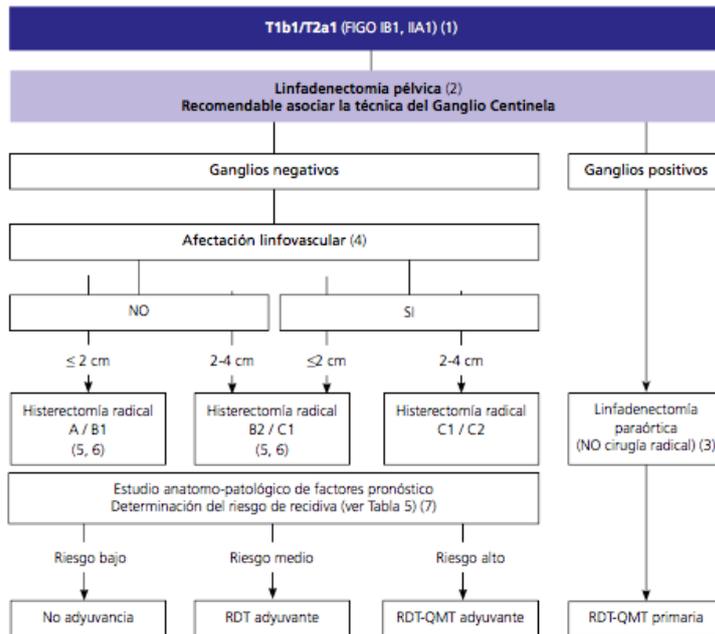
### Anexo 1.

#### Grado ECOG\*

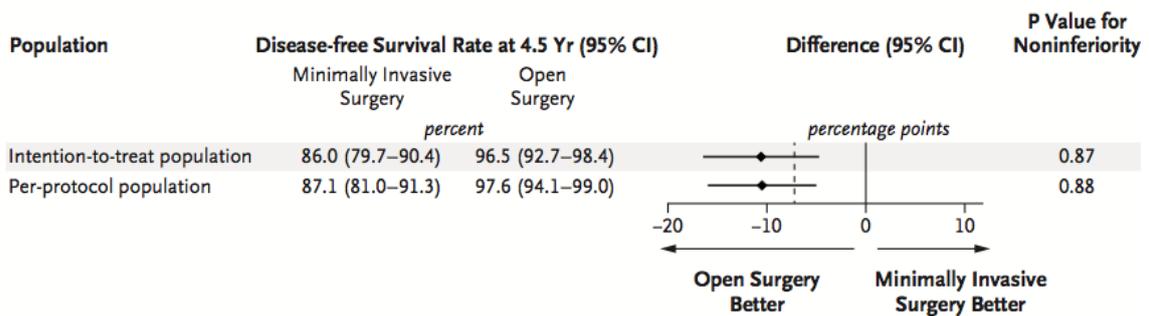
0	Totalmente activo, capaz de llevar a cabo todas las actividades previas a la enfermedad, sin restricción
1	Restringido en actividad físicamente extenuante pero ambulatorio y capaz de llevar a cabo trabajos de naturaleza ligera o sedentaria, por ejemplo, trabajo en casa suave, trabajo de oficina
2	Ambulatorio y capaz de realizar todos los cuidados personales pero incapaz de llevar a cabo cualquier actividad laboral. Más de 50% de las horas de vigilia
3	Capacidad limitada solo al autocuidado, confinado a la cama o silla, más del 50% de las horas de vigilia
4	Completamente incapacitado. No puede llevar a cabo ninguna tarea de autocuidado. Totalmente confinado a la cama o silla
5	Muerte

### Anexo 2.

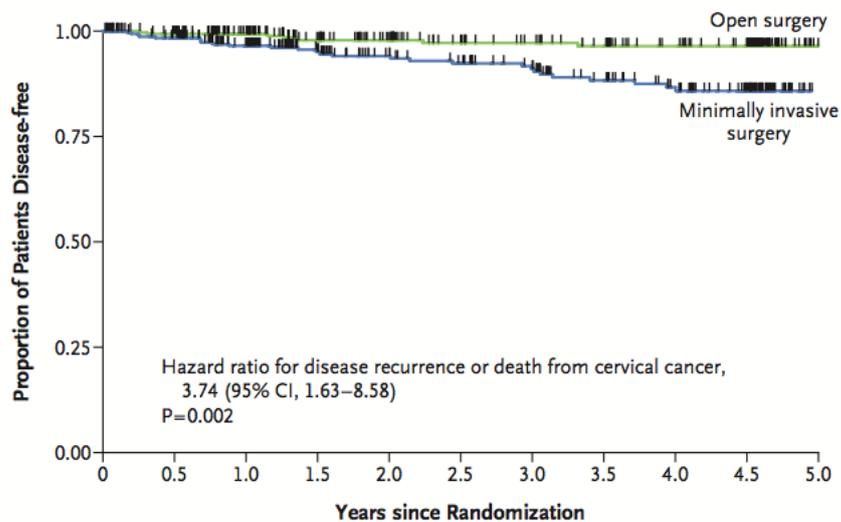




Anexo 3.



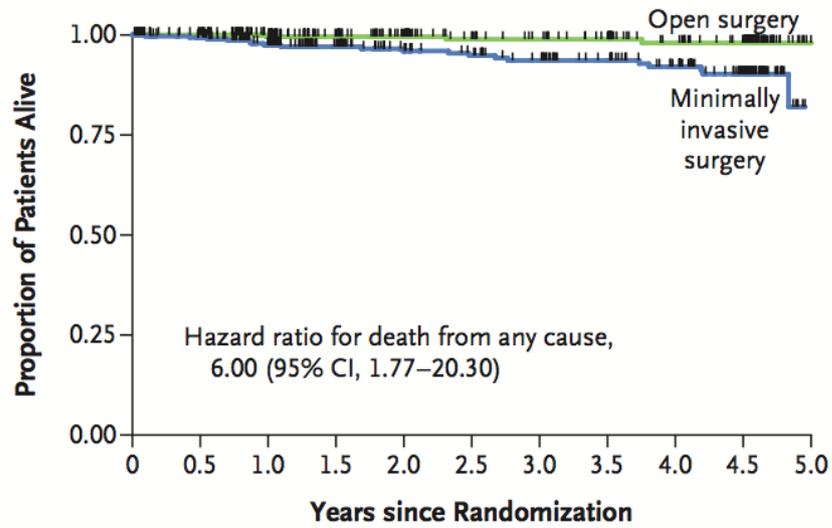
Anexo 4.



No. at Risk	0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0
Open surgery	312	280	236	187	163	144	134	123	104	90	7
Minimally invasive surgery	319	292	244	192	167	155	142	121	102	80	5

Anexo 5.

**Overall Survival**

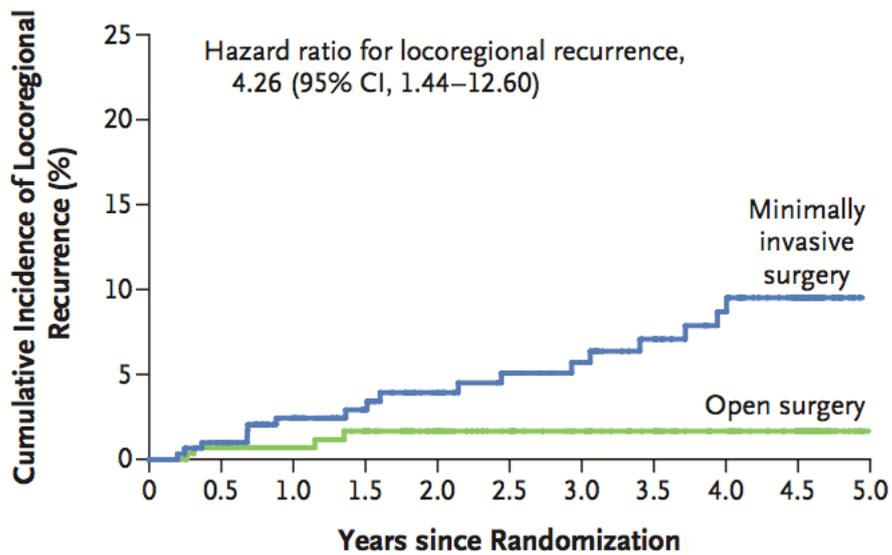


**No. at Risk**

Open surgery	312	282	237	190	164	146	136	125	104	90	7
Minimally invasive surgery	319	297	249	198	174	163	150	133	113	87	5

Anexo 6.

**Locoregional Recurrence**

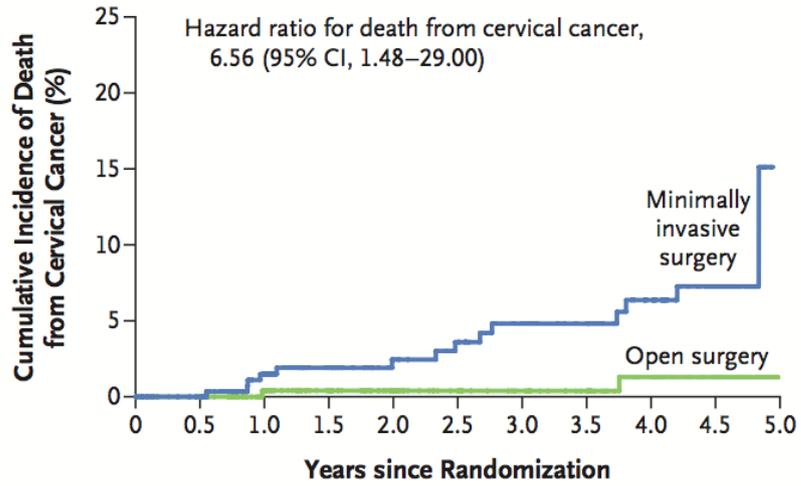


**No. at Risk**

Open surgery	312	280	236	187	163	144	134	123	104	90	7
Minimally invasive surgery	319	292	244	192	167	155	142	121	102	80	5

Anexo 7.

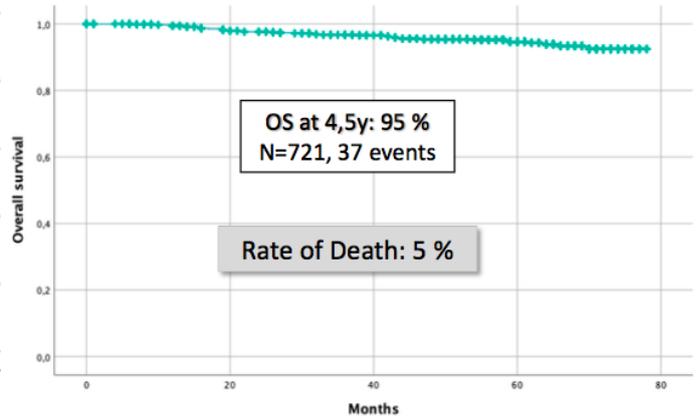
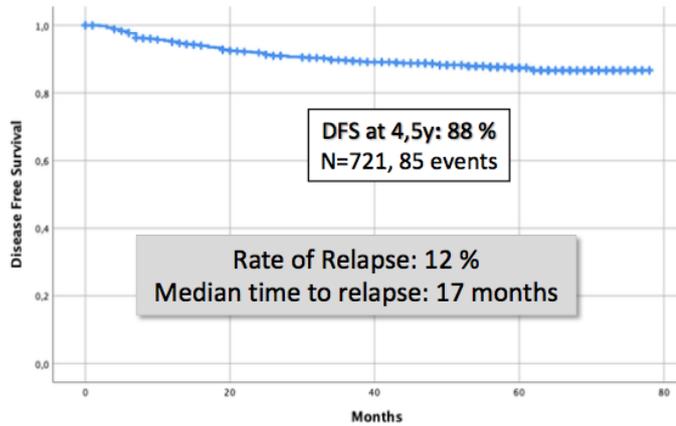
**Disease-Specific Survival**



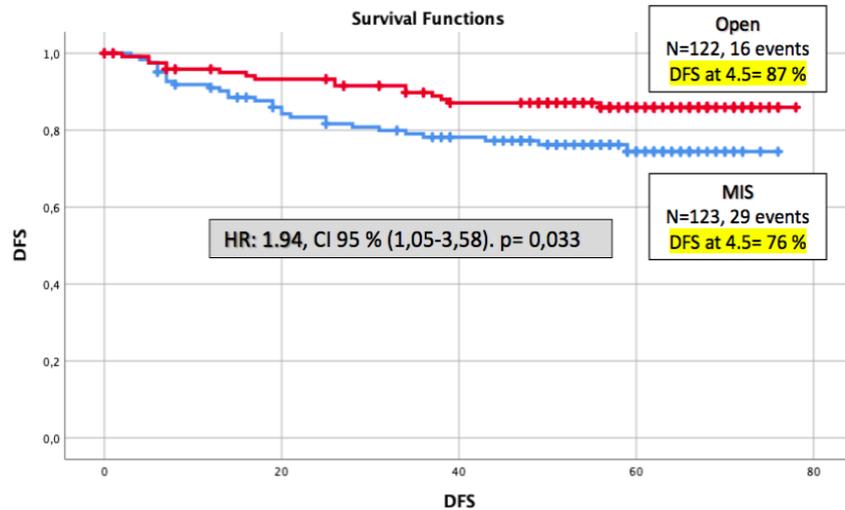
**No. at Risk**

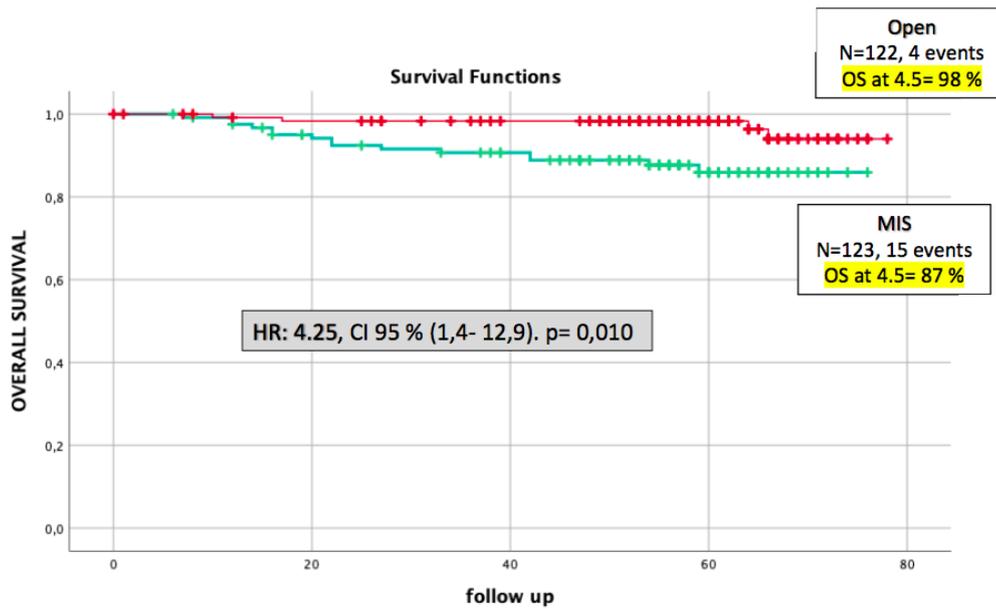
Open surgery	312	282	237	190	164	146	136	125	104	90	7
Minimally invasive surgery	319	297	249	198	174	163	150	133	113	87	5

Anexo 8.

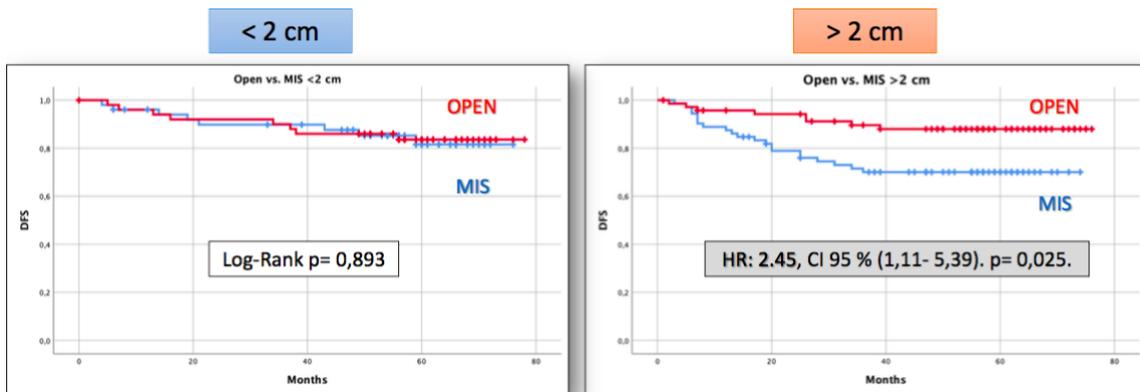


Anexo 9.

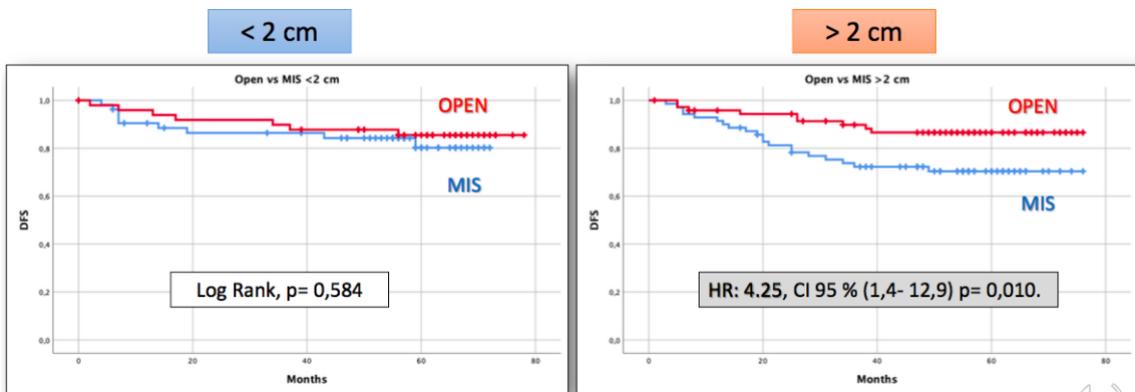




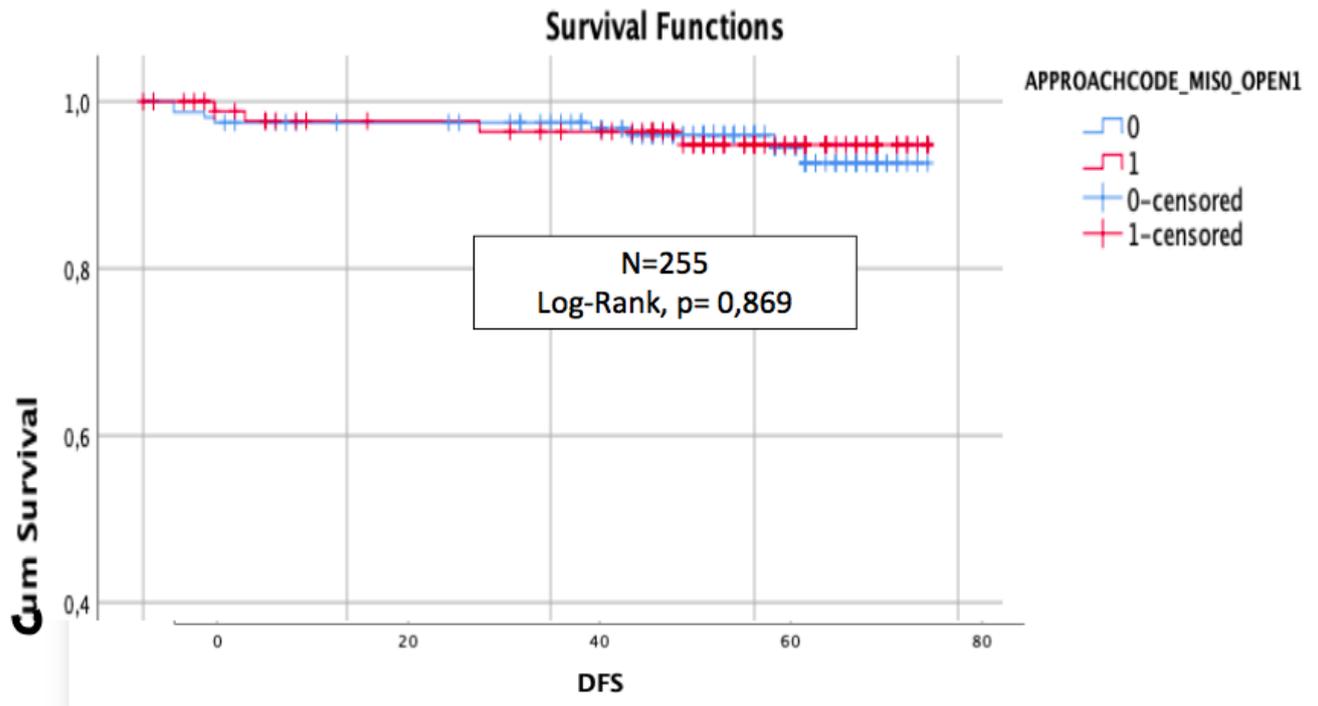
Anexo 10.



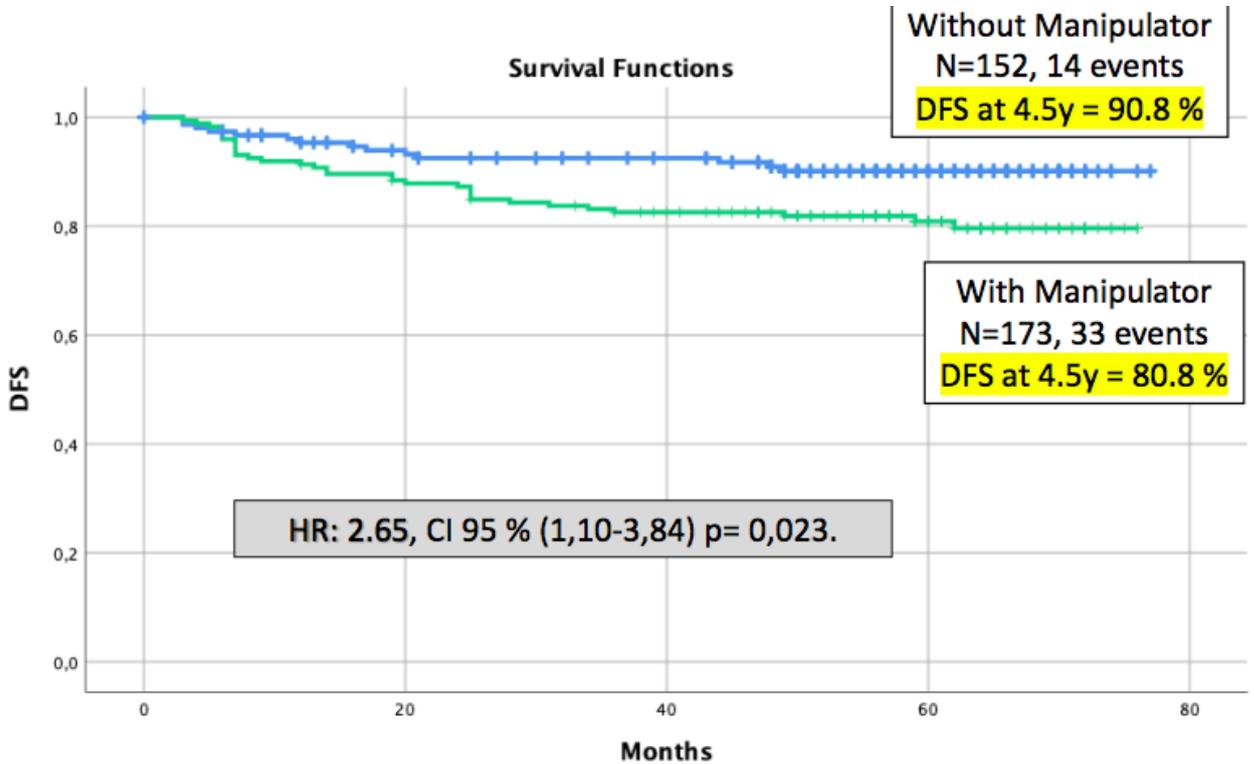
Anexo 11.



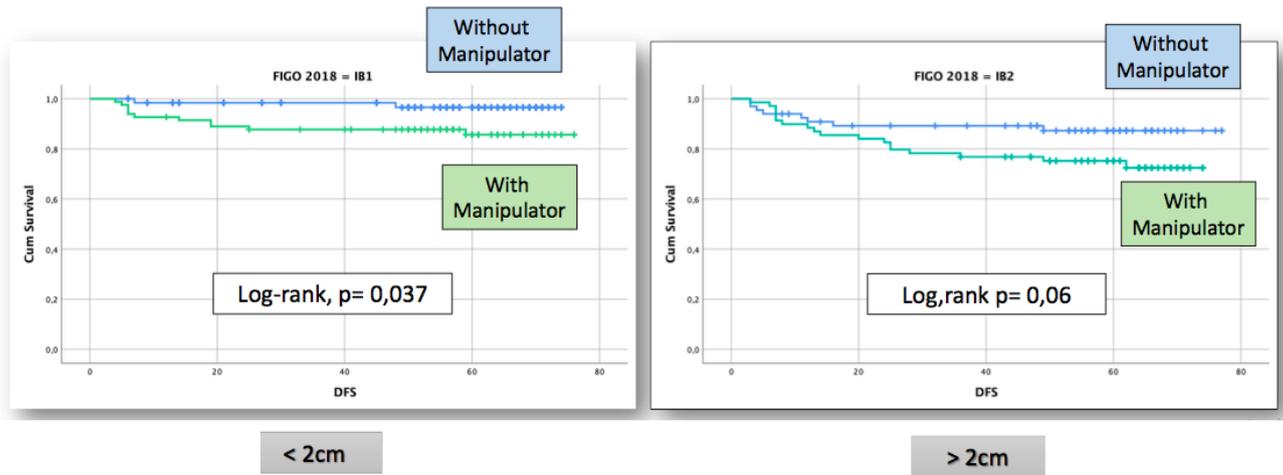
Anexo 12.



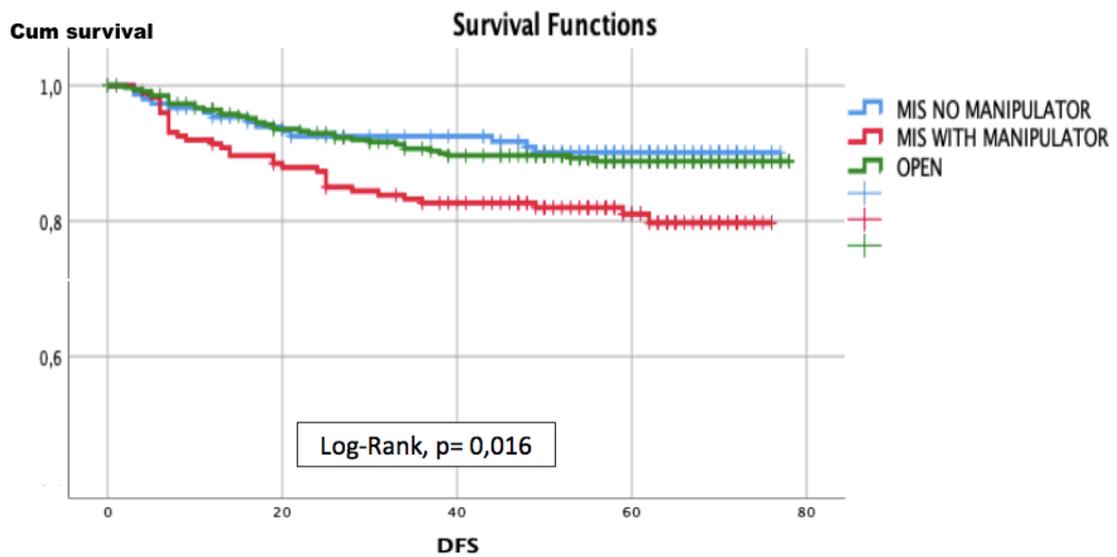
Anexo 13.



Anexo 14.



Anexo 15.



Anexo 16.

