

Pregunta 2: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadio tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1), ¿qué tratamiento quirúrgico debería realizarse?

Conceptos previos:

- **Conización:** Procedimiento quirúrgico que permite la extracción de parte del cuello del útero. Este consiste en extraer en forma de cono la parte del exocervix (la base del cono) y una parte interna del endocervix (vértice del cono) (25).
- **Traquelectomía:** En este tipo de cirugía, se extirpan el cuello uterino y la parte superior de la vagina, pero el resto del útero se conserva (25).
- **Histerectomía simple:** También llamada histerectomía extrafascial, es un procedimiento donde sólo se remueve el útero y el cuello del útero(26). Según la clasificación de Querleu–Morrow, este tipo de cirugía es llamada de tipo A e involucra la resección, lo más cercana al útero, de los ligamentos cardinales y útero-sacos, y la remoción de menos de 10 mm de vagina (27).
- **Histerectomía radical:** La histerectomía radical es un procedimiento donde se separa el útero de los ovarios, de las trompas de Falopio y de la parte superior de la vagina, así como de los vasos sanguíneos y el tejido conectivo, y se extrae. Este procedimiento requiere de gran conocimiento de la anatomía pélvica y de una cuidadosa selección de los pacientes a quienes se les va a realizar(26). Según la clasificación de Querleu–Morrow la radicalidad de la histerectomía varía en seis tipos. Para la presente GPC se tendrá en cuenta cuatro tipos. El tipo B1 se refiere a la escisión de al menos 1 cm de vagina, de los ligamentos vésico-uterino y útero-sacos de manera parcial, así como tejido para-cervical, pero sin remoción de ganglios para-cervical, a diferencia del tipo B2, en el que se realiza lo mismo que en el tipo B1, pero con remoción de ganglios para-cervical. El tipo C1 involucra la recesión completa del tejido para-cervical, disección de los ligamentos útero-sacos a nivel del recto con preservación nerviosa, mientras que en el tipo C2 se realiza lo mismo que en C1 pero sin preservación nerviosa (27).

Justificación de la pregunta

El tratamiento estándar para el cáncer de cuello uterino en estadios tempranos siempre ha sido la histerectomía radical, mientras que las intervenciones menos invasivas quedaron restringidas para situaciones especiales como el deseo de conservación de fertilidad. En concordancia con la nueva tendencia a ofrecer intervenciones menos radicales, especialmente en estadios tempranos de la enfermedad, el GEG consideró importante evaluar esta pregunta e indagar la eficacia y seguridad de la traquelectomía y la conización en comparación con la histerectomía radical para pacientes que no necesariamente desean conservar fertilidad.

Pregunta PICO abordada en esta pregunta clínica:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
2	Mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios temprano (IA1, IA2, IB1, IIA1)	<ul style="list-style-type: none"> • Conización • Traquelectomía • Histerectomía 	<ul style="list-style-type: none"> • Márgenes positivos • Periodo libre de enfermedad • Recaída local o loco- regional • Recaída a distancia • Supervivencia • Calidad de vida • Eventos adversos

Búsqueda de RS:

Se realizó una búsqueda de RS en las GPC seleccionadas. Se encontró que la GPC de Colombia (11) presentaba una RS Xu et al 2011 (28) para responder esta pregunta (**Ver Anexo 2**).

En vista de la antigüedad de la RS presentada en la GPC colombiana, se realizó una búsqueda de RS publicadas como artículos científicos (**Ver Anexo 2**). No se encontró RS posterior a la realizada por la GPC de Colombia. Por lo que se decidió hacer una búsqueda de ECA; sin embargo, no se encontró ninguna (**Ver Anexo 2**).

Al no encontrar evidencia actual hasta finales de 2018, se decidió actualizar la búsqueda de RS hasta mayo de 2019. De esta manera se encontró la RS de Feng et al 2019 (29).

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Feng (2019)	5/16	2018	4 EO	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia general a los 5 años • Supervivencia libre de enfermedad a los 5 años • Eventos adversos <ul style="list-style-type: none"> • Transfusión sanguínea • Complicaciones intraoperatorias • Complicaciones postoperatorias

Resumen de la evidencia:

A pesar de presentar baja calidad según el instrumento AMSTAR 2 (12) (**Ver Anexo 3**), se decidió usar la evidencia de la RS de Feng 2019 (29) que evalúa la seguridad de traquelectomía radical en comparación con histerectomía radical en pacientes con cáncer de cuello uterino estadio IA, IB1 IB2 y IIA1. Incluye estudios observacionales prospectivos y retrospectivos. Según la tabla 1 de la RS, el 86.2% de pacientes fueron de estadio IB1 (según la clasificación FIGO 2014), el 68.2% tenían tumores de menos de 2 cm y 98.3% tenían tumores menores o iguales a 4 cm.

- **Sobrevivencia general a los 5 años:**
 - La RS de Feng 2019 (29) incluyó 4 estudios con 616 pacientes y un tiempo de seguimiento promedio de 61.2 meses.
 - La incidencia de supervivencia en el grupo de traquelectomía radical (95.7%) fue similar que en el grupo de histerectomía radical (94.4%) (RR 1.00, 95% IC 0.97 - 1.04).

- **Sobrevivencia libre de enfermedad a los 5 años:**
 - La RS de Feng 2019 (29) incluyó 4 estudios con 613 pacientes y un tiempo de seguimiento promedio de 61.2 meses.
 - La incidencia de supervivencia en el grupo de traquelectomía radical (94.9%) fue similar que en el grupo de histerectomía radical (92.9%) (RR 1.00, 95% IC 0.94 - 1.07).

Eventos adversos:

- **Transfusión sanguínea:**

- La RS de Feng 2019 (29) incluyó 4 estudios con 713 pacientes y un tiempo de seguimiento promedio de 61.2 meses.
- La incidencia de transfusión sanguínea en el grupo de traquelectomía radical (6.7%) fue similar que en el grupo de histerectomía radical (12.1%) (RR 0.49 95% IC 0.12 - 2.01).
- **Complicaciones intraoperatorias:**
 - La RS de Feng 2019 (29) incluyó 2 estudios con 437 pacientes y un tiempo de seguimiento promedio de 61.2 meses.
 - La incidencia de complicaciones intraoperatorias en el grupo de traquelectomía radical (7.21%) fue similar que en el grupo de histerectomía radical (4.4%) (RR 1.59 95% IC 0.12 - 20.90).
- **Complicaciones postoperatorias:**
 - La RS de Feng 2019 (29) incluyó 3 estudios con 542 pacientes y un tiempo de seguimiento promedio de 61.2 meses.
 - La incidencia de complicaciones post operatorias en el grupo de traquelectomía radical (12.3%) fue similar que en el grupo de histerectomía radical (14.7%) (RR 0.57; 95% IC 0.17 - 1.90).

Adicionalmente, se tiene conocimiento de los resultados preliminares de un ECA que comparó histerectomía tipo Piver II contra histerectomía tipo Piver III en estadios tempranos de cáncer cervical (IA2 – IB1) que concluye que ambas intervenciones son aparentemente seguras hasta los 2 años después de la cirugía, pero con menor tiempo quirúrgico y menor pérdida sanguínea intraoperatoria en favor de la histerectomía tipo II; sin embargo, se necesita aún los resultados finales (30). Por otro lado se conoce de otro ECA en proceso de reclutamiento, el estudio SHAPE, que comparará la histerectomía simple contra histerectomía radical (ambas con linfadenectomía) en pacientes con cáncer de cuello uterino estadio IA2 y IB1 con tumores menores de 2 cm (31). Sus resultados se esperan para junio de 2023. EL GEG consideró no realizar ningún pronunciamiento sobre el tipo de histerectomía por la limitada evidencia, pero se compromete a revisar el tema en la actualización de la presente GPC.

Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

La RS presentada contiene solo estudios observacionales con alto riesgo de sesgo, y concluye que la traquelectomía radical y la histerectomía radical en mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos, aparentemente, son similares en cuanto a eficacia y seguridad. Sin embargo, la muy baja certeza de la misma disminuye nuestra confianza en esta similitud. Se debe tener en cuenta que la evidencia solo podría ser extrapolable a la población en estadio IB1, ya que este es el estadio con mayor proporción de participantes.

No se hallaron estudios que comparen conización e histerectomía.

En comparación con la histerectomía radical, la traquelectomía radical para mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino en estadios tempranos presenta:

- Similar sobrevida libre de enfermedad a 5 años (***certeza de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4)***
- Similar sobrevida general a 5 años (***certeza de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4)***
- Similar frecuencia de transfusión sanguínea (***certeza de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4)***

- Similar frecuencia de complicaciones intraoperatorias (***certeza de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4***)
- Similar frecuencia de complicaciones postoperatorias (***certeza de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4***)

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 y eventos adversos serían relevantes para los pacientes, pues el tipo de cirugía empleada impactaría directamente en ellos.

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, en el menor tiempo posible y con los menores eventos adversos para poder tener más tiempo de vida de calidad.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG consideró que en nuestro contexto las intervenciones podrían ser bien aceptadas por los profesionales. Sin embargo, señalan que, en base a los estándares internacionales de tratamiento, sería más aceptable para ellos continuar con un procedimiento estandarizado a menos que existe fuerte evidencia los incline a optar de manera segura por otras intervenciones menos agresivas. Es importante señalar que las intervenciones comparadas tienen la finalidad directa de evitar la muerte del paciente, por lo que en este contexto se tiende a optar por el procedimiento más radical.

Factibilidad: El GEG consideró que la aplicación de las intervenciones sería factible en los establecimientos de salud dado que en actualmente se realizan.

Uso de recursos: El GEG consideró que la histerectomía radical sería más costosa que la conización y traquelectomía, pero tomando en cuenta las atenciones por enfermedad residual y/o recurrencia que son más probables con conización y traquelectomía, el GEG considera que la diferencia de costos no sería tan grande.

Dirección y fuerza de la recomendación:

Dirección de la recomendación: La evidencia para responder esta pregunta es limitada, solo incluye una RS de estudios observacionales con alto riesgo de sesgo cuyos resultados no podrían ser extrapolables a toda la población objetivo, dada la baja certeza de la evidencia. Adicionalmente, el GEG valoró la postura de los profesionales de salud que preferirían continuar realizando histerectomía por ser el tratamiento erradicador estándar y de eficacia comprobada en comparación con alternativas, aunque menos agresivas, de las que no se tiene suficiente certeza que sean tan eficaces como la estándar. No se halló ningún estudio que compare conización con histerectomía.

Por ende, se decidió emitir una recomendación ***a favor*** de la histerectomía radical en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos.

- **Fuerza de la recomendación:** Teniendo en cuenta la muy baja certeza de la evidencia, se decidió emitir una recomendación ***condicional***.

Planteamiento de puntos de buenas prácticas clínicas:

1. El GEG considera importante establecer que el estadio IA1 tiene particularidades en su tratamiento. Al ser un estadio que involucra solo 3 mm de profundidad (7), se ha establecido,

por consenso internacional (10, 32-34) y aunado a estudios (35-38) que evidencian la alta probabilidad de sobrevivencia, que esta población pueda ser tratada de manera menos radical. Puesto que el diagnóstico y estadiaje del cáncer de cuello uterino se realiza a través de conización diagnóstica, el GEG considera que si el cono diagnóstico resulta ser de estadio IA1 con márgenes libres de por lo menos de 3 mm (34) y sin Invasión del espacio linfovascular (IELV) la paciente puede considerarse tratada y no se necesita otra intervención más allá del seguimiento.

2. Por otro lado, si el cono diagnóstico resulta ser de estadio IA1 con márgenes libres de por lo menos de 3 mm (34) sin invasión parametrial, pero con IELV, el GEG considera que se debe realizar linfadenectomía pélvica bilateral ya que existen estudios que señalan la asociación entre IELV con mal pronóstico de sobrevida, en especial con metástasis en nódulos linfáticos (37, 39, 40).
3. Adicionalmente, si el cono diagnóstico resulta ser de estadio IA1 sin márgenes libres y/o con invasión parametrial, el GEG considera que se debe realizar histerectomía simple con linfadenectomía, por tener mayor riesgo de metástasis como también recomiendan diversos autores (38, 39).
4. El GEG consideró que era necesario indicar que en el caso de histerectomía radical, se debería hacer cirugía conservadora de la inervación pélvica para evitar complicaciones o disfunciones vesicales, rectales y en la vida sexual del paciente, lo que lleva a una mejor calidad de vida en base a los estudios de Trimbo 2001 (41) y Maas 2005 (42).
5. El GEG consideró importante establecer el espaciamiento de los seguimientos y el procedimiento en cada uno de ellos. Así, en base a consenso, el GEG determinó que al término de tratamiento quirúrgico sin signos de progresión (en la pieza anatomopatológica) se debe considerar seguimiento cada 6 meses durante los 5 primeros años, y luego anualmente. En cada consulta de seguimiento se debe realizar un examen de radiografía de tórax, examen físico, papanicolaou y ecografía pélvica dependiendo de los síntomas.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Recomendación:

En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) sugerimos realizar histerectomía radical como tratamiento quirúrgico inicial, salvo en ciertos escenarios especiales.

Recomendación condicional a favor

Calidad de evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)

Puntos de buena práctica clínica:

1. Las mujeres con cáncer de cuello uterino estadio IA1 con cono de biopsia sin Invasión del Espacio Linfo Vascular (IELV) y márgenes libres, considerar que han sido curadas y que no necesitan intervenciones adicionales, sólo seguimiento.
2. En mujeres con cáncer de cuello uterino estadio IA1 con cono de biopsia con márgenes libres con Curetaje EndoCervical (CEC) negativo, pero con IELV, considerar realizar evaluación ganglionar pélvica.
3. En mujeres con cáncer de cuello uterino estadio IA1 con cono de biopsia con márgenes positivos y/o CEC positivo sin IELV considerar realizar histerectomía tipo A.
4. En mujeres con cáncer de cuello uterino estadio IA1 con cono de biopsia con márgenes positivos y/o CEC positivo con IELV, considerar realizar histerectomía tipo A más evaluación ganglionar pélvica.
5. En mujeres con cáncer de cuello uterino estadios iniciales (IA1, IA2, IB, IB2 o IIA1) que sean sometidos a histerectomía radical, considerar hacer cirugía conservadora de la inervación pélvica.
6. Si la pieza patológica no presenta factores de riesgo considerar seguimiento cada 6 meses, los 5 primeros años y luego anual. Incluyendo un examen de radiografía de tórax, examen físico, papanicolaou y ecografía pélvica dependiendo de los síntomas.