

Pregunta 4: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios temprano (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1), ¿se debería realizar cirugía laparoscópica o cirugía abierta?

Conceptos previos:

- **Laparotomía:** Incisión quirúrgica en la pared abdominal que expone los órganos pélvicos y abdominales (60).
- **Laparoscopia:** Es también llamada peritoneoscopia involucra la inserción de un laparoscopio a través de la pared abdominal cercano al ombligo. El laparoscopio es un instrumento largo y delgado con una cámara que permite observar los órganos pélvicos y abdominales en una pantalla (60).

Justificación de la pregunta:

La diferencia entre ambas intervenciones radicaba en aspectos relacionados a la técnica quirúrgica como duración de cirugía, pérdida sanguínea, menor tiempo de hospitalización, entre otros, sin menoscabar la eficacia de la terapia; lo que llevó a considerar a la cirugía laparoscópica como estándar, especialmente en estadios tempranos. Sin embargo, evidencia reciente señala que este paradigma no es tan eficaz como se pensaba, por lo que el GEG consideró importante reevaluar la eficacia de ambas intervenciones en términos de sobrevida y eventos adversos.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
4	Mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios temprano (IA1, IA2, IB1, IB2, IIA1)	<ul style="list-style-type: none"> • Cirugía Laparoscópica / • Cirugía Abierta 	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevivencia • Recurrencia • Calidad de Vida • Eventos adversos

Búsqueda de RS:

En la búsqueda de RS publicadas dentro de GPC no se encontró RS que contestaran a nuestra PICO. La GPC de Corea (61) realizó una búsqueda para hallar una, sin resultado. Por ende, se decidió realizar una búsqueda de RS publicadas como artículo desde la fecha de última búsqueda de GPC de Corea. Se hallaron tres RS posteriores a la búsqueda realizada por la GPC de Corea. Asimismo, debido a que miembros del GEG tenían conocimiento de la próxima publicación de un ECA que respondía a nuestra PICO se decidió incluir dicho estudio (62). **(Ver Anexo 2)**

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
Cao (2015)	7/16	Diciembre 2014	5 EO	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida general • Sobrevida Libre de enfermedad a 5 años • Complicaciones postoperatorias • Pérdidas sanguíneas
Wang (2015)	7/16	Abril de 2015	10 EO	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida general • Sobrevida Libre de enfermedad a 5 años • Complicaciones postoperatorias • Pérdidas sanguíneas

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
Zhao (2017)	7/16	Febrero 2016	14 EO	<ul style="list-style-type: none"> • Recurrencia • Eventos adversos • Complicaciones intraoperatorias • Transfusión sanguínea • Estadía hospitalaria
Ramírez (2018)	ECA		Alto	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida libre de enfermedad a los 4.5 años • Recurrencia de enfermedad o muerte por cáncer de cuello uterino • Recurrencia loco-regional • Muerte por cualquier causa

Resumen de la evidencia:

Se encontraron tres RS que comparan cirugía laparoscópica versus cirugía abierta la RS de Cao et al 2015 (63), la RS de Wang et al 2016 (64) y la RS de Zhao et al 2017 (65). Los 3 RS resultaron de baja calidad según el instrumento AMSTAR 2 (12) **(Ver Anexo 3)**.

Se eligió la RS de Zhao et al 2017 (65) por ser la más actual. Dicha RS incluyó 23 estudios (n=4205) para estadios IB y IIA, lo que respondía parcialmente a la población objetivo.

Se encontró que:

- **Recurrencia**
 - La RS de Zhao et al 2017 (65) incluyó 8 estudios observacionales con 1081 pacientes. La RS no menciona un tiempo de seguimiento exacto; sin embargo, reporta que el tiempo de seguimiento en el grupo de cirugía laparoscópica fue de 20.37 meses menos que en el grupo de cirugía abierta. (95% IC -33.02 a -7.72)
 - La incidencia de recurrencia en el grupo de cirugía laparoscópica (8.33%) fue similar que en el grupo de cirugía abierta (11.96%) (OR de 0.74 IC 95% 0.49 - 1.36).

- **Complicaciones Intraoperatorias**
 - La RS de Zhao et al 2017 (65) incluyó 8 estudios observacionales con 2536 pacientes.
 - La incidencia de complicaciones intraoperatorias en el grupo de cirugía laparoscópica (4.12%) fue similar que en el grupo de cirugía abierta (3.5%) (OR de 1.14 IC 95% 0.68 - 1.93).

- **Transfusión sanguínea**
 - La RS de Zhao et al 2017 (65) incluyó 13 estudios observacionales con 1714 pacientes.
 - La incidencia de transfusión sanguínea en el grupo de cirugía laparoscópica (15.8%) fue similar que en el grupo de cirugía abierta (20%) (OR de 0.47 IC 95% 0.30 - 0.73).

- **Estadía hospitalaria**
 - La RS de Zhao et al 2017 (65) incluyó 14 estudios observacionales con 3241 pacientes.
 - El grupo de cirugía laparoscópica tuvo en promedio 3.17 días menos de estadía hospitalaria que el grupo de cirugía abierta. (DM -3.17 IC 95% -4.06 a -2.29).

Asimismo, el ECA de Ramírez et al 2018 (62), recientemente publicado y encontrado a través del GEG incluyó pacientes en estadios IA1 (con IELV), IA2 y IB1, y comparó cirugía mínimamente

invasiva (Laparoscópica o robótica [n=319]) y cirugía abierta n=[312]. En noviembre de 2017 los autores del estudio confirmaron un desbalance de muertes entre los grupos comparados (en contra de cirugía mínimamente invasiva), por lo que el comité de monitoreo de seguridad determinó cerrar el estudio antes de lo programado. Los desenlaces de sobrevivencia estaban programados para ser medidos a los 4.5 años de seguimiento; sin embargo, el seguimiento fue, en promedio, de solo 2.5 años.

Se encontró que:

- **Sobrevida libre de enfermedad a 4.5 años**
 - La incidencia de supervivencia libre de enfermedad a 4.5 años del grupo de cirugía mínimamente invasiva (86%) fue menor que en el grupo de cirugía abierta (96.5%). La diferencia fue de -10.6 puntos porcentuales 95% IC [-16.4 a -4.7] (P = 0.87 de no inferioridad)
- **Recurrencia de enfermedad o muerte por cáncer de cuello uterino**
 - La incidencia de recurrencia de enfermedad o muerte por cáncer de cuello uterino en el grupo de cirugía mínimamente invasiva (9.15%) fue mayor que en el grupo de cirugía abierta (2.48%) (HR 4.39 95% IC 1.88 - 10.2 ajustado por edad IMC, estadio de enfermedad, invasión linfovascular, compromiso linfático, calidad de vida según ECOG-Eastern Cooperative Oncology Group).
- **Recurrencia loco-regional**
 - La incidencia de recurrencia loco regional en el grupo de cirugía mínimamente invasiva (5.64%) fue mayor que en el grupo de cirugía abierta (1.28%) (HR 4.26 95% IC 1.44 - 12.60).
- **Muerte por cualquier causa**
 - La incidencia de mortalidad por cualquier causa en el grupo de cirugía mínimamente invasiva (5.96%) fue mayor que en el grupo de cirugía abierta (0.96%) (HR 6.00 95% IC 1.77 - 20.30).

Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

La evidencia encontrada contiene una RS de estudios observacionales, Zhao et al 2017 (65) y un ECA de Ramírez et al 2018 (62). Ambos estudios concluyen de manera diferente. Mientras que la RS señala que no hay diferencias en términos de recurrencia ni de efectos adversos entre ambos procedimientos (a excepción de transfusión sanguínea), el ECA señala mayor riesgo de recurrencia o muerte por cáncer de cuello uterino, recurrencia loco regional y muerte por cualquier causa en el grupo que fue intervenido mediante cirugía mínimamente invasiva (laparoscópica o robótica).

Por lo anterior, el GEG toma en cuenta la certeza de la evidencia de ambos estudios; sin embargo, de igual manera considera apropiado favorecer al comparador porque muestra similares efectos adversos pero menor riesgo de recurrencia y mortalidad. Añade que es importante la realización de más estudios que permitan confirmar estos hallazgos y dilucidar esta controversia.

Según la RS de Zhao et al 2017 (65), en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio IB a IIA, la cirugía laparoscópica, en comparación con la cirugía abierta presenta:

- No diferencias en términos de recurrencia (***certeza de la evidencia: Muy Baja. Ver Anexo N° 4***)
- No diferencias en complicaciones intraoperatorias (***certeza de la evidencia: Muy Baja. Ver Anexo N° 4***)

- Menor incidencia de transfusión sanguínea (***certeza de la evidencia: Muy Baja. Ver Anexo N° 4***)
- Menor tiempo de estadía hospitalaria (***certeza de la evidencia: Muy Baja. Ver Anexo N° 4***)

Según el ECA de Ramirez et al 2018 (62), en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadios IA1 (con invasión del espacio linfovascular), IA2 y IB1, la cirugía mínimamente invasiva (laparoscópica o robótica), en comparación con la cirugía abierta presenta:

- Mayor incidencia de recurrencia de enfermedad o muerte por cáncer de cuello uterino según ECA (***certeza de la evidencia: Muy Baja. Ver Anexo N° 4***)
- Mayor incidencia de recurrencia loco-regional (***certeza de la evidencia: Baja. Ver Anexo N° 4***)
- Mayor incidencia de muerte por cualquier causa (***certeza de la evidencia: Baja. Ver Anexo N° 4***)

Valoración de los desenlaces por los pacientes: El GEG consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes, ya que el tipo de cirugía podría impactar en su sobrevivencia.

Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG consideró que los pacientes y familiares preferirían una técnica quirúrgica que demande menos complicaciones y una recuperación más rápida, pero al mismo tiempo optarían por la técnica con mejores resultados en cuanto a sobrevivencia a la enfermedad.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG consideró que en nuestro contexto los médicos aceptarían las recomendaciones propuestas porque son similares a los procedimientos que actualmente realizan.

Factibilidad: El GEG consideró que la cirugía laparoscópica requeriría mayor capacitación técnica por parte de los médicos; mientras que la cirugía abierta, un procedimiento realizado de manera más frecuente sería más factible

Uso de recursos: El GEG consideró que el uso de cirugía laparoscópica podría disminuir costos en términos de estadía hospitalaria, pero la cirugía abierta es menos costosa en términos de la técnica en sí misma, por lo que el GEG consideró que el uso de recursos sería en términos de costos sería similar en ambas intervenciones.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** Ambos estudios presentados señalan diferentes conclusiones en términos de recurrencia. La RS de observacionales de Zhao et al 2017 (65) menciona que las dos intervenciones no son diferentes, mientras que el ECA de Ramírez et al 2018 (62) favorece a la cirugía abierta. El GEG decidió ser conservador y tomar en cuenta la evidencia del último estudio. Por ende, debido a que la cirugía laparoscópica presenta mayor mortalidad y recurrencia que la cirugía abierta, el GEG decide emitir una recomendación **a favor** de cirugía abierta en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos.
- **Fuerza de la recomendación:** Considerando que la certeza de la evidencia fue muy baja para los desenlaces evaluados, se decidió asignarle una **fuerza condicional** a esta recomendación.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Recomendación:

En mujeres con cáncer de cuello uterino estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) que requieran cirugía (histerectomía o traquelectomía), sugerimos realizarla mediante cirugía abierta (laparotomía).

Recomendación condicional a favor

Calidad de evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)