

# Resultados oncológicos a largo plazo y patrones de recurrencia en el cáncer de cuello uterino en estadio temprano tratado con histerectomía radical mínimamente invasiva versus histerectomía radical abdominal: la experiencia del Norwegian Radium Hospital

acceso abierto

Bilal M. Sert<sup>a</sup>Gunnar B. Kristensen<sup>ab</sup>Andreas Kleppe<sup>bc</sup>Anne Dørum<sup>a</sup>

## Destacados

- En el estadio IA CC, se observaron resultados de supervivencia oncológica similares para MIRH y ARH.
- En el estadio IB1 CC, MIRH produjo un TTR, CSS y OS significativamente más cortos que ARH.
- En estadio IB1 CC  $\leq 2$  cm, MIRH produjo un TTR, CSS y OS significativamente más cortos que ARH cuando no se realizó la conización.
- Las recurrencias combinadas intraperitoneales representaron el 40,0% de todas las recurrencias después de MIRH en comparación con el 0,0% después de ARH.
- No se observaron recidivas combinadas intraperitoneales en pacientes sometidos a conización con márgenes limpios.

## Resumen

## Objetivo

Comparar los resultados oncológicos a largo plazo en pacientes con cáncer de cuello uterino (CC) en estadio temprano tratadas con histerectomía radical mínimamente invasiva (MIRH) versus histerectomía radical abdominal (HRA), con especial atención a los patrones de recurrencia, el tamaño de los tumores y la conización.

## Métodos

Este estudio retrospectivo de una sola institución consistió en carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma y carcinoma adenoescamoso de cuello uterino en estadio IA1-IB1 (FIGO 2009), que se sometieron a histerectomía radical entre 2000 y 2017.

## Resultados

De los 582 pacientes incluidos, 353 (60,7%) fueron sometidos a HRA y 229 (39,3%) MIRH. La mediana de seguimiento fue de 14,4 años en el grupo de HRA y de 6,1 años en el grupo de MIRH ( $p < 0,0001$ ). Entre los 96 pacientes en estadio IA, solo 3 (3,1%) experimentaron recurrencia. Entre los pacientes en estadio IB1, el riesgo de recurrencia, después de ajustar las variables de

pronóstico estándar, fue dos veces mayor en el grupo MIRH que en el grupo ARH (HR 2,73, IC 95%: 1,56-4,80), y la diferencia relativa fue similar en términos de riesgo de supervivencia cáncer-específica (CSS) (HR 3,04, IC del 95%: 1,28 a 7,20) y supervivencia global (SG) (HR 2,35, IC del 95%: 1,21 a 4,59). En el estadio IB1  $\leq$  2 cm, los pacientes sin conización, MIRH se asoció con una reducción del tiempo hasta la recurrencia (TTR) (HR 4,00, IC del 95%: 1,67-9,57), CSS (HR 3,71, IC del 95%: 1,19-11,58) y SG (HR 3,02, IC del 95%: 1,24-7,34). Las recurrencias combinadas intraperitoneales representaron 12 de 30 (40,0%) recurrencias en el grupo MIRH, pero no se identificaron después de la HRA ( $p = 0,0001$ ).

## Conclusiones

MIRH se asoció con reducción de TTR, CSS y OS versus ARH en pacientes con CC en estadio IB1. El riesgo de recurrencia peritoneal fue alto, incluso para tumores  $\leq$  2 cm sin conización.

## Resultados oncológicos

### 1 . Introducción

El cáncer de cuello uterino (CC) es el cuarto cáncer más común entre las mujeres en todo el mundo [ 1 ], con aproximadamente 570.000 nuevos casos y 311.000 muertes en 2018. En Noruega, se registraron 355 nuevos casos y 79 muertes por CC en 2018 [ 2 ]. El Norwegian Radium Hospital trata aproximadamente a dos tercios de los pacientes con CC en Noruega.

La histerectomía radical abdominal (HRA) con linfadenectomía pélvica sigue siendo el tratamiento estándar para CC FIGO 2009 estadios IA1 con invasión del espacio linfovascular (LVSI), IA2, IB1 y IIA  $\leq$  2 cm [ 3 ]. Desde que se informó la primera histerectomía radical laparoscópica en 1992 [ 4 ] y la primera histerectomía radical asistida por robot se informó en 2006 [ 5 ], varios estudios retrospectivos han informado que tanto la histerectomía radical mínimamente invasiva (MIRH) robótica como laparoscópica se asocian con morbilidad operatoria, estancia hospitalaria más corta y resultados oncológicos similares en comparación con la HRA en pacientes con CC en estadio temprano [ 6 ], [ 7 ], [ 8 ]. Sin embargo, estudios retrospectivos más recientes han mostrado resultados oncológicos inferiores con el enfoque MIRH.

[ 9 ], [ 10 ], [ 11 ], [ 12 ], [ 13 ], [ 14 ]. Los resultados del primer ensayo clínico prospectivo y aleatorizado de CC en estadio IA1-IB1 se publicaron en 2018. Este ensayo multicéntrico de fase III [Enfoque laparoscópico del cáncer de cuello uterino (LACC)] con CC en estadio IA1-IB1, reclutó pacientes de 2008 a 2017 y tuvo supervivencia libre de enfermedad (SSE) a los 4,5 años como criterio de valoración principal. Los resultados mostraron una SSE y una supervivencia general (SG) significativamente más bajas después de MIRH frente a ARH [ 15 ]. Sin embargo, la mayoría de los pacientes (91,9%) tenían enfermedad en estadio IB1 y solo se observaron 6 casos de recurrencia entre aquellos con tumores  $\leq$  2 cm. El ensayo no fue diseñado para responder preguntas sobre la causa de los resultados inferiores de MIRH. Al mismo tiempo, un estudio epidemiológico también demostró que la MIRH se asoció significativamente con una SG más corta que la ARH entre los pacientes con CC con neoplasia maligna en estadio IA2-IB1 [ 16 ]. Aún existen pruebas contradictorias sobre si el abordaje MIRH en pacientes con tumores  $\leq$  2 cm se asocia con peores resultados oncológicos que la ARH

[ 9 ], [ 10 ], [ 11 ], [ 12 ], [ 13 ], [ 14 ], [ 17 ]. Además, se ha informado que la conización antes de la histerectomía radical se asocia con un menor riesgo de recurrencia con cualquier abordaje quirúrgico [ 10 , 18 ]. Además, se ha sugerido que la metástasis intraperitoneal es el principal contribuyente al peor pronóstico asociado con el enfoque MIRH [ 14 , 19 , 20 ]. Sin embargo, aún no se ha estudiado si estas tres observaciones interactúan entre sí y cómo. Por lo tanto, nuestro objetivo fue investigar una cohorte de pacientes con CC en etapa temprana tratados con ARH o MIRH en nuestra institución, que tiene una revisión patológica central, algoritmos de tratamiento

institucional que dan como resultado una utilización relativamente baja de terapias adyuvantes posoperatorias y un seguimiento de pacientes que cumple uniformemente, mediante la exploración de asociaciones potenciales con diferencias en la supervivencia entre ARH versus MIRH, centrándose en i) la importancia del tamaño del tumor ii) la influencia de la conización preoperatoria y iii) los patrones de recurrencia.

## 2 . Material y métodos

### 2.1 . Ética y aprobaciones

Nuestro estudio fue aprobado por la Agencia de Privacidad del Paciente en el Hospital Universitario de Oslo (PA; código de referencia: 2017/11320) y fue clasificado como un estudio de aseguramiento / mejora de la calidad; por lo tanto, se renunció a la necesidad de obtener el consentimiento informado por escrito . Los estudios de aseguramiento / mejora de la calidad en nuestra institución no requieren la aprobación del Comité Regional de Ética en Investigación Médica y Sanitaria (REC; código de referencia: 2017/1636).

### 2.2 . Población de estudio

En este estudio longitudinal retrospectivo realizado en el Norwegian Radium Hospital, se identificaron 651 pacientes con CC en estadio IA1-IB1 (FIGO 2009) consecutivos tratados con ARH o MIRH. Se excluyeron pacientes con tipos histológicos raros, cánceres concomitantes, embarazo o quimioterapia neoadyuvante , quedando 582 pacientes con carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma y carcinoma adenoescamoso de cuello uterino como población de estudio ( fig.1 ). Los datos se recopilaron entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2017, y la última fecha de seguimiento fue el 30 de junio de 2020. El grupo de ARH se siguió desde enero de 2000, mientras que los pacientes de MIRH se siguieron a partir de abril de 2004. El tiempo desde La inclusión en el estudio hasta el final del seguimiento varió de 2,5 a 20,5 años

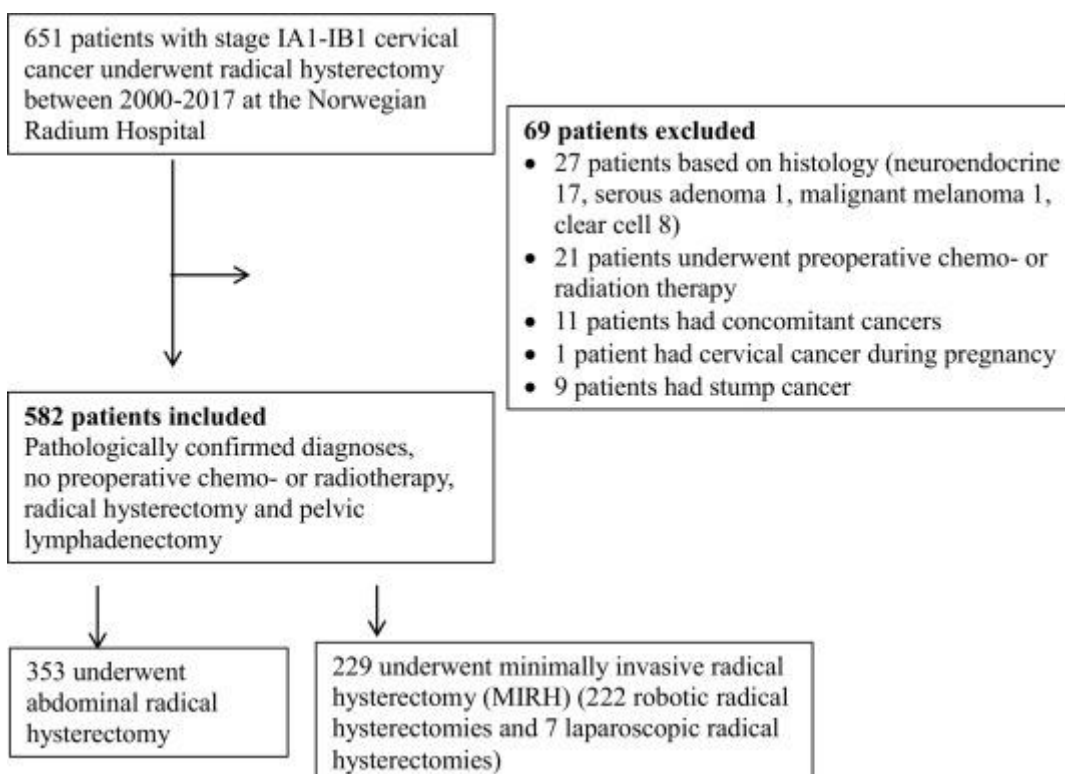


Figura 1. Diagrama de flujo que describe la población de estudio.

### 2.3 . Muestreo de datos

Los datos se extrajeron de nuestra base de datos de garantía de calidad. A partir de 2006, los datos sobre las características de los pacientes, el tratamiento, la histología y los resultados se ingresaron inmediatamente en una base de datos segura. Los pacientes incluidos entre 2000 y 2005 se identificaron retrospectivamente a partir de la base de datos electrónica del hospital que

contiene datos básicos de tratamiento y etapas de CC . Los datos detallados de los pacientes para este período de tiempo se extrajeron de los registros médicos del hospital y se ingresaron retrospectivamente en la base de datos, que está vinculada a Statistics Norway, asegurando el registro correcto de todas las muertes. Los diagnósticos se basaron en biopsias cervicales o conizaciones cervicales diagnósticas . El tamaño del tumor se evaluó en base a muestras quirúrgicas fijadas con formalina medidas por patólogos, incluidos los conos. En nuestra institución, la clasificación solo se realiza para el adenocarcinoma. La estadificación de todos los CC se realizó utilizando la clasificación FIGO 2009, que para las etapas involucradas / respectivas, fue la misma que la clasificación FIGO 1999. Todos los pacientes fueron seguidos de acuerdo con las guías nacionales. La mayoría de los pacientes fueron seguidos en los hospitales locales, que están obligados a readmitir a los pacientes con recaída, lo que permite registrar en la base de datos la fecha y localización de la primera recaída. Las recurrencias se verificaron con biopsias. Todos los diagnósticos de patología fueron realizados en nuestra institución por patólogos con experiencia en oncología ginecológica .

#### **2.4 . Problemas de tratamiento**

En 2004, el abordaje MIRH se introdujo en nuestra institución con laparoscopia y luego con la plataforma robótica en 2005, lo que resultó en una disminución de los casos de HRA desde 2006 y una disminución acelerada después de 2013 ( [Fig. 1 complementaria](#) ). Los pacientes fueron asignados a histerectomía radical o quimiorradiación primaria según los hallazgos preoperatorios en la resonancia magnética y la tomografía computarizada y el examen bajo anestesia. De acuerdo con nuestra práctica departamental, los pacientes con signos de infiltración parametrial o infiltración estromal en el tercio externo del estroma cervical junto con un diámetro > 2 cm evaluados en RM fueron asignados a quimiorradiación. Conización preoperatoria se realizó en ausencia de un tumor macroscópico o cuando una biopsia mostró  $\leq 5$  mm de invasión en el estroma cervical. En los primeros 7 pacientes se utilizó laparoscopia con instrumental convencional y en el resto de pacientes se utilizó la plataforma robótica. La MIRH fue realizada por cinco cirujanos de la misma manera que la ARH. Los periodos de formación se incluyen en los análisis. No se utilizaron habitualmente manipuladores uterinos. Se utilizó una sonda vaginal para delinear los fondos de pantalla vaginales. La colpocotomía y el cierre vaginal se realizaron por vía intracorpórea sin ningún procedimiento protector en el grupo MIRH.

#### **2.5 . análisis estadístico**

El tiempo hasta la recurrencia (TTR) se calculó desde la fecha de la cirugía hasta la fecha de la primera recurrencia y se definió según Punt et al. [ [21](#) ]. Los pacientes que murieron por complicaciones relacionadas con el tratamiento y causas / razones distintas a CC fueron excluidos en la fecha del evento, mientras que otros pacientes sin recurrencia fueron excluidos el 30 de junio de 2020. La duración de la supervivencia específica del cáncer (CSS) se calculó a partir de la fecha de la cirugía a la fecha del fallecimiento por CC y excluida la fecha del fallecimiento por otras causas o 30 de junio de 2020 (si el paciente seguía vivo después de esta fecha de corte). La SG se calculó desde la fecha de la cirugía hasta la fecha de la muerte por cualquier causa y se excluyó el 30 de junio de 2020 (si el paciente seguía vivo después de esta fecha de corte).

Las características demográficas y clínicas de los pacientes se compararon entre los grupos ARH y MIRH utilizando la prueba *U de Mann-Whitney* para variables continuas y la prueba exacta de Fisher para variables categóricas. Se realizaron análisis univariados de las diferencias en la supervivencia con la prueba de rango logarítmico para las variables categóricas. Los análisis univariados de variables continuas y todos los análisis multivariados se realizaron utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox.. Todas las variables de pronóstico estándar se incluyeron en los modelos multivariados (edad, estadio FIGO, tipo histológico, medida del tumor patológico, LVSI, invasión del estroma en el tercio externo del estroma cervical, invasión parametrial, invasión del istmo uterino y motivo de la radioterapia posoperatoria). Los pacientes con al menos un valor perdido fueron excluidos de los análisis multivariados. En los análisis de riesgo competitivo de recurrencia y muerte específica por enfermedad, la muerte por causas distintas de la CC se definió como un evento competitivo. Se consideraron estadísticamente

significativos los valores de  $p < 0,05$  bilaterales. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando Stata / SE 16.1.

### 3 . Resultados

#### 3.1 . Población de estudio

Se incluyeron en los análisis un total de 582 pacientes ( [fig. 1](#) ). Las características clínico-patológicas relevantes de los pacientes se detallan en la [Tabla 1](#) . En comparación con el grupo de [ARH](#) , los pacientes del grupo MIRH eran significativamente más jóvenes (  $p = 0,019$  ), tenían más a menudo tumores  $\leq 2$  cm frente a  $> 2$  cm (  $p = 0,0022$  ), tenían menos invasión del estroma en el tercio externo del [estroma](#) cervical (  $p = 0,0002$  ), tenían menos LVSI (  $p = 0,0009$  ) y menos ganglios linfáticos extirpados y examinados (  $p < 0,0001$  ). En el grupo MIRH, la [conización](#) preoperatoria se realizó con mayor frecuencia (64,2% versus 45,0%,  $p < 0,0001$ ) que en el grupo ARH.

Cuadro 1 . Características clínico-patológicas de la población de estudio estratificada por procedimiento

Característica	Todos <i>n</i> = 582	ARH <i>n</i> = 353	MIRH <i>n</i> = 229	<i>p</i> -valor <sup>a</sup>
Tiempo de seguimiento, años				
Mediana (IQR)	10,2 (5,9-15,4)	14,4 (9,9-17,3)	6,1 (4,1-8,9)	<b>&lt;0,0001</b>
Años de edad				
Mediana (IQR)	44 (38-53)	45 (38-55)	42 (38-50)	<b>0,019</b>
<35 años	80 (13,7%)	54 (15,3%)	26 (11,4%)	<b>0,0003</b>
35-44 años	231 (39,7%)	121 (34,3%)	110 (48,0%)	
45-54 años	151 (25,9%)	91 (25,8%)	60 (26,2%)	
55 a 69 años	101 (17,4%)	69 (19,5%)	32 (14,0%)	
≥70 años	19 (3,3%)	18 (5,1%)	1 (0,4%)	
Estadio FIGO (2009)				<b>0,0049</b>
IA1	42 (7,2%)	29 (8,2%)	13 (5,7%)	
IA2	54 (9,3%)	30 (8,5%)	24 (10,5%)	
IB1 ≤ 2 cm	356 (61,2%)	200 (56,7%)	156 (68,1%)	
IB1 > 2 cm	130 (22,3%)	94 (26,6%)	36 (15,7%)	
Tipo histológico				0,92
Escamoso	362 (62,2%)	221 (62,6%)	141 (61,6%)	
Adenocarcinoma	201 (34,5%)	120 (34,0%)	81 (35,4%)	
Adenoscamoso	19 (3,3%)	12 (3,4%)	7 (3,1%)	
Clasificación del adenocarcinoma			0,35	
Bien diferenciado	110 (18,9%)	57 (16,1%)	53 (23,1%)	
Moderadamente diferenciado	19 (3,3%)	10 (2,8%)	9 (3,9%)	
Pobremente diferenciado	17 (2,9%)	12 (3,4%)	5 (2,2%)	
Falta información	55 (9,5%)	41 (11,6%)	14 (6,1%)	
No adenocarcinoma	381 (65,5%)	233 (66,0%)	148 (64,6%)	
Márgenes de cono				<b>&lt;0,0001</b>
Limpio	109 (18,7%)	65 (18,4%)	44 (19,2%)	
Involucrado	197 (33,8%)	94 (26,6%)	103 (45,0%)	
Sin conización	276 (47,4%)	194 (55,0%)	82 (35,8%)	
LN examinados, número				
Mediana e IQR	23 (17-29)	25 (20-32)	20 (15-25)	<b>&lt;0,0001</b>
Metástasis de LN	34 (5,8%)	24 (6,8%)	10 (4,4%)	0,28
LVSI	178 (30,6%)	126 (35,7%)	52 (22,7%)	<b>0,0009</b>
Falta información	7 (1,2%)	4 (1,1%)	3 (1,3%)	
Invasión del estroma cervical				<b>0,0002</b>
Interior o medio	511 (87,8%)	296 (83,9%)	215 (93,9%)	

Característica	Todos	ARH	MIRH	p -valor <sup>a</sup>
	n = 582	n = 353	n = 229	
Exterior	71 (12,2%)	57 (16,1%)	14 (6,1%)	
Invasión parametrial	8 (1,4%)	7 (2,0%)	1 (0,4%)	0,16
Invasión del istmo uterino	26 (4,5%)	20 (5,7%)	6 (2,6%)	0,10
Invasión vaginal	9 (1,5%)	8 (2,3%)	1 (0,4%)	0,096
Radioterapia posoperatoria	58 (10,0%)	44 (12,5%)	14 (6,1%)	<b>0,015</b>

Los valores de *p* inferiores a 0,05 están en negrita.

Abreviaturas: ARH = histerectomía radical abdominal; IQR = rango intercuartílico; LN = ganglio linfático; LVSI = invasión del espacio linfovascular; MIRH = histerectomía radical mínimamente invasiva.

A - La prueba exacta de Fisher (variables categóricas) o la prueba *U* de Mann-Whitney (variables continuas) se evaluó utilizando solo valores no perdidos.

### 3.1.1 . Terapia adyuvante

Se administró quimiorradiación posoperatoria a 44 (12,5%) pacientes con HRA y 14 (6,1%) pacientes con MIRH ( *p* = 0,015). La razón más común fue la metástasis en los ganglios linfáticos en 24 pacientes con HRA y 10 pacientes con MIRH, seguida de invasión en parametrial, invasión en el istmo del cuerpo uterino, margen de resección vaginal inadecuado o tumores > 2 cm de tamaño con invasión en el tercio externo de el estroma cervical.

### 3.2 . Seguimiento e incidencias de eventos

La mediana del tiempo de seguimiento fue mucho mayor para el grupo de HRA, con 14,4 años (rango total 0,6-20,5, rango intercuartílico (IQR) 9,9-17,3) en comparación con 6,1 años (rango total 0,1-15,8, IQR 4,1-8,9) en el grupo MIRH ( *p* <0,0001). Entre los pacientes que estaban vivos al final del seguimiento, la mediana del tiempo de seguimiento en el grupo de HRA fue de 15 años (rango total de 3.4-20.5, IQR 10.9-17.7) y en el grupo de MIRH fue de 6.2 años (total rango 2,5-15,8, IQR 4,3-9,1) ( *p* <0,0001).

Un total de 60 (10,3%) pacientes experimentaron recurrencia de la enfermedad, incluidos 30 (8,5%) pacientes en el grupo HRA y 30 (13,1%) pacientes en el grupo MIRH ( *p* = 0,093). Las recurrencias combinadas intraperitoneales representaron 12 de 30 (40,0%) recurrencias en el grupo MIRH, pero no se identificaron después de la HRA ( *p* = 0,0001). Un total de 27 pacientes fallecieron por CC ( [tabla 2](#)). De los 96 pacientes con tumores en estadio IA, tres (3,1%) tuvieron recurrencia, dos después de ARH y uno después de MIRH. Cinco (5,2%) pacientes con tumores en estadio IA fallecieron, de los cuales uno (1,0%) murió de CC. Según el análisis de riesgo competitivo, la incidencia acumulada de recidiva a 5 años en pacientes con tumores en estadio IB1 ≤2 cm fue del 6,0% (IC del 95%: 3,3% -9,9%) en el grupo de HRA y del 12,0% (IC del 95%: 7,4% -17,8%) en el grupo MIRH. Para aquellos con tumores > 2 cm, la incidencia acumulada de recidiva a 5 años fue del 10,6% (IC del 95%: 5,4% -17,8%) en el grupo de ARH y del 25,6% (IC del 95%: 12,7% -40,7%) en el Grupo MIRH.

Cuadro 2 . Resultados oncológicos en los grupos ARH y MIRH.

Característica	ARH	MIRH	p -valor <sup>a</sup>
	n = 353	n = 229	
Recurrencia, total	30 (8,5%)	30 (13,1%)	0.093
Con componente intraperitoneal	0 (0,0%)	12 (5,2%)	<b>&lt;0,0001</b>
Fallecidos	47 (13,3%)	17 (7,4%)	<b>0,030</b>
Murió de cáncer de cuello uterino	15 (4,2%)	12 (5,2%)	0,69

Característica	ARH	MIRH	<i>p</i> -valor <sup>a</sup>
	<i>n</i> = 353	<i>n</i> = 229	
Murió por otras causas	32 (9,1%)	5 (2,2%)	<b>0,0007</b>
Tasa de TTR a 5 años	93,4 (90,3–95,6)	87,1 (81,8–90,9)	
Tasa de CSS a 5 años	97,4 (95,1–98,6)	95,5 (91,4–97,6)	
Tasa de SG a 5 años	94,6 (91,7–96,5)	93,2 (88,7–95,9)	
Estadio IA			
<i>norte</i>	59 (16,7%)	37 (16,2%)	
Tasa de TTR a 5 años	98,3 (88,6–99,8)	96,6 (77,9–99,5)	
Tasa de CSS a 5 años	98,3 (88,4–99,8)	100	
Tasa de SG a 5 años	94,9 (85,1–98,3)	97,3 (82,3–99,6)	
Estadio IB1			
<i>norte</i>	294 (83,3%)	192 (83,8%)	
Tasa de TTR a 5 años	92,4 (88,7–95,0)	85,3 (79,3–89,7)	
Tasa de CSS a 5 años	97,2 (94,6–98,6)	94,6 (89,8–97,2)	
Tasa de SG a 5 años	94,5 (91,2–96,6)	92,3 (87,1–95,5)	
Tumores en estadio IB1 ≤2 cm		12,0 (7,7-17,8)	
<i>norte</i>	200 (56,7%)	156 (68,1%)	
Tasa de TTR a 5 años	93,9 (89,5–96,5)	87,9 (81,4–92,2)	
Tasa de CSS a 5 años	97,4 (94,0–98,9)	93,4 (88,1–96,9)	
Tasa de SG a 5 años	94,5 (90,2–96,9)	91,1 (84,8–94,9)	
Tumores en estadio IB1> 2 cm			
<i>norte</i>	94 (26,6%)	36 (15,7%)	
Tasa de TTR a 5 años	89,3 (81,1–94,1)	74,4 (56,4–85,8)	
Tasa de CSS a 5 años	96,8 (90,4–99,0)	97,2 (81,9–99,6)	
Tasa de SG a 5 años	94,7 (87,7–97,7)	97,2 (81,9–99,6)	

Las tasas de TTR, CSS y SG se presentan como porcentajes (intervalos de confianza del 95%). Los valores de *p* <0,05 están en negrita.

*Abreviaturas:* ARH = histerectomía radical abdominal; CSS = supervivencia específica del cáncer; MIRH = histerectomía radical mínimamente invasiva; SG = supervivencia global; TTR = tiempo hasta la recurrencia.

a- La prueba exacta de Fisher se evaluó utilizando solo valores no perdidos.

Con respecto a la enfermedad en estadio IB1, la carcinomatosis intraperitoneal ocurrió en 12 de los 192 (6,3%) pacientes del grupo MIRH en comparación con ninguno de los 294 del grupo HRA ( $p < 0,0001$ ). No se observó carcinomatosis en la enfermedad en estadio IA ni en pacientes sometidos a conización con márgenes limpios. Como se especifica en la [Tabla 3](#), los pacientes con carcinomatosis intraperitoneal tenían metástasis simultáneas en otros sitios. Curiosamente, se produjo una metástasis en el sitio del puerto 90 días después del reimplante robótico del uréter en el grupo ARH. En los pacientes con enfermedad de IB1, las recurrencias centrales representaron 11 de las 28 (39,3%) recurrencias en el grupo de HRA y 9 de las 29 (31,0%) recurrencias en el grupo de MIRH, y 2 pacientes del último grupo tenían carcinomatosis peritoneal concomitante. Las recidivas locorregionales con o sin carcinomatosis peritoneal explicaron 19 de las 28 (67,6%) recidivas en el grupo de HRA y 17 de las 29 (58,6%) recidivas en el grupo de MIRH ([tabla 3](#)).

Cuadro 3 . Sitios adjudicados de recurrencia en tumores en estadio IB1 de FIGO estratificados por abordaje quirúrgico .

Sitio de recurrencia	No (%)	
	ARH	MIRH
Locorregional	19 (67,9)	11 (37,9)
Locorregional + MIP	0 (0,0)	6 (20,7)
Solo distante	6 (21,4)	2 (6,9)
Locorregional + distante	3 (10,7)	4 (13,8)
MIP + locorregional + distante	0 (0,0)	6 (20,7)
Total	28 (100,0)	29 (100,0)

*Abreviaturas:* ARH = histerectomía radical abdominal; MIRH = histerectomía radical mínimamente invasiva; IPM = metástasis intraperitoneal .

### 3.3 . Resultados de supervivencia

El riesgo de recurrencia fue casi tres veces más alto en el grupo MIRH que en el grupo ARH según los análisis multivariados ajustados para las variables de pronóstico estándar (HR 2,69, IC 95%: 1,56-4,66;  $p = 0,0004$ ) ([tabla 4](#)) . Además, el riesgo de muerte por CC (HR 2,78, IC del 95%: 1,20-6,45;  $p = 0,018$ ) y el riesgo general de muerte (HR 2,14, IC del 95%: 1,13-4,05;  $p = 0,020$ ) estaban en desacuerdo. del procedimiento MIRH. Las tasas de supervivencia a cinco años se muestran en la [Tabla 2](#) .

Cuadro 4 . Análisis del tiempo de recidiva asociado al tipo de cirugía y variables pronósticas estándar.

Variable	Tratamiento variable	Análisis univariable		Análisis multivariable	
		HR (IC del 95%)	$p$ - valor	HR (IC del 95%)	$p$ - valor
Tipo de cirugía	MIRH versus ARH	1,91 (1,14-3,19)	<b>0,012</b>	2,69 (1,56-4,66)	<b>0,0004</b>
La edad	Incremento de 10 años	1,16 (0,94-1,44)	0,16	1,24 (0,98-1,56)	0,070



Variable	Tratamiento variable	Análisis univariable		Análisis multivariable	
		HR (IC del 95%)	p - valor	HR (IC del 95%)	p - valor
Estadio con tamaño del tumor			<b>0.0116</b>		0.091
	I A	árbítro.		árbítro.	
	Tumor IB1 ≤2 cm	3,57 (1,10-11,58)	<b>0.0340</b>	2,83 (0,83-9,68)	0,097
	Tumor IB1 > 2 cm	5,32 (1,58-17,90)	<b>0,0069</b>	4,18 (1,12-15,62)	<b>0.033</b>
LVSÍ	Sí versus No	1,99 (1,20-3,31)	<b>0,0067</b>	1,66 (0,96-2,89)	0.071
Invasión estromal en tercios del estroma cervical	Exterior versus interior / medio	1,22 (0,60-2,48)	0,58	0,84 (0,36-1,98)	0,70
Invasión parametrial	Sí versus No	0,00 (0,00-∞)	0,33	0,00 (0,00-∞)	1.0
Invasión del istmo uterino	Sí versus No	0,74 (0,18-3,05)	0,68	0,49 (0,11-2,16)	0,35
Invasión vaginal	Sí versus No	2,56 (0,63-10,50)	0,17	2,10 (0,43-10,25)	0,36
Tipo histológico	Escamoso versus no escamoso	1,22 (0,71-2,08)	0,47	1,10 (0,63-1,92)	0,73
Motivo de la radioterapia posoperatoria			<b>0.0183</b>		0,22
	Sin radioterapia posoperatoria	árbítro.		árbítro.	
	Metástasis de LN	2,76 (1,31-5,83)	<b>0,0076</b>	1,97 (0,87-4,50)	0,11
	Otras razones	0,82 (0,20-3,37)	0,7823	0,74 (0,14-3,83)	0,72

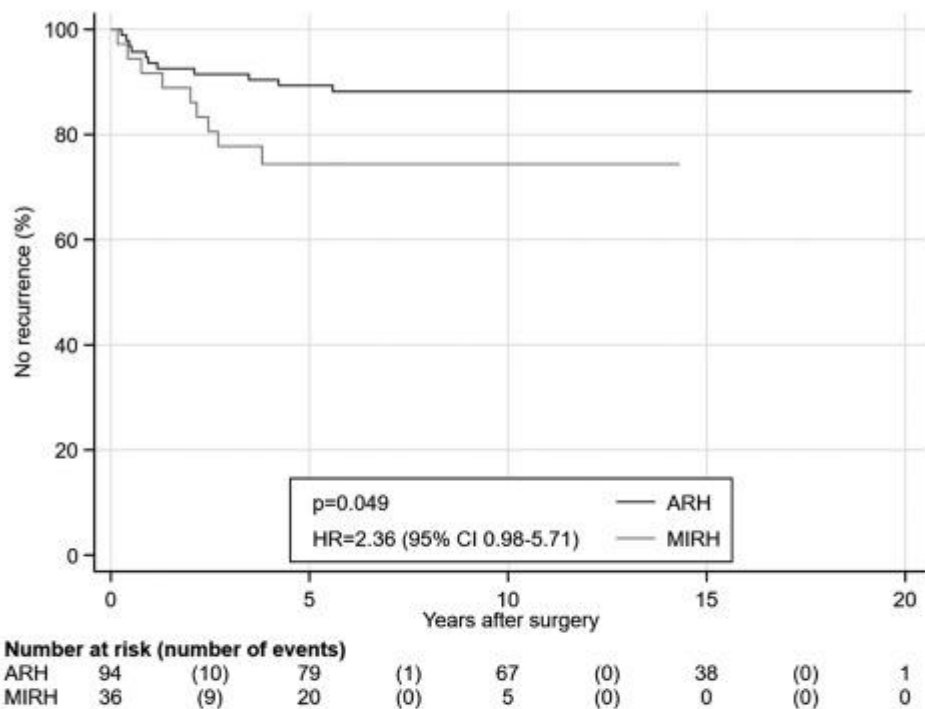
Los valores de  $p < 0,05$  están en negrita.

Abreviaturas: ARH = histerectomía radical abdominal; IC = intervalo de confianza; HR = índice de riesgo; LN = ganglio linfático; LVSÍ = invasión del espacio linfovascular; MIRH = histerectomía radical mínimamente invasiva.

### 3.3.1 . Estadio IB1

En análisis multivariables de pacientes con tumores en estadio IB1, el riesgo de recurrencia fue significativamente mayor en el grupo MIRH que en el grupo ARH (HR 2,73, IC 95%: 1,56-4,80;  $p = 0,0005$ ), al igual que el riesgo de muerte debido a CC (HR 3,04, IC del 95%: 1,28 a 7,20;  $p = 0,012$ ) y al riesgo global de muerte (HR 2,35, IC del 95%: 1,21 a 4,59;  $p = 0,038$ ). Las curvas de Kaplan-Meier relacionadas con el tamaño del tumor se muestran en la [figura 2](#) .

**A FIGO IB1 ≤ 2 cm**



**B FIGO IB1 >2 cm**

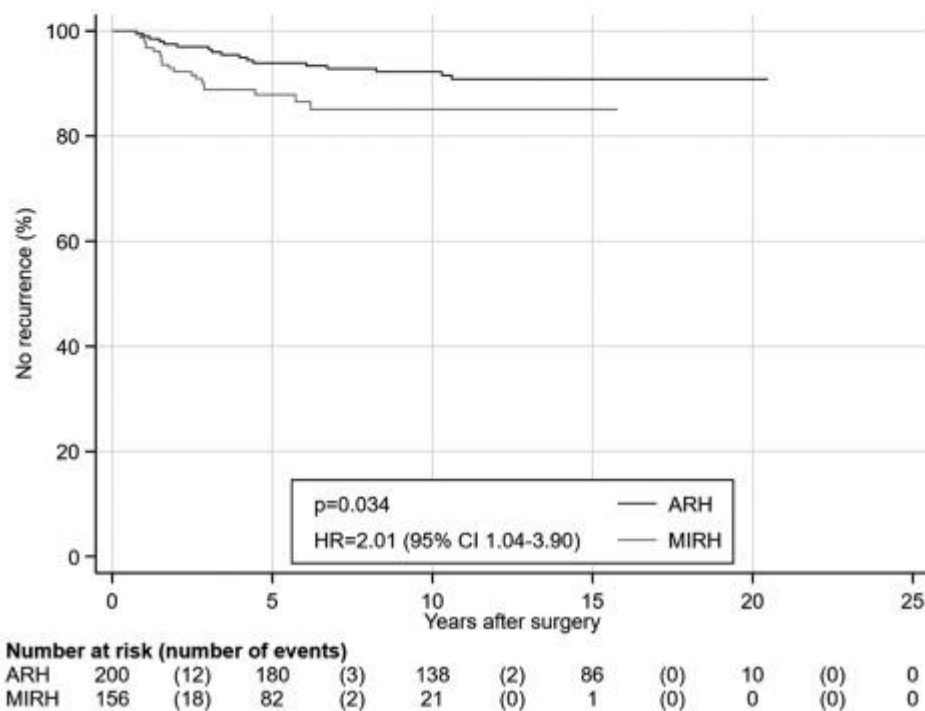


Figura 2 . Curvas de Kaplan-Meier de pacientes en estadio IB1 de la FIGO 2009 estratificados por abordaje quirúrgico para el análisis del tiempo hasta la recurrencia. A: Tumores ≤ 2 cm. B: Tumores > 2 cm. ARH = histerectomía radical abdominal; MIRH = histerectomía radical mínimamente invasiva.

**3.3.2 . Tumores en estadio IB1 y relación con la conización preoperatoria**

Para los pacientes con tumores en estadio IB1 ≤2 cm, el riesgo de recurrencia fue aproximadamente tres veces mayor en el grupo MIRH que en el grupo ARH (HR 3,17, IC del 95%: 1,55-6,48;  $p = 0,0016$ ) en el análisis multivariable. Se observaron diferencias relativas similares para CSS (HR 3,55, IC del 95%: 1,22 a 10,26;  $p = 0,02$ ) y SG (HR 2,27, IC del 95%: 1,05 a 4,91;  $p = 0,038$ ) en el análisis multivariable.

Entre los 200 pacientes tratados con HRA, 36 (18,0%) tenían márgenes limpios después de la conización, 59 (29,5%) tenían márgenes de conos afectados y 105 (52,5%) no se sometieron a conización. Entre los 156 pacientes tratados con MIRH, 21 (13,5%) tenían márgenes limpios después de la conización, 73 (46,8%) tenían márgenes de conos afectados y 62 (39,7%) no se sometieron a conización. Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en relación con la conización preoperatoria sugirieron que no hubo una diferencia sustancial en la TTR entre aquellos con márgenes de conos limpios y comprometidos en cualquiera de los grupos de cirugía, pero que hubo un mayor riesgo de recurrencia entre los pacientes que no se sometieron a conización preoperatoria, al menos en el grupo MIRH (Fig. 2 complementaria). El riesgo acumulado de recidiva a 5 años en pacientes con tumores en estadio IB1  $\leq$  2 cm con márgenes limpios después de la conización fue del 2,8% (IC del 95%: 0,2% -12,4%) en el grupo HRA y 10,1% (IC 95%: 1,7% -27,4%) en el grupo MIRH. Para aquellos con tumores  $\leq$  2 cm con márgenes comprometidos, estas cifras fueron del 3,5% (IC del 95%: 0,6% -10,6%) en el grupo de ARH y del 5,6% (IC del 95%: 1,8% -12,7%) en el grupo de MIRH. respectivamente. No se observaron diferencias pronósticas significativas entre los grupos ARH y MIRH para los pacientes con tumores en estadio IB1  $\leq$  2 cm con conización en los análisis multivariantes de TTR (HR 1,85, IC del 95%: 0,47-7,35;  $p = 0,38$ ), CSS (HR 2,32, IC del 95%: 0,08 a 66,21;  $p = 0,62$ ) y SG (HR 0,92, IC del 95%: 0,18 a 4,76;  $p = 0,92$ ), pero el número de eventos fue bajo (11 experimentaron recurrencias y 10 fallecieron, 3 de los cuales fallecieron por CC). Para los pacientes con tumores en estadio IB1  $\leq$  2 cm que no se sometieron a conización, los HR en los análisis multivariantes fueron 4,00 (IC del 95%: 1,67 a 9,57;  $p = 0,0019$ ) para TTR, 3,71 (IC del 95%: 1,19 a 11,58;  $p = 0,024$ ) para CCS y 3,02 (IC del 95%: 1,24 a 7,34;  $p = 0,015$ ) para SG, todo ello en contra del enfoque MIRH.

En la enfermedad en estadio IB1  $\leq$  2 cm, se produjeron metástasis intraperitoneales en 12 de los 156 (6,4%) pacientes del grupo MIRH en comparación con ninguno de los 200 pacientes del grupo HRA ( $p = 0,0002$ ). Dos de los 12 pacientes tenían cáncer en el margen de resección cervical después de la conización preoperatoria y los otros 10 no se sometieron a conización. La carcinomatosis intraperitoneal no se presentó en ningún paciente con márgenes limpios después de la conización. Entre los 156 pacientes MIRH con tumores en estadio IB1  $\leq$  2 cm, 21 (13,5%) tenían márgenes limpios después de la conización, 73 (46,8%) tenían márgenes de conos afectados y 62 (39,7%) no se sometieron a conización.

En pacientes con tumores en estadio IB1  $>$  2 cm, 64 (68,1%) pacientes del grupo de HRA se sometieron a conización, de los cuales solo 4 tenían márgenes limpios. En el grupo MIRH, 21 (58,3%) se sometieron a conización, de los cuales ninguno tuvo márgenes limpios. Entre los pacientes con tumores en estadio IB1  $>$  2 cm, los HR en el grupo MIRH en comparación con el grupo ARH fueron mayores de dos en los análisis multivariantes de TTR, CSS y OS, que fueron similares a los HR para el grupo total con enfermedad en estadio IB1. Para el grupo de pacientes con tumores en estadio IB1  $>$  2 cm que se sometieron a conización, el HR fue de 5,26 (IC 95%: 0,49-56,93;  $p = 0,17$ ) en el análisis multivariante de TTR, y en el grupo correspondiente sin conización preoperatoria, este La HR fue 2,08 (IC del 95%: 0,35-12,28;  $p = 0,42$ ). Debido a los números pequeños, los límites de confianza son muy amplios y los HR se acercan al infinito en el análisis multivariante de CSS y SG para el grupo de pacientes con tumores en estadio IB1  $>$  2 cm que se sometieron a conización preoperatoria.

## 4 . Discusión

### 4.1 . Hallazgos principales

En este gran estudio de base de datos retrospectivo, de una sola institución, que incluyó a 582 pacientes con CC en estadio temprano con una mediana de tiempo de seguimiento de 14,4 años en el grupo de ARH y 6,1 años en el grupo de MIRH y ningún paciente perdido durante el seguimiento, el MIRH enfoque se asoció significativamente con un peor pronóstico que el enfoque ARH en términos de TTR, CSS y SG en análisis multivariantes ajustados por variables de pronóstico estándar. El riesgo de recurrencia fue bajo en pacientes con estadio IA de FIGO (solo 3,1%), sin diferencias significativas entre los grupos ARH y MIRH. En pacientes con tumores en

estadio IB1, los análisis multivariantes de TTR, CSS y OS mostraron un riesgo significativamente mayor asociado con MIRH. Incluso en pacientes con tumores en estadio IB1  $\leq 2$  cm, el riesgo de TTR y CSS fue más de tres veces mayor y la SG se duplicó en el grupo MIRH en comparación con el grupo ARH.

El análisis multivariante no mostró diferencias significativas en TTR, CSS y SG entre ARH y MIRH en pacientes con tumores en estadio IB1  $\leq 2$  cm que se sometieron a conización. Por otro lado, entre los pacientes en estadio IB1 con tumores  $\leq 2$  cm que no se sometieron a conización, los del grupo MIRH tuvieron un pronóstico considerablemente peor que los del grupo ARH para todos los criterios de valoración analizados, es decir, TTR, CSS y OS. En pacientes en estadio IB1 con tumores  $> 2$  cm, el riesgo asociado con MIRH fue más del doble en comparación con ARH, independientemente de la conización preoperatoria. Sin embargo, al dividir este subgrupo de pacientes por si se sometieron o no a conización, el poder estadístico se redujo y no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo MIRH y ARH. En general, nuestros resultados indican un resultado de supervivencia similar para MIRH y ARH en pacientes en estadio IA y pacientes en estadio IB1 con tumor  $\leq 2$  cm sometidos a conización, y peor resultado de supervivencia para MIRH que el grupo de ARH en otros pacientes en estadio IB.

Un hallazgo importante en nuestro estudio fue la alta tasa observada de carcinomatosis intraperitoneal que representó el 40,0% de todas las recurrencias en el grupo MIRH. Estos pacientes tenían metástasis simultánea en otros lugares. Entre los pacientes en estadio IB1 con tumores  $\leq 2$  cm de tamaño, no se observaron metástasis intraperitoneales en ningún paciente con márgenes limpios después de la conización.

Se necesitan estudios adicionales para confirmar si los pacientes con tumores en estadio IA y estadio IB1  $\leq 2$  cm que se someten a conización y tienen márgenes limpios son subgrupos en los que el método MIRH no está contraindicado.

#### 4.2 . Comparaciones con estudios previos

Nuestros hallazgos generales están en línea con los del ensayo LACC [ 15 ], lo que indica que MIRH se asocia con tasas más altas de recurrencia y muerte que ARH. Varios otros estudios han informado los mismos resultados [ 9 ], [ 10 ], [ 11 ], [ 12 ], [ 13 ], [ 14 ], incluido un metaanálisis reciente de 15 estudios [ 22 ]. Por el contrario, un estudio danés [ 23 ], un estudio sueco [ 24 ] y un estudio de Brandt et al. [ 17 ] no encontraron diferencias significativas en los resultados oncológicos entre los grupos ARH y MIRH. La tasa de recurrencia más baja en estos tres estudios puede ser el resultado de los tiempos de seguimiento más cortos y las frecuencias altas de radioterapia posoperatoria. En particular, los estudios danés [ 23 ] y sueco [ 24 ] no cubrieron los períodos de entrenamiento para la cirugía robótica, que se incluyeron en nuestro estudio y en muchos otros estudios [ 9 ], [ 10 ], [ 11 ], [ 12 ], [ 13 ], [ 14 ], [ 22 ]. También es digno de mención que el ensayo LACC informó que no hubo diferencias en la calidad de vida [ 25 ] y la incidencia de eventos adversos [ 26 ] entre los grupos ARH y MIRH que apoyan que el enfoque MIRH no debe usarse en pacientes en los que este enfoque confiere un mayor riesgo de recurrencia.

La combinación de presión intraabdominal de CO<sub>2</sub> y células cancerosas exfoliadas en el aire por el derrame de tumores durante la colpotomía abdominal conduce a un entorno favorable para la implantación peritoneal de células cancerosas con el enfoque MIRH [ 27 ]. En nuestro estudio, la carcinomatosis intraperitoneal no se presentó en pacientes sometidos a conización preoperatoria con márgenes limpios, lo que indica la importancia de evitar el derrame intraabdominal durante la cirugía. Koehler y col. [ 28 ] describió una técnica quirúrgica con cierre de la parte superior de la vagina antes de la realización de una histerectomía radical laparoscópica. Su DFS de 4,5 y 10 años las tasas de 95,8% y 93,1%, respectivamente, son prometedoras y se justifica una mayor investigación de esta técnica quirúrgica. Además, un estudio de cohorte observacional europeo internacional (SUCCOR) informó que cuando se evitaron los manipuladores intrauterinos y se utilizaron maniobras para evitar la diseminación del tumor en el momento de la colpotomía, MIRH tuvo resultados oncológicos similares a los de ARH [ 29 ]. Sin embargo, Uppal et al. [ 10 ] señalaron que no encontraron diferencias en la tasa de recurrencia con manipuladores intrauterinos en comparación con una sonda vaginal roma. Nuestro estudio destaca la importancia

de evitar la diseminación del tumor en el momento de la colpotomía. Los manipuladores intrauterinos no fueron un factor de confusión en nuestro estudio, ya que no los usamos. No observamos ninguna diferencia pronóstica significativa entre ARH y MIRH en el análisis multivariable de tumores en estadio IB1  $\leq 2$  cm con conización preoperatoria, mientras que notamos una TTR, CSS y SG considerablemente peores asociados con MIRH que con ARH en pacientes con tumores en estadio IB1  $\leq 2$  cm sin conización y en todos los pacientes con tumores en estadio IB1  $> 2$  cm. Esto es lógico, ya que la conización preoperatoria suele realizarse en pacientes con tumores más pequeños en los que una biopsia ha indicado un crecimiento tumoral superficial o la ausencia de un tumor macroscópicamente visible. También es probable que una conización en tumores en estadio IB1  $\leq 2$  cm reduzca el riesgo de contaminación por colpotomía incluso en casos con márgenes microscópicamente positivos.

Una diferencia importante entre este estudio y la mayoría de los otros estudios es nuestra frecuencia de tratamiento adyuvante posoperatorio, que fue del 12,5% en el grupo de ARH y del 6,1% en el grupo de MIRH. Es probable que la baja incidencia de radioterapia posoperatoria en nuestro estudio se obtenga mediante la evaluación preoperatoria uniforme basada en un algoritmo que incluye la resonancia magnética, que permitió la omisión de la cirugía en los casos más propensos a ser candidatos a radioterapia posoperatoria y evitó el "eclipsamiento" no intencional al estadio IB2 ( FIGO 2009) en nuestra institución. Por el contrario, hasta aproximadamente el 50% de los pacientes de otros estudios recibieron tratamiento adyuvante posoperatorio. Por ejemplo, el 58,7% de los pacientes con HRA y el 47,1% de los pacientes con MIRH recibieron terapia adyuvante posoperatoria en el estudio SUCCOR [ 29]. La combinación de cirugía y radioterapia aumenta la morbilidad, especialmente por linfedema [ 30 ], por lo que debe evitarse cuando sea posible.

### 4.3 . Implicaciones clínicas

El enfoque MIRH confiere un riesgo considerable de implantación intraperitoneal de células cancerosas en pacientes con cáncer residual en el ectocérvix y no debe realizarse en este grupo de pacientes hasta que se haya demostrado que las medidas protectoras son efectivas en ensayos aleatorizados. Esto puede no ser cierto para las lesiones evaluadas con conización  $\leq 2$  cm, especialmente en casos con márgenes limpios, sin embargo, se necesita una validación prospectiva.

### 4.4 . Fortalezas y limitaciones

En comparación con los estudios discutidos anteriormente que comparan ARH y MIRH, una fortaleza de nuestro estudio es la gran cohorte de un solo centro de una institución que trata aproximadamente dos tercios de todos los pacientes con CC en Noruega. Otro punto fuerte es la evaluación preoperatoria uniforme, incluida la resonancia magnética, que puede detectar invasión en el tercio externo del estroma cervical y lesiones ocultas en estadio IB2. Otras fortalezas incluyen la patología centralizada, un esquema consistente para la terapia adyuvante, la realización de todas las cirugías por oncólogos ginecológicos experimentados y la disponibilidad de datos de alta calidad que se registraron contemporáneamente en una base de datos institucional para control y garantía de calidad. No se perdió ningún paciente durante el seguimiento.

Las limitaciones de nuestro estudio incluyen el diseño retrospectivo y las diferencias entre los dos grupos quirúrgicos en términos de factores pronósticos importantes como el tamaño del tumor y la conización preoperatoria.

## 5 . Conclusiones

Observamos resultados oncológicos inferiores en los pacientes MIRH con enfermedad en estadio IB1, incluso en aquellos con tumores  $\leq 2$  cm. Las recurrencias combinadas intraperitoneales representaron el 40,0% de todas las recurrencias en el grupo MIRH, pero no se identificaron después de la HRA. La conización preoperatoria con márgenes limpios pareció ser un factor protector contra la carcinomatosis intraperitoneal en el grupo MIRH. Se

necesitan ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados para identificar medidas más seguras para evitar la diseminación de células cancerosas en la cavidad abdominal .

## Fondos

No se recibió financiación para esta investigación.

## Declaración de conflicto de interes

Los autores declaran que no tienen intereses económicos en competencia o relaciones personales conocidas que pudieran haber influido en el trabajo informado en este documento.

*Traducción y adaptación: Dra. Patricia Cingolani*

**Fuente:** <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825821004340>

## Expresiones de gratitud

Agradecemos a Stein Aaserud por sus comentarios estadísticos y a Karin A. Skogsfjord por su excelente ayuda con la recopilación de datos.

*Presentación anterior:* Partes de este estudio se presentaron en una Sesión Plenaria Científica de la *Reunión Global Anual de la Sociedad Internacional de Cáncer Ginecológico (IGCS)*, Río de Janeiro, Brasil, septiembre de 2019.

## Apéndice A . Dato suplementario

Descargar: **Descargar documento Word (190KB)**

<https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0090825821004340-mmc1.docx>

## Referencias

- [1] M. Arbyn, E. Weiderpass, L. Bruni, et al., Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis, *Lancet Glob. Health* 4 (2019 Dec).
- [2] I.K. Larsen, *Cancer in Norway 2018*, 2019.
- [3] W.J. Koh, N.R. Abu-Rustum, S. Bean, et al., Cervical cancer, version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology, *J. Natl. Compr. Cancer Netw.* 17 (1) (2019 Jan) 64–84.
- [4] C.R. Nezhat, M.O. Burrell, F.R. Nezhat, et al., Laparoscopic radical hysterectomy with paraaortic and pelvic node dissection, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 166 (3) (1992 Mar) 864–865.
- [5] B.M. Sert, V.M. Abeler, Robotic-assisted laparoscopic radical hysterectomy (Piver type III) with pelvic node dissection—case report, *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 27 (5) (2006) 531–533.
- [6] B.M. Sert, J.F. Boggess, S. Ahmad, et al., Robot-assisted versus open radical hysterectomy: a multi-institutional experience for early-stage cervical cancer, *Eur. J. Surg. Oncol.* 42 (4) (2016 Apr) 513–522
- [7] J.F. Boggess, P.A. Gehrig, L. Cantrell, et al., A case-control study of robot-assisted type III radical hysterectomy with pelvic lymph node dissection compared with open radical hysterectomy, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 199 (4) (2008 Oct) 357.e1–7.
- [8] A.A. Mendivil, M.A. Rettenmaier, L.N. Abaid, et al., Survival rate comparisons amongst cervical cancer patients treated with an open, robotic-assisted or laparoscopic radical hysterectomy: a five year experience, *Surg. Oncol.* 25 (1) (2016 Mar) 66–71.
- [9] X. Chen, N. Zhao, P. Ye, et al., Comparison of laparoscopic and open radical hysterectomy in cervical cancer patients with tumor size  $\leq 2$  cm, *Int. J. Gynecol. Cancer* 30 (5) (2020 May) 564–571.

- [10] S. Uppal, P.A. Gehrig, K. Peng, et al., Recurrence rates in patients with cervical cancer treated with abdominal versus minimally invasive radical hysterectomy: a multiinstitutional retrospective review study, *J. Clin. Oncol.* 38 (10) (2020 Apr 1) 1030–1040.
- [11] E.S. Paik, M.C. Lim, M.H. Kim, et al., Comparison of laparoscopic and abdominal radical hysterectomy in early stage cervical cancer patients without adjuvant treatment: ancillary analysis of a Korean Gynecologic Oncology Group Study (KGOG 1028), *Gynecol. Oncol.* 154 (3) (2019 Sep) 547–553.
- [12] L. Pedone Anchora, L.C. Turco, N. Bizzarri, et al., How to select early-stage cervical cancer patients still suitable for laparoscopic radical hysterectomy: a propensitymatched study, *Ann. Surg. Oncol.* 27 (6) (2020 Jun) 1947–1955.
- [13] B. Chen, M. Ji, P. Li, et al., Comparison between robot-assisted radical hysterectomy and abdominal radical hysterectomy for cervical cancer: a multicentre retrospective study, *Gynecol. Oncol.* 157 (2) (2020 May) 429–436.
- [14] J. Yang, C. Mead-Harvey, C. Polen-De, et al., Survival outcomes in patients with cervical cancer treated with open versus robotic radical hysterectomy: our surgical pathology interrogation, *Gynecol. Oncol.* 159 (2) (2020 Nov) 373–380.
- [15] P.T. Ramirez, M. Frumovitz, R. Pareja, et al., Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer, *N. Engl. J. Med.* 379 (20) (2018 Nov 15) 1895–1904.
- [16] A. Melamed, D.J. Margul, L. Chen, et al., Survival after minimally invasive radical hysterectomy for early-stage cervical cancer, *N. Engl. J. Med.* 379 (20) (2018 Nov 15) 1905–1914.
- [17] B. Brandt, V. Sioulas, D. Basaran, et al., Minimally invasive surgery versus laparotomy for radical hysterectomy in the management of early-stage cervical cancer: survival outcomes, *Gynecol. Oncol.* 156 (3) (2020 Mar) 591–597.
- [18] J. Casarin, G. Bogani, A. Papadia, et al., Preoperative conization and risk of recurrence in patients undergoing laparoscopic radical hysterectomy for early stage cervical cancer: a multicenter study, *J. Minim. Invasive Gynecol.* 28 (1) (2021 Jan) 117–123, <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2020.04.015>.
- [19] G. Bogani, F. Ghezzi, L. Chiva, et al., Patterns of recurrence after laparoscopic versus open abdominal radical hysterectomy in patients with cervical cancer: a propensitymatched analysis, *Int. J. Gynecol. Cancer* 30 (7) (2020 Jul) 987–992.
- [20] T.W. Kong, S.J. Chang, X. Piao, et al., Patterns of recurrence and survival after abdominal versus laparoscopic/robotic radical hysterectomy in patients with early cervical cancer, *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 42 (1) (2016 Jan) 77–86.
- [21] C.J. Punt, M. Buyse, C.H. Köhne, et al., Endpoints in adjuvant treatment trials: a systematic review of the literature in colon cancer and proposed definitions for future trials, *J. Natl. Cancer Inst.* 99 (13) (2007 Jul 4) 998–1003.
- [22] R. Nitecki, P.T. Ramirez, M. Frumovitz, et al., Survival after minimally invasive vs open radical hysterectomy for early-stage cervical cancer: a systematic review and meta-analysis, *JAMA Oncol.* 6 (7) (2020 Jun 11) 1–9.
- [23] P.T. Jensen, T.H. Schnack, L.P. Frøding, et al., Survival after a nationwide adoption of robotic minimally invasive surgery for early-stage cervical cancer - a populationbased study, *Eur. J. Cancer* 128 (2020 Feb 11) 47–56.
- [24] E. Alfonzo, E. Wallin, L. Ekdahl, et al., No survival difference between robotic and open radical hysterectomy for women with early-stage cervical cancer: results from a nationwide population-based cohort study, *Eur. J. Cancer* 116 (2019 Jul) 169–177.
- [25] M. Frumovitz, A. Obermair, R.L. Coleman, 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.* 21 (6) (2020 Jun) 851–860.
- [26] A. Obermair, R. Asher, R. Pareja, et al., Incidence of adverse events in minimally invasive vs open radical hysterectomy in early cervical cancer: results of a randomized

controlled trial, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 222 (3) (2020 Mar) 249.e1–249.e10.

[27] J. Volz, S. Koster, Z. Spacek, et al., The influence of pneumoperitoneum used in laparoscopic surgery on an intraabdominal tumor growth, *Cancer* 86 (5) (1999 Sep 1) 770–774.

[28] C. Kohler, H. Hertel, J. Herrmann, et al., Laparoscopic radical hysterectomy with transvaginal closure of vaginal cuff - a multicenter analysis, *Int. J. Gynecol. Cancer* 29 (5) (2019 Jun) 845–850.

[29] L. Chiva, V. Zanagnolo, D. Querleu, 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* 30 (9) (2020 Sep) 1269–1277.

[30] A.F. Bona, K.R. Ferreira, R.B.M. Carvalho, et al., Incidence, prevalence, and factors associated

with lymphedema after treatment for cervical cancer: a systematic review,

*Int. J. Gynecol. Cancer* 30 (11) (2020 Nov) 1697–1704.

B.M. Sert, G.B. Kristensen, A. Kleppe et al. *Gynecologic Oncology* 162 (2021) 284–291