

V. Desarrollo de las preguntas y recomendaciones

Pregunta 1: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1), ¿cuál debería ser el tratamiento inicial?

Conceptos previos:

- **Tratamiento quirúrgico en cáncer cervical:** El tratamiento quirúrgico se refiere a la remoción del tumor a través de conización (remueve parte del cuello uterino), traquelectomía (remueve todo el cuello uterino) o histerectomía (que remueve todo el útero) (17).
- **Radioterapia:** La radioterapia es un procedimiento que usa energía en forma de partículas u ondas como rayos x, rayos gamma, haces de electrones o protones con el objetivo de quebrar las cadenas de ADN de las células malignas. Se realiza de manera local de dos formas: como radiación de haz externo o braquiterapia. Los posibles efectos secundarios incluyen fatiga, malestar estomacal, diarrea, náusea y vómito, y alteraciones dermatológicas (18, 19).
- **Quimioterapia:** Se trata de la utilización de drogas para impedir la multiplicación de las células neoplásicas; sin embargo, también afectan a las células sanas (17).

Justificación de la pregunta:

El tratamiento usual para cáncer de cuello uterino en estadios tempranos, según diferentes GPC, es quirúrgico, mientras que la radioterapia se reserva para casos especiales que imposibilitan la cirugía, esta conclusión se basa en consenso de expertos. Sin embargo, el GEG consideró importante evaluar esta pregunta con la finalidad de encontrar evidencia que aporte al balance de daños y beneficios de estas dos intervenciones.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
1	Mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios temprano (IA1, IA2, IB1, IB2 y IIA1)	<ul style="list-style-type: none"> • Radioterapia o quimioterapia / • Tratamiento quirúrgico 	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia general • Supervivencia libre de enfermedad • Recaída • Calidad de Vida • Eventos adversos

Búsqueda de RS:

En la búsqueda de GPC no se encontró RS que contestaran a nuestra PICO, por ende, se realizó una búsqueda de RS de novo, pero no se encontró ninguna RS que contestara nuestra PICO. Se decidió realizar una búsqueda de ECA de novo, en la que se halló 2 estudios que corresponden al mismo ECA. Landoni et al 1997 (20) es la primera publicación del estudio, y Landoni et al 2017 (21) es una actualización (20 años después); sin embargo, Landoni et al 2017 (21), no hace un análisis por subgrupo de pacientes con tumores menores o iguales a 4 cm, por lo que solo se tomó la evidencia de Landoni et al 1997 (20), que sí reporta ese subgrupo. **(Ver Anexo 2)**

Estudio	Tipo de Estudio	Riesgo de Sesgo según Cochrane	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS

Landoni (1997)	ECA	Alto	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia a los 5 años • Supervivencia libre de enfermedad • Recaída • Complicaciones
-------------------	-----	------	--

Resumen de la evidencia:

El ECA de Landoni et al 1997 (20) compara histerectomía radical con linfadenectomía contra radioterapia como tratamiento inicial en pacientes con cáncer de cuello uterino estadio IB y IIA (histerectomía = 170 y radioterapia = 167). De éstos, el 67.6% (115/170) del grupo con histerectomía y el 67.7% (113/167) del grupo con radioterapia tenían tumores menores o iguales a 4 cm que corresponden a nuestra PICO y fueron tomados en cuenta para el análisis. Es importante mencionar que 62 (54%) de los 115 pacientes que fueron aleatorizados para recibir cirugía, recibieron radioterapia adyuvante.

En la evaluación con el instrumento de Riesgo de Sesgo de Cochrane (13), el ECA presentó un alto riesgo de sesgo (**Ver Anexo 3**).

Se encontró que:

- **Supervivencia general estimada a 5 años (SG):**
 - El ECA de Landoni et al 1997 (20) tuvo un tiempo de seguimiento promedio de 87 meses.
 - En pacientes con tumor de diámetro menor o igual a 4 cm, la incidencia de supervivencia general a 5 años en el grupo de radioterapia (90%) fue similar que en el grupo histerectomía (87%) (RR 1.04; IC 95% 0.95 - 1.14) (cifras calculadas por el grupo metodológico en base a los resultados del estudio).

- **Supervivencia libre de enfermedad estimada a 5 años (SLE):**
 - El ECA de Landoni et al 1997(20) tuvo un tiempo de seguimiento promedio de 87 meses.
 - En pacientes con tumores de diámetro menor o igual a 4 cm, la incidencia de supervivencia libre de enfermedad estimada a 5 años en el grupo de radioterapia (57%) fue similar que en el grupo histerectomía (63%) (RR 1.91; IC 95% 0.73 - 1.12) (cifras calculadas por el grupo metodológico en base a los resultados del estudio).

- **Recaída:**
 - El ECA de Landoni et al 1997(20) tuvo un tiempo de seguimiento promedio de 87 meses.
 - En pacientes con tumor de diámetro menor o igual a 4 cm, la incidencia de recaída en el grupo de radioterapia (18%) fue similar que en el grupo histerectomía (20%) (RR 0.93; IC 95% 0.55 - 1.58) (cifras calculadas por el grupo metodológico en base a los resultados del estudio).

- **Complicaciones: Morbilidad grado 2-3 (que requiera tratamiento médico o quirúrgico):**
 - El ECA de Landoni et al 1997(20) tuvo un tiempo de seguimiento promedio de 87 meses.
 - En pacientes con tumor de diámetro menor o igual a 4 cm, la incidencia de morbilidad severa grado 2-3 en el grupo de radioterapia (12%) fue menor que en el grupo histerectomía (30%) (RR 0.42; IC 95% 0.23 – 0.74). (Datos elaborados por el grupo metodológico en base a los datos del estudio)

Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

La evidencia encontrada contiene un solo ECA con alto riesgo de sesgo que, incluyó solo 337 pacientes de nuestra población diana y solo evalúa a la histerectomía como tratamiento quirúrgico sin mencionar la traquelectomía o conización. La evidencia reporta que no existe diferencia significativa entre ambas intervenciones para recaída, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia general a los 5 años, pero sí para morbilidad grado 2 o 3. Se debe tener en cuenta que hubo un desbalance en las intervenciones asignadas. Debido a que más de la mitad del grupo a quienes se les asignó cirugía recibieron radioterapia adyuvante, es decir, recibieron dos terapias, esto podría haber disminuido sus posibilidades de supervivencia y aumentado el riesgo de complicaciones como reportan algunos estudios (22). De esta manera, se vería afectado el resultado global del grupo de cirugía, ya que estaría reflejando las consecuencias de dos terapias y no de una sola en más de la mitad del grupo, lo que posiblemente resultaría en el desfavorecimiento del grupo de cirugía. Adicionalmente, estudios reportan que la radioterapia presenta diversos efectos adversos (diarrea, náuseas, sangrado rectal, cistitis, problemas urinarios, entre otros) (23) que pueden ser agudos o crónicos y afectar la calidad de vida del paciente por un tiempo prolongado; un estudio encontró que las mujeres que eran tratadas con radioterapia tenían mayor riesgo de presentar disfunciones sexuales hasta 2 años después del tratamiento (24).

La evidencia nos reporta que, en comparación con la histerectomía radical, la radioterapia presenta:

- Similar incidencia de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años (**calidad de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4**)
- Similar incidencia de supervivencia general estimada a los 5 años (**calidad de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4**)
- Similar incidencia de recaída (**calidad de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4**)
- Menor incidencia de morbilidad grado 2-3 (**calidad de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4**)

El GEG considera que en términos de efectividad la evidencia señala que ambas intervenciones son similares, pero el desbalance podría estar desfavoreciendo al grupo de cirugía. Así mismo, la evidencia también señala menor morbilidad a la radioterapia, pero, del mismo modo, el GEG considera que el desbalance podría haber desfavorecido al grupo de cirugía y que los resultados hallados no reflejen la realidad, a esto se añade otros estudios que reportan que la radioterapia presenta mayor morbilidad para las pacientes. Por ende, el GEG concluye que el balance riesgo/beneficio favorece a la cirugía.

Valoración de los desenlaces por los pacientes: El GEG consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta: supervivencia libre de enfermedad estimada a los 5 años, supervivencia general estimada a los 5 años, recaída serían relevantes para los pacientes y eventos adversos son importantes para los pacientes debido a que reflejan su esperanza de vida.

Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG consideró que los pacientes y familiares tendrían preferencias por un tratamiento radical que les ofrezca la mayor probabilidad de curación total, una certera evaluación de estado, en el menor tiempo posible y con los menores efectos adversos a corto y largo plazo.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG consideró que en nuestro contexto las intervenciones pueden ser bien aceptadas por los profesionales. Sin embargo, en base a su experiencia y práctica diaria, señalan que, en estos pacientes con estadios iniciales de la enfermedad, los profesionales preferirían optar por la opción con menor riesgo de morbilidad a mediano y largo plazo. Por ende, el GEG considera que los profesionales de la salud preferirían

optar por la cirugía, que provee la oportunidad de conservar los ovarios y evitar menopausia precoz en pacientes jóvenes, hecho que con la radioterapia conlleva más procedimientos; y además da la oportunidad de hacer una evaluación directa del estado ganglionar.

Factibilidad: El GEG consideró que la aplicación de las intervenciones sería factible en los establecimientos de salud dado que actualmente se realizan para otros estadios de la enfermedad y otros tipos de cánceres.

Uso de recursos: El GEG consideró que los costos para ambas intervenciones serían equivalentes.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** El GEG consideró que la evidencia presentada es insuficiente para considerar a la radioterapia superior a la cirugía en pacientes con cáncer de cuello uterino estadios tempranos. A pesar de que la evidencia señale que las intervenciones tienen efectos similares en términos de supervivencia y recaída, y que existe mayores efectos adversos con la cirugía, el GEG considera, que el desbalance en las intervenciones podría haber afectado el resultado encontrado desfavoreciendo a la cirugía. Así mismo, estudios adicionales dan cuenta de la toxicidad de la radioterapia a largo plazo, especialmente en esta población en estadios iniciales. Por ende, decide emitir una recomendación **a favor** de la cirugía como tratamiento primario.
- **Fuerza de la recomendación:** Debido a la muy baja certeza de la evidencia, el GEG consideró que el manejo quirúrgico es la mejor opción en esta población ya que las deficiencias metodológicas del estudio no avalan la superioridad de la radioterapia sobre la cirugía. Adicionalmente, el GEG toma en cuenta las preferencias de los profesionales de la salud que optarían por una terapia que les permita evaluar directamente y asegurarse del estado ganglionar de su paciente, por lo que decide emitir una recomendación **fuerte**.

Planteamiento de puntos de Buena Práctica Clínica:

1. El GEG consideró importante emitir un punto de buena práctica clínica en relación a aquellas situaciones en que la cirugía no es posible. Para ello, el GEG quedó en consenso que, en pacientes con comorbilidades, edad avanzada u otras situaciones que, a criterio médico, son incompatibles con una cirugía se debe considerar indicar radioterapia.

Recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínica

Recomendación:

En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) recomendamos realizar cirugía como tratamiento primario.

Recomendación Fuerte

Calidad de evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)

Puntos de buenas prácticas clínicas:

1. En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios iniciales (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) y con contraindicaciones y/o comorbilidades importantes, u otras situaciones que, según criterio médico, son incompatibles con una cirugía se debe considerar radioterapia como tratamiento inicial.