



¿Sigue siendo razonable ofrecer histerectomía MIS? Sí.

- R. Wendel Naumann, MD

Enero 20, 2020
Volumen: 65



La histerectomía radical es el método preferido de tratamiento para el cáncer cervical temprano, especialmente en mujeres más jóvenes. La cirugía para el cáncer de cuello uterino a menudo elimina la necesidad de radiación, que se asocia con insuficiencia ovárica prematura, toxicidad crónica del intestino y la vejiga y una función sexual deficiente. Con mejoras en el equipo y las técnicas quirúrgicas, la histerectomía radical ahora se puede realizar mediante laparoscopia o con técnicas mínimamente invasivas asistidas por robot. La cirugía mínimamente invasiva (MIS) permite una recuperación más rápida, estadías hospitalarias más cortas, disminución de la morbilidad perioperatoria, incluida una menor pérdida de sangre, tasas más bajas de infección de la herida, menos fiebre, tasas más bajas de sepsis, menor riesgo de embolia venosa profunda y menos riesgo de post íleo operativo.¹ Es probable que la MIS también pueda evitar la morbilidad conocida de la cirugía abierta, como la

formación de hernia ventral y el aumento de 10 veces en la obstrucción intestinal debido a las adherencias asociadas con la histerectomía abierta. 2

Controversia del juicio de LACC

Si bien la MIS tiene muchos beneficios, el ensayo LACC recientemente informado ha creado controversia con respecto a la seguridad oncológica del enfoque mínimamente invasivo de la histerectomía radical en el cáncer cervical.³ El objetivo principal de este ensayo controlado aleatorio internacional (ECA) fue un 7.2% como **límite de supervivencia libre de enfermedad (DFS)** no inferior a los 4.5 años. El diseño de esta prueba con este límite viene a priori con la expectativa de que estamos dispuestos a aceptar una diferencia de hasta 7.2% en **DFS** a cambio de las ventajas de MIS. El ensayo LACC no fue concluyente con respecto al criterio de valoración primario ya que el intervalo de confianza DFS en el ensayo cruzó el límite de no inferioridad.⁴ Sin embargo, en el ensayo LACC, hubo una disminución en el DFS, con un aumento en el riesgo de recurrencia local y en general mortalidad por cáncer cervical asociada con MIS. A pesar de que este ensayo no fue concluyente para el objetivo primario, muchas de las narraciones, e incluso el resumen del artículo en sí, no lo hacen obvio. En cambio, se han resaltado los puntos finales ambiguos y, como resultado, algunas instituciones han declarado una moratoria sobre la histerectomía radical mínimamente invasiva.⁵

Click aquí: <http://www.fasgo.org.ar/index.php/resumenes-de-publicaciones-internacionales/1964> **para leer el argumento: ¿Sigue siendo razonable ofrecer histerectomía MIS? No.**

Si bien los **ECA** aleatorios deben ser el nivel más alto de evidencia para el tratamiento de nuestros pacientes, debemos tener cuidado al interpretar estos datos. Todos los ensayos clínicos, incluidos los **ECA**, tienen dificultades y pueden ser propensos a una interpretación excesiva. Debido a que establecemos el riesgo de un error Tipo I en 0.05, aceptamos que 1:20 **ECA** demostrarán resultados falsos positivos. Más importante aún, a menudo tenemos erróneamente puntos finales ambiguos con el mismo grado de certeza que tenemos el resultado primario de un ensayo, olvidando que estos puntos finales ambiguos deberían generar hipótesis. Esto es ciertamente cierto para el ensayo LACC sobre el cual se ha expresado una preocupación significativa sobre los puntos finales ambiguos que no se especificaron previamente en el plan estadístico original. En este ensayo, los intervalos de confianza para DFS, recurrencia local y recurrencia debido a cáncer cervical no cruzaron la paridad. Sin embargo, debido a que estos puntos finales no fueron especificados previamente o corregidos para comparaciones múltiples, no se les asignó un valor P cuando se informó el ensayo LACC.

“Uno necesita examinar los datos cuidadosamente”

Con los resultados publicados del ensayo LACC, debemos considerar que existe la posibilidad de que la histerectomía radical mínimamente invasiva tenga un resultado oncológico inferior en comparación con la histerectomía abierta y eso debe discutirse con nuestros pacientes como parte del proceso de consentimiento. Sin embargo, uno debe examinar los datos cuidadosamente antes de condenar completamente este procedimiento para todos los pacientes, especialmente cuando MIS está asociado con ventajas significativas. Hay que preguntarse, ¿hay algún aspecto con la realización del estudio que sea problemático? ¿Los resultados tienen sentido? ¿Hay problemas con el diseño del ensayo clínico que arrojan dudas sobre los resultados? ¿Los criterios de inclusión para el ensayo son suficientemente amplios o un hay un subgrupo sobrerrepresentado para que los resultados no se apliquen a todos los incluidos en el ensayo? ¿Son aplicables estos resultados internacionales a la práctica en los Estados Unidos?

Dada la relativa rareza del cáncer de cuello uterino y la alta demanda de MIS en los Estados Unidos, el ensayo LACC se realizó a nivel internacional y muchos de los pacientes se inscribieron en países donde los recursos médicos son más limitados que en los Estados Unidos. Los ensayos quirúrgicos son difíciles de realizar ya que existe una variabilidad significativa entre los

cirujanos, las diferencias internacionales en los patrones de práctica con respecto a la selección de pacientes para cirugía, imágenes preoperatorias y terapia postoperatoria. Debido a que no se exigió la obtención de imágenes preoperatorias estándar en este ensayo, no podemos estar seguros de que hubo una estratificación adecuada de los factores de riesgo entre los grupos en el ensayo LACC a pesar de que los factores patológicos parecían estar equilibrados. En este ensayo no hubo una revisión de patología central y faltaban datos sobre variables básicas como el tamaño del tumor en el 15% de los pacientes. Además, el protocolo no exigía recomendaciones específicas para la terapia postoperatoria. Esto es crítico ya que se ha demostrado que la radiación pélvica reduce el riesgo de recurrencia en aproximadamente un 50% en pacientes con tumores de alto riesgo y se asocia con una mejor supervivencia general.⁶ Mientras que la terapia adyuvante en forma de quimioterapia y radiación se utilizó a tasas similares en tanto en los brazos abiertos como en los laparoscópicos, no sabemos cómo esto se correlaciona con los factores de riesgo de recurrencia en los dos grupos o exactamente qué tipo de terapia postoperatoria se prescribió.³ La evaluación preoperatoria y la terapia postoperatoria son claramente importantes cuando se considera que el 27% de las recurrencias informadas en el ensayo LACC ocurrieron dentro de 1 año de la cirugía, un fenómeno que debería ser relativamente raro después de la histerectomía radical para el cáncer cervical temprano con márgenes negativos y terapia adyuvante adecuada.

Los factores de riesgo pueden influir en el resultado de un ensayo

Uno de los aspectos más importantes de un RTC es la estratificación de los factores de riesgo que pueden influir en el resultado del ensayo. Un aspecto preocupante de los datos de LACC es que hubo un desequilibrio en el número de muertes no relacionadas con el cáncer en el brazo laparoscópico no relacionado con la cirugía, con cinco muertes en el brazo mínimamente invasivo debido a causas no relacionadas con el cáncer o la cirugía y una muerte adicional debido a complicaciones con un segundo cáncer no relacionado que impidió la terapia adyuvante adecuada.³ Esto se compara con solo una muerte no relacionada con el cáncer cervical en el grupo abierto. Esta muerte no se describió de otra manera y no sabemos si estuvo relacionada quirúrgicamente. Debido al diseño del estudio, estas muertes se incluyen en el DFS y el cálculo de la supervivencia general (OS). Si bien las diferencias entre los brazos con respecto a la recurrencia de la enfermedad o la muerte por cáncer cervical se mantuvieron después de que se excluyeron estos casos, esto aún sugeriría que existe algún desequilibrio entre los dos **brazos** que no se tienen en cuenta en la estratificación de la asignación al azar.

Otra observación sorprendente es que el brazo laparoscópico en realidad se desempeñó mejor que cualquier otra gran serie de histerectomías radicales informadas.⁷ Por lo tanto, las diferencias entre los dos grupos no fueron el resultado del bajo rendimiento del brazo laparoscópico, sino un rendimiento excesivo del brazo abierto. La supervivencia específica de la enfermedad a los 3 años en el brazo MIS fue del 95,6%. Sin embargo, la supervivencia específica de la enfermedad a 3 años en el brazo abierto fue del 99,6% en una población donde casi la mitad de los pacientes tenían tumores > 2 cm, la mitad tenía > 50% de invasión cervical y el 13% de los pacientes tenían ganglios positivos. El DFS y OS en el **brazo** abierto también son anormalmente altos en comparación con cualquier otra serie de histerectomía radical abdominal.⁷ Debido a que ningún estudio previo ha demostrado resultados similares, uno debe considerar si estos números simplemente representan una anomalía estadística o son el resultado del **subregistro de recurrencias o muertes debido a la logística desafiante de un ensayo internacional, arroja más dudas sobre los resultados de este ensayo.**

El riesgo de recurrencia local es una preocupación con MIS y ese fue el hallazgo más significativo entre los brazos del ensayo LACC. La falla local puede ocurrir debido a márgenes quirúrgicos inadecuados o posiblemente debido a la contaminación tumoral de la cavidad peritoneal mediante el uso de manipuladores uterinos comúnmente utilizados durante la cirugía laparoscópica. En el ensayo LACC, la tasa de márgenes quirúrgicos positivos entre los dos brazos fue comparable. El subanálisis de los datos sugiere que los pacientes con tumores más

grandes tienen claramente el mayor riesgo de recurrencia local, lo que sugiere que puede haber un problema de contaminación con tumores más grandes. El ensayo LACC mostró un riesgo significativamente mayor de recurrencia local en pacientes tratados con cirugía laparoscópica cuando sus tumores eran > 2 cm. Tanto en el grupo abierto como en el laparoscópico, el riesgo de recurrencia local fue inferior al 5%, excepto en el grupo laparoscópico con tumores > 2 cm, para quienes la tasa de recurrencia local fue casi del 15%.

No es un juicio definitivo

Si bien los resultados del ensayo LACC son preocupantes, no es un ensayo definitivo para poner fin a la práctica de la histerectomía radical mínimamente invasiva en todos los pacientes. Las diferencias DFS y OS observadas en el ensayo LACC fueron criterios de valoración secundarios y deben considerarse exploratorios. Del mismo modo que la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. requiere dos ECA con un criterio de valoración primario claramente definido para la aprobación de medicamentos, debemos realizar ensayos quirúrgicos con estándares similares, por lo tanto, el ensayo LACC debe provocar una llamada para que se realice otro ensayo en los Estados Unidos u otros países con patrones de práctica similares con cuidadosa atención a los principios oncológicos y la terapia postoperatoria estandarizada. Antes del ensayo de LACC, la preferencia de los pacientes por MIS impedía una acumulación adecuada, pero los datos de LACC deberían reavivar un interés y hacer que dicho ensayo sea factible.

Una reacción exagerada a los datos disponibles.

Alejarse por completo de la histerectomía radical mínimamente invasiva sin un ensayo definitivo es una reacción exagerada a los datos disponibles. La situación actual con MIS en el cáncer cervical es muy similar a la del cáncer rectal, donde se han informado dos ensayos de no inferioridad con resultados no concluyentes.^{8, 9} Uno de estos ensayos fue similar al ensayo LACC en que el intervalo de confianza para el primario el punto final no incluyó la paridad.⁹ Sin embargo, como se dijo anteriormente sobre este ensayo, "No mostrar la no inferioridad no se puede usar para implicar inferioridad".¹⁰ Parece ser una reacción exagerada usar los datos de un solo ensayo no concluyente como base para abandonar un procedimiento que tiene claros beneficios. Una consecuencia involuntaria de alejarse del MIS es que puede disminuir la disponibilidad de cirugía para pacientes jóvenes con cáncer cervical. A pesar de las ventajas de la cirugía, solo el 9% de las mujeres con cáncer cervical en la base de datos nacional de muestras de pacientes hospitalizados desde 2008 hasta 2015 fueron tratadas con histerectomía radical.¹ Esto probablemente refleja una selección cuidadosa de pacientes para esta cirugía y sugiere que los criterios de selección para la histerectomía radical en los Estados Unidos son particularmente estrictos, por lo tanto, los pacientes tratados con cirugía aquí pueden no ser similares a los del ensayo LACC. Además, se ha informado que los pacientes con MIS tienen un índice de masa corporal más alto y se puede ofrecer una histerectomía radical mínimamente invasiva a pacientes que podrían no ser candidatas para una histerectomía radical abierta debido a los desafíos técnicos de la cirugía abierta en mujeres que pesan > 100 Kg.

El ensayo LACC debe ser un llamado a la precaución y la selección cuidadosa del paciente junto con el consentimiento informado. Este es un enfoque razonable hasta que tengamos más información. Si bien deberíamos informar a nuestros pacientes acerca de los resultados de este ensayo al analizar la cirugía para el cáncer de cuello uterino, aún es razonable ofrecer una histerectomía radical mínimamente invasiva, especialmente a pacientes con tumores <2 cm o que tienen tumores que se pueden extirpar antes de la cirugía.

Referencias:

1. Piedimonte S, Czuzoj-Shulman N, Gotlieb W, Abenhaim Ha. Robotic radical hysterectomy for cervical cancer; a population-based study of adoption and immediate postoperative outcomes in the US. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019; Mar-Apr;26(3):551-557.
2. Monk BJ, Berman ML, Montz FJ. Adhesions after extensive gynecologic surgery: clinical significance, etiology, and prevention. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170:1396-403.
3. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, et al. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:1895-1904.
4. Acuna SA, Dossa F, Baxter NN. Frequency of misinterpretation of inconclusive noninferiority trials: the case of the laparoscopic vs open resection for rectal cancer trials. *JAMA Surg*. 2019 Jan 1;154(1):90-92.
5. Ong M. Conversation with The Cancer Letter. Ramirez: We no longer offer minimally invasive radical hysterectomy at MD Anderson. In: The Cancer Letter. Washington, DC; 2018.
6. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 1999;73: 177-183.
7. Wang YZ, Deng L, Xu HC, Zhang Y, Liang ZQ. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage cervical cancer. *BMC Cancer*. 2015;15:928.
8. Fleshman J, Branda M, Sargent DJ, Boller AM, George V, Abbas M, et al. Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection of stage ii or iii rectal cancer on pathologic outcomes: the ACOSOG Z6051 randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314:1346-1355.
9. Stevenson AR, Solomon MJ, Lumley JW, Hewett P, Clouston AD, Gebiski VJ, et al. Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection on pathological outcomes in rectal cancer: The ALaCaRT randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314:1356-1363.
10. Stevenson AR. The future for laparoscopic rectal cancer surgery. *Br J Surg*. 2017;104: 643-645.