

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

Estudio de cohortes retrospectivo de los resultados en el cáncer de cérvix antes y después de la introducción de la laparoscopia en el Hospital Donostia

Egilea /Autor:
Nerea Izaguirre Díaz
Zuzendaria / Director/a:
Mikel Gorostidi Pulgar

© 2021, Nerea Izaguirre Díaz

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. IMPORTANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y FACTORES DE RIESGO	1
1.1.1. Factores de riesgo.....	1
1.2. PATOGÉNESIS	2
1.3. PREVENCIÓN.....	3
1.3.1. Vacunación.....	3
1.3.2. Cribado.....	4
1.4. DIAGNÓSTICO.....	5
1.5. ESTADIFICACIÓN	6
1.6. TRATAMIENTO CÁNCER DE CÉRVIX ESTADIO PRECOZ	9
1.6.1. Revisión bibliográfica de la laparotomía vs cirugía mínimamente invasiva.	12
2. OBJETIVO.....	20
3. MATERIAL Y MÉTODO	21
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	21
3.2. IDENTIFICACIÓN DE LOS DATOS.....	21
3.3. GRUPOS DE POBLACIÓN A ESTUDIO.....	22
3.4. VARIABLES A ESTUDIO.....	22
3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	23
4. RESULTADOS.....	24
4.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	24
4.2. OBJETIVOS PRIMARIOS.....	27
4.2.1. Supervivencia libre de enfermedad.....	27
4.2.2. Supervivencia global.....	29

4.3. ESTUDIO DE LOS OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	31
5. DISCUSIÓN	33
6. CONCLUSIONES	41
7. AGRADECIMIENTOS	42
8. BIBLIOGRAFÍA	43
ANEXO 1: ÉTICA	

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

INDICE DE FIGURAS

Figura 1: Esquema de la patogénesis del cáncer de cérvix	3
Figura 2: Tratamiento quirúrgico en el cáncer de cérvix estadio precoz	11
Figura 3: Estimación de la SLE entre la CMI y la cirugía abierta	13
Figura 4: Estimaciones de Kaplan-Meier de SG, SLE y Recurrencia Locorregional entre la CMI y la cirugía abierta	13
Figura 5: Evaluación del efecto de la adopción de la CMI para la histerectomía radical en la tasa de supervivencia relativa a los 4 años.	14
Figura 6: Curvas de Kaplan-Meier para SLE y SG en el grupo de histerectomía radical robótica por intervalos en el tiempo.....	16
Figura 7: Curvas de Kaplan-Meier de SLE para la CMI con o sin uso de movilizador y para la cirugía abierta.....	17
Figura 8: Curva de Kaplan-Meier de SLE para la CMI con o sin maniobras de protección vaginal y para la cirugía abierta	17
Figura 9: Diferencias entre el procedimiento de la histerectomía radical por CMI (izquierda) y la VLRH (derecha)	19
Figura 10: Diagrama de flujo de la muestra seleccionada	24
Figura 11: Distribución de los pacientes por vía de acceso	26
Figura 12: Diagrama de cajas para tamaño tumoral del grupo laparoscopia	26
Figura 13: Diagrama de cajas para días de ingreso del grupo laparoscopia.	27
Figura 14: Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para SLE	28
Figura 15: Curva de supervivencia de Kaplan Meier para SLE para los accesos laparotómicos y laparoscópicos	28
Figura 16: Curva de supervivencia de Kaplan Meier para SLE del aprendizaje laparoscópico.....	29
Figura 17: Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para SG.	30

Figura 18: Curva de supervivencia de Kaplan Meier para SG para los accesos laparotómicos y laparoscópicos	30
Figura 19: Curva de supervivencia de Kaplan Meier para SG del aprendizaje laparoscópico.....	31
Figura 20: Curva de supervivencia de Kaplan Meier para SLE para el uso de movilizador.	32
Figura 21: Curva de supervivencia de Kaplan Meier para SG para el uso de movilizador.	32

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Estadificación FIGO para el cáncer de cérvix estadio precoz y cambios producidos en la última actualización	8
Tabla 2: Niveles de radicalidad quirúrgica según la clasificación de Querleu-Morrow 2017.....	10
Tabla 3: Grupos de riesgo de recidiva.....	11
Tabla 4: Comparación de la SLE y SG entre el estudio LACC y el estudio de Christhardt Köhler y cols	18
Tabla 5: Características seleccionadas de los pacientes con cáncer de cérvix estadio precoz que se sometieron a una histerectomía radical	25
Tabla 6: Análisis del riesgo de recidiva y mortalidad para el tamaño tumoral.....	32
Tabla 7: Resultados de SLE y SG de distintos estudios.	34
Tabla 8: Indicadores de calidad ESGO relacionados con el procedimiento quirúrgico para el cáncer de cérvix.....	38

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

CMI: Cirugía mínimamente invasiva

HUD: Hospital universitario Donostia

SLE: Supervivencia libre de enfermedad

SG: Supervivencia global

HR: Hazard Ratio

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

VPH: Virus del papiloma humano

VLP: Virus like particles

VPH-AR: Virus del papiloma humano de alto riesgo

FIGO: Federación internacional de Ginecología y Obstetricia

ILV: Invasión linfovascular

LACC: Laparoscopic Approach to Cervical Cancer

NEJM: New England Journal of Medicine

IC: Intervalo de confianza

HR: Hazard Ratio

JCO: Journal of Clinical Oncology

VLRH: Histerectomía total vaginal asistida por laparoscopia

CO₂: Dióxido de carbono

IJGC: International Journal of Gynecological Cancer

SGO: Sociedad de Ginecología Oncológica

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

ESGO: Sociedad Europea de Ginecología Oncológica

IMC: Índice de masa corporal

CEIC: Comité de Ética e Investigación Clínica

IQ: Intercuartil

ABSTRACT

Introducción: El tratamiento del cáncer de cérvix estadio precoz es fundamentalmente quirúrgico mediante la realización de una histerectomía radical. En recientes publicaciones se ha demostrado un peor resultado de supervivencia para la cirugía mínimamente invasiva (CMI) comparando con la cirugía abierta.

Objetivos: El objetivo principal de este estudio pretende analizar la influencia del acceso quirúrgico y aprendizaje laparoscópico en los resultados de supervivencia para el cáncer de cérvix estadio precoz intervenidas en el Hospital Universitario Donostia (HUD). El objetivo secundario estudia los resultados de supervivencia para el uso del movilizador y tamaño tumoral en la laparoscopia.

Material y métodos: Es un estudio observacional descriptivo retrospectivo en el que se incluyeron a pacientes con cáncer de cérvix estadio precoz tratadas en el HUD entre 2000 y 2020 mediante una histerectomía radical a través de la vía de abordaje laparotómica versus mínimamente invasiva. Se analizaron y compararon diferentes variables obtenidas de las historias clínicas mediante estadísticas descriptivas y analíticas.

Resultados: Fueron evaluadas 175 pacientes. Se obtuvo una supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 12 años de 84.91% para la cirugía abierta frente a 77.23% a los 4.13 años para la CMI ($p=0.049$). Dentro del grupo laparoscopia, el número de recidivas fue mayor durante los años 2008-2011 sin ser la diferencia estadísticamente significativa ($p=0.321$). No se mostraron diferencias estadísticamente significativas para la supervivencia global (SG) según la vía de acceso ($p=0.179$) y aprendizaje laparoscópico ($p=0.705$). Las pacientes que fueron intervenidas mediante CMI con uso de movilizador obtuvieron similares proporciones de recidivas y mortalidad frente en las que se evitó su uso (Recidivas: Hazard Ratio (HR)=1.70; (IC del 95%, 0.37-7.92); $p=0.493$. Mortalidad: HR=0.58; (IC del 95%, 0.11-3.05); $p=0.520$). Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas para el tamaño tumoral.

Conclusión: La histerectomía radical laparoscópica se asoció a una inferior supervivencia libre de enfermedad, pero no supervivencia global en las pacientes con cáncer de cérvix estadio precoz. El aprendizaje laparoscópico, uso de movilizador y tamaño tumoral no estuvieron asociados con el aumento de recidivas.

Introduction: The treatment of early stage cervical cancer is basically surgical by performing a radical hysterectomy. Recent publications have shown a worse survival outcome for minimally invasive surgery (MIS) compared to open surgery.

Objective: The main objective of this study is to analyse the influence of surgical access and laparoscopic learning curve on survival outcomes for early stage cervical cancer operated at the Donostia's University Hospital (HUD). The secondary objective was to study the survival results for the use of manipulator and tumor size in laparoscopy access.

Methods: This retrospective descriptive observational study involves patients with early stage cervical cancer who underwent radical hysterectomy by the open vs minimally invasive approach during the 2000 and 2020 period at the HUD. Descriptive and analytical statistics were performed for the different variables obtained from the medical records.

Results: In this study we evaluated 175 patients. Disease free survival (DFS) at 12 years was 84.91% for open surgery versus 77.23% at 4.13 years for MIS ($p=0.049$). In the laparoscopic group, the number of recurrences was higher during 2008-2011 with no statistically significant difference ($p=0.321$). No statistically significant differences for overall survival (OS) according to surgical access ($p=0.179$) and laparoscopic learning ($p=0.705$). Patients who underwent MIS with the use of a uterine manipulator had similar recurrence and mortality rates compared to those who avoided it (Recurrences: Hazard Ratio (HR)= 1.70; (IC 95%, 0.37-7.92); $p=0.493$. Mortality: HR=0.58; (IC 95%, 0.11-3.05); $p=0.520$). No statistically significant differences were observed for tumor size.

Conclusion: Laparoscopic radical hysterectomy was associated with a shorter disease free survival, but not overall survival in patients with early stage cervical cancer. Laparoscopic learning curve, uterine manipulator use and tumor size were not associated with the increase in recurrence rates.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. IMPORTANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y FACTORES DE RIESGO

El cáncer de cérvix es un cáncer invasivo que se origina con mayor frecuencia en la zona de transición del cuello uterino, afectando predominantemente a las células escamosas. Es el segundo cáncer más frecuente en mujeres a nivel mundial y la tercera causa de mortalidad femenina más frecuente. El 85% de los cánceres de cérvix ocurren en países desarrollados.

El tipo histológico más frecuente es el carcinoma escamoso representando un 70-80% de los cánceres de cérvix, mientras que el adenocarcinoma correspondería al 20-25%. Afecta con mayor frecuencia a las mujeres de entre 40-49 años, a aquellas que viven en el sur de Estados Unidos o en aquellos lugares donde el screening u opciones de tratamiento son escasos y la prevalencia de infección del virus VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) es alta, como África, Sudamérica o la India. A su vez, las mujeres negras e hispanas tienen más probabilidades de morir de cáncer de cuello uterino que las mujeres blancas (1).

1.1.1. Factores de riesgo (2):

- Relacionadas con el VPH (virus del papiloma humano): en casi la mayoría de los casos, el cáncer de cérvix está relacionado con la infección del VPH. Únicamente podríamos excluir histologías raras como la del carcinoma neuroendocrino de cérvix o el linfoma cervical. Factores de riesgo asociados son:
 - Inicio temprano de la actividad sexual
 - Múltiples parejas sexuales.
 - Pareja sexual de riesgo (por ejemplo, con múltiples parejas sexuales o con infección por VPH conocida).
 - Historia de infecciones de transmisión sexual.
 - Primer parto a edad temprana (<20 años) y aumento de paridad (≥ 3 nacimientos a término).
 - Historia de neoplasia intraepitelial vulvar o vaginal o cáncer.
 - Inmunosupresión.

- No relacionados con el VPH:
 - Estatus socioeconómico bajo.
 - Raza no blanca.
 - Uso de anticonceptivos orales.
 - Tabaco: mayor riesgo para el cáncer escamoso, pero no para el adenocarcinoma.
 - Genética: no existe un modelo bien establecido de base genética para el cáncer de cuello uterino, pero los estudios de población han demostrado una mayor incidencia de cáncer de cuello uterino en las familias con casos previos.

1.2. PATOGÉNESIS

El VPH es un factor necesario, aunque no único, para el desarrollo de la neoplasia cervical y puede detectarse en el 99.7% de los cánceres de cuello uterino. Existen >100 tipos de VPH identificados, de ellos 15 son oncogénicos y los subtipos 16 y 18 se encuentran en más del 70% de todos los cánceres de cérvix. Hay cuatro pasos principales en el desarrollo del cáncer de cérvix (2,3):

- Infección por VPH del epitelio metaplásico en la zona de transformación o unión escamo columnar. Se denomina infección a que el VPH acceda e infecte las células de la capa basal del epitelio glandular y el lugar más accesible, es en la zona de transformación.
- Persistencia de la infección. Los tipos oncogénicos 16 y 18 son los más persistentes.
- Progresión de un clon de células epiteliales y formación de lesiones preneoplásicas: lesión intraepitelial escamosa (SIL).
- Invasión a través de la membrana basal y desarrollo de carcinoma.

Podemos clasificar los SIL en dos tipos según el sistema Bethesda (3):

- Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL): Se encuentra afectado 1/3 de la capa basal. Se deben a infecciones transitorias por VPH, por lo que el aclaramiento viral se acompaña de la regresión lesional. Presentan una tasa de regresión espontánea del 60-90% y una tasa de progresión maligna del 5-10%.

- Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL): Se encuentra afectado $>1/3$ de la capa basal. Se deben a infecciones persistentes por VPH, por lo tanto, mayor riesgo de progresión y transformación maligna (30%).

Sin embargo, la mayoría de las infecciones por VPH son transitorias y el virus por sí solo no es suficiente para causar una neoplasia cervical. Cuando la infección por VPH es persistente, el tiempo transcurrido desde la infección inicial hasta el desarrollo de la lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL) y, finalmente, el cáncer invasivo, lleva una media de 15 años, aunque se han descrito cursos más rápidos (2). Esta persistencia ocurre sólo en el 10% de las mujeres infectadas y de estas, solo un 1% desarrollará lesiones neoplásicas asociadas al VPH (4) (**Figura 1**).

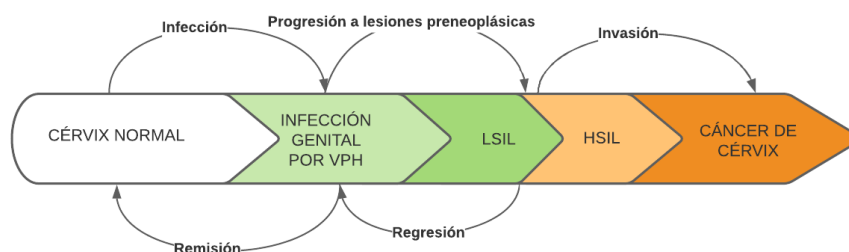


Figura 1: Esquema de la patogénesis del cáncer de cérvix. Simula la historia natural del VPH y el cáncer de cérvix.

1.3. PREVENCIÓN

Para prevenir esta evolución desde una infección por VPH a un cáncer de cérvix podemos implementar dos niveles de prevención. En primer lugar, una prevención primaria que incluya una actuación sobre los factores de riesgo mencionados anteriormente y una estrategia de vacunación. En segundo lugar, una prevención secundaria mediante un programa de cribado de cáncer de cérvix.

1.3.1. Vacunación

El objetivo de la vacunación es la reducción de las infecciones por el VPH y de sus posibles consecuencias, principalmente el cáncer de cérvix. Se considera que la vacunación que incluye los genotipos oncogénicos VPH 16 y VPH 18 supone una protección directa frente al 70% de los virus que pueden producir cáncer de cuello de útero (4).

Actualmente se dispone de tres vacunas frente al VPH en función de los genotipos frente a los que actúa (3):

- La vacuna VPH-16/18 o bivalente: incluye VLP (virus like particles) frente a los genotipos 16 y 18.
- La vacuna VPH-6/11/16/18 o tetravalente: VLP frente a los genotipos 6, 11, 16 y 18.
- La última vacuna comercializada y la que se administra actualmente es la nonavalente, que además de los genotipos virales de la tetravalente, incluye VLP frente a los genotipos 31, 33, 45, 52 y 58.

Desde el 2007 la vacuna frente al VPH se encuentra incluida en el calendario vacunal infantil de Euskadi para las niñas de 12 años, con una pauta de dos dosis (0 y 6 meses) (4).

1.3.2. Cribado

El objetivo fundamental del cribado es reducir la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix. El cribado debe identificar a las mujeres con infecciones por el VPH o lesiones precursoras con mayor riesgo de progresión a cáncer invasor (HSIL).

En Euskadi, Osakidetza oferta un cribado de cáncer de cérvix poblacional, a diferencia de la mayoría de las comunidades autónomas, que disponen de un cribado oportunista. Está dirigido a mujeres de edades comprendidas entre 25 y 65 años. Las pruebas de cribado que se ofertan son:

- Entre los 25 y 34 años: citología cada 3 años. Mediante la citología o prueba de Papanicolaou se estudia la existencia de alteraciones celulares sugerentes de lesiones premalignas.
- Entre los 35 y 65 años: detección del virus de papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR) cada 5 años. Se estudia directamente la presencia del virus. En caso de obtener un resultado positivo, se realiza un triaje mediante citología.

La prueba de VPH-AR es más sensible que la citología y permite alargar con seguridad el intervalo entre pruebas hasta los 5 años. Dado que la infección por el VPH es muy

frecuente en mujeres jóvenes y, en estos casos casi siempre es transitoria, la prueba VPH-AR se realiza a partir de los 35 años.

En algunos casos muy concretos se realiza la citología y la prueba VPH-AR en el mismo momento, a esta prueba conjunta se denomina co-test (4).

1.4. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se obtiene mediante confirmación histológica. En estadios iniciales, el cáncer de cérvix suele ser asintomático. La presentación clínica más común es la metrorragia poscoital o episódica. Otros síntomas como la micción imperiosa, tenesmo, dolor lumbar, dolor ciático o edema en los miembros inferiores están asociados con el cáncer de cuello uterino avanzado (5).

Inicialmente, ante la sospecha de clínica de cáncer cervical o tras detectar anomalías en la muestra citológica procedente del programa de cribado, se deben valorar la realización de las siguientes exploraciones (6,7):

- Exploración física: examen con espéculo, bimanual y rectovaginal para palpar e inspeccionar el útero, la vagina y el parametrio. Se completa el examen con palpación de la zona inguinal y supraclavicular para buscar posibles alteraciones ganglionares.
- Colposcopia más biopsia: estudio de primera elección ante la sospecha de cáncer cervical. Se trata de una técnica no invasiva que permite examinar el epitelio del cuello uterino mediante el empleo de lentes de gran aumento y un haz de luz. Inicialmente requiere la colocación del espéculo y para mejorar la visualización de las áreas sospechosas se pueden aplicar dos soluciones:
 - Solución diluida con ácido acético: las anomalías del epitelio se muestran mucho más blancas tras su aplicación (epitelio aceto-blanco).
 - Solución de Lugol (yodo) o prueba de Schiller: consiste en la aplicación de Lugol (yodo) que tiñe el glucógeno de las células. Las células normales del epitelio escamoso que contienen glucógeno absorben el yodo y se vuelven de color marrón oscuro, lo que significa que la prueba es negativa. En cambio, el epitelio que carezca de glucógeno (epitelio cilíndrico ectópico, lesiones de alto grado y muchas lesiones de bajo grado) no captan el yodo

y permanecen de color amarillo intenso lo que significa que la prueba es positiva.

La visualización de estas áreas nos permite extraer mediante biopsia una muestra de ese epitelio cervical sospechoso.

- Legrado o cepillado endocervical: procedimiento mediante el cual se accede al endocérvix y se extrae una muestra, introduciendo un cepillo o una cureta a través del canal endocervical. Indicado para el estudio del canal endocervical.
- Conización cervical: procedimiento invasivo en el cual se extrae una muestra de epitelio cervical con forma de cono, que contiene exocérvix en su base y parte del canal endocervical en su vértice. También se incluye la zona de transformación, donde asientan la mayoría de los cánceres y lesiones precancerosas. Se trata de un proceso diagnóstico que está indicada ante la sospecha de malignidad cuando no ha sido posible obtener resultados mediante biopsias dirigidas y ante lesiones de alto grado, persistencia de lesiones de bajo grado o discordancias colposcópicas. En muchas ocasiones también es un procedimiento terapéutico.

Una vez obtenida la confirmación diagnóstica de malignidad por el estudio histológico se valora la realización de estudios de extensión (pruebas de imagen y laboratorio) con el fin de completar la estadificación de la enfermedad, con la cual se podrá determinar el pronóstico y tratamiento (6).

1.5. ESTADIFICACIÓN

En el 2018 se realizó la última actualización del sistema de estadificación del cáncer de cérvix por la Federación internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO). En el sistema de estadificación anterior, dado que la mayoría de los cánceres de cuello uterino se producen en países de bajos recursos, la FIGO había establecido un sistema de estadificación clínica que podía ser realizado por los profesionales tanto en países desarrollados como subdesarrollados. Se realizaba mediante examen físico, pruebas radiográficas de bajo costo (radiografía de tórax y pielografía intravenosa) y procedimientos diagnósticos básicos (examen bajo anestesia, proctoscopia, cistoscopia, histeroscopia). Sin embargo, muchos clínicos utilizaban modalidades avanzadas de imagen radiológica, como la tomografía computarizada, resonancia

magnética y la tomografía por emisión de positrones para elaborar planes de tratamiento, aunque estos no cambiaran el estadio asignado. En un esfuerzo por tener en cuenta la amplia gama de métodos de evaluación que los médicos utilizan para determinar el tratamiento óptimo para los pacientes con cáncer de cuello uterino, la estadificación FIGO 2018 permite la imagen radiológica avanzada y la patología confirmatoria dando la opción de que la estadificación sea clínica (c), por imagen (i) o quirúrgica (8).

Entre los cambios que se realizaron, los principales residen en los estadios IB y IIIC.

Dado que en nuestro trabajo nos vamos a centrar en el cáncer de cérvix estadio precoz que incluyen los estadios IA, IB1, IB2 y IIA1, analizaremos con más profundidad los cambios producidos en estos en la **Tabla 1**.

Tabla 1: Estadificación FIGO para el cáncer de cérvix estadio precoz y cambios producidos en la última actualización. El estadio IB ahora incluye tres subgrupos, en lugar de dos, basado en el tamaño del tumor medido en su dimensión máxima. El estadio IIA1 establece el nuevo límite en <4cm, pasando los tumores ≥4cm a ser IIA2 (9).

Sistema de estadiaje FIGO	Estadio tumoral				
	I	IA	IB	II	IIA
2009	Carcinoma limitado a cérvix	Carcinoma invasivo que solo puede ser diagnosticado microscópicamente con profundidad <5mm y anchura ≤ 7 mm (todas las lesiones macroscópicas incluso con invasión superficial son estadio IB) IA1: profundidad ≤3mm, anchura ≤ 7mm. IA2: profundidad >3 mm y <5mm; anchura ≤ 7mm.	Lesiones clínicas limitadas al cuello uterino o lesiones preclínicas mayores que el estadio IA. IB1: lesiones clínicas, tamaño ≤ 4cm. IB2: lesiones clínicas, tamaño >4cm.	El carcinoma invade más allá del útero, pero sin extensión al tercio inferior de la vagina ni a la pared pélvica.	Afectación limitada a los dos tercios superiores de la vagina, pero sin afectación parametrial. IIA1: carcinoma invasivo ≤4cm en su mayor dimensión.
2018	Carcinoma limitado a cérvix	Carcinoma invasivo que solo puede ser diagnosticado microscópicamente con profundidad de invasión <5mm. IA1: profundidad <3mm (diámetro). IA2>: profundidad ≥ 3 mm y <5 mm (diámetro).	Carcinoma invasivo limitado a cérvix con invasión ≥ 5mm. La afectación de vasos linfáticos o vasculares no afecta la estadificación. IB1: ≥ 5mm y <2cm en su mayor dimensión. IB2: ≥ 2cm y <4cm. IB3: ≥ 4cm.	El carcinoma invade más allá del útero, pero sin extensión al tercio inferior de la vagina ni a la pared pélvica.	Afectación limitada a los dos tercios superiores de la vagina, pero sin afectación parametrial. IIA1: carcinoma invasivo <4cm en su mayor dimensión.

La subestadificación adicional de IB1 se basó en la evidencia de que los pacientes con tumores menores de 2 cm de diámetro tienen un mejor pronóstico que los pacientes con tumores de entre 2-4cm. Tanto el riesgo de afectación parametrial, como la SLE y la SG están claramente diferenciadas según tamaño < o > de 2cm.

Del estadio IIIC, únicamente hay que mencionar que recoge a cualquier cáncer de cuello uterino con compromiso de los ganglios linfáticos paraaórticos o pélvicos, o ambos, independientemente del tamaño del tumor y del grado de invasión local. En el sistema de estadificación anterior, la afectación ganglionar no se encontraba recogida lo que producía una discordancia con la clasificación TNM que sí recoge la afectación ganglionar y metastásica (9).

Por lo tanto, establecemos como cáncer de cérvix estadio precoz a aquellos tumores limitados a útero, dos tercios superiores de la vagina, sin afectación parametrial y menores de 4cm. Excluyéndose los tumores bulky ≥ 4 cm (estadios IB3 y IIA2) y la afectación parametrial (estadio IIB).

1.6. TRATAMIENTO CÁNCER DE CÉRVIX ESTADIO PRECOZ

El objetivo principal en la planificación del tratamiento del cáncer de cérvix es evitar la suma de tratamientos, debido al aumento de morbilidad producido al asociar el tratamiento quirúrgico con el tratamiento radioterápico.

En estadios precoces, a pesar de que la cirugía y la radioterapia ofrecen resultados similares, se considera de elección el tratamiento quirúrgico ya que ofrece algunas ventajas como:

- Permite la conservación de la función ovárica.
- Mantiene una vagina más funcional.
- Facilita el conocimiento de los factores pronósticos anatomopatológicos.

La técnica quirúrgica estándar es la histerectomía radical. Se basa en la exéresis quirúrgica del útero incluyendo el cérvix, parte superior del fondo vaginal y tejido paracervical, con radicalidad en función de la Clasificación de Querleu-Morrow del 2017 (10) (**Tabla 2**).

Tabla 2: Niveles de radicalidad quirúrgica según la clasificación de Querleu-Morrow 2017. Se incluyen los tipos correspondientes al cáncer de cérvix estadio precoz ya que la clasificación también contiene el tipo C2 y D (10).

Querleu-Morrow Tipo	Paracérvix o Parametrio lateral	Parametrio ventral	Parametrio dorsal
Tipo A Histerectomía radical limitada	Resección del paracérvix medial al uréter sin movilización de éste de su lecho, pero lateral al cérvix	Mínima escisión	Mínima escisión
Tipo B1 Resección del paracérvix a nivel del túnel del uréter	Movilización lateral del uréter y resección del paracervix a nivel de su túnel	Escisión parcial del ligamento vesicouterino	Resección parcial del tabique rectovaginal y útero-sacro
Tipo B2	Idéntica a la B1 con linfadenectomía paracervical sin resección de estructuras vasculares o nerviosas	Resección parcial del ligamento vesicouterino	Resección parcial del tabique rectovaginal y úterosacro
Tipo C1 Sección del paracérvix en su unión con el sistema vascular de la íliaca interna (preservación nerviosa)	Movilización completa del uréter y lateralización de este, con sección del paracérvix a nivel de vasos ilíacos internos, respetando la porción caudal	Escisión del ligamento vesicouterino en la vejiga. Parte proximal del ligamento vesicovaginal. Preservando inervación vesical	Exéresis hasta nivel del recto. Disección y preservación del nervio hipogástrico.

El tipo de intervención o radicalidad según estadio se establece de la siguiente manera (10) (**Figura 2**):

- Estadio IA1 sin invasión linfovascular (ILV): Conización simple en caso de deseo de preservar fertilidad o Histerectomía Total Simple Extrafascial (tipo A). No precisa estadiaje ganglionar.
- Estadios IA1 ILV (+), IA2, IB1: Histerectomía Radical B1 + Estudio ganglionar (Ganglio centinela + Linfadenectomía pélvica).
- Estadios IB2, IIA1: Histerectomía Radical C1 + Estudio ganglionar (Ganglio centinela + Linfadenectomía pélvica).

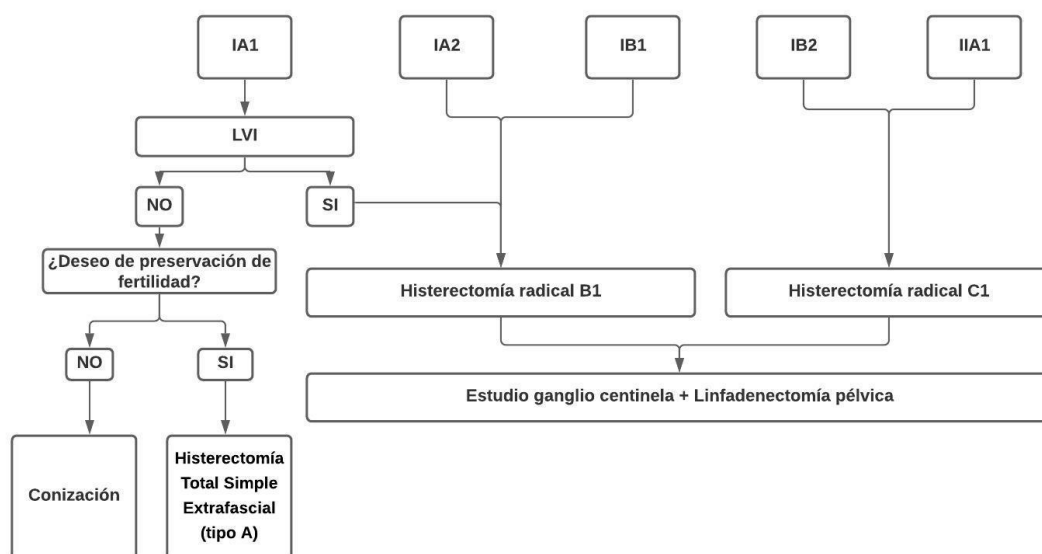


Figura 2: Tratamiento quirúrgico en el cáncer de cérvix estadio precoz. El estadio IA1 sin ILV no precisa estudio ganglionar dado que el riesgo de afectación ganglionar se aproxima a 0%. En los estadios IA se autoriza realizar exclusivamente ganglio centinela dado el bajo riesgo de afectación ganglionar. En el resto de los estadios se realiza un estudio ganglionar completo, con ganglio centinela seguido de linfadenectomía pélvica.

El estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica nos permite establecer la presencia de criterios de mal pronóstico. En función de éstos, se considera el riesgo de presentar recidiva de la enfermedad y la indicación de tratamiento adyuvante (**Tabla 3**):

Tabla 3: Grupos de riesgo de recidiva. Se incluyen los grupos según criterios anatomopatológicos tras la cirugía y el tratamiento adyuvante recomendado (10).

Riesgo de recidiva	Características	Tratamiento adyuvante
Alto	Vinculado a la presencia de uno solo de ellos: <ul style="list-style-type: none"> Márgenes quirúrgicos positivos Afectación ganglionar (macro o micrometástasis, excluyendo células tumorales aisladas). Afectación del parametrio 	Radioterapia-Quimioterapia
Medio	Requiere la presencia de al menos 2 de los siguientes factores: <ul style="list-style-type: none"> Tumor de tamaño superior a 4 cm. Infiltración profunda del estroma (>1/3 del estroma). Invasión del espacio linfovascular. 	Radioterapia
Bajo	En ausencia de criterios para medio o alto riesgo descritos.	Ninguno

Las vías de abordaje para la realización de la histerectomía pueden ser(10):

- Abierta: Laparotomía.
- Mínimamente invasiva: Robótica o laparoscópica.
- Vaginal: Técnica Schauta-Stoeckel y Schauta-Amreich. Su limitación es la imposibilidad de realización de linfadenectomía.

1.6.1. Revisión bibliográfica de la laparotomía vs cirugía mínimamente invasiva

Tradicionalmente, la histerectomía comenzó realizándose de manera abierta mediante incisión de laparotomía. Sin embargo, desde que en 1992 se realizase la primera histerectomía laparoscópica, la CMI fue ganando interés. Durante los últimos 20 años, se han ido publicando muchos estudios retrospectivos comparando la CMI con la cirugía abierta para el cáncer de cérvix, mostrando resultados de supervivencia superponibles y menor morbilidad operatoria para la CMI (11). Esto es debido a que la CMI se asocia con menores pérdidas de sangre, periodos postoperatorios más cortos y menores complicaciones postoperatorias, como retención urinaria o íleo paralítico (12).

Este enfoque cambió cuando en 2018 se publicó en el New England Journal of Medicine (NEJM) el estudio Laparoscopic Approach to Cervical Cancer (LACC) registrado en ClinicalTrials.gov con el número NCT00614211 (13). Se trata de un estudio, con nivel 1 de evidencia, aleatorizado realizado por Pedro Ramirez y cols. cuyo objetivo primario era evaluar la hipótesis de que la CMI era no inferior a la histerectomía abierta respecto a la SLE a los 4.5 años. Establecieron el margen mínimo de no inferioridad de -7.2 puntos porcentuales. Sin embargo, los resultados por intención de tratar no fueron los que se esperaban, ya que la tasa de SLE a los 4.5 años fue del 86% en la CMI y del 96.5% en el grupo de cirugía abierta (diferencia de -10.6 puntos porcentuales; IC 95%, -16.4 a -4.7; $p=0.87$ para no inferioridad). Como el margen menor del IC sobrepasó el margen de -7.2, no se cumplió el criterio de no inferioridad. El análisis por protocolo apoyó estos hallazgos, obteniendo una SLE a los 4.5 años de 87.1% en el grupo de CMI y de 97.6% en el de cirugía abierta (diferencia de -10.5 puntos porcentuales; IC 95%, -16.0 a -5.0; $p=0.88$ para no inferioridad) (**Figura 3**).

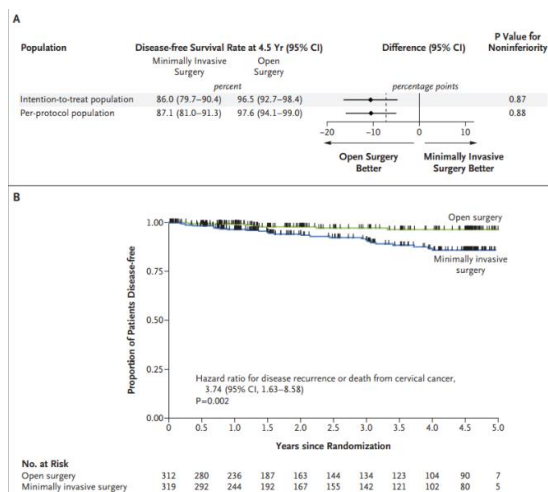


Figura 3: Estimación de la SLE entre la CMI y la cirugía abierta. El panel A muestra la diferencia en las tasas de SLE entre los dos grupos de cirugía a los 4.5 años para la población por intención de tratar y por protocolo. La línea discontinua muestra el margen de no inferioridad de -7.2. La no inferioridad de la CMI se cumpliría si el límite inferior del IC del 95% estuviese encima de ese margen. El panel B muestra las curvas de supervivencia libre de enfermedad de Kaplan- Meier para los dos grupos. El HR obtenido para la tasa de recurrencia o muerte por cáncer de cérvix es de 3.74 (IC del 95%, 1.63- 8.58) con una p estadísticamente significativa (p= 0.002) (13).

Además, la CMI estuvo asociada a una menor SG, mayor tasa de muerte por cualquier causa, mayor tasa de muerte por cáncer de cérvix y mayor tasa de recurrencia locorregional (**Figura 4**).

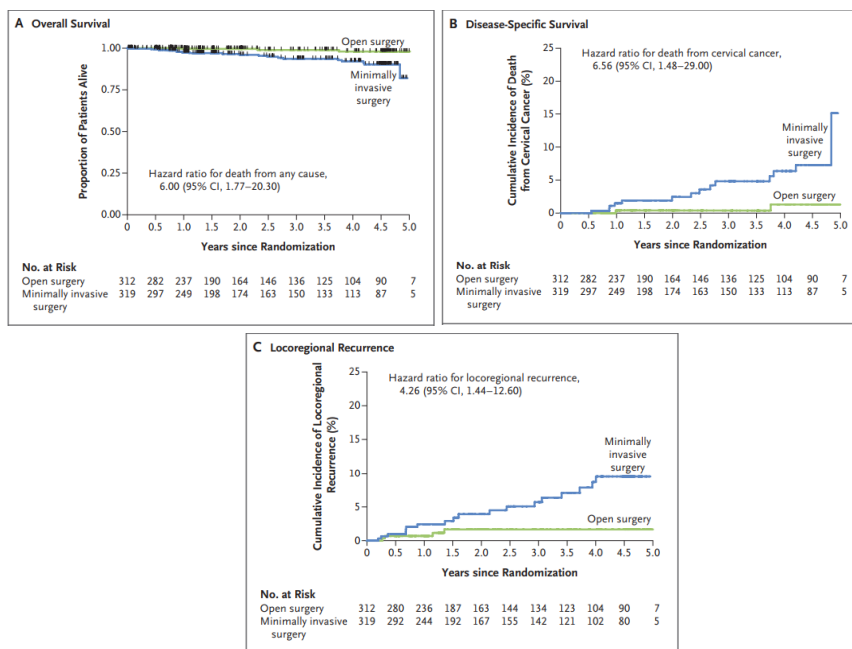


Figura 4: Estimaciones de Kaplan-Meier de SG, SLE y Recurrencia Locorregional entre la CMI y la cirugía abierta. El panel A muestra que la CMI está asociada con una menor tasa de SG (tasa a los 3 años, 93.8% vs. 99.0%, HR para mortalidad por cualquier causa, 6.00; IC 95% 1.77 a 20.30). El panel B muestra la curva de tasa de muerte específica para cáncer de cérvix, siendo esta mayor para la CMI (tasa a los 3 años, 4.4% vs. 0.6%, HR, 6.56; IC 95% 1.48 a 29.00). El panel C muestra una mayor tasa de recurrencia locorregional para el grupo de CMI (tasa a los 3 años, 94.3% vs. 98.3%; HR, 4.26; IC 95%, 1.44 a 12.6) (13).

Cómo objetivos secundarios del estudio LACC, se analizaron los efectos adversos y la calidad de vida entre ambos tipos de intervenciones. Se observó que las complicaciones de la incisión y cardíacas eran mayores para la cirugía abierta, mientras que las complicaciones de la cúpula vaginal eran mayores para la CMI (Incisión: 1.4% CMI vs. 6.2% abierta; $p=0.004$. Cardíacas: 0.7% CMI vs. 3.9% abierta; $p=0.02$. Cúpula vaginal: 3.9% CMI vs. 0.8% abierta; $p=0.01$). Sin embargo, en términos de complicaciones globales intraoperatorias o postoperatorias no se observaron diferencias significativas (14). La calidad de vida se analizó en el estudio Frumovitz (15), un estudio muy reciente del grupo de Pedro Ramirez realizado en el Centro Oncológico MD Anderson de la Universidad de Texas. En contra de la expectativa general de que la CMI sería mejor que la abierta, no se mostraron diferencias en la calidad de vida de las pacientes a las 6 semanas y 3 meses.

En la misma revista de NEJM se publicó una evaluación retrospectiva realizada por Alexander Melamed y cols (12), donde también se comparaba la cirugía abierta con la CMI. En este caso, los resultados obtenidos respaldaron a los del estudio LACC. La SG fue menor para la CMI (HR=1.65; IC del 95%, 1.22-2.22; $p=0.002$) y el riesgo de muerte a los 4 años del diagnóstico fue de 9.1% para el grupo de CMI comparando con un 5.3% para el de cirugía abierta. En esta evaluación también se observó que la adopción de la CMI como técnica de histerectomía radical coincidía con un declive de 0.8% por año entre 2006 y 2010 en la tasa de supervivencia relativa (**Figura 5**).

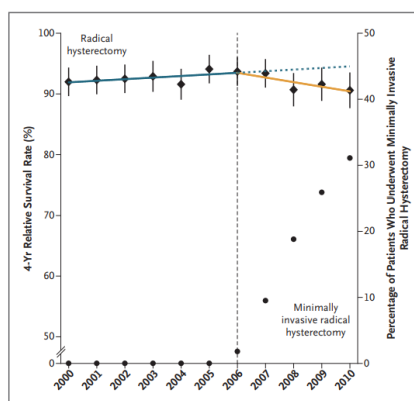


Figura 5: Evaluación del efecto de la adopción de la CMI para la histerectomía radical en la tasa de supervivencia relativa a los 4 años. Se muestran las tasas de supervivencia relativa a los 4 años entre las mujeres que se sometieron a una histerectomía radical mediante un abordaje abierto (diamantes) con IC del 95% (barras de error) y los porcentajes de histerectomía radical que fueron realizadas mediante CMI (círculos). La adopción de la CMI en 2006 se asoció con un cambio significativo en la tendencia temporal (línea azul discontinua) ($p=0.01$) y una tasa de supervivencia relativa a los 4 años decreciente (línea amarilla) (declive de 0.8% anual, IC del 95%, 0.3 a 1.4%) (12).

Estos hallazgos, supusieron un cambio radical en la forma de actuar ante este tipo de tumores apostando de nuevo por el abordaje abierto. Comenzaron a realizarse un torbellino de publicaciones en todos los medios, tanto científicos como periodísticos. Entre estas publicaciones, salieron más evaluaciones retrospectivas centrándose específicamente en los aspectos oncológicos (recidivas, supervivencia) ya que hasta ahora se le daba más importancia a los aspectos perioperatorios en los cuales parecía haber mejores resultados con la CMI. A su vez, se empezaron a intentar buscar aquellas características que pudiesen justificar el porqué de la diferencia de resultados entre ambos abordajes y aquellos tumores que sí se pudiesen beneficiar de la CMI. Algunos de estos estudios retrospectivos parecían sugerir que para los tumores <2cm los resultados de la supervivencia no mostraban diferencias significativas entre ambos abordajes (11,16,17).

Hay que tener en cuenta, que se tratan de estudios retrospectivos y, por lo tanto, tienen un bajo nivel de evidencia científica (evidencia de nivel 4). En la actualidad, no existe ningún estudio específico para aclarar si los tumores <2cm pueden beneficiarse de la CMI sin diferencias en su supervivencia. El mejor estudio, en cuanto a evidencia, es el estudio LACC (13) que no fue diseñado para aclarar esta cuestión.

Lo que sí observaron varios autores es que la conización previa a la cirugía provocaba una disminución de recurrencia. Un ejemplo, lo encontramos en la revisión publicada en febrero en el Journal of Clinical Oncology (JCO) donde obtuvieron una reducción significativamente diferente de recurrencias (HR= 0.4; IC del 95%, 0.23 a 0.71) (18).

Otro de los factores que podría haber interferido en los resultados del estudio LACC es la variación en las habilidades y la competencia quirúrgica de los cirujanos participantes en el estudio. Además, a pesar de que en el ensayo se utilizase CMI, este abordaje se realizó mayoritariamente mediante laparoscopia y solo un pequeño porcentaje se realizó mediante cirugía robótica.

Debido a esto, el departamento de cirugía ginecológica de la Clínica Mayo realizó un estudio retrospectivo con el principal objetivo de comparar los resultados oncológicos entre la cirugía robótica y abierta. Los resultados obtenidos, fueron similares a los anteriores, es decir, peor supervivencia y mayor tasa de recurrencia para la CMI. La SLE a los 5 años para la cirugía abierta y cirugía abierta fue de 79.0% y 90.5%,

respectivamente (HR= 2.37, IC del 95%, 1.40-4.02) y la SG a los 5 años de 85.8% y 95.3%, respectivamente (HR= 3.17, IC del 95%, 1.76-5.70).

En cuanto a la curva de aprendizaje, se observó que a pesar de que había una tendencia a la mejoría en la supervivencia según el cirujano adquiría experiencia, esta no era significativamente diferente (**Figura 6**) (19).

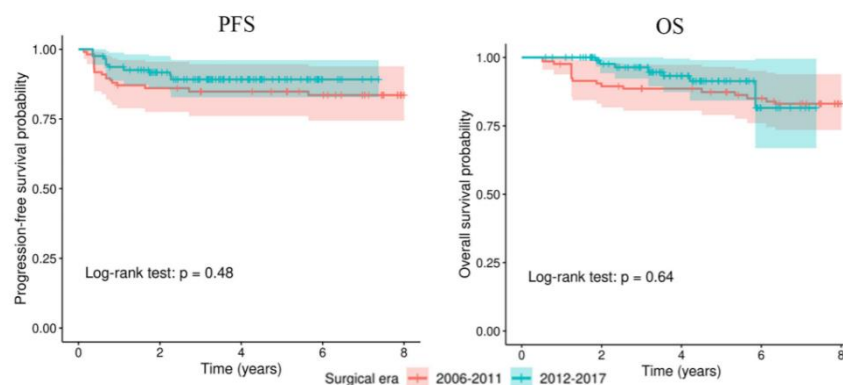


Figura 6: Curvas de Kaplan-Meier para SLE y SG en el grupo de histerectomía radical robótica por intervalos en el tiempo. Se distinguen dos tiempos quirúrgicos: 2006-2011 (área sombreada en rojo) y 2012-2017 (área sombreada en azul). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos tiempos quirúrgicos, ni para la SLE ($p=0.048$) ni para la SG ($p=0.64$) (19).

Siguiendo la misma tendencia, a nivel europeo nos encontramos con el estudio SUCCOR-Surgery in Cervical Cancer Comparing Different Surgical Approaches in Stage IB1 Cervical Cancer (17), un estudio de cohorte retrospectivo realizado por Luis Chiva y cols. En este estudio vuelven a realizar un análisis de supervivencia basado en la técnica quirúrgica y como objetivos secundarios se analiza el impacto del uso del movilizador uterino y protección vaginal en la CMI. El riesgo de recurrencia para los pacientes que se sometieron a CMI se duplicó comparando con los de la cirugía abierta (HR=2.07; IC al 95%, 1.37 a 3.15; $p=0.001$). Lo mismo ocurrió con el riesgo de mortalidad (HR= 2.42; IC al 95%, 1.34 a 4.39; $p=0.004$). Sin embargo, se observó que este riesgo disminuía hasta hacerse similar al de la cirugía abierta si se utilizaban maniobras de protección vaginal y se evitaba el uso del movilizador en la CMI. Los pacientes que se sometieron a la CMI con uso de movilizador tuvieron un 2.76 veces mayor riesgo de recidiva comparando con los de la cirugía abierta (HR=2.76; IC del 95%, 1.75 a 4.33; $p<0.001$). La SLE a los 4.5 años de la CMI fue de un 73% en el caso de utilizarse movilizador frente a un 83% si se evitaba ($p=0.0001$) (**Figura 7**).

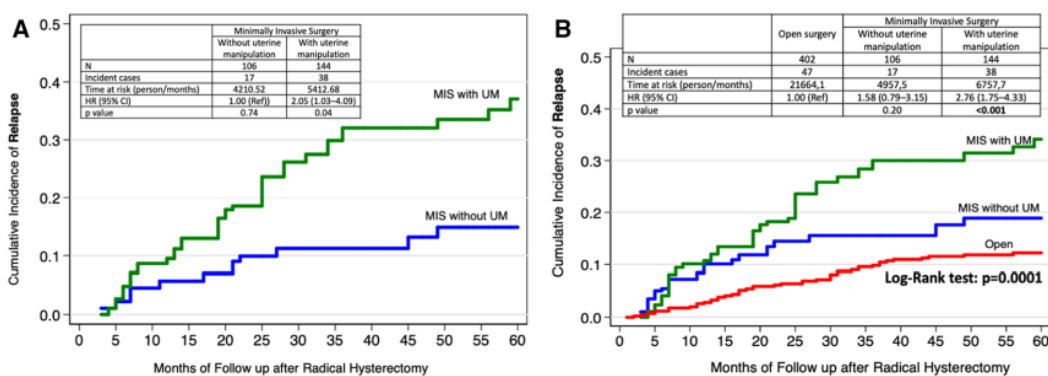


Figura 7: Curvas de Kaplan-Meier de SLE para la CMI con o sin uso de movilizador y para la cirugía abierta. El panel A muestra el riesgo de recurrencia en los pacientes que se sometieron a la CMI (uso de movilizador uterino vs no movilizador uterino). El panel B muestra el riesgo de recurrencia en los pacientes que se sometieron a la CMI (uso de movilizador uterino vs no movilizador uterino) frente a la cirugía abierta (17).

En cuanto al uso del cierre vaginal previo a la CMI, se observó que si no se realizaba existía un 2.58 veces mayor riesgo de recurrencia comparando con la cirugía abierta (HR=2.58; IC del 95%, 1.70 a 3.95; $p<0.001$) y este aumento de riesgo existía tanto para los tumores $>2\text{cm}$ (HR=2.71) como para los $\leq 2\text{cm}$ (HR=3.33). La SLE a los 4.5 años de la CMI fue de un 93% en el caso de utilizarse maniobras protectoras frente a un 74% si no se realizaban ($p<0.0001$) (**Figura 8**).

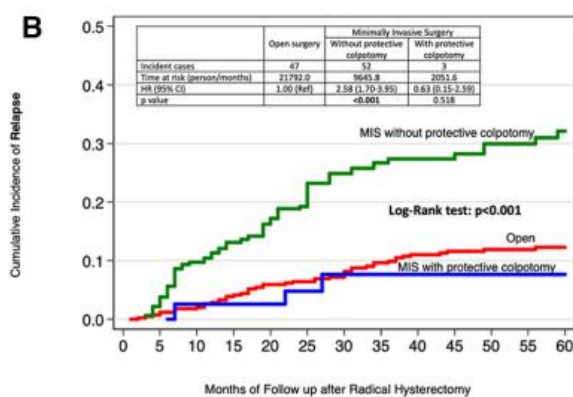


Figura 8: Curva de Kaplan-Meier de SLE para la CMI con o sin maniobras de protección vaginal y para la cirugía abierta. Se muestra el riesgo de recurrencia para los pacientes sometidos a CMI (con maniobras de protección vaginal vs sin maniobras) frente a la cirugía abierta (17).

Como hemos comentado, y como se puede observar en ambas curvas de supervivencia los pacientes que se sometieron a la CMI sin el uso de movilizador obtuvieron similares tasas de recurrencia que los del abordaje abierto (HR=1.58; IC del 95%, 0.79 a 3.15; $p=0.20$). Lo mismo ocurría con los pacientes que se sometieron a la CMI

asociando medidas de protección adicionales (HR= 0.63; IC del 95%, 0.15 a 2.59; p=0.518) (17).

Los mismos resultados se obtuvieron en el estudio retrospectivo realizado por Christhardt Köhler y cols (20). Se observó que si se realizaba una histerectomía radical por vía laparoscópica evitando el uso del movilizador uterino y creando un manguito vaginal que cubriese el tumor vía transvaginal, se obtenía resultados de supervivencia similares a los obtenidos por vía abierta en el estudio LACC. A este procedimiento se le denomina Histerectomía total vaginal asistida por laparoscopia (VLRH) o Celio-Schauta.

Tabla 4: Comparación de la SLE y SG entre el estudio LACC y el estudio de Christhardt Köhler y cols. Se representan los resultados de supervivencia para los tres abordajes diferentes (20).

SLE	SLE a los 3 años Nº en riesgo (%)	SLE a los 4.5 años Nº en riesgo (%)	SLE a los 5 años Nº en riesgo (%)	SLE a los 10 años Nº en riesgo (%)
CMI en el LACC	87.1% 142 (45%)	86% 80 (25%)	NA 5 (2%)	NA
Laparotomía en el LACC	97.1% 134 (43%)	96.5% 90 (29%)	NA 7(2%)	NA
VLRH	96.8% 305 (78%)	95.8% 271 (70%)	95.7% 264 (68%)	93.1% 138 (35%)
SG	SG a los 3 años Nº en riesgo (%)	SG a los 4.5 años Nº en riesgo (%)	SG a los 5 años Nº en riesgo (%)	SG a los 10 años Nº en riesgo (%)
CMI en el LACC	93.8% 150 (47%)	NA 87 (27%)	NA 5 (2%)	NA
Laparotomía en el LACC	99% 136 (44%)	NA 90 (29%)	NA 7 (2%)	NA
VLRH	98.5% 306 (78%)	97.8% 273 (70%)	97.6% 265 (68%)	95.8% 138 (35%)

Se comprobó que el movilizador facilitaba la diseminación de las células tumorales al conectar el tumor con la cavidad peritoneal y con el dióxido de carbono (CO₂) circulante. Encontramos representadas en la **Figura 9** las diferencias entre el procedimiento de la histerectomía radical por CMI y la VLRH.

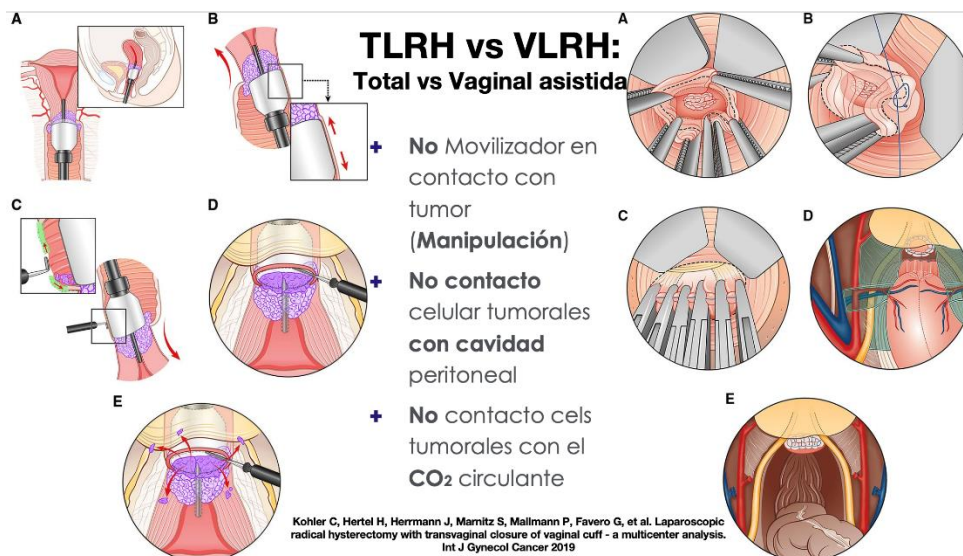


Figura 9: Diferencias entre el procedimiento de la histerectomía radical por CMI (izquierda) y la VLRH (derecha). Izquierda: (A) Colocación transtumoral del movilizador uterino (células tumorales =púrpura). (B) El movimiento del movilizador estira la vagina y moviliza las células tumorales. (C) Corte laparoscópico de la vagina que provoca un espacio que conecta la cavidad peritoneal y la vagina. (D, E) A través de la conexión vagino-peritoneal, las células tumorales se distribuyen en la cavidad peritoneal mediante la circulación de CO₂. Derecha: (A, B) Realización y cierre del manguito vaginal. (C) Agarre del manguito vaginal mediante pinzas para abrir el fondo de saco y espacio vesico-vaginal. (D, E) Extensión de la resección parametrial laparoscópica (área verde) y vista laparoscópica tras el VLRH (20).

Por último, mencionar un metaanálisis realizado también por Pedro Ramirez y cols (21), el único que se ha publicado sobre este tema hasta la fecha. Tras una evaluación exhaustiva de la calidad de los estudios retrospectivos mediante el método estadístico de Newcastle-Ottawa, se incluyen 15 estudios retrospectivos donde se vuelven a obtener los resultados obtenidos hasta ahora. La tasa agrupada de recurrencia o muerte fue un 71% mayor para los pacientes tratados mediante CMI comparando con la cirugía abierta (HR= 1.71; IC del 95%, 1.36-2.15; p<0.001) y la tasa de muerte fue un 56% mayor (HR=1.56; IC del 95%, 1.16-2.11; p=0.004).

Tras todas estas publicaciones, la Sociedad de Ginecología Oncológica (SGO) y la Sociedad Europea de Oncología Ginecológica (ESGO) emitieron declaraciones de práctica actualizadas denominando la histerectomía radical abierta como el abordaje estándar (22,23). Esto provocó que el número de CMI realizadas en cáncer de cérvix en estadio precoz disminuyese notablemente. En un análisis longitudinal realizado en Estados Unidos se observó que tras la presentación del estudio LACC se disminuyó en un 13% al mes el odds de la CMI (OR= 0.872 al mes, IC del 95%, 0.852-0.891; p<0.001) (24).

2. OBJETIVO

Teniendo en cuenta los aspectos que se han comentado anteriormente, el objetivo del estudio pretende estudiar la influencia del acceso quirúrgico y aprendizaje laparoscópico en los resultados de supervivencia para el cáncer de cérvix estadio precoz de las pacientes intervenidas en el HUD. Como objetivo secundario, se incluye el estudio del riesgo de recidiva y mortalidad para el uso del movilizador y tamaño tumoral en la laparoscopia.

3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional descriptivo retrospectivo, realizado en el Hospital Universitario de Donostia (HUD).

La población de estudio la componen mujeres operadas en el Hospital Universitario Donostia por cáncer de cérvix durante un periodo de 20 años, seleccionadas desde enero del 2000 hasta diciembre del 2020. Se incluyen aquellas pacientes con cáncer de cérvix estadio precoz IA, IA2, IB1, IB2 y IIA1 tratadas quirúrgicamente mediante la realización de una histerectomía radical a través de la vía de abordaje abierta o mínimamente invasiva en el HUD.

Se excluyeron del estudio aquellas pacientes que, cumpliendo los criterios de inclusión anteriormente mencionados, fueron tratadas mediante traquelectomía o conización.

Se realizó una búsqueda bibliográfica de la literatura científica publicada para llevar a cabo este estudio. Se consultaron las siguientes bases de datos: UptoDate, Dynamed, ClinicalKey, TripDataBase, Ovid Medline, Ovid Embase, PubMed. Las palabras clave y términos Mesh, así como las combinaciones utilizadas fueron las siguientes: “cervical cancer”, “early stage cervical cancer”, “early stage cervical cancer AND open hysterectomy AND minimally invasive hysterectomy”, “early stage cervical cancer minimally invasive open radical hysterectomy from:2018”. La búsqueda se limitó a ensayos humanos y trabajos publicados en inglés desde 2018 hasta la actualidad. Se seleccionó manualmente las referencias de los estudios identificados. Para completar la búsqueda, se obtuvieron estudios mediante la estrategia “en bola de nieve”.

3.2. IDENTIFICACIÓN DE LOS DATOS

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Donostia con el código de protocolo: GOR-DON-2021-01.

Basándose en el registro de ginecología oncológica del HUD, se recogieron los datos de todas las pacientes con las características comentadas anteriormente. A continuación, se realizó un estudio de su historia clínica electrónica usando Osabide

Global para obtener las variables explicadas más adelante. Los datos se recogieron mediante Microsoft Excel.

3.3. GRUPOS DE POBLACIÓN A ESTUDIO

Se compararon dos grupos según la vía de acceso, laparoscópica o laparotómica. Teniendo en cuenta que la CMI para el cáncer de cérvix fue instaurada en nuestro hospital en el año 2008, se analizaron los casos de histerectomía radical de los años 2000 al 2007 para obtener los casos laparotómicos y a partir del 2008 para los laparoscópicos. Los grupos quedaron de la siguiente manera:

- Grupo laparotomía: recogen las variables de las pacientes intervenidas entre los periodos de tiempo de 2000 a 2007. Corresponde a una época en la que la laparoscopia no estaba todavía instaurada en nuestro hospital.
- Grupo laparoscopia: recogen las variables de las pacientes intervenidas a partir del año 2008. Este grupo se subdividió a su vez en periodos de intervención:
 - Grupo 2008-2011: corresponde a los primeros años de la laparoscopia y por lo tanto representa a los años con menor experiencia. Algunos pocos casos fueron intervenidos por laparotomía.
 - Grupo 2012-2020: representa a los años con mayor experiencia y consolidación en la técnica laparoscópica.

Para el análisis de los resultados de supervivencia según acceso quirúrgico, se estudiaron por un lado todas las histerectomías realizadas por laparotomía (incluidas las realizadas durante 2008-2011) y, por otro lado, las realizadas por laparoscopia. Para analizar la influencia del aprendizaje laparoscópico a lo largo del tiempo, se compararon los grupos según periodos de intervención (grupo laparotomía que corresponde a los años 2000-2007, grupo laparoscopia durante los años 2008-2011 y grupo laparoscopia durante 2012-2020) independientemente de la vía de acceso quirúrgica.

3.4. VARIABLES A ESTUDIO

Para el grupo laparotomía se recogieron las siguientes variables: edad de la paciente, fecha de la intervención, tipo histológico, fecha última visita, recidiva, fecha recidiva, muerte y fecha muerte.

Para el grupo laparoscopia se recogieron las siguientes variables: fecha de nacimiento, fecha de la intervención, tipo de intervención realizada, acceso de la intervención, aprendizaje laparoscópico, uso de movilizador, IMC, día de ingreso, día de alta, tipo histológico, tamaño del tumor, grado tumoral, ILV, fecha última visita, recidiva, fecha recidiva, muerte, fecha muerte. Para el subgrupo de pacientes intervenidas entre 2008 y el 2011 no se recogió la variable uso de movilizador ni la ILV.

3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico fue realizado usando el programa STATA 15.0. Los resultados se presentan en números (n) y frecuencias (%) para proporciones y unidades categóricas, y mediante medias +/- desviaciones estándar (SD) y medianas +/- intercuartil (IQ) 25-75 para variables cuantitativas. Se realizó un análisis descriptivo para ver las características tumorales y de las pacientes incluidas en nuestro estudio y para comparar la homogeneidad de la muestra. La asociación entre variables categóricas se realizó mediante el test de chi-cuadrado y el test exacto de Fisher y las variables cuantitativas mediante t-student o ANOVA según procediera. Las variables tiempo a estudio se representan mediante curvas de Kaplan-Meier y se realizan comparaciones mediante test de Log-Rank. Se describe el riesgo por unidad de tiempo de las diferentes variables mediante Hazard ratio (HR) y se realiza una regresión de cox con las mismas. Se asume la significación estadística cuando el valor de la prueba de significación es $p < 0.05$.

4. RESULTADOS

4.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

La muestra seleccionada se encuentra representada en la **Figura 10**. Durante el periodo de estudio fueron analizados 216 pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix. Finalmente, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se obtuvieron 175 pacientes. De estos 175 pacientes, 55 pertenecieron al grupo de laparotomía y 120 al de laparoscopia. Al realizar el subanálisis del grupo laparoscopia por periodos de intervención, 46 pacientes fueron intervenidos entre los años 2008-2011 y 74 entre los años 2012-2020.

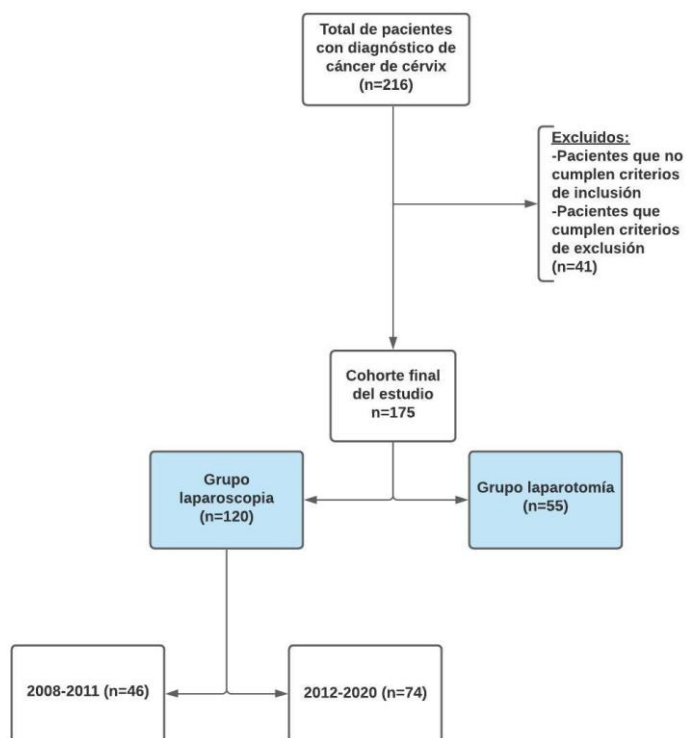


Figura 10: Diagrama de flujo de la muestra seleccionada. Representa el número (n) de pacientes que formaron parte de cada grupo analizado.

Las características basales de las poblaciones se presentan en la **Tabla 5**. Únicamente se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en las variables: vía de acceso, tamaño tumoral y días de ingreso.

Tabla 5: Características seleccionadas de los pacientes con cáncer de cérvix estadio precoz que se sometieron a una histerectomía radical. Las variables categóricas se presentan como n (%) y las cuantitativas como Mediana (IQ 25-27). Se aplicó test de Fisher, t de Student y ANOVA según corresponda. La variable tamaño tumoral se representa en milímetros.

Grupo	Laparotomía	Laparoscopia		p
	2000-2007	2008-2011	2012-2020	
Subanálisis por años				
Acceso:				p<0.001**
Laparoscopico	0	39 (84.78%)	72 (97.30%)	
Laparotomico	55 (100%)	7 (15.22%)	0	
Combinado	0		2 (2.70%)	
Movilizador:	-	-		
No			29 (39.19%)	
SI			45 (60.81%)	
IMC	-	24.5 (21-27)	25 (22.9-28.3)	p= 0.194
Tipo Histológico:				p=0.162
Ca.Escamoso	30 (57.69%)	26 (56.52%)	44 (59.46%)	
Adenocarcinoma	21 (40.38%)	15 (32.61%)	28 (37.84%)	
Adenoescamoso	0 (0%)	1 (2.17%)	0	
Neuroendocrino	1 (1.92%)	0	2 (2.70%)	
Ca.Indiferenciado	0 (0%)	1 (2.17%)	0	
Ca.Endometrioide	0 (0%)	3 (6.52%)	0	
Tamaño tumoral	-	18 (9-35)	13 (4-24)	p=0.023**
Grado Tumoral	-			P=0.067
G1		5 (20%)	19 (39.58%)	
G2		16 (64%)	17 (35.42%)	
G3		4 (16%)	12 (25%)	
ILV	-	-	18 (24.32%)	
Edad	49.5 (41.5-66.5)	48.4 (41.3-66.4)	49.6 (42-60.1)	p=0.774
Días de Ingreso	-	4.5 (4-6)	3 (1-3)	p=0.001**

En lo que se refiere a la distribución por vía de acceso, al analizarlo por periodos de intervención, se observó que en los años 2000-2007 el 100% (55) de las cirugías correspondían a la vía laparotómica, en los años 2008-2011, el 84.78% (39) correspondía a la vía laparoscópica y el 15.22% (7) a la vía laparotómica, y en los años 2012-2020, el 97.30% (72) al grupo laparoscópico y el 2.70% (2) al combinado. Lo encontramos representado gráficamente en la **Figura 11**.

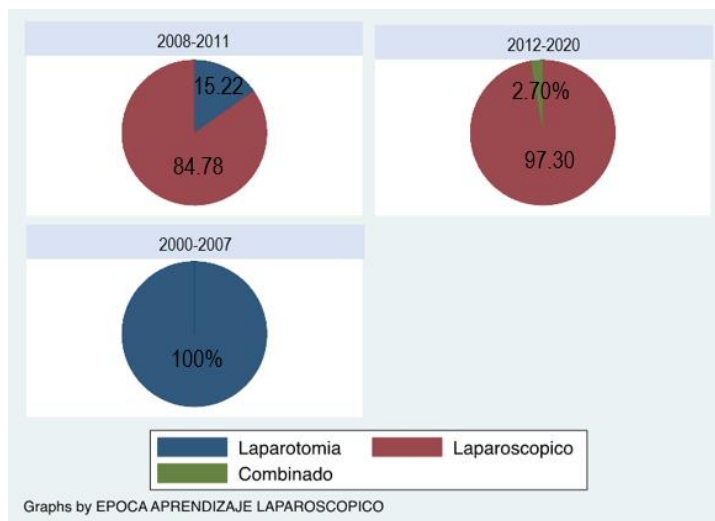


Figura 11: Distribución de los pacientes por vía de acceso. Tres gráficos tipo tarta que muestran de manera visual la proporción de histerectomías radicales realizadas por laparotomía, laparoscopia o de forma combinada según los años de intervención.

El tamaño tumoral y los días de ingreso únicamente fueron recogidos para el grupo laparoscópico, observándose que en los años 2012-2020 era más probable que tuviesen tumores más pequeños y menores días de ingreso. Se utilizó un diagrama de caja (o boxplot) para así expresar de manera gráfica estos resultados. Para ello, se calcularon las medianas y los cuartiles para ambos grupos, con hallazgos que se muestran en la **Figura 12** y **Figura 13**.

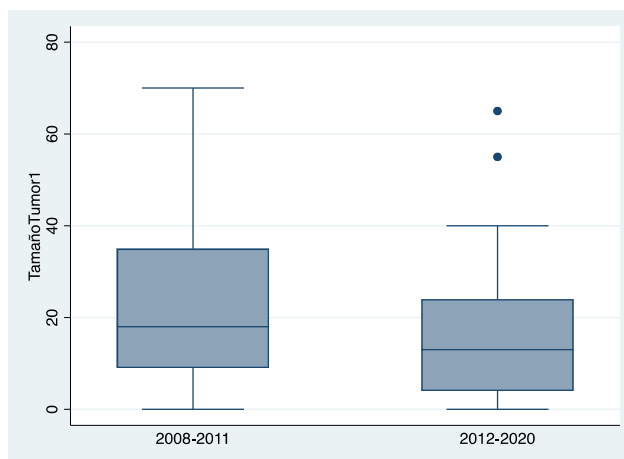


Figura 12: Diagrama de cajas para tamaño tumoral del grupo laparoscopia. En el grupo 2008-2011, el 50% de las medidas están entre 9 y 35cm, siendo la mediana 18cm. Mientras que, en el 2012-2020, el 50% de las medidas están entre 4 y 24 cm, siendo la mediana 13 cm.

El laparoscópico en los años 2012-2020 presentó, con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.023$), tumores de menor tamaño.

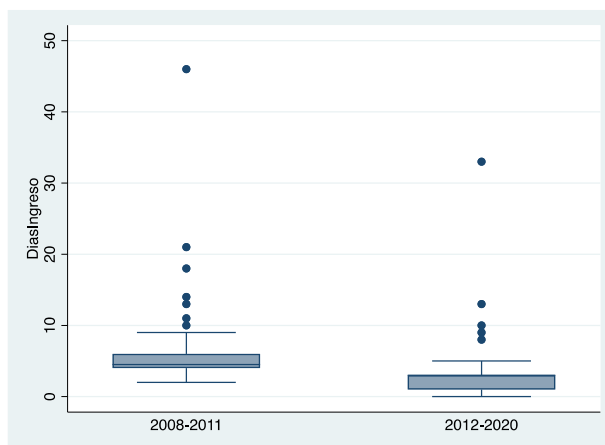


Figura 13: Diagrama de cajas para días de ingreso del grupo laparoscopia. En el grupo 2008-2011, el 50% de las medidas están entre 4 y 6 días, siendo la mediana de 4 días y medio. Mientras que, en el 2012-2020, el 50% de las medidas están entre 1 y 3 días, siendo la mediana 3 días.

Para los días de ingreso, las pacientes intervenidas mediante laparoscopia durante los años 2012-2020 requirieron menor tiempo de ingreso, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0.001$).

4.2. OBJETIVOS PRIMARIOS

Como objetivos primarios se estudiaron la SLE y SG en los diferentes accesos quirúrgicos y en los diferentes periodos de intervención.

4.2.1. Supervivencia libre de enfermedad

De los 175 casos que había en total, 17 no disponían de tiempo de recidiva y otros 2 casos fueron descartados por recogerse sus variables de forma errónea, por lo que, finalmente, se analizaron 156 casos y se obtuvieron 31 recidivas (19.87%) en el conjunto total de los 2 grupos (laparotomía y laparoscopia).

Representado en la **Figura 14**, observamos que la mayoría de las recidivas se produjeron en los primeros 33 meses.

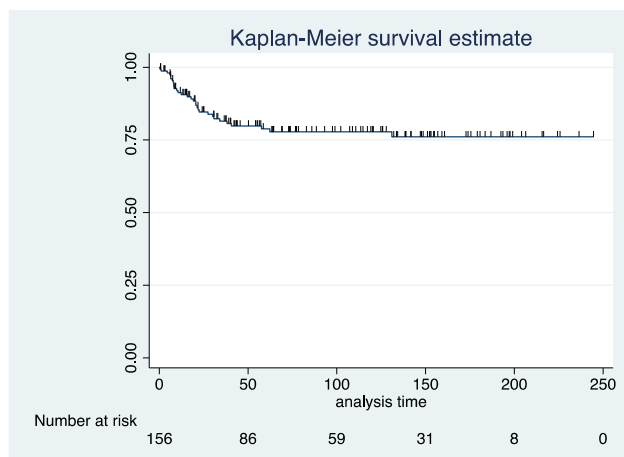


Figura 14: Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para SLE. El tiempo de análisis se encuentra representado en meses.

A continuación, se estudió uno de los objetivos principales de nuestro estudio, es decir, la SLE según el acceso quirúrgico (**Figura 15**). Se compararon los abordajes laparotómico y laparoscópico, excluyéndose los combinados. Para ello, se restaron los 2 accesos combinados analizándose 154 casos. La media de seguimiento fue de 143.15 meses y la mediana de 154.12 meses para el grupo de laparotomía, y la media de 49.57 meses y la mediana de 37.91 meses para el grupo laparoscopia. Se obtuvo un 15.09% de recidiva (8 de 53) para el acceso laparotómico y un 22.77% (23 de 101) en el laparoscópico. La SLE a los 143.15 meses fue de 84.91% para la laparotomía y de 77.23% a los 49.57 meses para la laparoscopia. La laparoscopia presentó, de forma estadísticamente significativa ($p=0.049$), mayor número de recidivas.

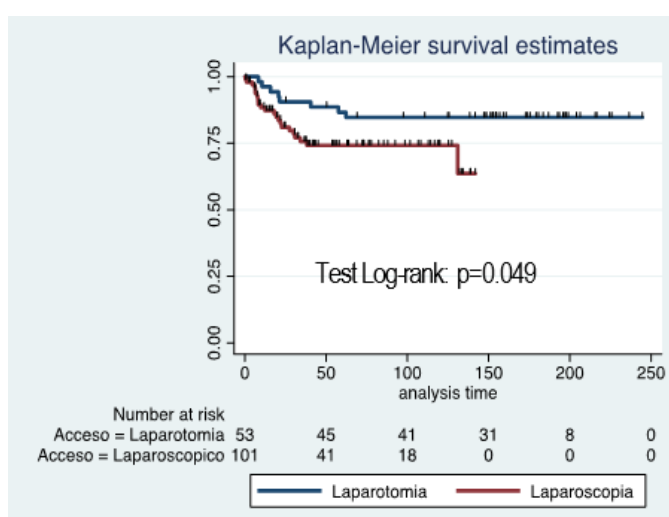


Figura 15: Curva de supervivencia de Kaplan Meier para SLE para los accesos laparotómicos y laparoscópicos. Se muestra la SLE a lo largo de los meses para las dos vías de acceso.

También se realizó el análisis de SLE estudiando la influencia del aprendizaje laparoscópico (**Figura 16**). En este caso, los accesos combinados no fueron eliminados, por lo que se analizaron los 156 casos. La media de seguimiento fue de 143.09 meses y la mediana de 155.33 meses para el grupo laparotomía. Para el grupo laparoscopia durante los años 2008-2011, la media fue de 92.11 meses y la mediana de 113.58 meses. Por último, para el grupo laparoscopia durante los años 2012-2020 la media fue de 32.71 y la mediana de 25.84 meses. De las 31 recidivas (19.87%), 16.66% (8 de 48) pertenecieron al grupo laparotomía, 28.95% (11 de 38) al grupo laparoscopia durante los años 2008-2011 y 17.14% (12 de 70) durante los años 2012-2020. La SLE a los 143.09 meses para el grupo laparotomía fue de 83.34%. Para el grupo laparoscopia durante los años 2008-2011, la SLE a los 92.11 meses fue de 71.05% y durante los años 2012-2020 a los 32.71 meses de 82.86%. No se mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.321$).

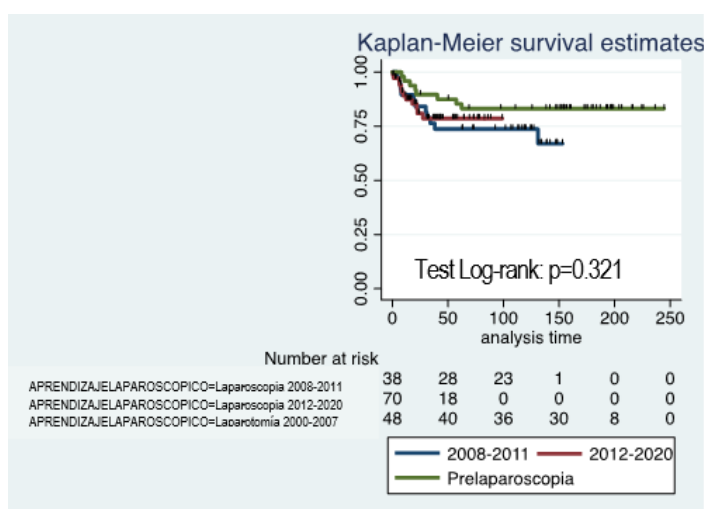


Figura 16: Curva de supervivencia de Kaplan Meier para SLE del aprendizaje laparoscópico. Se muestra la SLE a lo largo de los meses para el grupo laparotómico y el laparoscópico en sus dos periodos de tiempo.

4.2.2. Supervivencia global

Para el estudio de la mortalidad, de los 175 casos se excluyeron 16 por no disponer del tiempo de muerte, analizándose finalmente 159 casos. Se obtuvieron 30 muertes (18.87%) en el conjunto total de los 2 grupos (**Figura 17**).

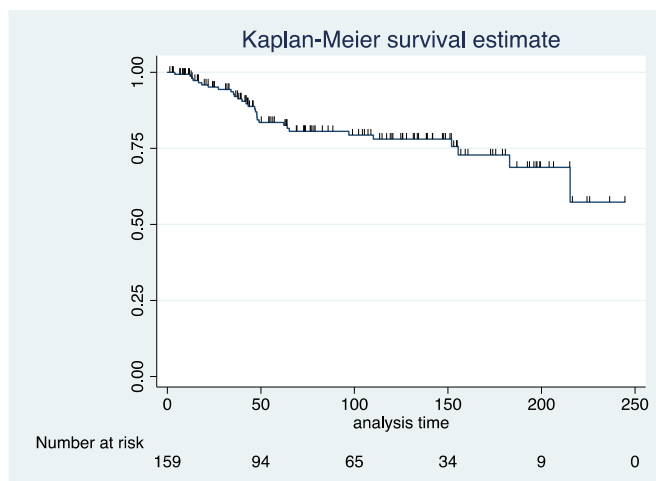


Figura 17: Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para SG. El tiempo de análisis se encuentra representado en meses.

Al comparar la SG de los abordajes laparotómico y laparoscópico se volvieron a restar los accesos combinados, obteniéndose un total de 157 casos (**Figura 18**). Para el acceso laparotómico, la media de seguimiento fue de 149.47 y la mediana de 154.32 y, para el laparoscópico, la media fue de 56.69 y la mediana de 46.12. Se obtuvo un 23.63% de muertes (13 de 55) para la laparotomía y un 16.66% (17 de 102) para la laparoscopia. La SG a los 149.47 meses fue de 76.37% para la laparotomía y de 83.34% a los 56.69 meses para la laparoscopia. La diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.179$).

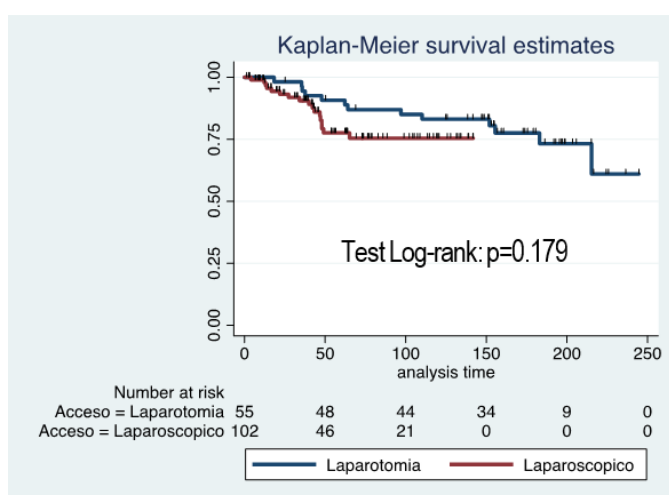


Figura 18: Curva de supervivencia de Kaplan Meier para SG para los accesos laparotómicos y laparoscópicos. Se muestra la SLE a lo largo de los meses para las dos vías de acceso.

Al igual que en el análisis de la SLE, se realizó el análisis de supervivencia global según aprendizaje laparoscópico (**Figura 19**). En este caso, los accesos combinados se

volvieron a incluir analizándose 159 casos. La media de seguimiento fue de 150.05 meses y la mediana de 157.52 meses para el grupo laparotomía. Para el grupo laparoscopia durante los años 2008-2011, la media fue de 97.31 meses y la mediana de 114.23 meses. Por último, para el grupo laparoscopia durante los años 2012-2020 la media fue de 39.07 y la mediana de 38.11 meses. De las 30 muertes (18.87%), un 26% (13 de 50) pertenecieron al grupo laparotomía, 23.07% (9 de 39) al grupo laparoscopia durante los años 2008-2011 y un 11.43% (8 de 70) durante los años 2012-2020. La SG a los 150.05 meses fue de 74% para el grupo laparotomía, de 76.93% a los 97.31 meses para las laparoscopias realizadas en 2008-2012 y de 88.57% a los 39.07 meses para las realizadas en 2012-2020. No se mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.705$).

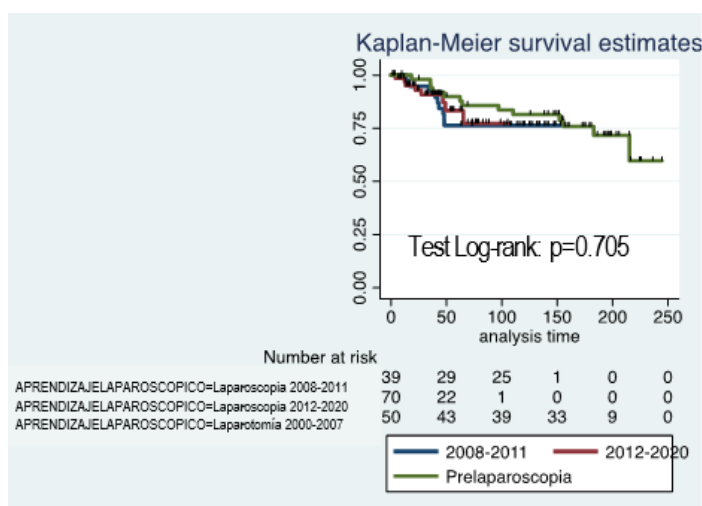


Figura 19: Curva de supervivencia de Kaplan Meier para SG del aprendizaje laparoscópico. Se muestra la SG a lo largo de los meses para el grupo laparotómico y laparoscópico en sus dos periodos de tiempo.

4.3. ESTUDIO DE LOS OBJETIVOS SECUNDARIOS

Como objetivos secundarios se analizaron la influencia en la supervivencia del uso del movilizador y del tamaño tumoral en el acceso laparoscópico durante los años 2012-2020.

Se obtuvo un total de 12 recidivas (16.22%), produciéndose un 6.90% (2 de 29) en el caso del no uso de movilizador, y un 22.22% (10 de 45) en el caso del uso de movilizador. Como se observa en la **Figura 20** la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.493$). Se obtuvo un HR de 1.70 para el uso de movilizador, sin embargo, su IC incluía el valor nulo (0.37-7.92).

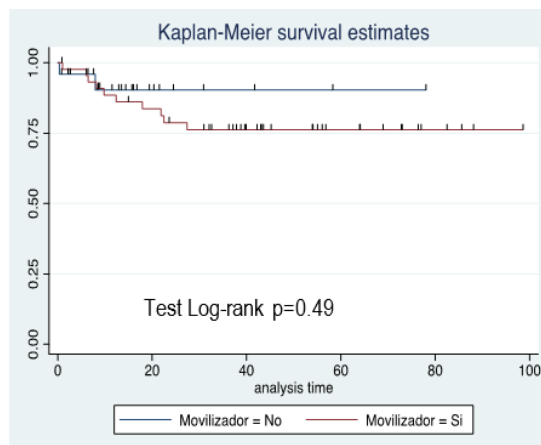


Figura 20: Curva de supervivencia de Kaplan Meier para SLE para el uso de movilizador. Se muestra la SLE a lo largo de los meses para el uso o no del manipulador.

En el caso de la mortalidad, se produjeron un total de 8 muertes (11.43%), el 8% (2 de 25) sin el uso del movilizador y el 13.33% (6 de 45) con el uso del movilizador. La diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.520$) (**Figura 21**). Se obtuvo un HR de 0.58 no significativo (0.11-3.05).

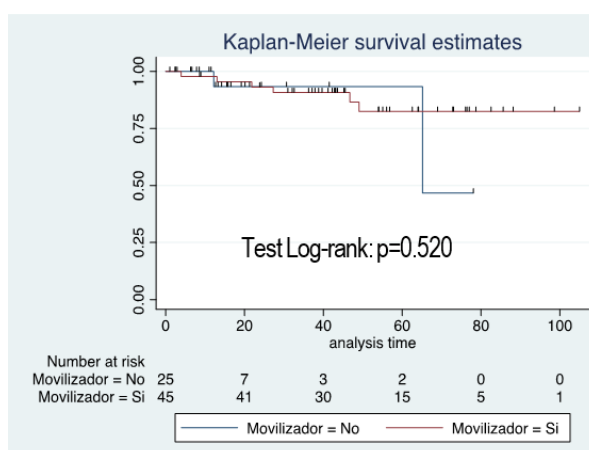


Figura 21: Curva de supervivencia de Kaplan Meier para SG para el uso de movilizador. Se muestra la SLE a lo largo de los meses para el uso o no del manipulador.

Por último, se analizaron los resultados de supervivencia según tamaño tumoral en el grupo laparoscopia durante los años 2012-2020. Los resultados para recidivas y mortalidad se muestran en la **Tabla 6**.

Tabla 6: Análisis del riesgo de recidiva y mortalidad para el tamaño tumoral. Se muestra mediante HR el aumento de riesgo por cada incremento de milímetro tumoral.

Tamaño tumoral	Recidivas			Mortalidad		
	HR	IC del 95%	P	HR	IC del 95%	P
	1.03	0.99-1.07	0.170	1.04	0.99-1.09	0.051

5. DISCUSIÓN

Nuestro estudio analiza las recidivas y mortalidad de las pacientes con cáncer de cérvix estadio precoz intervenidas en el HUD habiendo encontrado un ligero aumento de recidivas tras la introducción de la laparoscopia (un 15.09% de recidivas en el acceso laparotómico frente a un 22.77% en el acceso laparoscópico) y siendo más pronunciado este aumento en los primeros años de su introducción (en el periodo de tiempo de 2008-2011) aunque de manera no significativa. En nuestro estudio obtenemos del total de casos analizados un 19.87% de recidivas, cifra ligeramente elevada y superior a otros estudios, aunque no está ajustada por otras variables lo que podría haber influido negativamente y el periodo es superior al presentado por otros estudios con una media de seguimiento de 96.36 meses, lo que corresponden a unos 8 años.

La mortalidad a los 5 años fue menor para el grupo laparotomía y aunque globalmente se produjeron más muertes en este grupo, éstas ocurrieron a casi 12 años de seguimiento (150 meses), sin poderse comparar con el grupo laparoscopia y sin estar diferenciada la supervivencia específica por cáncer en este grupo.

La **Tabla 7** compara nuestro estudio con los resultados del LACC (13) y algunos de los diversos estudios retrospectivos posteriores.

Tabla 7: Resultados de SLE y SG de distintos estudios. La tabla recoge los resultados del estudio LACC y los publicados posteriormente, donde se detalla el tipo de estudio, el número de pacientes que participaron, los resultados de supervivencia y los hallazgos más característicos de cada uno de ellos. EOR: estudio observacional retrospectivo CA: cirugía abierta CMI: cirugía mínimamente invasiva R: cirugía robótica NA: no analizado.

Estudio	Tipo	N		SLE		Recidiva	SG		Muerte	Hallazgos notables
		CA	CMI	%	HR (IC del 95%)	%	%	HR (IC del 95%)	%	
Estudio LACC 2018 (13)	Ensayo clínico fase III	312	319	4.5 años CA: 96.5% CMI: 86.0%	3.75 (1.63-8.58)	5.39%	3 años CA: 99.0% CMI: 93.8%	6.00 (1.77-20.3)	3.49%	Primer estudio
Melamed y cols 2018 (12)	EOR	1236	1225	NA	NA	NA	4 años CA: 94.7% CMI: 90.9%	1.65 (1.22-2.22)	7.19%	Primer estudio retrospectivo o en confirmar los hallazgos del LACC
Estudio SUCCOR 2019 (17)	EOR	402	291	4.5 años CA: 89% CMI: 79%	2.07 (1.35-3.15)	15.15%	4.5 años CA: 97% CMI: 89%	2.42 (1.34-4.39)	7.07%	Manipulador, medidas de protección vaginal
Chen y cols 2020 (16)	EOR	612	612	3 años CA: 95.4% R: 91.1%	2.34 (1.54-3.56)	6.75%	3 años CA: 97.8% R: 94.4%	2.86 (1.59-5.16)	3.89%	Acceso robótico
Uppal y cols 2020 (18)	EOR	159	156	5 años CA: 94.6% CMI: NA	2.83 (1.10-7.18)	7.94%	NA	No diferencias	4.13%	Conización
Magriña y cols 2020 (19)	EOR	181	152	5 años CA: 90.5% R: 79.0%	2.37 (1.40-4.02)	14.75%	5 años CA: 95.3% R: 85.8%	3.17 (1.76-5.70)	12.04%	Curva de aprendizaje CMI
HUD 2021	EOR	SLE 53 SG 55	SLE 101 SG 102	12 años CA: 84.91 % 4.13 años CMI: 77.23 %	NA	19.87%	12.45 años CA: 76.37 % 4.72 años CMI: 83.34 %	NA	18.87%	Estudio en nuestro medio Alto tiempo de seguimiento

Si analizamos la tabla, observamos que la mayoría de los estudios retrospectivos obtienen los mismos resultados que el LACC, es decir, peores resultados de supervivencia en el acceso laparoscópico. Sin embargo, nuestro estudio y el de Uppal y cols (18) difieren para la SG. A pesar de ello, ambos estudios presentan menor mortalidad para la laparotomía a los 5 años no siendo estos resultados estadísticamente significativos.

La incidencia de recidiva varía entre 5.39% (13) y 19.87% (HUD 2021) y la de mortalidad entre un 3.49% (13) y un 18.87% (HUD 2021), esto puede deberse a los largos periodos de seguimiento de nuestro estudio y que, a diferencia del LACC, en el nuestro se recoge la mortalidad por cualquier causa, sin especificar la mortalidad por cáncer de cérvix.

Por otro lado, los tiempos de seguimiento difieren siendo el menor de 3 años (13,16) y el mayor de 12.45 años (HUD 2021). Observamos que en la mayoría de los estudios la SLE y SG se calculan para el mismo tiempo de seguimiento menos en el estudio LACC y en nuestro estudio. El Comité de Seguridad y Monitoreo de Datos del ensayo LACC recomendó el cierre temprano debido a una mortalidad significativamente peor observada en la cohorte de CMI en el análisis provisional. En nuestro caso, no se instauró un límite de tiempo durando el seguimiento hasta el momento de la recogida de datos.

A su vez, dentro de los largos periodos de seguimiento de nuestro estudio, se aprecia que éstos son muy heterogéneos para ambos grupos, siendo mucho más largos para el grupo laparotomía. Esto se debe a que la laparoscopia no fue introducida en el HUD hasta aproximadamente el año 2008, por lo que, los casos de cirugía abierta obtenidos son muy antiguos y, por lo tanto, con seguimientos muy largos. No obstante, la mayoría de nuestras recidivas se producen en menos de 3 años (33 meses).

Se han propuesto varias hipótesis para explicar el mayor riesgo de recurrencia en pacientes sometidos a CMI para la histerectomía radical. Como se ha comentado en la revisión de la bibliografía, podría deberse a la manipulación del tumor y la exposición de este a la cavidad peritoneal motivado por la falta de experiencia al inicio del uso de la laparoscopia o por el uso del movilizador.

En el presente estudio, al igual que el elaborado por Magriña y cols (19), se realiza un estudio de la curva de aprendizaje para la CMI. En la clínica Mayo los tiempos estipulados para reflejar las distintas épocas para la laparoscopia las determinan como 2006-2011, para reflejar el periodo de tiempo de menor experiencia, y 2012-2017, para el de mayor experiencia, por lo que, se asemejan a los nuestros. En ambos estudios observamos que existe una tendencia a que las recidivas fuesen menores en la segunda época tras la incorporación de la laparoscopia, lo que significaría una mejoría en la supervivencia según se adquiere experiencia en la técnica. De todos modos, ni los resultados obtenidos por la clínica Mayo, ni los obtenidos en nuestro estudio fueron estadísticamente significativos, lo que podría deberse a que la muestra fuese insuficiente. Por otra parte, crear curvas de aprendizaje individuales por cada cirujano podría haber reflejado mejor la diferencia de los resultados.

Al estudiar la influencia del uso del movilizador, en el estudio SUCCOR (17), obtenían 2.76 veces mayor riesgo de recidiva y 3 veces mayor riesgo de mortalidad si asociaban el uso del movilizador en la CMI. En nuestro estudio, en cambio, obtuvimos un 1.7 veces mayor riesgo de recidiva y un 0.58 veces menor riesgo de mortalidad, sin ser éstos estadísticamente significativos. Esto es debido a que en el HUD se dejó de utilizar el movilizador en el acceso laparoscópico de manera sistemática tras la publicación del LACC provocando no disponer de los suficientes casos para poder llegar a la significación estadística.

El estudio LACC (13), el de mayor evidencia científica hasta ahora, no tiene como objetivo el análisis de estas hipótesis lo que destaca la necesidad de realizar estudios con mayor evidencia que los retrospectivos para aclararlas.

En cuanto al tamaño tumoral, en otros estudios se ha mostrado como un factor determinante para el análisis de supervivencia (11,16,17). Se observaron peores resultados en los tumores de mayor tamaño, sobre todo en los tumores mayores de 2 cm. En nuestro estudio, en cambio, aunque con resultados cercanos a la significación, no llegaron a ser estadísticamente significativos. De todas formas, se observó que por cada incremento de 1cm, el riesgo de recidiva y mortalidad aumentaba por 10.

Un aspecto para tener en cuenta es que nuestro estudio es el único en analizar el cambio en el tamaño tumoral y días de ingreso desde la aplicación de la laparoscopia en el

HUD. La mayoría de los estudios mencionados en la **Tabla 7** comparan estas características para la CMI y la cirugía abierta. En estos estudios destaca que la CMI se solía asociar con menores días de ingreso (13,19) y tumores más pequeños (12,13,16–19). Sin embargo, en nuestro estudio observamos como desde la implantación de la CMI se ha ido reduciendo el número de ingresos y el tamaño tumoral. Esto se puede explicar por la mayor experiencia y seguridad que se ha ido adquiriendo a lo largo del tiempo y por las más avanzadas técnicas de diagnóstico que nos permiten detectar los tumores con tamaños menores.

Aunque las recidivas para el abordaje laparoscópico en el cáncer de cérvix en estadio precoz son mayores, hay ciertas medidas propuestas por Antonio Gil en el OncoSEGO (Congreso Nacional Sección Oncología SEGO) 2020 que podrían reducir este incremento, actual, pendientes de investigación (25):

1. Realizar coagulación de las trompas uterinas.
2. Realizar la extracción del ganglio centinela en dedo de guante y sin fragmentar.
3. En la linfadenectomía, extraer los ganglios embolsados.
4. No utilizar movilizador.
5. Realizar maniobras de protección vaginal antes de la incisión.
6. Extraer el útero embolsado.
7. Realizar lavados con suero fisiológico.
8. Lavar los trocares con Povidona diluida al 10% y cerrar todos los trocares.

Estas medidas podrían permitirnos seguir utilizando la vía laparoscópica para la realización de la histerectomía radical y, de esta manera, poder beneficiarnos de su menor morbilidad postoperatoria.

Aparte de las medidas de protección para la CMI, hay que incluir unos criterios de calidad para el tratamiento quirúrgico del cáncer de cuello uterino que fueron publicados por la ESGO en enero del 2020 (26) (**Tabla 8**):

Tabla 8: Indicadores de calidad ESGO relacionados con el procedimiento quirúrgico para el cáncer de cérvix. Se recogen los indicadores con sus valores objetivo que determinan calidad de una intervención quirúrgica en el cáncer de cérvix (26).

Indicador de resultado	Valor objetivo
Tasa de fistula urológica los 30 días posteriores a una histerectomía radical	≤3%
Proporción de pacientes que tiene márgenes parametriales negativos tras la intervención quirúrgica primaria	≥97%.
Proporción de pacientes con estadio T1b (equivalencia en FIGO IB) prequirúrgico que en la evaluación patológica postquirúrgica se encuentran los parametrios o vagina afectada o un cambio a un estadio superior	<10%.
Tasa de recurrencia a los dos años en las pacientes con estadio pT1b1 (IB1) con ganglios linfáticos negativos después de la cirugía	<10%
Proporción de pacientes con estadio T1 (I) tratadas mediante cirugía primaria que se han sometido a estadificación ganglionar	≥98%
Proporción de pacientes que reciben quimio-radioterapia adyuvante para un estadio pT1B1 pN0 (IB1)	<15%

Hay que recordar que, aunque en los indicadores de calidad de la ESGO no se especifique, para el estadio IA sin infiltración linfovascular no es necesario realizar estudio ganglionar.

Tras la publicación del estudio LACC (13), en nuestro hospital se esperó a obtener los resultados a nivel europeo del estudio SUCCOR (17) y las declaraciones de práctica actualizadas de la ESGO (23) para comenzar a introducir de nuevo el acceso laparotómico. No fue hasta el 2020 cuando se volvió a establecer la laparotomía como acceso quirúrgico principal para el cáncer de cérvix estadio precoz. Actualmente en nuestro hospital, a las pacientes con cáncer de cérvix estadio precoz se les realiza una inspección laparoscópica de la cavidad para comprobar el estadiaje prequirúrgico y descartar un estadio avanzado. Posteriormente, se realiza la técnica del ganglio centinela mediante la inyección de ICG (verde indocianina) en el cuello uterino. Seguidamente, se realiza la extracción de ambos ganglios y se mandan a analizar de forma intraoperatoria. Mientras se analiza el ganglio centinela, se ejecuta la linfadenectomía pélvica bilateral. En un futuro, se espera que no sea necesario realizar linfadenectomía si se valida la técnica del ganglio centinela, lo que supondría una disminución en la morbilidad de linfedema en la paciente. Hoy en día, únicamente se permite evitar la linfadenectomía tras el estudio de ganglio centinela en el estadio IA. Si el estudio intraoperatorio del ganglio centinela es negativo, se procede a realizar una laparotomía para efectuar la histerectomía radical. Si el ganglio centinela resulta positivo, se aborta el tratamiento quirúrgico y se realiza una linfadenectomía aórtica

laparoscópica para establecer los campos de radiación ya que la paciente será tratada mediante radio-quimioterapia.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. Por un lado, encontramos las propias limitaciones inherentes a un estudio retrospectivo basado en la revisión de historias clínicas. Por otro lado, las variables recogidas para los grupos fueron distintas. Esto fue debido a que los evolutivos de los años anteriores al 2008 se encontraban escaneados, redactados a mano, difíciles de interpretar y muchas veces no recogían toda la información. Además, las variables uso de movilizador y ILV no fueron registradas en los evolutivos ni obtenidas de forma prospectiva para las laparoscopias anteriores al 2012 dificultando su posterior recogida.

A su vez, los tiempos de seguimiento de nuestro estudio fueron muy heterogéneos debido a que los casos de cirugías abiertas que disponíamos eran muy antiguos. Para solucionarlo se podría haber establecido un límite de seguimiento que hubiese sido igual para el estudio de recidivas y de mortalidad.

Otra de las limitaciones de nuestro estudio la encontramos en el pequeño tamaño muestral y su desigualdad, siendo mayor el número de pacientes que había sido sometido a laparoscopia. Esto se debe a que desde que se implantó la CMI en el HUD para el tratamiento del cáncer de cérvix se realizaron muy pocas intervenciones por vía laparotómica. Un mayor tamaño muestral nos hubiese permitido obtener la significación estadística en aquellos resultados que se han quedado al borde de la significación.

La fortaleza de nuestro estudio radica en la replicación de los resultados de supervivencia obtenidos por todos los artículos anteriormente mencionados en nuestro medio, algo que no se había realizado hasta ahora. A su vez, los periodos de seguimiento largos, lo que nos ha permitido realizar un análisis más exhaustivo sobre si nuestras pacientes habían presentado recidiva o habían fallecido.

Creemos que se debería de realizar un análisis más exhaustivo mediante ensayos clínicos aleatorizados o estudios observacionales prospectivos con una muestra de mayor tamaño y variables a estudio y tiempo de seguimiento más homogéneos incluyendo maniobras de protección vaginal y sin uso de movilizador, antes de descartar definitivamente la laparoscopia de nuestro arsenal terapéutico. Nos

encontramos a la espera de los resultados del estudio SUCCOP, un estudio observacional prospectivo recientemente iniciado por la ESGO con los objetivos primarios de analizar la SLE a los 4.5 años y objetivos secundarios de estudiar la SG a los 4.5 años, patrones de recurrencia, y la morbilidad asociada al tratamiento 30 días después de la cirugía con fecha de finalización en 2024.

6. CONCLUSIONES

En conclusión, la histerectomía radical laparoscópica se asoció a una inferior supervivencia libre de enfermedad, pero no supervivencia global en las pacientes con cáncer de cérvix estadio precoz.

No se demuestra la influencia del uso del manipulador y aprendizaje laparoscópico en el aumento de recidivas en nuestra serie.

De igual modo, aunque se observó un empeoramiento de la supervivencia para la laparoscopia según el tamaño tumoral aumentaba, no se pudieron obtener resultados estadísticamente significativos en nuestro estudio.

Se observa que a medida que se va adquiriendo seguridad y destreza en la técnica, los días de ingreso para el tratamiento del cáncer de cérvix disminuyen.

Existe una tendencia a una disminución del tamaño tumoral en posible relación a una mejora de las técnicas de detección del cáncer de cérvix.

7. AGRADECIMIENTOS

Agradecer a Cristina Saraqueta, del Instituto de Investigación Sanitaria BioDonostia, por su inestimable colaboración al facilitarnos la obtención de la base de datos correspondiente a las laparotomías realizadas en nuestro hospital para el cáncer de cérvix.

De igual manera, a Ruben Ruiz, ginecólogo del HUD, por la ayuda que nos ha dispensado al proporcionarnos las historias de las pacientes operadas por él desde el año 2008.

A Arantxa Lekuona, por facilitar la realización de este trabajo de fin de grado.

Gracias también a Mikel Gorostidi por su disponibilidad y tiempo dedicado a este trabajo, por toda su ayuda, su amable trato y su incansable labor como médico y como docente.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Elliot M. Levine MD. Cervical Cancer [Internet]. Dynamed. [citado 4 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/condition/cervical-cancer>
2. Frumovitz M. Invasive cervical cancer: Epidemiology, risk factors, clinical manifestations, and diagnosis [Internet]. Uptodate. [citado 5 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/invasive-cervical-cancer-epidemiology-risk-factors-clinical-manifestations-and-diagnosis>
3. A. Torné Bladé. Patología premaligna del cuello uterino. En: González-Merlo Ginecología. 10^a. Barcelona: Elsevier; 2020. p. 369-92.
4. Programa de Cribado Poblacional del Cáncer de Cérvix en Euskadi- Versión 1.2. Departamento de Salud: Gobierno Vasco; 2020. p. 1-106.
5. Azaís H, Canlorbe G, Canova CH, Badachi Y, Huertas A RF, et al. Tratamiento del cáncer de cuello uterino en estadio precoz. EMC-Ginecología-Obstetricia. 2019;55(4):1-17.
6. Dopico Santamariña LM. Cáncer de cuello uterino: diagnóstico y tratamiento [Internet]. Clinical Key. 2020 [citado 6 de enero de 2021]. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/#!/content/guides_techniques/52-s2.0-mt_fis_3171
7. Denny L. Cervical cancer screening tests: Visual inspection methods [Internet]. Uptodate. 2021 [citado 26 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/cervical-cancer-screening-tests-visual-inspection-methods>
8. Frumovitz M. Invasive cervical cancer: Staging and evaluation of lymph nodes [Internet]. Uptodate. 2021 [citado 26 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/invasive-cervical-cancer-staging-and-evaluation-of-lymph-nodes>
9. Saleh M, Virarkar M, Javadi S, Elsherif SB, de Castro Faria S, Bhosale P. Cervical cancer: 2018 revised international federation of Gynecology and Obstetrics staging system and the role of imaging. Vol. 214, American Journal of Roentgenology. American Roentgen Ray Society; 2020. p. 1182-95.

10. García RV. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Oncoguía SEGO cáncer cuello uterino. 2018;1-36.
11. Pedone Anchora L, Turco LC, Bizzarri N, Capozzi VA, Lombisani A, Chiantera V, et al. How to Select Early-Stage Cervical Cancer Patients Still Suitable for Laparoscopic Radical Hysterectomy: a Propensity-Matched Study. *Ann Surg Oncol*. 1 de junio de 2020;27(6):1947-55.
12. 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*. 15 de noviembre de 2018;379(20):1905-14.
13. 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*. 15 de noviembre de 2018;379(20):1895-904.
14. Obermair A, Asher R, Pareja R, Frumovitz M, Lopez A, Moretti-Marques R, et al. Incidence of adverse events in minimally invasive vs open radical hysterectomy in early cervical cancer: results of a randomized controlled trial. *En: American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Mosby Inc.; 2020. p. 249.e1-249.e10.
15. Frumovitz M, Obermair A, Coleman RL, Pareja R, Lopez A, Ribero R, et al. Quality of life in patients with cervical cancer after open versus minimally invasive radical hysterectomy (LACC): a secondary outcome of a multicentre, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 1 de junio de 2020;21(6):851-60.
16. Chen B, Ji M, Li P, Liu P, Zou W, Zhao Z, et al. Comparison between robot-assisted radical hysterectomy and abdominal radical hysterectomy for cervical cancer: A multicentre retrospective study. *Gynecol Oncol*. 1 de mayo de 2020;157(2):429-36.
17. Chiva L, Zanagnolo V, Querleu D, Martin-Calvo N, Arévalo-Serrano J, Căpîlna ME, et al. SUCCOR study: an international European cohort observational study comparing minimally invasive surgery versus open abdominal radical hysterectomy in patients with stage IB1 cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*.

11 de agosto de 2020;30(9):ijgc-2020-001506.

18. Uppal S, Gehrig PA, Peng K, Bixel KL, Matsuo K, Vetter MH, et al. Recurrence rates in patients with cervical cancer treated with abdominal versus minimally invasive radical hysterectomy: A multi-institutional retrospective review study. En: *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology; 2020. p. 1030-40.
19. Yang J, Mead-Harvey C, Polen-De C, Magtibay P, Butler K, Cliby W, et al. Survival outcomes in patients with cervical cancer treated with open versus robotic radical hysterectomy: Our surgical pathology interrogation. *Gynecol Oncol*. 1 de noviembre de 2020;159(2):373-80.
20. Köhler C, Hertel H, Herrmann J, Marnitz S, Mallmann P, Favero G, et al. Laparoscopic radical hysterectomy with transvaginal closure of vaginal cuff-a multicenter analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 1 de junio de 2019;29(5):845-50.
21. Nitecki R, Ramirez PT, Frumovitz M, Krause KJ, Tergas AI, Wright JD, et al. Survival after Minimally Invasive vs Open Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 6, *JAMA Oncology*. American Medical Association; 2020. p. 1019-27.
22. Radical Hysterectomy Treatment of Cervical Cancer [Internet]. [citado 21 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.sgo.org/resources/sgo-member-update-emerging-data-on-the-surgical-approach-for-radical-hysterectomy-in-the-treatment-of-women-with-cervical-cancer/>
23. Laparoscopic radical hysterectomy: An ESGO statement - ESGO - European Society of Gynaecological Oncology | ESGO – European Society of Gynaecological Oncology [Internet]. [citado 21 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.esgo.org/explore/council/laparoscopic-radical-hysterectomy-an-esgo-statement/>
24. Charo LM, Vaida F, Eskander RN, Binder P, Saenz C, McHale M, et al. Rapid dissemination of practice-changing information: A longitudinal analysis of real-world rates of minimally invasive radical hysterectomy before and after presentation of the LACC trial. *Gynecol Oncol*. 1 de mayo de 2020;157(2):494-

- 9.
25. Gil A. Cáncer inicial de cuello uterino: ¿Es perjudicial la cirugía mínimamente invasiva? En la época posterior al ensayo clínico LACC. En: Congreso Nacional de la Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria de la SEGO. Cádiz; 2020.
26. Cibula D, Planchamp F, Fischerova D, Fotopoulou C, Kohler C, Landoni F, et al. European Society of Gynaecological Oncology quality indicators for surgical treatment of cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30:3-14.