



Amanda Nickles Fader, MD

Enero 20, 2020

¿Sigue aun siendo razonable ofrecer histerectomía mínimamente invasiva –MIS–? **No**



El cáncer de cuello uterino se encuentra entre las neoplasias malignas diagnosticadas con mayor frecuencia y la cuarta causa principal de muerte relacionada con el cáncer en las mujeres, con 570,000 casos nuevos y 311,000 muertes anticipadas en todo el mundo en 2019. A pesar de décadas de pruebas de Papanicolaou, co-pruebas del virus del papiloma humano (VPH), y la reciente disponibilidad de la vacuna contra el VPH, el cáncer cervical y su precursor, la displasia cervical, siguen siendo una amenaza importante para la salud pública de las mujeres en todo el mundo.

En las mujeres con cáncer de cuello uterino en etapa inicial, la cirugía es indiscutiblemente el tratamiento con el impacto más positivo en la supervivencia a largo plazo. La histerectomía radical estándar y la linfadenectomía pélvica, que se realizan a través de una incisión abdominal transversal o vertical, están asociadas con el potencial de morbilidad procesal y el tiempo de recuperación del paciente. Sin embargo, hace más de una década, los cirujanos acogieron con beneplácito un nuevo enfoque para la cirugía de cáncer ginecológico con el ensayo de fase III del Grupo de oncología ginecológica LAP2, un estudio que demostró beneficios perioperatorios significativos y resultados de supervivencia casi idénticos para la laparoscopia en comparación con la histerectomía abierta en pacientes con Cáncer uterino en etapa temprana. Debido a los resultados en este y otros ensayos, los oncólogos ginecológicos se esforzaron por ampliar las indicaciones para la **cirugía mínimamente invasiva (MIS)**, incluso en el cáncer cervical. Con base en datos retrospectivos posteriores que promocionan resultados perioperatorios superiores y resultados oncológicos similares en comparación con los enfoques abiertos, los cirujanos oncológicos ginecológicos de todo el mundo adoptaron la histerectomía radical mínimamente invasiva para el tratamiento del cáncer de cuello uterino en estadio IA2-IB1.

Sin embargo, recientemente, Ramírez y sus colegas informaron los resultados del estudio de Enfoque Laparoscópico en Cáncer Cervical ("LACC") en el New England Journal of Medicine, el primer y único ensayo de Fase III que aborda la relación entre el enfoque quirúrgico y los resultados de supervivencia en cáncer cervical en etapa temprana. Un total de 631 pacientes con tumores de células escamosas en etapa temprana o adenocarcinomas fueron aleatorizados para someterse a una

histerectomía radical abierta o mínimamente invasiva.

A mitad de este ensayo de no inferioridad, el Comité de Seguridad y Monitoreo de Datos identificó un número desproporcionado de muertes en la cohorte mínimamente invasiva, desencadenando el cierre del estudio después de que un análisis intermedio revelara una supervivencia libre de enfermedad inferior a los 4.5 años, así como tasas de mortalidad significativamente más altas en la cohorte mínimamente invasiva en comparación con la histerectomía abierta. Estos resultados llamativos y sorprendentes fueron cambios de paradigma y plantearon serias preocupaciones con respecto a la seguridad de realizar una histerectomía radical mínimamente invasiva.

Los críticos cuestionan los resultados y preguntan "¿por qué?" y "¿cómo?"

Muchos se han preguntado cómo los resultados imprevistos del ensayo LACC podrían ser tan incongruentes con los datos publicados anteriormente. En editoriales de revistas y en reuniones de la sociedad nacional, los entusiastas mínimamente invasivos y los críticos reflexivos en oncología ginecológica han expresado su preocupación por las debilidades percibidas en los ensayos que pueden limitar las conclusiones. Como cirujano que estudió innovaciones mínimamente invasivas y realizó innumerables procedimientos de estadificación del cáncer robótico y laparoscópico en mi carrera, me sorprendieron los resultados del ensayo LACC, y mi voz se encontraba entre el coro de críticos centrados en las limitaciones del ensayo e instando a otros a que fue prematuro sonar la sentencia de muerte a la MIS en el cáncer de cuello uterino. Me preguntaba:

- "¿Cómo puede ser MIS tan peligroso para las mujeres con cáncer de cuello uterino en etapa temprana cuando no hemos observado tendencias similares en aquellas con cáncer de endometrio en etapa temprana?"
- "No existe una explicación definitiva para explicar estos hallazgos, entonces, ¿qué hacemos con ellos?"
- "¿Por qué los resultados del ensayo LACC son aparentemente tan diferentes a otros estudios retrospectivos?"
- "¿Están los cirujanos del estudio usando técnicas irresponsables o es un problema la falta de experiencia?"

Sin embargo, después de realizar un análisis exhaustivo del ensayo y revisar los numerosos estudios que han surgido desde la publicación del ensayo LACC, mi opinión inicial sobre este asunto se ha desplazado considerablemente a una apreciación seria de estos datos y a la comprensión de que no podríamos continuar como lo habíamos hecho antes en nuestro enfoque quirúrgico para el cáncer de cuello uterino. Aquí, discutiré los dilemas con la realización de ensayos quirúrgicos, evaluaré críticamente las fortalezas y limitaciones del ensayo LACC, revisaré la literatura existente sobre los resultados de supervivencia del cáncer de cuello uterino en etapas tempranas por abordaje quirúrgico, y presentaré un argumento sobre por qué puede ser el momento para que la "vieja" técnica de histerectomía radical vuelva a ser relevante.

El problema con la innovación quirúrgica y los ensayos.

La innovación quirúrgica es importante y, a medida que la tecnología se expande, aumenta la presión sobre los cirujanos para incorporar los últimos procedimientos y herramientas quirúrgicas en sus prácticas. Sin embargo, con esa incorporación debe venir una evaluación rigurosa. La historia del cáncer de cuello uterino nos muestra que la evidencia de una serie de casos retrospectivos por sí sola ya no puede ser aceptable como la única evaluación de un enfoque quirúrgico, y que los procedimientos, especialmente aquellos utilizados para tratar afecciones potencialmente mortales como el cáncer, deben evaluarse de manera sólida en ensayos controlados aleatorios. (ECA). El estudio de Fase III es el estándar de oro en este sentido, y el poder de este tipo de estudio es su diseño riguroso que minimiza el riesgo de sesgo / error aleatorio o sistemático y, por lo tanto, el riesgo de llegar a una conclusión incorrecta sobre la eficacia de un tratamiento. A pesar de esto, los ensayos quirúrgicos son notoriamente difíciles de realizar y plantean desafíos prácticos y metodológicos particulares. El ECA ha sido ampliamente aceptado para evaluar la eficacia de los tratamientos médicos, pero no tanto para los procedimientos quirúrgicos. Los críticos citan los problemas metodológicos relacionados con la cirugía como la razón, incluidas las preocupaciones relacionadas con la estandarización del procedimiento quirúrgico, los desafíos o la incapacidad para realizar el cegamiento de sujetos e investigadores, la variabilidad de la experiencia del

cirujano con un procedimiento dado, las diferencias del paciente y la aceptación del paciente y el cirujano de ensayos quirúrgicos.

El ensayo LACC no es inmune a estas preocupaciones y se han citado varias limitaciones, que incluyen:

1. falta de revisión patológica central y estandarización de las terapias adyuvantes después de la histerectomía radical;
2. preocupación por la variabilidad en la experiencia del cirujano con histerectomía radical abierta y mínimamente invasiva y que la mayoría de las recurrencias provienen de un número selecto de sitios de estudio;
3. el hecho de que la cirugía de cáncer de cuello uterino es técnicamente compleja y que las variables de paciente, cirujano y procedimiento pueden afectar los resultados de los ensayos;
4. falta de datos del paciente; y
5. evaluaciones subjetivas de pacientes sin imágenes preoperatorias estandarizadas.

Estos sesgos de prueba son legítimos y se analizarán a continuación; sin embargo, lo que los críticos no mencionan es que los mismos defectos del estudio se incrementan aún más en los estudios publicados más pequeños y retrospectivos que precedieron al ensayo LACC.

Con respecto a las recurrencias del estudio, que se agruparon en gran medida en 14 de los 33 centros de cáncer participantes, pueden explicarse, en parte, por el hecho de que varios de estos centros particulares inscribieron a más pacientes y se convirtieron en sitios de estudio antes que otros centros sin recurrencias. Se desconoce si los factores únicos del paciente o del cirujano contribuyeron al patrón institucional de recurrencia. Sin embargo, el ensayo se enriqueció con cirujanos de oncología ginecológica que eran expertos en laparoscopia / robótica, y fueron examinados en base a su experiencia en habilidades de histerectomía radical mínimamente invasivas, no abiertas. Sobre el tema de los datos faltantes, los autores informan que solo el 8% de los datos del ensayo faltaban en el análisis final, que está dentro del rango estándar de la industria para los datos faltantes en los ECA. Y aunque el tratamiento postoperatorio no estaba estandarizado, el uso de radiación adyuvante y quimioterapia estaba bien equilibrado entre las cohortes quirúrgicas.

Quizás uno de los resultados de los ensayos de LACC más provocativos fue que la cohorte mínimamente invasiva no necesariamente experimentó una **supervivencia libre de enfermedad (SLE)** más pobre de lo previsto (86%) basado en un SLE preestablecido de 90% a los 4.5 años y un margen de equivalencia de 7.2% . En cambio, la cohorte de histerectomía abierta tenía una SSE mayor a la esperada (96.5%).

Algunos sostienen que si bien MIS parece inferior a la histerectomía radical abierta en el ensayo LACC, el efecto del tratamiento estimado a partir de la experiencia histórica con el brazo de control fue en última instancia erróneo y la suposición de constancia del ensayo (la evaluación de la probabilidad de que el efecto del brazo de control actual sea similar al efecto pasado) no se confirmó. En otras palabras, el límite de no inferioridad observado solo es significativo si el supuesto de constancia es sostenido; por lo tanto, si los resultados de la cohorte abierta son realmente anómalos en términos de lo que se predijo, entonces las conclusiones del estudio se debilitan. Sin embargo, este argumento no es válido por varias razones. Si bien la cohorte de histerectomía abierta tuvo resultados de SSE superiores a los esperados en comparación con los ensayos clínicos más antiguos, algunos de estos estudios previos contenían pacientes con un riesgo basal de recurrencia mucho mayor. Además, varios análisis retrospectivos más contemporáneos (varios discutidos en este editorial) muestran tendencias de supervivencia similares a las del ensayo LACC. Lo más importante es que el Comité de Seguridad y Monitoreo de Datos del ensayo recomendó el cierre temprano debido a una mortalidad significativamente peor observada en la cohorte MIS en el análisis provisional. Esta señal de mortalidad fue tan fuerte que habría sido poco ético mantener abierto el ensayo en un esfuerzo por evaluar si finalmente se cumplió el margen de no inferioridad previamente especificado. Por lo tanto, los datos de mortalidad no se pueden descartar y prevalecen sobre cualquier tecnicismo estadístico menor.

Discrepancia en los datos del ensayo pre vs post-LACC

Si bien los ensayos quirúrgicos son difíciles de realizar, las comparaciones de estudios previos aleatorios y no aleatorios han demostrado que los resultados pueden diferir, tanto en dirección como en magnitud. Hay innumerables ejemplos de tratamientos quirúrgicos "efectivos" desacreditados en entornos de ensayos aleatorios. Sin embargo, los resultados de diseños de estudio alternativos (no aleatorios) no pueden recibir el mismo voto de confianza, debido al riesgo sustancial de sesgo. Y aunque muchos cirujanos aceptan en principio la necesidad de estudios aleatorios, luchan por conciliar su experiencia quirúrgica y sus creencias personales con los datos reales. Nunca ha sido más evidente que con el ensayo LACC. Pero, ¿por qué estos resultados de los ensayos difieren tanto de los datos encontrados en la literatura publicada anteriormente?

Mi revisión informal de Pubmed de los estudios del idioma inglés con los términos de búsqueda "cáncer de cuello uterino", "laparoscopia", "robótica", "cirugía mínimamente invasiva", "histerectomía radical laparoscópica" e "histerectomía radical robótica" reveló cientos de estudios, lo que era de esperar. Lo que no anticipé fue que la gran mayoría (~ 99%) se centró solo en los resultados quirúrgicos y omitió los datos sobre los resultados de recurrencia y supervivencia. Específicamente, la mayoría de los datos fueron retrospectivos, la mayoría de los estudios fueron pequeños e incluyeron menos de 100 pacientes, y menos del 0.5% informaron sobre la supervivencia (y de estos, ningún estudio fue potenciado para los resultados de supervivencia).

En contraste, la literatura que ha surgido en un ensayo peri o post-LACC ha sido esclarecedora. Un análisis complementario realizado por Melamed y sus colegas sugiere que los resultados de supervivencia observados en el ensayo LACC tienen validez. Utilizando un diseño de estudio innovador para analizar pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio IA2-IB1 en dos conjuntos de datos retrospectivos basados en la población, los autores determinaron que las tasas de supervivencia general disminuyeron de manera significativa y sistemática cada año después de la adopción de la cirugía robótica en los Estados Unidos. Estos datos pueden, en parte, reflejar la curva empinada de aprendizaje del cirujano para la histerectomía radical mínimamente invasiva y será interesante seguir esas tendencias más allá de los 4 años iniciales presentados en este estudio. Además, varios registros internacionales posteriores de cáncer y múltiples

Recientemente se han publicado estudios institucionales que muestran tendencias / resultados de supervivencia casi idénticos a los del ensayo LACC. Estos estudios se presentan en la tabla exclusiva en línea e incluyen análisis realizados en los Estados Unidos, Canadá, el Reino Unido y Corea, entre otros. Además, dada la totalidad de los datos emergentes sobre este tema, las sociedades / agencias nacionales de cáncer ginecológico que definen los estándares de atención en cada uno de estos respectivos países han emitido recientemente declaraciones de posición actualizadas sobre las preocupaciones con el enfoque de histerectomía radical mínimamente invasivo para la etapa cervical temprana cáncer.

Extractos de estas declaraciones se encuentran en la Tabla 1.

TABLE 1					
Contemporary data regarding adverse survival impact of minimally invasive compared with open radical hysterectomy					
Study	No. of patients	Type of study	Recurrence rates	PFS	OS
Ramirez et al ⁵ LACC Trial 2018 International Stage IA2/IB1	631	Phase III Trial	N/A	3-year PFS: 91.2% MIS hyst vs. 97.1% open hyst (HR 3.74, 95% CI 1.63 to 8.58)	3-year OS: 93.9% MIS hyst vs. 99% open hyst (HR 6.00)
Melamed et al ¹¹ 2018 United States Stage IA2/IB1	2461	Retrospective SEER database study	N/A	N/A	4-year mortality: 9.1% MIS hyst vs. 5.3% open hyst <i>P</i> = .002
Kim et al ¹⁵ 2019 Korea Stage IB1	565	Retrospective, two-institution cohort study		3-year PFS: 85.4% MIS hyst vs. 91.8% open hyst; <i>P</i> = 0.03	No significant difference
NCRAS Study ¹⁴ 2019 UK Stage IA2/IB1	929	Population-based, retrospective national registry study	N/A	N/A	4.5-year survival 97.5% open hyst 93.1% MIS hyst <i>P</i> = .007
Cusimano et al ¹⁶ 2019 Canada Stage IA2/IB1	958	Population-based, retrospective cohort study	IA: No significant difference IB: Higher risk of recurrence in MIS hyst: (HR 1.97; 95% CI 1.10-3.50)		IA: No significant difference IB: Increased risk of death in MIS hyst: (HR 2.20; 95% CI 1.15-4.19)
Doo et al ¹³ 2019 United States Stage IA2/IB1	105	Retrospective, single institution comparing robotic vs. open hyst	All comers: 24% MIS vs. 14% open hyst > 2 cm tumors: 30% MIS vs. 8% open hyst <i>P</i> = .006	≥ 2 cm tumors: Shorter PFS in the robotic cohort (HR 0.31, <i>P</i> = 0.04)	N/A
Uppal ¹⁷ 2019 United States Stage IA2/IB1	700	Retrospective, multi-institution; propensity matched cohort	14.1% MIS hyst 6.1% open hyst <i>P</i> = 0.027	(HR 2.93 95% CI 1.22-7.1) favoring the open hyst arm	No significant difference

Abbreviations: PFS = progression-free survival; OS = overall survival; MIS = minimally invasive surgery; hyst = hysterectomy; HR = hazard ratio; CI = confidence interval; NCRAS = National Cancer Registration and Analysis Service.

Incógnitas

Lo que aún se desconoce es por qué las mujeres con cáncer cervical aparente en etapa temprana que se someten a histerectomía radical MIS experimentan peores resultados de supervivencia que aquellas que se someten a histerectomía radical abierta. ¿Es peor la mortalidad observada en las cohortes mínimamente invasivas del ensayo LACC, el análisis de Melamed et al y otros análisis recientes basados en la población, puramente una función de la modalidad quirúrgica, o son la técnica del cirujano y la curva de aprendizaje, los factores del paciente, la metodología de estudio defectuosa, o la intersección de todo lo anterior en juego? Algunos sugieren que los manipuladores uterinos son los principales culpables, mientras que otros implican la insuflación abdominal de CO₂ o la exposición del tumor cervical a la cavidad peritoneal. La experiencia del cirujano y la radicalidad del procedimiento también pueden afectar los resultados, aunque los cirujanos que participaron en el ensayo LACC fueron investigados por su experiencia (aparentemente mediante evaluación por video) con procedimientos radicales mínimamente invasivos. El uso de manipuladores, técnicas de extracción quirúrgica y radicalidad del procedimiento no se informaron en el ensayo LACC, y discernir su impacto podría ser un alto rendimiento. No es probable que el problema sea el gas CO₂, ya que los patrones de recurrencia en el ensayo LACC no son consistentes con la "aerosolización" de células tumorales en el abdomen. Además, del estudio LACC y otros estudios no queda claro si las mujeres con tumores en estadio IA2 pueden someterse a una histerectomía radical mínimamente invasiva de manera segura, ya que estas cohortes tienen poca potencia en todos los análisis contemporáneos. Otros estudios pueden ayudar a dilucidar estas preguntas e identificar subgrupos de mujeres que se beneficiarán más de los enfoques mínimamente invasivos.

Conclusiones

Cada ensayo quirúrgico publicado que se haya realizado tiene limitaciones, y el ensayo LACC tiene sus fallas. Pero esta no es una razón para evitar realizar estudios aleatorizados basados en procedimientos ni para descartar por completo los hallazgos del estudio cuando se realizan, especialmente cuando son los mejores datos disponibles y los resultados son inesperados y no están alineados con nuestras creencias previas. Cuando se considera el conjunto de datos contemporáneos sobre el abordaje quirúrgico en el cáncer de cuello uterino en estadio temprano, la histerectomía radical mínimamente invasiva ya no puede considerarse el procedimiento quirúrgico estándar para tratar el cáncer de cuello uterino en estadio IA2 y 1B1. En casos seleccionados, este enfoque puede ser apropiado. Sin embargo, los datos retrospectivos y basados en la población que han surgido desde el ensayo LACC apoyan firmemente los hallazgos del estudio de Fase III. Hasta que se disponga de más datos, los médicos deben tener precaución al considerar la cirugía mínimamente invasiva en mujeres con cáncer de cuello uterino en etapa inicial, con un asesoramiento riguroso sobre los resultados de los ensayos de LACC y la toma de decisiones compartida entre la paciente y su cirujano con respecto a sus riesgos individuales y beneficios para tal procedimiento.

Traducción y adaptación: Dra. Patricia Cingolani

References:

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancer in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Sep 12. [Epub ahead of print]
2. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol*. 2012;30:695-700.
3. Conrad L, Ramirez PT, Burke W et al. Role of minimally invasive surgery in gynecologic oncology: an updated survey of members of the Society of Gynecologic Oncology. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25:1121–1127.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Cervical Cancer (version 1.2018) [Internet]. 2018 [cited 2018 Oct 9]; Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf
5. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja, R, et al. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 15;379(20):1895-1904.
6. Fader AN. Surgery in Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 15;379(20): 1955-1957
7. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(1):169-176.
8. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol*. 2000;18(8):1606-1613.
9. FDA Guidance for Industry Non-Inferiority Clinical Trials. Cited: [2018 Oct 9]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidanc...>
10. Acuna S, Dossa F, Baxter N. frequency of misinterpretation of inconclusive noninferiority trials: the case of the laparoscopic vs open resection for rectal cancer trials. *JAMA Surgery*. Published online Sept 26, 2018.
11. Melamed A, Margul D, Ching D, et al. Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 15; 379(20):1905-1914.
12. Deeks JJ, Dinnes J, D'Amico R, Sowden AJ, Sakarovich C, Song F, et al. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health Technol Assess*. 2003, 7: 1-173.
13. Doo DW, Kirkland CT, Griswold LH, McGwin G, Huh WK, Leath CA 3rd et al. Comparative outcomes between robotic and abdominal radical hysterectomy for IB1 cervical cancer: Results from a single high volume institution. *Gynecol Oncol*. 2019 May; 153(2):242-247.
14. <https://bgcs.org.uk/news/NCRAS%20cervical%20cancer%20surgery%20analysis%20May%202019%20final.pdf>
15. Kim SI, Lee M, Lee S, Suh DH, Kim HS, Kim K. 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 Aug 2 [Epub ahead of print]
16. Cusimano MC, Baxter NN, Gien LT, Moineddin R, Liu N, Dossa F, et al. Impact of surgical approach on oncologic outcomes in women undergoing radical hysterectomy for cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Jul 6. [Epub ahead of print]
17. Uppal S, Gehrig P, Vetter, M, Davidson B, Lees B, Brunette L et al. et al. Recurrence rates in cervical cancer patients treated with abdominal versus minimally invasive radical hysterectomy: A multi-institutional analysis of 700 cases. *J Clin Oncol*. 2019; 37(suppl): abstract 5504).