



**RESULTADOS ONCOLÓGICOS DE LA HISTERECTOMÍA RADICAL LAPAROSCÓPICA  
VERSUS POR LAPAROTOMÍA EN PACIENTES CON CÁNCER CERVICAL TEMPRANO: UNA  
COHORTE MULTICÉNTRICA RETROSPECTIVA**

**JULIANA RODRÍGUEZ**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO- UNIVERSIDAD CES  
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA**

**BOGOTÁ, SEPTIEMBRE DE 2020**



**RESULTADOS ONCOLÓGICOS DE LA HISTERECTOMÍA RADICAL LAPAROSCÓPICA  
VERSUS POR LAPAROTOMÍA EN PACIENTES CON CÁNCER CERVICAL TEMPRANO: UNA  
COHORTE MULTICÉNTRICA RETROSPECTIVA**

**INVESTIGADORA PRINCIPAL  
JULIANA RODRÍGUEZ  
E-MAIL: julianal.rodriguez@urosario.edu.co**

**ASESOR DE INVESTIGACIÓN TEMÁTICO  
RENÉ PAREJA**

**DIRECTOR DE TESIS  
HÉCTOR POSSO**

**TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE MAGÍSTER EN EPIDEMIOLOGÍA  
UNIVERSIDAD DEL ROSARIO-UNIVERSIDAD CES. BOGOTÁ, COLOMBIA**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO  
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD  
UNIVERSIDAD CES  
FACULTAD DE MEDICINA  
BOGOTÁ, SEPTIEMBRE DE 2020**

## TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN .....	7
ABSTRACT .....	8
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA .....	9
1.1 Planteamiento del problema.....	9
1.2 Justificación de la propuesta .....	11
1.3 Pregunta de investigación.....	13
2. MARCO TEÓRICO .....	13
2.1 Epidemiología del cáncer de cérvix.....	13
2.2 Manejo del cáncer cervical .....	14
2.3 Histerectomía radical y mínima invasión antes del estudio LACC.....	15
2.4 Histerectomía radical y mínima invasión: estudio LACC .....	17
2.5 Histerectomía radical y mínima invasión después del estudio LACC.....	17
2.5.1 Estudios poblacionales .....	17
2.5.2 Estudios de un solo centro.....	19
2.5.3 Estudios con análisis de puntajes de propensión o emparejamiento.....	22
2.5.4 Revisión sistemática con metaanálisis .....	25
2.5.5 Ensayos clínicos en curso.....	26
2.6 Métodos de puntuación de propensión .....	27
2.6.1 Creación del puntaje de propensión.....	27
2.6.2 Variables incluidas en el puntaje de propensión .....	28
2.6.3 Validez del puntaje de propensión.....	28
2.6.4 Ponderación por el inverso de la probabilidad de tratamiento.....	28
3. HIPÓTESIS .....	31
4. OBJETIVOS.....	31
4.1 Objetivo general .....	31
4.2 Objetivos específicos.....	32
5. METODOLOGÍA.....	32
5.1 Enfoque metodológico de la investigación.....	32
5.2 Tipo y diseño del estudio.....	32
5.2.1 Diagrama del estudio.....	32

5.3 Población .....	33
5.4 Criterios de elegibilidad .....	33
5.5 Diseño muestral .....	34
5.6 Cálculo de tamaño de muestra.....	34
5.7 Descripción de las variables.....	34
5.8 Técnicas de recolección de información.....	38
5.9 Control de sesgos y errores.....	39
5.10 Técnicas de procesamiento y análisis de los datos .....	40
6. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	42
7. RESULTADOS.....	43
8. DISCUSION.....	55
9. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	58
10. REFERENCIAS .....	59

#### **LISTA DE TABLAS**

Tabla 1. Descripción de las variables del estudio .....	35
Tabla 2. Número de procedimientos por abordaje en cada institución participante.....	44
Tabla 3. Características clínicas y quirúrgicas de la cohorte global.....	45
Tabla 4. Características patológicas y tratamiento adyuvante de la cohorte global.....	46
Tabla 5. Seguimiento clínico de la cohorte global.....	47
Tabla 6. Características clínicas y quirúrgicas de la cohorte no balanceada. Análisis univariado comparativo .....	48
Tabla 7. Características patológicas y tratamiento adyuvante de la cohorte no balanceada. Análisis univariado comparativo.....	50
Tabla 8. Seguimiento clínico de la cohorte no balanceada. Análisis univariado comparativo.....	52
Tabla 9. Características de las pacientes por abordaje quirúrgico, antes y después de la probabilidad inversa de ponderación del tratamiento .....	53
Tabla 10. Estudios retrospectivos en los que se utilizó el método de puntuación de propensión para el análisis.....	56

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Epidemiología del cáncer cervical a nivel mundial.....	9
Figura 2. Tasas de incidencia y mortalidad ajustadas por edad para cáncer cervical en el mundo.....	13
Figura 3. Diagrama del estudio.....	33
Figura 4. Población de estudio.....	43
Figura 5. Procedimientos por abordaje durante el seguimiento del estudio .....	44
Figura 6. Curvas de supervivencia ponderadas por el tratamiento según el abordaje quirúrgico .....	54
Figura 7. Modelo de Cox multivariado ajustado por tratamiento adyuvante según el tamaño tumoral preoperatorio.....	55

## ANEXOS

Anexo 1. Instrumento de recolección de la información Redcap .....	38
--	----

## **AGRADECIMIENTOS**

En la culminación de esta tesis, tengo que agradecerles a muchas personas:

A Dios, el motor que me ha regalado cada segundo de existencia y me ha dado la fuerza para seguir adelante.

A mis padres, esposo e hija, que han sido los artífices de cada uno de mis sueños cumplidos y me regalaron tiempo valioso para culminar este proyecto.

Al Doctor René Pareja, asesor de investigación temático, amigo y mentor, por sus aportes en mi trayectoria académica, profesional y personal.

A la Doctora Lina Trujillo, amiga y colega, por su apoyo invaluable en el desarrollo de esta tesis, por la gran oportunidad de pertenecer al Instituto Nacional de Cancerología y su estímulo constante para culminar mi maestría.

Al Doctor J. Alejandro Rauh-Hain y Shuangshuang Fu por su oportuna colaboración y valiosa asesoría metodológica externa que permitió completar el estudio.

A los investigadores y sus equipos de Latinoamérica y Europa, que con su colaboración impecable permitieron llevar a cabo este proyecto. Los cito a continuación:

- Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia: James Sáenz
- University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. Houston, USA: J. Alejandro Rauh-Hain y Shuangshuang Fu
- Instituto Nacional de Cancerología. Ciudad de México, México: David Isla
- Instituto de Cancerología Las Américas. Medellín, Colombia: Gabriel Rendón
- Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina: Diego Odetto
- Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori. Milano, Italy: Fabio Martinelli
- Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). Lima, Perú: Vladimir Villoslada
- La Paz University Hospital - IdiPAZ. Madrid, Spain: Ignacio Zapardiel

Al Doctor Hector Posso, por su paciencia, tiempo e importante trabajo como director de tesis.

A los docentes de la Universidad del Rosario y Universidad CES, gracias por sus enseñanzas y constante apoyo en mi proceso de formación.

A los jurados calificadores, por su experiencia y aportes.

“Todo aquello que puedas o sueñes hacer, comiéndalo. La audacia contiene en si misma genio, poder y magia” –Goethe

## RESUMEN

**Introducción:** El cáncer de cuello uterino es la cuarta causa de muerte por neoplasias ginecológicas a nivel mundial. El manejo de los estadios tempranos es quirúrgico, mediante abordajes laparoscópico o por laparotomía. La evidencia reciente ha mostrado peores resultados oncológicos en términos de recurrencia y muerte cuando la cirugía mínimamente invasiva se usa en este escenario clínico. El objetivo de este estudio fue comparar la supervivencia libre de enfermedad a 4 años en pacientes que se habían sometido a histerectomía radical y linfadenectomía pélvica, por laparoscopia o laparotomía.

**Materiales y métodos:** Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico de pacientes diagnosticadas con cáncer de cuello uterino entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2017, en siete centros de referencia para el manejo de cáncer de 6 países. Se incluyeron pacientes con estadio IA1 con invasión linfovascular, IA2 e IB1 (clasificación FIGO 2009) y con histologías escamoso, adenocarcinoma y adenoscamoso. En el análisis principal se utilizó la probabilidad inversa de ponderación del tratamiento (IPTW) para construir una cohorte ponderada de sujetos que diferían con respecto al abordaje quirúrgico pero que, por lo demás, eran similares en otras características medidas. Se estimó la razón de riesgo (HR) para la recurrencia y mortalidad por cualquier causa después de la histerectomía radical laparoscópica, en relación con la laparotomía, mediante modelos de riesgo proporcional ponderado de Cox.

**Resultados:** Un total de 1379 pacientes se incluyeron en el análisis final, con 681 pacientes (49.4%) operados por laparoscopia y 698 pacientes (50.6%) operados por laparotomía. La mediana de edad fue 46 años (22-88). La mediana de seguimiento fue de 52.1 meses (0.8-201.2) para el grupo de laparoscopia, y de 52.6 meses (0.4-166.6) para el grupo de laparotomía. Las mujeres que se sometieron a histerectomía radical laparoscópica tuvieron una supervivencia libre de enfermedad a 4 años menor en comparación con el grupo de laparotomía (cociente de riesgo [HR] 1.64; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.09-2.46;  $p = 0.02$ ). Después de ajustar por el tratamiento adyuvante, la supervivencia libre de enfermedad (HR 1.7; IC 95% 1.13-2.56;  $p = 0.01$ ) y la supervivencia global a 4 años (HR 2.14; IC 95% 1.05-4.37;  $p = 0.03$ ), también fueron más bajas en el grupo de laparoscopia.

**Conclusión:** En este estudio multicéntrico retrospectivo, el abordaje laparoscópico para el cáncer cervical en etapa temprana, se asoció con un mayor riesgo de recurrencia, y también un mayor riesgo de muerte después del ajuste por el tratamiento adyuvante, en comparación con la laparotomía.

**Palabras clave:** histerectomía; laparoscopía; laparotomía; neoplasias del cuello uterino; procedimientos quirúrgicos robotizados

## **ABSTRACT**

**Background:** Cervical cancer is the fourth leading cause of death from gynecological malignancies worldwide. Management for the early stages is surgical, using laparoscopic approaches or laparotomy. Recent evidence has shown worse oncological outcomes in terms of recurrence and death when minimally invasive surgery is used in this clinical setting. The objective of this study was to compare 4-year disease-free survival in patients who had undergone radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy, either by laparoscopy or laparotomy.

**Materials and methods:** We performed a multicenter, retrospective cohort study of patients with cervical cancer stage IA1 with lymph-vascular invasion, IA2 and IB1(FIGO 2009 classification), between January 1, 2006 to December 31, 2017, at seven cancer centers from 6 countries. We included squamous, adenocarcinoma and adenosquamous histologies. In the main patient-level analysis we used inverse probability of treatment weighting based on propensity score to construct a weighted cohort of women who differed only with respect to surgical approach. We estimated the hazard ratio (HR) for all-cause mortality after radical hysterectomy with weighted Cox proportional hazard models.

**Results:** A total of 1379 patients were included in the final analysis, with 681 (49.4%) operated by laparoscopy, and 698 (50.6%) by laparotomy. Median age was 46 (22-88) years. Median follow-up was 52.1(0.8-201.2) months for laparoscopy, and 52.6 (0.4-166.6) for laparotomy group. Women who underwent laparoscopic radical hysterectomy had inferior 4-year disease-free survival compared with laparotomy group (Hazard ratio [HR] 1.64; 95% Confidence Interval [CI] 1.09-2.46; p= 0.02). After adjustment for adjuvant treatment, the 4-year disease-free survival (HR 1.7; 95% CI 1.13-2.56; p= 0.01) and overall survival (HR 2.14; 95% CI 1.05-4.37; p= 0.03) were also lower in the laparoscopy group.

**Conclusions:** In this retrospective multicenter study, the laparoscopic approach for early stage cervical cancer, was associated with a higher risk of recurrence and also a higher risk of death after adjustment for adjuvant treatment, compared to laparotomy.

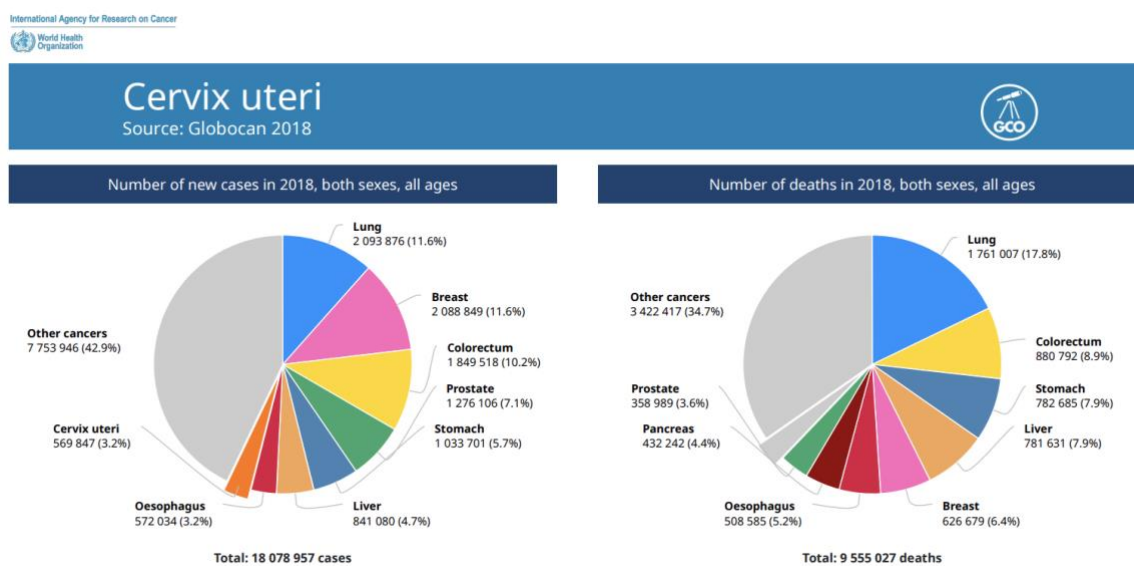
**Keywords:** hysterectomy; laparoscopy; laparotomy; minimally invasive surgery; uterine cervical neoplasms

## 1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:

### 1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El cáncer de cuello uterino es la cuarta causa de muerte por neoplasias en las mujeres a nivel mundial, estimándose para este año 569.847 nuevos casos con 311.365 muertes (**Figura 1**)(1). Para Suramérica las tasas de incidencia y mortalidad ajustadas por edad son de 15.2/100.000 y 7.1/100.000 respectivamente(2). Aproximadamente el 84% de todos los cánceres cervicales y cerca del 88% de todas las muertes causadas por esta neoplasia ocurrieron en países de bajos recursos, es decir, aquellos con Índice de Desarrollo Humano (IDH) <0.80. Las tasas acumuladas de incidencia y mortalidad en los países con mayores recursos fueron dos a cuatro veces menores que las de los países de bajos recursos (3).

**Figura 1. Epidemiología del cáncer cervical a nivel mundial**



Tomado de: GLOBOCAN 2018. Cérvix uterino (2)

El tratamiento preferido para el cáncer de cuello uterino en el estadio IA1 con invasión linfovascular, IA2 e IB1 es la histerectomía radical con evaluación de ganglios linfáticos pélvicos (4), lo cual puede realizarse mediante abordaje abierto o por cirugía mínimamente invasiva (MIS), que incluye laparoscopia o laparoscopia asistida por robot. Después de la introducción de la MIS, hubo un aumento en el uso de este enfoque para el tratamiento de mujeres con cáncer de cuello uterino en etapa temprana, respaldado por la menor morbilidad y resultados oncológicos similares, en comparación con un método de cirugía abierta (5, 6).

Para el año 2018, surgió evidencia que replanteó el papel de la MIS en el manejo de cáncer de cuello uterino temprano. Ramírez y colaboradores (7) realizaron un ensayo clínico controlado de no inferioridad fase 3 (Estudio LACC), incluyendo pacientes con cáncer cervical en etapa temprana, estadio IA1 (invasión linfovascular), IA2 o IB1. El objetivo de este estudio fue evaluar la hipótesis de que la histerectomía radical laparoscópica o asistida por robot (MIS) no era inferior a la histerectomía radical abdominal abierta (cirugía abierta), con respecto al porcentaje de pacientes sin enfermedad, a 4.5 años después del procedimiento quirúrgico. Los autores encontraron que la histerectomía radical mínimamente invasiva se asoció con tasas más bajas de supervivencia libre de enfermedad y de supervivencia global a 4.5 años comparada a la histerectomía radical abdominal abierta en esta población.

Ese mismo año, Melamed y colaboradores (8) evaluaron de forma retrospectiva en la Base de Datos Nacional de Cáncer del Colegio Americano de Cirujanos y la Sociedad Americana del Cáncer, mujeres que se sometieron a una histerectomía radical para cáncer cervical en estadio IA2 o IB1 durante el período 2010-2013. El objetivo del estudio fue determinar el efecto de la cirugía mínimamente invasiva en la mortalidad por todas las causas en mujeres sometidas a histerectomía radical por cáncer cervical. Adicionalmente se incluyó un análisis de series de tiempo interrumpido en el que participaron mujeres que se sometieron a este procedimiento durante el período 2000–2010, utilizando la base de datos del Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados de los Estados Unidos. Los autores encontraron que la mortalidad a los 4 años fue del 9,1% entre las mujeres que se sometieron a MIS y del 5,3% entre las que se sometieron a cirugía abierta (HR 1,65; IC del 95%, 1,22 a 2,22;  $p = 0,002$ ). Antes de la adopción de la histerectomía radical mínimamente invasiva (en el período 2000-2006), la tasa de supervivencia relativa a 4 años entre las mujeres que se sometieron a una histerectomía radical por cáncer de cuello uterino permaneció estable (variación porcentual anual, 0,3%; IC del 95%, 0.1 a 0.6). Posterior a la adopción de la MIS, se observó una disminución en la tasa de supervivencia relativa a 4 años del 0,8% (IC del 95%, 0,3 a 1,4) por año después de 2006 ( $p = 0,01$  para el cambio de tendencia). Los autores concluyen que la histerectomía radical mínimamente invasiva se asoció con una supervivencia global más corta que la cirugía abierta en mujeres con carcinoma cervical en estadio IA2 o IB1.

Después de estas publicaciones, diferentes autores han mostrado artículos que comparan el enfoque abierto frente al MIS con respecto a los resultados oncológicos, incluyendo algunos estudios poblacionales (9-12), de un solo centro (13-21), series multicéntricas retrospectivas con análisis de puntuación de propensión (22-25). Estas publicaciones muestran desenlaces oncológicos

contradictorios; mientras que algunos de ellos presentaron resultados similares a los del ensayo LACC, otros no muestran diferencias significativas en la histerectomía radical laparoscópica o robótica comparada con la realizada por laparotomía. Una revisión sistemática reciente con metanálisis de estudios observacionales de alta calidad realizada por un grupo de Estados Unidos apoyó el aumento del riesgo de recurrencia y muerte de MIS en comparación con el abordaje abierto en pacientes sometidas a histerectomía radical por cáncer de cuello uterino temprano. En contraste, Tantitamit y colaboradores concluyeron mediante una revisión sistemática que, comparada con la histerectomía radical abierta, la histerectomía radical por MIS fue igual de segura y efectiva en términos de resultados oncológicos a largo plazo, pero con menor morbilidad quirúrgica (26, 27).

## **1.2 JUSTIFICACIÓN DE LA PROPUESTA**

Aunque bastante evidencia ha apoyado los peores resultados oncológicos en el abordaje por MIS, este aspecto ha estado sujeto a diversas controversias, como se mencionó arriba. Desde la publicación del LACC se han reportado múltiples editoriales que debaten algunos aspectos de este estudio, principalmente su validez interna y externa.

Vergote y colaboradores (28) afirmaron en su editorial que la tasa de supervivencia libre de enfermedad del grupo de cirugía abierta fue demasiado buena y mucho más alta que la informada anteriormente en otros estudios; sólo 7 de 319 (2,2%) pacientes en el grupo de cirugía abierta tuvieron recurrencia en el ensayo LACC. En estudios anteriores de gran tamaño, con seguimiento a largo plazo, la tasa de recurrencia después de la histerectomía radical para el cáncer de cérvix en los estadios IA2-IB1 ha sido de aproximadamente 10%.

Leitao y colaboradores (29) refieren que desde 2004, se han publicado múltiples estudios retrospectivos de varias instituciones (30-34). Si bien es cierto que los estudios con este diseño tienen sus limitaciones, todos han informado tasas casi idénticas de recurrencia, muerte, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global entre los 2 abordajes. A pesar de las diferencias y limitaciones, ninguno de éstos proporcionó si quiera un indicio de que la MIS podría conferir peores resultados.

Otro aspecto discutido fue la proeficiencia de los cirujanos en el estudio LACC para la MIS. El criterio de competencia del cirujano fue de solo 10 casos de histerectomía radical. Sin embargo, los fundamentos de este criterio son insuficientes. La desventaja bien conocida de la cirugía laparoscópica es la dificultad de aprendizaje, y su larga curva de aprendizaje debido a la complejidad

del procedimiento. Para obtener buenos resultados quirúrgicos, la competencia se puede lograr con 30 a 40 casos si el cirujano es bueno en histerectomía radical abierta, y tiene alguna experiencia en cirugía laparoscópica. Pudo haber ocurrido en una alta probabilidad, de que la radicalidad de la cirugía no se lograra completamente en el brazo de MIS, factor determinante para el desenlace oncológico del LACC (35).

Finalmente, el tamaño tumoral es otro elemento importante sujeto a cuestionamientos. Se ha descrito previamente el impacto pronóstico independiente del tamaño tumoral. Park y colaboradores (36) investigaron los resultados después de la histerectomía radical según el tamaño del tumor dividido por un intervalo de 2 cm en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio IA2-IIA. En 1415 pacientes analizadas se encontró que la incidencia de factores de riesgo intermedio y alto para adyuvancia aumentó gradualmente a medida que aumentaba el tamaño del tumor. Los riesgos de recurrencia y muerte fueron mayores con el aumento del tamaño tumoral en el análisis univariado, y aún después de ajustar por otros factores pronósticos significativos en el análisis multivariado ( $p < 0.001$  y  $p < 0.001$ , respectivamente). En este estudio no se consideraron los abordajes quirúrgicos para los resultados, sin embargo, se ha hipotetizado que podría no haber diferencias en los desenlaces oncológicos cuando las pacientes presentan un tumor menor de 2 cm. La información por abordajes quirúrgicos muestra resultados contradictorios en este aspecto. Algunos autores han mencionado un mayor riesgo de recurrencia para el enfoque laparoscópico (9,11,15,23,25), mientras que otros no han encontrado ninguna diferencia significativa entre ambos abordajes (12,16,18,22). El único ensayo clínico fase 3 (7) no fue diseñado para evaluar los desenlaces oncológicos por tamaños tumorales ( $\leq 2$  cm y  $> 2$  cm). Basado en lo anterior, no es claro el rol del tamaño tumoral y si éste podría tener relevancia en la supervivencia de la población descrita.

La información sobre los resultados oncológicos por abordajes en cáncer cervical temprano ha generado cambios en la práctica de muchas instituciones alrededor del mundo. Sin embargo, la aceptabilidad de los resultados del LACC para la adopción del enfoque abierto en la práctica no ha sido completa. Gauthier y colaboradores (37) evaluaron mediante una encuesta el impacto del estudio LACC en las prácticas quirúrgicas en Francia. Previo al estudio, 92.5 % de las pacientes con cáncer cervical fueron llevadas a una histerectomía radical por mínima invasión. Después del LACC, sólo 60 % de los especialistas cambiaron su práctica.

La carga de cáncer cervical es representativa en diferentes áreas geográficas del mundo. Europa aporta cerca de 60000 nuevos casos, mientras que Latinoamérica y el Caribe 56000 nuevos casos aproximadamente (1). A pesar de que en estas regiones se maneja un alto volumen de la neoplasia,

se desconocen los desenlaces oncológicos relacionados al abordaje en la histerectomía radical, siendo un tema de interés.

### 1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACION:

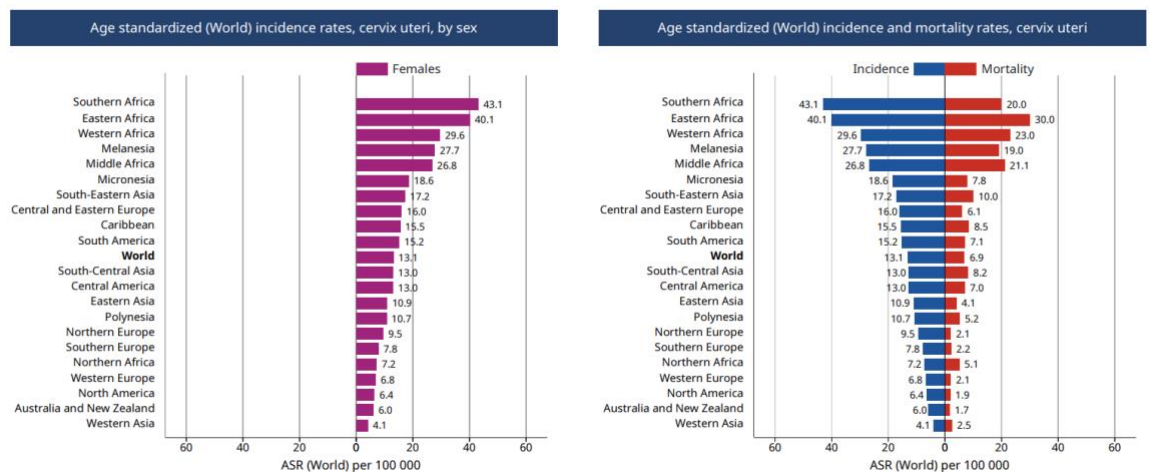
¿La supervivencia libre de enfermedad a 4 años de las pacientes con cáncer cervical invasor temprano (IA1 con invasión linforvascular-IB1) operadas mediante histerectomía radical mas linfadenectomía pélvica, durante el periodo 01 de enero de 2006 a 31 de diciembre de 2017 en 7 instituciones de referencia oncológica, es igual por abordaje laparoscópico que por laparotomía?

## 2.MARCO TEÓRICO

### 2.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE CÉRVIX

El cáncer de cuello uterino es una patología de alto impacto, especialmente en países en vía de desarrollo, correspondiendo al 85% de la carga de la enfermedad. Las tasas regionales de incidencia y mortalidad más altas se observan en África. En contraste, las tasas son de 7 a 10 veces más bajas en América del Norte, Australia/Nueva Zelanda y Asia Occidental (Arabia Saudita e Irak) (1) (Figura 2).

**Figura 2. Tasas de incidencia y mortalidad ajustadas por edad para cáncer cervical en el mundo**



Tomado de: GLOBOCAN 2018. Cérvix uterino (2)

En Europa la tasa de incidencia global de cáncer cervical es 10.6 por 100.000. Analizando regionalmente el comportamiento de la enfermedad, Europa Central/Oriental presenta el doble de tasa de incidencia comparado con Europa occidental (14.9/100.000 versus 6.9/100.000 mujeres).

Las tasas de incidencia en el norte y sur de Europa son comparables (8.4/100.000 y 8.1/100.000, respectivamente). Las tasas de incidencia más altas se reportan en Rumania y la ex República Yugoslava de Macedonia (23.9/100.000 y 22.0/100.000, respectivamente). Por otra parte, las tasas más bajas se observan en Malta (2.1/100.000), Suiza (4.0/100.000), Grecia (4.1/100.000) y Finlandia (4.5/100.000). El riesgo acumulado de contraer la enfermedad en Europa del Este es de 4 a 5 veces mayor que en los países occidentales y nórdicos (38).

Centroamérica y Suramérica con casi 600 millones de habitantes, representan una importante carga de cáncer de cuello uterino. Este fue el principal diagnóstico de neoplasia femenina en El Salvador y Bolivia, y el segundo cáncer ginecológico en México, Argentina, Colombia, Ecuador, Guyana Francesa y Perú. En cinco de 20 países, el cáncer de cuello uterino fue la principal causa de mortalidad por cáncer en las mujeres, mientras que en la mayoría de los países fue la segunda y tercera causa de muerte. Las mayores tasas de incidencia ajustada por edad se observan en la Guyana Francesa y El Salvador (29.7 y 28.9 por 100.000 mujeres), mientras que Costa Rica, Chile, México y Cuba presentaron tasas inferiores a 15 por 100.000 mujeres. Las tasas de mortalidad más altas se observaron en Belice y Paraguay (17.4 y 15.3 por 100.000 mujeres, respectivamente), y en orden descendente: El Salvador, Nicaragua, Venezuela, Surinam y Ecuador, con tasas entre 10 y 15 por 100.000. La mortalidad más baja se observó en Chile, Uruguay, Brasil y Costa Rica (tasas entre 6.0 a 7.3 por 100.000 mujeres)(39).

Colombia es considerado un país que presenta incidencia intermedia de cáncer dentro del contexto mundial, con tasas estandarizadas por edad de 151.5 por 100.000 mujeres, excluyendo tumores de piel no melanoma. La estimación nacional anual de casos incidentes para 2007-2011 fue de 33.084 en mujeres. Las mayores tasas de incidencia reportadas fueron mama (33.8), cuello uterino (19.3), colorrectal (12.3) y estómago (10.3). El cáncer de mama y de cuello uterino representaron el 37.6% de todas las neoplasias femeninas. Los cinco cánceres (próstata, mama, cuello uterino, estómago y colorrectal) son responsables de más del 50% de los nuevos casos de cáncer en Colombia. Las muertes anuales por cáncer en mujeres fueron 16.572. Las neoplasias con las tasas de incidencia mas alta fueron mama (9.9), cérvix (8.2) y colorrectal (6.1) (40).

## **2.2 MANEJO DEL CÁNCER CERVICAL**

El tratamiento del cáncer cervical se basa en el estadio de la enfermedad. Para los estadios IA1 con invasión linfvascular (IVL), IA2 y IB1, el manejo es quirúrgico. El procedimiento primario consiste en histerectomía radical con linfadenectomía pélvica bilateral (categoría 1), con o sin linfadenectomía paraaórtica (LPA) (categoría 2B para linfadenectomía paraaórtica). La evaluación por ganglio

centinela (GC) también puede ser considerada. La LPA puede ser realizada para pacientes con grandes tumores y enfermedad ganglionar pélvica sospechosa o conocida (4).

La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) también recomienda para el cáncer cervical temprano un tratamiento basado en cirugía. En el estadio IA1 con IVL, se debe discutir con el paciente la evaluación quirúrgica de los ganglios linfáticos pélvicos, incluido el GC. En pacientes con estadio FIGO IA2, IB y IIA, la histerectomía radical con disección de ganglios linfáticos bilateral (con o sin GC) es el tratamiento estándar, si la paciente no desea preservar la fertilidad (41)

La información disponible a la fecha ha llevado a los grupos expertos internacionales, tales como la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (4), la Sociedad Europea de Ginecología Oncológica (ESGO) (42), la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) (43), la Sociedad Europea de Oncología Médica ESMO (44) a afirmar que el abordaje abierto debe considerarse el estándar de atención en el manejo de pacientes con estadio temprano cáncer de cuello uterino.

### **2.3 HISTERECTOMÍA RADICAL Y MÍNIMA INVASIÓN ANTES DEL ESTUDIO LACC**

Hasta la década de 1990, la práctica quirúrgica estándar para la enfermedad no voluminosa en el cáncer cervical de etapa temprana era la histerectomía radical con linfadenectomía pélvica abierta. Luego, los ginecólogos oncológicos comenzaron a utilizar un abordaje laparoscópico, con el objetivo de realizar la misma cirugía, pero con menor morbilidad. Desde entonces, surgieron varios estudios que demostraron la factibilidad de este abordaje de mínima invasión (45).

Nam y colaboradores (29) evaluaron 263 pacientes llevadas a histerectomía radical abierta (HRA) versus 263 de histerectomía radical laparoscópica (HRL). Comparativamente por abordajes, no hubo mayor riesgo de recurrencia (HR= 1.28; IC 95% 0,62–2,64) o muerte (HR= 1,46; IC 95%: 0,62-3,43). En pacientes con tumores de más de 2 cm de diámetro, los riesgos de recurrencia (HR= 0,82; IC 95%: 0,31-2,16) o muerte (HR= 1,01; IC 95%: 0,35-2,95) no fueron más altos para la HRL que para la HRA, con tasas de supervivencia libre de recurrencia a 5 años de 92.8% y 94.4%, respectivamente (p= 0.499).

Wallin y colaboradores (30) evaluaron el impacto de la histerectomía radical robótica (HRR) respecto a resultados quirúrgicos y oncológicos, comparada con la HRA en Suiza. Se incluyeron 304 pacientes. La pérdida sanguínea y las complicaciones intraoperatorias fueron significativamente menores después del abordaje robótico. No se observaron diferencias en las complicaciones posoperatorias o los costos entre los dos grupos. La recurrencia de la enfermedad se detectó en 13,4 y 10,3% después de HRR y HRA, respectivamente. El análisis multivariado demostró que la

histología, el tamaño tumoral, los ganglios linfáticos positivos y el tipo de abordaje (HRR) se asociaron significativamente con recurrencia tumoral.

Bogani y colaboradores (31) compararon los resultados perioperatorios y a largo plazo relacionados con el tratamiento quirúrgico laparoscópico y abdominal abierto del cáncer de cuello uterino temprano. Analizaron prospectivamente 65 pares de pacientes emparejados por propensión (n=130). La supervivencia libre de enfermedad (p=0,6) y la supervivencia global a 5 años (p=0.31) no difirió estadísticamente entre las mujeres por abordajes. Los autores concluyeron que la laparoscopia asegura los mismos resultados que la cirugía abierta en la supervivencia a largo plazo.

Ditto y colaboradores (32) evaluaron la seguridad, viabilidad y la eficacia del abordaje laparoscópico en el tratamiento de pacientes sometidos a histerectomía radical modificada para el cáncer de cuello uterino en estadio temprano. Recopilaron datos de 157 mujeres con estadio IA2 y estadio IB1 <2 cm, comparando la cirugía laparoscópica contra la cirugía abierta. Respecto a los desenlaces oncológicos, no hubo diferencias en el sitio de recurrencia (p> 0.2), así como en supervivencia libre de enfermedad (p=0.29) y supervivencia global a 5 años (p=0.50). Los autores concluyen que el abordaje laparoscópico es seguro.

Shah y colaboradores (33) compararon los resultados oncológicos de mujeres sometidas a HRR en comparación con HRA. Se incluyeron 109 y 202 pacientes respectivamente, de 2 centros de cuidado terciario en Washington. La tasa de recurrencia fue comparable entre los grupos (10,1% frente a 10,4%, p=0,730). En el análisis multivariado, la cirugía robótica no fue un predictor estadísticamente significativo de supervivencia libre de progresión (p= 0,230) o supervivencia global (p=0,85). Se concluye que la HRR tiene resultados oncológicos comparables con la histerectomía radical abierta.

Wang YZ y colaboradores (34) realizaron una revisión sistemática con metaanálisis que comparó los resultados perioperatorios, desenlaces oncológicos, complicaciones y resultados a largo plazo entre la HRL versus la HRA. Se realizó la búsqueda en PubMed, MEDLINE, EMBASE, Cochrane, y BIOSIS. Se seleccionaron 12 estudios originales que compararon HRL (n = 754) contra HRA (n = 785). La HRL en comparación con la HRA se asoció con una reducción significativa de la pérdida sanguínea (p <0,01), menos complicaciones posoperatorias (OR = 0,46; 95% IC: 0,34 a 0,63) y estancia hospitalaria más corta (p <0,01). No hubo diferencias significativas en la supervivencia global a 5 años (HR 0.91, IC 95% 0.48-1.71; p= 0.76) y supervivencia libre de enfermedad a 5 años (HR 0.97, IC 95% 0.56-1.68; p = 0.91). Los autores concluyen que la HRL muestra mejores resultados a corto plazo en comparación con la HRA en pacientes con cáncer cervical temprano. El resultado oncológico y la supervivencia a 5 años fueron similares entre los dos grupos.

## **2.4 HISTERECTOMÍA RADICAL Y MÍNIMA INVASIÓN: ESTUDIO LACC**

Ramírez y colaboradores (7) realizaron un ensayo clínico controlado de no inferioridad, fase 3, que comparó la supervivencia libre de enfermedad de la histerectomía radical laparoscópica o asistida por robot (MIS) contra la histerectomía radical abierta (cirugía abierta) en mujeres con cáncer cervical en etapa temprano, estadio IA1 (invasión linfovascular), IA2 o IB1. Incluyeron 319 pacientes operadas con cirugía mínimamente invasiva y 312 con cirugía abierta. La tasa de supervivencia libre de enfermedad a 4,5 años fue del 86,0% con cirugía mínimamente invasiva y del 96,5% con cirugía abierta, con una diferencia de -10,6 puntos porcentuales (IC 95%, -16,4 a -4,7). La cirugía mínimamente invasiva se asoció con una tasa más baja de supervivencia libre de enfermedad que con la cirugía abierta (tasa de 3 años, 91.2% vs. 97.1%; índice de riesgo de recurrencia de la enfermedad o muerte por cáncer cervical, 3.74; IC 95%, 1.63 a 8.58 ), una diferencia que se mantuvo después del ajuste por edad, índice de masa corporal, estadio de la enfermedad, invasión linfovascular y afectación de los ganglios linfático. La cirugía mínimamente invasiva también se asoció con una tasa más baja de supervivencia global (tasa de 3 años, 93,8% frente a 99,0%; índice de riesgo de muerte por cualquier causa, 6,00; IC 95%, 1,77 a 20,30). Los autores concluyen que la histerectomía radical mínimamente invasiva se asoció con tasas más bajas de supervivencia libre de enfermedad y de supervivencia global que la histerectomía radical abdominal abierta en mujeres con cáncer cervical en etapa temprana.

## **2.5 HISTERECTOMÍA RADICAL Y MÍNIMA INVASIÓN DESPUÉS DEL ESTUDIO LACC**

A partir del estudio LACC, surgió rápidamente evidencia sobre el rol del abordaje quirúrgico de la histerectomía radical en cáncer cervical temprano, con resultados contradictorios.

### **2.5.1 ESTUDIOS POBLACIONALES:**

Melamed y colaboradores (8) evaluaron en la base de datos nacional de cáncer del Colegio Americano de Cirujanos y la Sociedad Americana del Cáncer, mujeres que se sometieron a una histerectomía radical para cáncer cervical en estadio IA2 o IB1 durante el período 2010-2013. Además, hicieron un análisis de series de tiempo interrumpido durante el período 2000–2010, utilizando la base de datos del programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados finales (SEER) de los Estados Unidos. Se incluyeron 1225 mujeres tratadas con cirugía mínimamente invasiva. Con una mediana de seguimiento de 45 meses, la mortalidad a los 4 años fue del 9,1% entre las mujeres que se sometieron a una MIS y del 5,3% entre las que se sometieron a cirugía abierta (HR 1,65; IC

95%, 1,22 a 2.22;  $p=0.002$ ). Antes de la adopción de la histerectomía radical mínimamente invasiva (en el período 2000-2006), la tasa de supervivencia relativa a 4 años entre las mujeres que se sometieron a una histerectomía radical por cáncer de cuello uterino permaneció estable (variación porcentual anual, 0,3%; IC del 95%, 0.1 a 0.6). La adopción de la MIS coincidió con una disminución en la tasa de supervivencia relativa a 4 años del 0,8% (IC 95%, 0,3 a 1,4) por año después de 2006 ( $p= 0,01$  para el cambio de tendencia). Los autores concluyen que la histerectomía radical mínimamente invasiva se asoció con una supervivencia global más corta que la cirugía abierta en mujeres con carcinoma cervical en estadio IA2 o IB1.

Cusimano y colaboradores (9) realizaron un estudio de cohorte retrospectivo poblacional de pacientes con cáncer de cuello uterino sometidas a histerectomía radical primaria por ginecólogo oncólogo de 2006 a 2017 en Ontario, Canadá. Se identificaron 958 pacientes (MIS 475; cirugía abierta 483). Las incidencias acumuladas de 5 años sin ajustar de muerte por cualquier causa (MIS 12,5%; abierta 5,4%), muerte por cáncer de cuello uterino (MIS 9,3%; abierta 3,3%), y la recidiva (MIS 16,2%; abierta 8,4%) aumentó significativamente para la histerectomía radical mínimamente invasiva en pacientes con enfermedad en estadio IB, pero no en la cohorte en general. Después de ajustar los factores pronósticos del paciente y el volumen del cirujano, la histerectomía radical mínimamente invasiva se asoció con mayores tasas de muerte (HR 2,20; IC 95% 1,15-4,19) y recurrencia (HR 1,97; IC 95% 1,10-3,50) en comparación con la HRA en pacientes con enfermedad en estadio IB ( $n = 534$ ), pero no en enfermedad estadio IA ( $n = 244$ ; HR 0,73; IC 95%, 0,13-4,01; HR 0,34; IC 95% 0,10-1,10). Se concluye que la histerectomía radical mínimamente invasiva se asocia con un aumento en la tasa de muerte y recurrencia en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio IB, aún después de controlar el volumen del cirujano.

Chen B y colaboradores (10) en un estudio poblacional de China compararon los desenlaces oncológicos de 10314 pacientes con cáncer de cuello uterino temprano que recibieron HRR ( $n= 1048$ ) o HRA ( $n= 9266$ ). Se encontraron tasas similares de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad a 3 años (93,5% versus 94,1%,  $p=0,486$ ; 90,0% versus 90,4%,  $p= 0,302$ ). Entre los pacientes con estadio IB1 y tamaño del tumor  $<2$  cm, la histerectomía radical robótica no se asoció con una disminución de la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad a 3 años (HR 1.688, IC 95% 0.423-6.734,  $p= 0.458$ ; HR 1.267 IC 95% 0.518- 3,098,  $p = 0,604$ ). Se concluye que la cirugía robótica se asoció con peores resultados oncológicos comparada a la cirugía abierta. Sin embargo, la HRR mostró resultados oncológicos similares a los 3 años con el abordaje abierto, entre aquellos con estadio IB1 y tamaño tumoral  $<2$  cm.

Alfonzo y colaboradores (11) realizaron un estudio de cohorte poblacional en Suecia de mujeres con cáncer de cuello uterino estadio IA1-IB escamoso, adenocarcinoma o adenoescamoso. Se

incluyeron 864 mujeres (236 cirugías abiertas y 628 cirugías robóticas). La supervivencia global a 5 años fue de 92% y 94%, y la supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue 84% y 88% para las cohortes abierta y robótica, respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas. Los autores concluyen que cuando la histerectomía radical para el cáncer de cuello uterino en estadio temprano está altamente centralizada, ni la supervivencia a largo plazo ni el patrón de recurrencia difieren significativamente entre la cirugía abierta y la robótica.

Kim JH y colaboradores (12) usaron la base de datos nacional coreana, para identificar pacientes con cáncer de cuello uterino que se sometieron a histerectomía radical desde el 1 de enero de 2011 hasta el 31 de diciembre de 2014. Se identificaron 6335 pacientes, incluyendo 3235 que se sometieron a HRA y 3100 que se sometieron a HRL. La cirugía laparoscópica se asoció con una mejor supervivencia general que la cirugía abdominal (HR 0,74; IC 95%, 0,64 a 0,85). Se concluye que la HRL tiene una supervivencia similar a la histerectomía radical abdominal.

### **2.5.2 ESTUDIOS DE UN SOLO CENTRO**

Kim SI y colaboradores (13) identificaron retrospectivamente pacientes con cáncer cervical en estadio IB1-IIA2 llevadas a histerectomía radical tipo C laparoscópica o abierta entre 2000 y 2018. El objetivo del estudio fue comparar los resultados de supervivencia. En total, 435 y 158 pacientes fueron asignados a los grupos de cirugía abierta y MIS, respectivamente. Después de una mediana de seguimiento de 114,8 meses, los grupos mostraron una supervivencia global similar; sin embargo, el grupo MIS mostró una peor supervivencia libre de progresión a 5 años (tasa de progresión 78,5% frente a 89,7%;  $p < 0,001$ ). El análisis multivariado identificó a la MIS como un factor independiente para progresión (HR ajustado 2,883; IC 95%, 1,711-4,859;  $p < 0,001$ ). Se observaron resultados consistentes entre 349 pacientes con estadio IB1; MIS se asoció con tasas de recurrencia más altas (HR ajustado 2.276; IC 95%, 1.039-4.986;  $p = 0.040$ ). Sin embargo, MIS no influyó en la supervivencia libre de progresión de los pacientes en estadio IB1 con un tamaño de masa cervical  $\leq 2$  cm en la resonancia magnética nuclear abdominal preoperatoria (HR ajustado 1,146; IC 95%, 0,278-4,724;  $p = 0,850$ ).

Doo y colaboradores (14) compararon la morbilidad perioperatoria y la supervivencia entre la HRA y la HRR. Se identificaron 105 pacientes, 56 y 49 respectivamente. No hubo diferencias en el riesgo de recurrencia (14% versus 24%,  $p = 0,22$ ), supervivencia libre de progresión ( $p = 0,28$ ) o supervivencia global ( $p = 0,16$ ). Sin embargo, en aquellas mujeres con tumores  $\geq 2$  cm hubo un mayor riesgo de recurrencia en la cohorte general (30% versus 8%,  $p = 0,006$ ) y una supervivencia libre de progresión más corta en el grupo de HRR (HR 0,31,  $p = 0,04$ ). En el análisis multivariado, las

pacientes que se sometieron a HRA o tenían tumores <2 cm tuvieron una menor probabilidad de recurrencia (HR 0,38, p= 0,04; HR 0,175, p= 0,002) y muerte (HR 0,21, p= 0,029; HR 0,15, p= 0,02). Los autores concluyen que las pacientes con tumores  $\geq 2$  cm sometidas a HRR tuvieron una supervivencia libre de progresión más corta en comparación con la HRA. En el análisis multivariado, la HRR y el tamaño del tumor  $\geq 2$  cm se asociaron de forma independiente con recurrencia y muerte en esta población.

Chen X y colaboradores (15) evaluaron retrospectivamente los resultados oncológicos entre la HRL y la HRA en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio IB1 (FIGO 2009), con un tamaño tumoral  $\leq 2$  cm, durante enero de 2010 y diciembre de 2018. Se incluyeron un total de 325 pacientes con cáncer de cuello uterino; de estos, 129 pacientes se sometieron a cirugía laparoscópica y 196 pacientes se sometieron a cirugía abierta. La mediana de seguimiento fue de 51,8 meses (rango 2-115) para cirugía laparoscópica y 49,5 meses (rango 3-108) para cirugía abierta. Los pacientes del grupo laparoscópico tuvieron una supervivencia libre de enfermedad a 5 años significativamente peor que los del grupo abierto (90,4% versus 97,7%; p= 0,02). No hubo diferencias significativas en la supervivencia global a 5 años entre los grupos (96,9% vs 99,4%, p= 0,33). En la regresión Cox, la cirugía laparoscópica se asoció con una menor supervivencia libre de enfermedad en comparación con la cirugía abierta (HR 4,64; IC del 95%: 1,26 a 17,06; p= 0,02). Se concluye que la HRL se asoció con una peor supervivencia libre de enfermedad para las pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio IB1 (FIGO 2009) con un tamaño de tumor  $\leq 2$  cm, en comparación con la HRA.

Pedone y colaboradores (16) analizaron pacientes con cáncer cervical en estadios IA1 con invasión del espacio linfovascular hasta estadios IB1-IIA1 de acuerdo a la clasificación FIGO 2009 tratadas por cirugía abierta o laparoscópica. Un total de 423 pacientes fueron reclutadas (217 en el grupo de cirugía abierta y 206 en el grupo de cirugía laparoscópica). Entre las pacientes con tumores mayores de 20 mm, la laparoscopia mostró un riesgo significativamente más alto de recaída (HR 2.103, p = 0.030).

Kanno y colaboradores (17) investigaron los resultados oncológicos a largo plazo de la histerectomía radical mínimamente invasiva para el tratamiento de estadios tempranos del cáncer de cuello uterino. Un total de 109 pacientes se incluyeron en el estudio. Los resultados quirúrgicos y oncológicos fueron evaluados de forma retrospectiva. Todas las pacientes fueron sometidas a histerectomías radicales por mínima invasión tipo C, aislando el tumor, mediante técnicas de no manipulación. La mediana de seguimiento fue de 73 meses (rango 13-146 meses). 5 pacientes (4.6%) presentaron enfermedad recurrente y 3 pacientes (2.8%) fallecieron a causa del cáncer. Las tasas de supervivencia libre de enfermedad a 5 años y la supervivencia global a 5 años fueron de 96.3% y 97.2%, respectivamente. Una comparación por subgrupos entre pacientes con tumores  $\leq 2$  cm de diámetro (n = 59) y > de 2 cm (n = 50) no demostró diferencias significativas, con una supervivencia libre de enfermedad de

96.6% versus 94.0% y una supervivencia global a 5 años de 98.3% vs 96.0%, respectivamente. En este estudio retrospectivo, la histerectomía radical por mínima invasión aislando el tumor fue un abordaje seguro en términos de resultados oncológicos.

Brandt y colaboradores (18) midieron los resultados oncológicos y perioperatorios en pacientes que fueron llevadas a MIS versus laparotomía con diagnóstico nuevo de carcinoma cervical en estadios tempranos (estadio IA1 con invasión linfovascular, IA2 o IB1) en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Se identificaron 117 casos por MIS (106 asistidas por robot) y 79 por laparotomía. La mediana de seguimiento fue de 4 años. La supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue del 87.0% en el grupo MIS y del 86.6% en el grupo de laparotomía ( $p=0.92$ ); la supervivencia específica por enfermedad a 5 años fue del 96.5% y 93.9%, respectivamente ( $p=0.93$ ); la supervivencia global a 5 años calculada fue de 96.5% y de 87.4%, respectivamente ( $p=0.15$ ). En el análisis multivariado, la MIS no se asoció peores desenlaces oncológicos.

Matanes y colaboradores (19) compararon la supervivencia y los resultados perioperatorios en una cohorte de pacientes que fueron llevadas a histerectomía radical por laparotomía o por cirugía asistida por robot en el Jewish General Hospital. Incluyeron 74 pacientes en el grupo de histerectomía radical por robot (HRR) y 24 paciente en el grupo de histerectomía radical abierta (HRA). Un 7% de las pacientes en el grupo HRR presentaron recurrencia de la enfermedad, versus un 17% en el grupo de HRA ( $p=0.12$ ). Un análisis de regresión multivariado de Cox evidenció un efecto no estadísticamente significativo del abordaje quirúrgico en la supervivencia global (HR 1.50,  $p=0.63$ ) o en la supervivencia libre de progresión (HR 0.29,  $p=0.07$ ).

Lim et al (20) compararon de forma prospectiva los resultados quirúrgicos a largo plazo para cáncer cervical temprano entre dos abordajes quirúrgicos (abierto vs laparoscópico) en un centro de Singapur. Se incluyeron 51 pacientes en el grupo HRL y 85 pacientes en el grupo HRA. Con una mediana de seguimiento de 117 (rango 1.6-314.6) semanas en el grupo HRL y de 143.3 (rango 0.4-304.7) semanas en el grupo HRA, el 17.6% ( $n=9$ ) y el 8.2% ( $n=7$ ) de las pacientes presentaron recurrencia, respectivamente. No se encontró diferencias significativas en la supervivencia global a 3 años entre el grupo HRL y el grupo HRA para tamaños tumorales  $\leq 2$  cm (100.0% vs. 97.0%;  $P=0.37$ ).

Hu y colaboradores (21) evaluaron los resultados en supervivencia de pacientes con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos tratadas con HRA y HRL. Se incluyeron mujeres que fueron llevadas a cirugía entre el periodo 2013-2015 en el West China Second University Hospital. Un total de 678 pacientes fueron analizadas. La supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad entre HRA ( $n=423$ ) y HRL ( $n=255$ ) no demostró diferencias significativas ( $p=0.122$  y  $p=0.285$ , respectivamente). No obstante, en pacientes con diámetro tumoral  $> 4$  cm, la supervivencia global

de las pacientes del grupo HRL fue significativamente mas baja que la de las pacientes del grupo HRA ( $p = 0.017$ ). Por el contrario, en pacientes con tamaños tumorales  $\leq 4$  cm, el grupo de HRL presentó una supervivencia global significativamente más alta en comparación con el grupo HRA ( $P = 0.013$ ). El análisis multivariado de Cox reveló que el abordaje quirúrgico no fue un predictor estadísticamente significativo de supervivencia global ( $p = 0.806$ ) o de supervivencia libre de progresión ( $p = 0.236$ ).

### **2.5.3 ESTUDIOS CON ANALISIS DE PUNTAJES DE PROPENSION O EMPAREJAMIENTO**

Yuan y colaboradores (22) compararon los resultados oncológicos y quirúrgicos entre HRA e HRL para cáncer cervical usando puntajes de propensión para el balanceo de la población. Un total de 198 mujeres fueron incluidas, 99 en el grupo HRA y 99 en el grupo HRL. El método de ponderación por el inverso de la probabilidad de tratamiento también fue utilizado (IPTW). La supervivencia libre de enfermedad y la sobrevida global fue similar en ambos grupos. La vía laparoscópica tampoco estuvo asociada con peor resultado en términos de supervivencia libre de enfermedad (HR 1.52, IC 95% 0.799-2.891,  $p = 0.202$ ) o supervivencia global (HR 0.942, HR 0.425-2.09,  $p = 0.883$ ). Los autores concluyen que, comparada con la HRA, la HRL ofrece mejores resultados intra y post operatorios, sin diferencias significativas en los resultados oncológicos y la supervivencia.

Paik y colaboradores (23) compararon pacientes con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos tratadas con diferentes abordajes quirúrgicos, que no recibieron tratamiento adyuvante, utilizando datos multicéntricos retrospectivos que habían sido recolectados previamente por el estudio del grupo de ginecología oncológica coreano (KGOG). Se utilizó un análisis de puntajes de propensión para comparar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global de las pacientes con histerectomía radical laparoscópica versus abdominal. Adicionalmente, se realizó una comparación en casos con tamaño tumoral  $< 2$  cm. Después del emparejamiento, un total de 119 pacientes con HRL fueron comparadas contra 357 pacientes con HRA, con una mediana de seguimiento de 63.9 meses. Se observó una supervivencia libre de enfermedad menor en el grupo de HRL (HR 2.738; IC 95% 1.326-5.650,  $p = 0.005$ ) con una diferencia significativa en la recurrencia pélvica (HR 5.110; IC 95% 1.817-14.473,  $p < 0.001$ ) y hematógena (HR 3.171; IC 95% 1.059-9.494,  $p = 0.03$ ), pero la supervivencia global no fue significativamente diferente entre los dos grupos ( $p = 0.624$ ). En el análisis por subgrupos de las pacientes con tamaños tumorales menores de 2 cm (laparoscopia  $n=62$  vs. laparotomía  $n=186$ ), la laparoscopia estuvo asociada con menores tasas de supervivencia libre de enfermedad (HR 12.987; IC 95% CI 1.451-116.244,  $p = 0.003$ ) pero no se observaron diferencias significativas entre la supervivencia global de ambos grupos.

Kim SI y colaboradores (24) identificaron de forma retrospectiva pacientes con cáncer cervical en estadios IB1-IB2 que fueron llevadas a HRL ( $n = 34$ ) o a HRA ( $n = 222$ ) en dos instituciones de tercer

nivel, en el periodo 2000-2018. Para controlar posibles variables confusoras, los autores utilizaron el método de pareamiento de Malanobis para llevar a cabo análisis de supervivencia por subgrupos en función de las variables estadio, histología, tamaño tumoral, compromiso parametrial y linfático. Los resultados mostraron que el grupo de HRL presentó menor supervivencia libre de progresión a tres años en comparación con el grupo de HRA (85.4% vs. 91.8%;  $p= 0.036$ ), mientras que no se encontraron diferencias significativas en cuando a la supervivencia global. En el análisis por subgrupo de pacientes con estadios IB1 con tumores cervicales  $\leq 2$  cm, ambos abordajes quirúrgicos presentaron tasas similares de supervivencia libre de progresión a 3 años (90.0% vs. 93.1%;  $p=0.8$ ) y supervivencia global a 5 años (98.6% vs. 96.4%;  $p=0.6$ ). Los autores concluyen que, a pesar de su naturaleza retrospectiva, los resultados de esta cohorte pareada pueden sugerir que el abordaje abierto es preferible para el tratamiento de pacientes con cáncer cervical estadios IB. Sin embargo, estadios IB1, en pacientes con tumores  $\leq 2$  cm, la histerectomía radical por laparoscopia puede ser utilizada, en cuanto se presentaron resultados similares independientemente de la vía quirúrgica.

Uppal y colaboradores (25) compararon la supervivencia libre de enfermedad entre las histerectomías que se practicaron por MIS o abierta en hospitales universitarios. De un total de 815 pacientes, se practicaron 255 (29.1%) HRA y 560 (70.9%) HRL. Se presentaron 19 (7.5%) recurrencias en el grupo de HRA y 51 (9.1%) en el grupo de HRL ( $P = .43$ ). El análisis ajustado por riesgo evidenció que el abordaje quirúrgico por mínima invasión se comportaba como variable independiente que se asociaba a un mayor riesgo de recurrencia (HR, 1.88; 95% CI, 1.04 to 3.25). Otros factores que se asociaron a un elevado riesgo de recurrencia incluyeron el tamaño tumoral, grado, y el uso de radioterapia adyuvante. Del subgrupo de 264 pacientes con tumores  $\leq 2$  cm en la patología final, 2/82 pacientes recayeron en el grupo de HRA y 16/182 recayeron en el grupo HRL ( $p=0.058$ ). En el análisis por puntajes de propensión, 7/159 (4.4%) recurrencias se observaron en el grupo de HRA y 18/156 (11.5%) en el grupo de HRL ( $P = .019$ ). Posteriormente, el análisis de supervivencia reveló un riesgo aumentado de recurrencia en el grupo de mínima invasión en toda la cohorte (HR, 2.83; 95% CI, 1.1 to 7.18). Los autores concluyeron que, en este análisis retrospectivo, las pacientes que fueron sometidas a HRL, incluidas las pacientes con tumores  $\leq 2$  cm, presentaron menor supervivencia libre de enfermedad, pero no supervivencia global.

He y colaboradores(46) condujeron un estudio multicéntrico, retrospectivo, de tipo casos y controles en 37 hospitales. Se incluyeron de forma consecutiva a todas las pacientes con estadios tempranos de cáncer de cuello uterino (estadios IA1 con invasión linfovascular hasta estadios IB1) que fueron llevadas a histerectomía radical abierta o por laparoscopia en el periodo de enero 2004 y diciembre de 2016. Se comparó la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global de ambos abordajes, con una estrategia de emparejamiento 1:1 de casos y controles, con base en factores relacionados con el pronóstico. Se seleccionaron 8470 pacientes de un total de 46313. Después del emparejamiento ( $n=1601/1601$ ), los autores encontraron que la HRL se asociaba significativamente

a una peor tasa de supervivencia libre de enfermedad a 5 años (89.5% vs 93.1%; HR 1.60,  $p=0.001$ ) pero no de supervivencia global por el mismo periodo de tiempo (94.3% vs 96.0%, HR=1.48,  $p=0.058$ ). En el análisis por subgrupos, en pacientes con tumores < 2 cm ( $n=739/739$ ), tanto la supervivencia libre de enfermedad como la supervivencia global fue similar en el grupo de HRL e HRA. Sin embargo, en pacientes con tumores entre 2-4 cm ( $n=898/898$ ), el abordaje por laparoscopia fue un factor de riesgo para peor pronóstico respecto a la supervivencia libre de enfermedad a 5 años (84.7% vs 90.8%; HR=1.81,  $p<0.001$ ) pero no para la supervivencia global (90.9% vs 93.8%, HR=1.53,  $p=0.059$ ). Los autores concluyeron que, en pacientes con cáncer cervical en estadios tempranos, la HRL se asoció significativamente con peores resultados oncológicos a largo plazo, aunque en pacientes con tumores menores de 2 cm, tanto la supervivencia global como la supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue similar.

Hu y colaboradores (47) compararon la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global de la HRA y la HRL en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos. Se analizaron de forma retrospectiva un total de 1065 pacientes que fueron llevadas a alguno de los dos procedimientos en el periodo de enero de 2013 a diciembre de 2016 en 7 hospitales. Se hizo emparejamiento 1:1 por puntaje de propensión en todos los pacientes. Las pacientes con tamaños tumorales menores  $\geq 2$  cm y <2 cm fueron estratificados y analizados por separado. En toda la cohorte, el grupo de HRL presentó una supervivencia libre de enfermedad más corta (HR 1.65, IC 95% 1.00-2.73;  $p=0.048$ ) pero no menor supervivencia global (HR 1.60, IC 95% 0.89- 2.88;  $p=0.12$ ) al compararse con el grupo de HRA. En las pacientes con tumores  $\geq 2$  cm, las que fueron llevadas a HRL tuvieron una supervivencia libre de enfermedad menor (HR 1.93, IC 95% 1.05-3.55;  $p=0.032$ ) que las que recibieron HRA, mientras que no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia global (HR 1.90, IC 95% 0.95- 3.83;  $p=0.10$ ). Por otra parte, las pacientes con tumores < 2 cm, presentaron similar supervivencia libre de enfermedad (HR 0.71, IC 95% 0.24-2.16;  $p=0.59$ ) y supervivencia global (HR 0.59, IC 95% 0.11-3.13;  $p=0.53$ ) para ambos abordajes quirúrgicos. En conclusión, la HRL se asoció con menor supervivencia libre de enfermedad comparada con la HRA en toda la cohorte estudiada, así como en pacientes con tumores  $\geq 2$  cm.

Chiva y colaboradores (48) llevaron a cabo un estudio observacional retrospectivo, de tipo cohorte con población europea que comparaba la histerectomía radical laparoscópica o robótica frente a la histerectomía radical abdominal en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio IB1 (FIGO 2009) operadas en el periodo enero de 2013 y diciembre de 2014. Un total de 639 pacientes fueron incluidas para el análisis final haciendo uso de la ponderación por el inverso de la probabilidad de tratamiento (IPTW), para comparar los desenlaces oncológicos entre la HRL y la HRA. Los resultados evidenciaron que el riesgo de recurrencia en pacientes que recibieron manejo con HRL fue dos veces más alto que en el grupo de HRA (HR, 2.07; IC 95% 1.35-3.15;  $p=0.001$ ). Así mismo, el riesgo de muerte fue 2.42 veces más alto que en el grupo de HRA (HR, 2.45; 95% CI, 1.30 to 4.60,  $p=0.005$ ).

Como objetivo secundario, se planteó investigar la asociación entre maniobras de protección quirúrgicas y el riesgo de recaída, evidenciando que las pacientes que fueron llevadas a HRL utilizando manipulador uterino presentaron 2.76 veces más riesgo de recaída (HR, 2.76; IC 95% 1.75- 4.33;  $p < 0.001$ ), y aquellas en las que no se utilizó, presentaron supervivencia libre de enfermedad similar a la reportada por el grupo de HRA (HR 1.58; IC 95% CI 0.79-3.15;  $p = 0.20$ ). Adicionalmente, pacientes que recibieron HRL con aislamiento del tumor mediante cierre seguro de cúpula vaginal presentaron tasas de recaída similares a las pacientes llevadas a HRA (HR, 0.63; IC 95% 0.15- 2.59;  $p < 0.52$ ). En conclusión, los autores manifiestan que la cirugía mínimamente invasiva para el manejo del cáncer de cuello uterino incrementa el riesgo de recaída y de muerte. Aunado a esto, la implementación de medidas de higiene oncológica durante el cierre de cúpula vaginal y el no uso de manipuladores uterinos, se asoció con resultados oncológicos similares a los de la cirugía abierta.

#### **2.5.4 REVISIÓN SISTEMÁTICA CON METAANÁLISIS**

Nitecki y colaboradores (26) realizaron una revisión sistemática con metaanálisis de estudios observacionales de alta calidad, con el objetivo de evaluar el riesgo de recurrencia y muerte asociado con la histerectomía radical por mínima invasión versus abordaje abierto para el manejo del cáncer de cuello uterino en estadios tempranos. Las bases de datos incluidas fueron Ovid MEDLINE, Ovid Embase, PubMed, Scopus, and Web of Science. La calidad de los estudios fue evaluada con la escala de Newcastle-Ottawa, incluyéndose estudios con puntajes de al menos 7 puntos que controlaran por variables confusoras tales como el estadio y el tamaño tumoral. Un total de 49 estudios fueron identificados y se evaluaron 15 en el metaanálisis. De un total de 9499 pacientes que fueron llevadas a histerectomía radical, el 49% (4684) recibió abordaje por mínima invasión. De este grupo, el 57% (2675) fue operada por laparoscopia asistida por robot. Se presentaron 530 recurrencias y 451 muertes. El riesgo acumulado de recurrencia o muerte fue 71% más alto entre las pacientes que fueron sometidas a histerectomías radicales por cirugía de mínima invasión en comparación con aquellas operadas por cirugía abierta (HR 1.71; IC 95% 1.36-2.15;  $p < .001$ ) y el riesgo de muerte fue 56% más alto (HR 1.56; IC 95% 1.16-2.11;  $p = 0.004$ ). La heterogeneidad de las asociaciones fue de baja a moderada. Esta revisión sistemática y metaanálisis de estudios observacionales encontró que aquellas pacientes que son llevadas a histerectomía radical para el manejo del cáncer de cuello uterino en estadios tempranos, el abordaje de la mínima invasión se asoció a un mayor riesgo de recurrencia y muerte elevado cuando se compara con la cirugía abierta.

Tantitamit y colaboradores (27) llevaron a cabo una revisión sistemática evaluando los resultados oncológicos a corto y largo plazo de la HRL versus la HRA para el tratamiento del cáncer de cuello uterino en estadios tempranos. Las bases de datos consultadas fueron PubMed, Medline y Scopus, en un rango de tiempo del 2000 al 2018. Treinta estudios fueron identificados, de los cuales, 22

correspondían a estudios de cohorte retrospectiva y 8, a estudios de cohorte prospectiva. La supervivencia global a 5 años (HR = 1.0; IC 95% 0.98-1.03; p = 0.33) y la supervivencia libre de enfermedad a 5 años (HR= 1.02; IC 95% 0.97-1.06; p = 0.98) fue similar para ambos abordajes quirúrgicos. La HRL se asoció a menor sangrado y necesidad de transfusión, menores complicaciones postoperatorias, menos tiempo de estancia hospitalaria y similares tasas de complicaciones intraoperatorias al abordaje abierto. Los datos analizados sugirieron que, para estadios tempranos de cáncer de cuello uterino, la HRL fue segura y eficaz en función de los resultados a largo plazo, con menos comorbilidades respecto a la HRA.

## **2.5.5. ENSAYOS CLINICOS EN CURSO**

Teniendo en cuenta los resultados contradictorios de la evidencia retrospectiva relacionada al abordaje quirúrgico en cáncer cervical temprano, y dadas las limitaciones ya presentadas en el estudio LACC, Falconer y colaboradores (49) diseñaron un ensayo clínico aleatorizado abierto multicéntrico de no inferioridad (NCT03719547), cuyo objetivo es evaluar la seguridad oncológica de la cirugía asistida por robot comparada con el abordaje tradicional por laparotomía, para el manejo de estadios tempranos de cáncer de cuello uterino (estadios IB1, IB2 y IIA1 escamosos, adenocarcinomas o adenoescamosos). El desenlace primario es la supervivencia libre de recurrencia a 5 años. Se incluirán consecutivamente pacientes que cumplan los criterios de elegibilidad, en secuencia de asignación 1:1 a cada grupo de estudio. El estudio será coordinado por el Hospital de la Universidad de Karolinska, en Suecia. Al tratarse de un ensayo clínico de tipo no inferioridad, se determinó que el margen de no inferioridad es una recurrencia libre de enfermedad a 5 años no superior al 7.5%. El reclutamiento de pacientes inició en el 2019 y continuará hasta el año 2027.

En este mismo sentido, Chao y colaboradores (50) diseñaron un ensayo clínico aleatorizado controlado multicéntrico en el que incluirán pacientes con cáncer de cuello uterino en estadios IA1 (con invasión del espacio linfovascular), IA2 o IB1, con subtipos histológicos escamoso, adenocarcinoma o carcinoma adenoescamoso. Las pacientes serán asignadas de forma aleatoria al grupo de histerectomía radical MIS (robótica o laparoscópica), o al de histerectomía radical abierta. Se planea reclutar en 2 años 1448 pacientes de 28 centros en China. El objetivo primario es la estimación de la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años, y como objetivo secundario se comparará la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión, costo efectividad de las intervenciones y la calidad de vida. Por tratarse de un ensayo clínico de no inferioridad, el umbral establecido previo al inicio del estudio es de un HR de 1.6. Actualmente se encuentra en fase de reclutamiento.

## **2.6 METODOS DE PUNTUACION DE PROPENSIÓN**

Los estudios observacionales se usan ampliamente para estimar los efectos de los tratamientos y exposiciones sobre distintos resultados en salud. En los ensayos controlados aleatorizados, la aleatorización asegura que los sujetos tratados no difieran de los sujetos del grupo control tanto en características de base medidas, como no medidas. Por esta razón, el efecto del tratamiento se puede estimar comparando directamente los resultados entre los grupos de tratamiento (51).

En los estudios observacionales, los sujetos tratados y control con frecuencia presentan diferentes factores pronósticos, lo cual conlleva a un sesgo de selección de tratamiento o el sesgo de confusión al estimar el efecto del tratamiento sobre un resultado. Para corregir este desbalance, existen herramientas analíticas como los métodos de puntuación de propensión (PS)(52).

La puntuación de propensión se define como la probabilidad de asignación de tratamiento condicionada a las covariables de referencia medidas. Rosenbaum y Rubin demostraron una propiedad clave del puntaje de propensión: condicional al puntaje de propensión, el estado del tratamiento es independiente de las covariables basales medidas. Por lo tanto, la puntuación de propensión es una puntuación de equilibrio: los sujetos tratados y de control con la misma puntuación de propensión tendrán distribuciones similares de las covariables de referencia observadas (51).

El análisis de PS implica dos pasos clave: derivar el PS a partir de los datos y estimar el efecto del tratamiento utilizando el PS para controlar los factores de confusión. El primer paso implica un proceso iterativo de ajustar un modelo PS (por ejemplo, usando regresión logística) en covariables seleccionadas hasta que se logre un equilibrio óptimo en esas covariables (53). Una vez que se obtienen los PS, un paso intermedio es utilizar uno de los cuatro métodos posibles: ajuste de covariable usando el puntaje de propensión, estratificación o subclasificación en el puntaje de propensión, emparejamiento en el puntaje de propensión y la probabilidad inversa de ponderación del tratamiento (IPTW) (52)(54). La elección de los métodos de PS depende de la pregunta de investigación específica, la población objetivo y los objetivos inferenciales del estudio (51)(55) y afecta la forma en que se evalúa el equilibrio de las covariables. Finalmente, el efecto del tratamiento sobre el resultado se estima utilizando uno de los métodos de PS elegidos en el paso anterior.

### **2.6.1 CREACIÓN DEL PUNTAJE DE PROPENSIÓN**

El puntaje de propensión se estima a partir de un modelo de regresión logística que evalúa el vínculo entre las variables observables en el momento de la inclusión en el estudio y el estado expuesto / no

expuesto. Se incluyen las variables observables presentes en los datos recolectados (56). En un estudio de intervención, la aleatorización permite a priori una distribución promedio comparable de todas las variables observables y no observables entre el grupo de individuos expuestos y el de individuos no expuestos, en un estudio observacional que utiliza un puntaje de propensión no se tiene en cuenta la posible presencia de covariables inobservables. Así, el puntaje de propensión permite recrear en un estudio observacional las condiciones de comparabilidad inicial obtenidas teóricamente por aleatorización, siempre que no existe una covariable no observable que pueda afectar la exposición y la ocurrencia del evento (57).

## **2.6.2 VARIABLES INCLUIDAS EN EL PUNTAJE DE PROPENSIÓN**

No hay consenso sobre como es el proceso de selección de las covariables (58). Algunos autores sugieren incluir en el puntaje de propensión todas las variables observables disponibles (puntuación de propensión dimensional alta), pero puede llevar a un ajuste excesivo (teniendo en cuenta demasiadas variables, con pocos individuos observados para cada combinación de valores de variable) lo que dificulta la evaluación del vínculo causal que se vuelve impreciso y no reproducible (59). El primer paso es enumerar las covariables a tener en cuenta, de relevancia en la literatura. Se sugiere priorizar las variables relacionadas con la exposición y que pueden generar confusión en el desenlace a estudio, ya que la idea de esta técnica es obtener grupos comparables (51).

## **2.6.3 VALIDEZ DEL PUNTAJE DE PROPENSIÓN**

Una vez creado, se debe verificar que el puntaje de propensión sea efectivo, restaurando una equiprobabilidad de exposición entre el grupo de individuos expuestos y el de individuos no expuestos. Este enfoque es análogo al que se efectúa al verificar en la tabla de características clínicas de los grupos en un ensayo clínico, que éstas sean equiparables (56).

## **2.6.4 PONDERACIÓN POR EL INVERSO DE LA PROBABILIDAD DE TRATAMIENTO (IPTW)**

Como se mencionó arriba, la ponderación por el inverso de la probabilidad de tratamiento (IPTW) es un método usado para el balanceo de covariables en estudios observacionales. Austin y colaboradora (51) ilustran este método, como se menciona a continuación.

Ante una exposición binaria o dicotómica (tratamiento activo versus tratamiento control), se asume que cada sujeto tiene un par de resultados potenciales:  $Y_i(0)$  y  $Y_i(1)$ , los resultados bajo el tratamiento de control y tratamiento activo, respectivamente, cuando se encuentran en circunstancias idénticas (60). La variable  $Z$  denota el tratamiento recibido ( $Z = 0$  para el tratamiento de control versus  $Z = 1$  para tratamiento activo). Por esta razón, solo se observa un resultado,  $Y_i$ ,

para cada sujeto: el resultado bajo el tratamiento recibido. El resultado observado es igual a  $Y_i = Z_i Y_i(1) + (1 - Z_i) Y_i(0)$ . Así,  $Y_i$  se define ser igual a  $Y_i(0)$  si  $Z_i = 0$ , y ser igual a  $Y_i(1)$  si  $Z_i = 1$ .

Para cada sujeto, el efecto del tratamiento se define como  $Y_i(1) - Y_i(0)$ : la diferencia entre los dos resultados potenciales. El efecto de tratamiento promedio (ATE) se define como:  $E[Y_i(1) - Y_i(0)]$  (61). El ATE es el efecto promedio, a nivel poblacional, de trasladar a toda la "población del control" al tratamiento. Si el tratamiento se asignara al azar, tendríamos que  $E[Y | Z = 1] = E[Z Y(1) + (1 - Z) Y(0) | Z = 1] = E[Z Y(1) | Z = 1] + E[(1 - Z) Y(0) | Z = 1] = E[Y(1) | Z = 1] = E[Y(1)]$ . La última igualdad se cumple porque, en la aleatorización, la asignación de tratamiento es independiente de los resultados potenciales:  $(Y(1), Y(0)) \perp\!\!\!\perp Z$ . De forma similar, se observa que  $E[Y(0)] = E[Y | Z = 0]$ . Por lo tanto, al aleatorizar se tiene que  $E[Y_i(1) - Y_i(0)] = E[Y | Z = 1] - E[Y | Z = 0]$ ; este proceso proporciona una estimación del efecto medio del tratamiento. En contraste, en un estudio observacional,  $E[Y(1) | Z = 1] \neq E[Y(1)]$ . Por lo tanto, en este tipo de diseño al comparar los resultados entre los dos grupos de tratamiento, no necesariamente se produce una estimación no sesgada del efecto promedio del tratamiento (61).

Ya mencionando específicamente el IPTW, se considera  $Z$  como la asignación de tratamiento ( $Z = 1$  denota tratamiento;  $Z = 0$  denota ausencia de tratamiento) y  $X$  como un vector de covariables de referencia observadas. La puntuación de propensión se define como  $e = P(Z = 1 | X)$ : la probabilidad de que un sujeto reciba el tratamiento de interés condicional en sus covariables de referencia observadas (52). La probabilidad inversa del peso del tratamiento se define como:

$$w = \frac{Z}{e} + \frac{1-Z}{1-e}$$

El peso de cada sujeto es igual al inverso de la probabilidad de recibir el tratamiento que el sujeto recibió (54). Lunceford y colaborador (62) describen los métodos para estimar los efectos del tratamiento mediante la ponderación por el inverso de la probabilidad de tratamiento. Si  $Y$  denota una variable de resultado, el promedio del efecto del tratamiento (ATE) se puede estimar mediante:

$$\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{Z_i Y_i}{e_i} - \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{(1-Z_i) Y_i}{1-e_i}$$

, donde  $n$  denota el número de sujetos. Un estimador alternativo del ATE es:

$$\left( \sum_{i=1}^n \frac{Z_i}{e_i} \right)^{-1} \sum_{i=1}^n \frac{Z_i Y_i}{e_i} - \left( \sum_{i=1}^n \frac{1-Z_i}{1-e_i} \right)^{-1} \sum_{i=1}^n \frac{(1-Z_i) Y_i}{1-e_i}$$

Cuando el modelo de puntaje de propensión está correctamente especificado, ambos estimadores son estimadores consistentes del verdadero efecto del tratamiento (62).

Joffe y colaboradores (63) han descrito cómo la ponderación por la probabilidad inversa de tratamiento da como resultado una población artificial en el que las covariables basales son independientes del estado del tratamiento. Además, han explicado cómo los modelos de regresión se pueden combinar con la ponderación por la probabilidad inversa de tratamiento para estimar los efectos causales del tratamiento. Mientras que la ponderación por la probabilidad inversa de tratamiento permite comparación de distribuciones entre sujetos tratados y de control, los métodos tenidos en cuenta para la ponderación, se deben utilizar para estimar las varianzas y los niveles de significancia.

Se ha identificado una dificultad al utilizar los pesos del modelo. Los sujetos tratados con un puntaje de propensión muy bajo pueden resultar en un peso muy grande. De manera similar, un sujeto de control con puntaje de propensión cercano a uno puede resultar en un peso muy grande. Dichos pesos pueden aumentar la variabilidad de la efecto estimado del tratamiento (64). Una alternativa a los pesos convencionales descritos anteriormente es utilizar pesos estabilizados:

$$W = \frac{Z\Pr(Z=1)}{e} + \frac{(1-Z)\Pr(Z=0)}{1-e}$$

$\Pr(Z = 1)$  y  $\Pr(Z = 0)$  denotan la probabilidad marginal de tratamiento y control en la muestra global.

Los pesos previamente descritos:

$$\left( w_{ATE} = \frac{Z}{e} + \frac{1-Z}{1-e} \right)$$

permiten la estimación del ATE. Sin embargo, un diferente conjunto de pesos permite estimar el efecto promedio del tratamiento en el grupo tratado (ATT):

$$w_{ATT} = Z + \frac{e(1-Z)}{1-e}$$

Estos pesos se obtienen multiplicando los pesos convencionales por  $e$ , de modo que los sujetos tratados reciben un peso de uno. Así, la muestra tratada se utiliza como población de referencia a la cual las muestras de control y tratada están siendo estandarizadas.

La inferencia causal usando el puntaje de propensión requiere cuatro supuestos: consistencia, intercambiabilidad, positividad y no errores de especificación del modelo de puntaje de propensión

(64). La consistencia significa que el resultado potencial del sujeto bajo el tratamiento actualmente recibido es igual al resultado del sujeto observado. La intercambiabilidad, también conocida como asignación de tratamiento ignorable, es el supuesto de que no existen confusores no medidos: que uno ha medido y ha accedido a todas las variables que afectan la selección del tratamiento y resultados.

La positividad es la suposición de que todos los sujetos tienen una probabilidad distinta de cero de recibir cada tratamiento:  $0 < \Pr(Z = 1) < 1$ . La suposición de confusores no medidos no puede ser formalmente probada (64). En cambio, se requiere conocimiento de la materia en el diseño el estudio para que se recopilen todos los factores de confusión.

Rosenbaum y Rubin describen que existen múltiples puntajes de balanceo (de las cuales  $f(X) = X$  es el mas y el puntaje de propensión es el más robusto) (52). El uso de cualquiera de estos puntajes de balanceo puede inducir equilibrio de las covariables basales medidas. Dado que el condicionamiento en cualquier puntaje de equilibrio logrará balance, puede que no sea posible evaluar si el modelo se ha especificado correctamente; es decir, que se tenga un puntaje de propensión "incorrecto" pero aún así se tiene algo que sigue siendo un puntaje de balanceo. Si bien la especificación del modelo de puntuación de propensión puede no ser verificable, la cuestión importante es si ponderar utilizando el puntaje de propensión estimado induce balance de las covariables medidas entre los sujetos tratados y los controles. Así, mas que evaluar la precisión de la especificación del modelo de puntuación de propensión, debe enfocarse el esfuerzo en evaluar el equilibrio de las covariables medidas entre sujetos tratados y controles en la muestra ponderada.

### **3. HIPOTESIS**

#### **HIPÓTESIS NULA**

Ho: La supervivencia libre de enfermedad a 4 años de las pacientes con cáncer cervical invasor temprano operado es igual por laparoscopia que por laparotomía.

#### **HIPÓTESIS ALTERNA**

H1: La supervivencia libre de enfermedad a 4 años de las pacientes con cáncer cervical invasor temprano operado es diferente por laparoscopia que por laparotomía.

### **4. OBJETIVOS**

**4.1 OBJETIVO GENERAL:** Comparar la supervivencia libre de enfermedad a 4 años de acuerdo a la vía de abordaje (abierto, laparoscópico) en pacientes llevadas a histerectomía radical mas

linfadenectomía pélvica por cáncer cervical estadio IA1 con invasión linfovascular, IA2 y IB1 en 7 instituciones de referencia oncológica: Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Colombia, Instituto de Cancerología Las Américas (IDC) de Medellín, Colombia, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) de Perú, el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) de México, el Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina, el Hospital Universitario La Paz en Madrid, España, y Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori-Milano, Italia, durante el periodo 01 de enero de 2006 a 31 de diciembre de 2017.

#### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- 1- Describir las características sociodemográficas, clínicas e histopatológicas de las pacientes incluidas en el estudio.
- 2- Describir la frecuencia de recaída tumoral durante el seguimiento en los grupos.
- 3- Comparar la supervivencia global a 4 años de acuerdo a la vía de abordaje (abierto, laparoscópico).
- 4- Modelar a través de una regresión de Cox y determinar los factores que inciden en la supervivencia de los pacientes con cáncer cervical operadas por los dos abordajes (laparotomía, laparoscopia).

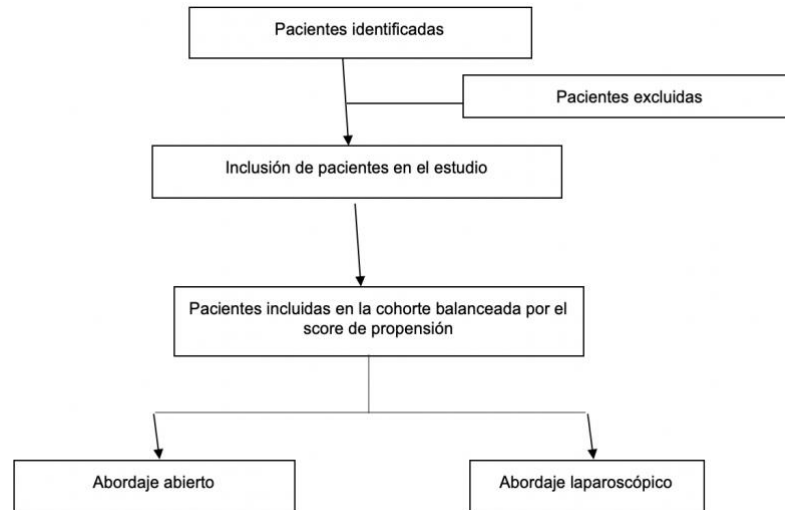
#### **5. METODOLOGÍA**

**5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN:** El enfoque metodológico usado en el estudio es cuantitativo.

**5.2 TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO:** Estudio retrospectivo de cohortes, multicéntrico, analítico.

**5.2.1 DIAGRAMA DEL ESTUDIO:** En la **figura 3** q se presenta el diagrama del estudio.

**Figura 3. Diagrama del estudio**



### 5.3 POBLACIÓN

**Población de referencia:**

Pacientes con carcinoma de cérvix en estadios IA1 con IVL, IA2, IB1 manejadas con histerectomía radical y linfadenectomía pélvica.

**Población blanco:**

Pacientes con carcinoma de cérvix en estadios IA1 con IVL, IA2 y IB1 manejadas con histerectomía radical y linfadenectomía pélvica atendidas en 7 centros de referencia oncológica.

**Población de estudio:**

Pacientes con carcinoma de cérvix en estadios IA1 con IVL, IA2 y IB1 manejadas con histerectomía radical y linfadenectomía pélvica, atendidas en 7 centros de referencia oncológica, durante el periodo 01 de enero de 2006 a 31 de diciembre de 2017, y que cumplan con los criterios de elegibilidad.

### 5.4 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD:

**Criterios de inclusión:**

- Pacientes mayores de edad.
- Diagnóstico de cáncer de cuello uterino estadio IA1 con invasión linfoscavular, IA2, IB1 clasificación FIGO 2009.
- Tipos histológicos: Escamocelular, adenocarcinoma, adenoescamoso.

- Manejo primario incluyendo histerectomía radical mas linfadenectomía pélvica mediante abordaje laparotomía o por laparoscopia.
- Seguimiento institucional.
- Historia clínica completa, incluyendo datos de los desenlaces de interés.

**Criterios de exclusión:**

- Histerectomía no radical.
- Cirugía incompleta por hallazgos intraoperatorios.
- Histerectomía radical por cáncer de endometrio en estado II.
- Quimioterapia neoadyuvante.
- Mujeres que recibieron tratamiento preservador de la fertilidad.
- Gestantes.
- Neoplasia previa o concurrente al momento del diagnóstico.
- Pacientes que participaron en el estudio LACC.

## **5.5 DISEÑO MUESTRAL**

La selección de las pacientes se realizó de manera secuencial en las pacientes elegibles, según la fecha de consulta a la institución. Las pacientes aportadas por cada centro fueron:

- Instituto Nacional de Cancerología, Colombia: 246 pacientes.
- Instituto de Cancerología Las Américas (IDC) de Medellín, Colombia: 232 pacientes.
- Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) de Perú: 384 pacientes.
- Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) de México: 253 pacientes.
- Hospital Italiano de Buenos Aires de Argentina: 58 pacientes.
- Hospital Universitario La Paz de Madrid: 87 pacientes.
- Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori-Milano, Italia: 125 pacientes.

## **5.6 CÁLCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA**

Como se contó con el censo poblacional, se incluyeron todas las pacientes de las instituciones descritas que cumplieron con los criterios de inclusión.

## **5.7 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES:**

Se presenta la descripción de las variables del estudio en la **tabla 1**

**Tabla 1. Descripción de las variables del estudio**

Variable No.	Nombre	Etiqueta	Naturaleza	Nivel de Medición	Categorías	Rango de valores	Unidad de medida
1	<b>Edad</b>	Años cumplidos contados desde el nacimiento y expresados en dos dígitos	Cuantitativa	De razón-continua	NA	18...	Años
2	<b>Peso</b>	Medida en kilos	Cuantitativa	De razón-continua	NA	35...	Kilos
3	<b>Talla</b>	Altura en metros	Cuantitativa	De razón-continua	NA	1,45...	Metros
4	<b>IMC</b>	Índice de masa corporal calculado como peso en kg/estatura en metros cuadrados	Cuantitativa	De razón-continua	NA	18...	kg/m2
5	<b>Estadio clínico</b>	Etapas clínicas de la enfermedad según la clasificación FIGO	Cualitativa	Ordinal	1= IA1 2= IA2 3=IB1	NA	NA
6	<b>Tamaño tumoral preoperatorio</b>	Diámetro mayor de la masa tumoral en cérvix, medido al examen físico	Cualitativa	Nominal	1= ≤ 2 2=>2 3= Sin registro	NA	NA
7	<b>Cono</b>	Realización de conización diagnóstica	Cualitativa	Nominal	1=si 2=no 3=sin registro	NA	NA
8	<b>Abordaje</b>	Vía por la que se realizó la cirugía primaria de la neoplasia cervical	Cualitativa	Nominal	1=Laparotomía 2=Laparoscopia	NA	NA
9	<b>Tiempo quirúrgico</b>	Período entre el inicio y finalización del acto operatorio	Cuantitativa	De razón-continua	60...	NA	minutos
10	<b>Sangrado intraoperatorio</b>	Estimación de pérdida sanguínea estimada durante el acto operatorio	Cuantitativa	De razón-continua	60...	NA	mililitros
11	<b>Conversión a laparotomía</b>	Cambio de vía de abordaje de laparoscopia a abierta	Cualitativa	Nominal	1=Si 2=No 3=No aplica	NA	NA
12	<b>Tipo histológico</b>	Histología del tumor reportado de acuerdo a la clasificación internacional de la WHO (World Health Organization) 2014	Cualitativa	Nominal	1=Escamoso 2=Adenocarcinoma 3=Adenoescamoso	NA	NA
13	<b>Grado histológico</b>	Diferenciación según la atipia citológica	Cualitativa	Nominal	1=Bien diferenciado 2=Moderadamente diferenciado 3=Mal diferenciado 4=Sin registro	NA	NA
14	<b>Parametrios</b>	Evidencia de tumor en uno o ambos parametrios, descrito en la pieza operatoria	Cualitativa	Nominal	1=Negativo 2=Positivo 3=Sin registro	NA	NA
15	<b>Margen vaginal</b>	Evidencia de tumor en la vaginal, descrito en la pieza operatoria	Cualitativa	Nominal	1=Negativo 2=Positivo 3=Sin registro	NA	NA

Variable No.	Nombre	Etiqueta	Naturaleza	Nivel de Medición	Categorías	Rango de valores	Unidad de medida
16	<b>Invasión linfovascular</b>	Evidencia de invasión linfovascular, descrito en la pieza operatoria	Cualitativa	Nominal	1=Negativo 2=Positivo 3=Sin registro	NA	NA
17	<b>Invasión estromal por tercios</b>	Evidencia de invasión al estroma descrito en la pieza operatoria, según extensión de la afectación: superficial (hasta 33%), media (34-66%), profunda (67%-100%)	Cualitativa	Nominal	1=Superficial 2=Medio 3=Profundo 4=Sin registro	NA	NA
18	<b>Recuento ganglionar pélvico</b>	Número de ganglios situados en el área pélvica que fueron extraídos	Cuantitativa	De razón-continua	NA	0...	ganglios
19	<b>Numero de ganglios pélvicos positivos</b>	Cantidad de ganglios pélvicos comprometidos por tumor	Cuantitativa	De razón-continua	NA	0...	ganglios
20	<b>Complicaciones intraoperatorias</b>	Condiciones clínicas adversas imprevistas que se presentan durante el acto operatorio	Cualitativa	Nominal	1=Transfusión 2=Lesión vascular 3=Lesión intestinal 4=Lesión urinaria 5=Otra 6=Múltiple 7=Ninguna	NA	NA
21	<b>Tiempo hospitalización postoperatoria</b>	Estancia hospitalaria medida entre el día de la cirugía y el egreso de la paciente	Cuantitativa	De razón-continua	NA	0...	días
22	<b>Complicaciones postoperatorias &lt; 30 días</b>	Presencia de comorbilidad relacionada con el manejo médico y/o quirúrgico primario dentro de los primeros 30 días	Cualitativa	Nominal	1=Infección de vías urinarias 2=Edema 3=Transfusión 4= Fístula 5=Neumonía 6=Infección del sitio operatorio 7=Tromboembolismo pulmonar 8=Otra 9=Múltiple 10=Ninguno 11=Reintervención	NA	NA
23	<b>Complicaciones postoperatorias &gt; 30 días</b>	Presencia de comorbilidad relacionada con el manejo médico y/o quirúrgico primario dentro de los siguientes 30 días postoperatorios	Cualitativa	Nominal	1=Linfedema 2=Linfoquiste 3=Dispareunia 4=Estenosis vaginal 5=Motilidad urinaria 6=Incontinencia urinaria 7=Pérdida de sensibilidad 8=Tromboembolismo pulmonar 9=Dolor abdominal 10=Otra 11=Varias 12=Ninguna	NA	NA
24	<b>Tratamiento adyuvante</b>	Manejo complementario al tratamiento primario	Cualitativa	Nominal	1= Quimioterapia 2=Quimioterapia y radioterapia 3=Radioterapia 4=Ninguno 5= Sin registro	NA	NA

Variable No.	Nombre	Etiqueta	Naturaleza	Nivel de Medición	Categorías	Rango de valores	Unidad de medida
25	Recaída	Reaparición de neoplasia después de seis meses de haber completado tratamiento oncológico primario	Cualitativa	Nominal	1=Si 2=No 3=Sin dato	NA	NA
26	Patrón de la recaída	Localización de diseminación tumoral de la recaída, según la región afectada	Cualitativa	Nominal	1=Local 2=Regional 3=A distancia 4=Múltiple 5=Sin dato	NA	NA
27	Meses a la recaída	Tiempo en meses desde que la paciente completó el tratamiento primario o adyuvante hasta el diagnóstico de la recaída tumoral	Cuantitativa	De razón-continua	NA	1...	meses
28	Seguimiento en meses	Tiempo transcurrido desde que la paciente completó el tratamiento primario o adyuvante, según corresponda, hasta el último contacto	Cuantitativa	De razón-continua	NA	1...	meses
29	Muerte	Fallecimiento de la paciente	Cualitativa	Nominal	1=Si s=No 3=Sin registro	NA	NA
30	Causa de la muerte	Forma de muerte de la paciente, considerándose oncológica producto del cáncer y no oncológica por otra causa	Cualitativa	Nominal	1=Oncológica 2=No oncológica 3=Sin registro	NA	NA
31	Meses a la muerte	Tiempo en meses desde que la paciente completó el tratamiento primario o adyuvante hasta el fallecimiento	Cuantitativa	De razón-continua	NA	1...	meses
32	Ultima visita	Fecha de la ultima visita de seguimiento expresado en mes (dos dígitos de 1 a 12) y año en cuatro dígitos.	Cuantitativa	De intervalo	NA	dd/mm/aaa	NA
33	Estado final	Condición vital en el ultimo seguimiento	Cualitativa	Nominal	1=Vivo sin enfermedad 2=Vivo con enfermedad 3=Muerta		

## 5.8 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

**Fuentes de información:** La fuente de información fue secundaria, obtenida mediante la revisión de historias clínicas en físico y sistematizadas de los centros participantes. En Colombia se realizó la revisión de las historias clínicas en el sistema SAP.

**Instrumento de recolección de la información:** Se incluye el formato diseñado para tal fin, en la base de datos RedCap (**anexo 1**).

### Anexo 1. Instrumento de recolección de la información RedCap

*Confidential*  
Histerectomía radical abdominal versus laparoscópica en cáncer de cuello uterino estadio IA1-IB1: ¿El tamaño importa? Un estudio de cohorte multicéntrico  
Page 1 of 9

### Formato 1: Recolección de información

Record ID \_\_\_\_\_

---

#### MÓDULO 1. INFORMACIÓN GENERAL

1. Número de caso \_\_\_\_\_

2. Institución

- Instituto Nacional de Cancerología
- Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) de Perú
- Instituto de Cancerología Las Américas de Medellín
- Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) de México
- Hospital Italiano de Buenos Aires de Argentina
- Hospital Universitario La Paz de Madrid
- Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori-Milano, Italia.

3. Fecha de ingreso a la institución \_\_\_\_\_

4. Historia Clínica \_\_\_\_\_

5. iniciales \_\_\_\_\_

---

#### MÓDULO 2. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

6. Edad (Años cumplidos) \_\_\_\_\_  
(Años cumplidos)

7. Peso (Kilos) \_\_\_\_\_  
((Kg) SIN DATO 9999)

8. Talla (Metros) \_\_\_\_\_  
((Metros) SIN DATO 9999)

9. Índice de masa corporal (kg/m2) \_\_\_\_\_  
(kg/m2)

---

#### MÓDULO 3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS


10. Estadio clínico

- IA1
- IA2
- IB1

11. Tamaño tumoral clínico (categoría)

- < = 2 cm
- >2 cm
- Tumor microscópico
- Sin registro.

12. Tamaño tumoral \_\_\_\_\_  
(Centímetros (9999 SIN DATO))

09/11/2019 11:05am [www.projectredcap.org](http://www.projectredcap.org) 

## **Proceso de obtención de la información:**

La información se obtuvo de los registros de historias clínicas, incluyendo variables clínicas, operatorias, relacionadas con la patología de la pieza quirúrgica, adyuvancia, tasa de recurrencia. Se creó una base de datos en RedCap previa aprobación de la monitora del INC de los documentos de formato de recolección e instructivo de formato de recolección. Se realizó una prueba piloto con 5 pacientes en cada centro para verificar la adecuada inclusión de pacientes y uso de esta base de datos. Una vez compilada la información, se verificó la calidad del dato mediante revisión por parte de dos evaluadores en cada centro, haciendo posteriormente una verificación central adicional en la unidad de monitoría del Instituto Nacional de cancerología, con los soportes de historia clínica de cada centro. Se hicieron reuniones periódicas semanales tipo teleconferencia(web) entre los investigadores de los centros para evaluar el desarrollo del proyecto, estando a cargo la coordinación central por la investigadora central. Por último, se realizó un análisis central de los datos recolectados en cada centro para elaboración del documento académico

## **5.9 CONTROL DE SESGOS Y ERRORES**

Se ha descrito que los estudios de cohorte tienen un diseño menos sujeto a error sistemático o sesgo respecto a otros estudios observacionales, sin embargo, dada su naturaleza retrospectiva, deben considerarse estos sesgos para que tengan una adecuada validez interna y externa (65). Se describe a continuación los sesgos potenciales del estudio y las estrategias de control.

5.9.1 Sesgo de selección: El sesgo de selección hace alusión a los errores derivados de la conformación de la cohorte en la población de estudio (65). Para este proyecto, se tuvieron en cuenta varios aspectos:

- Se garantizó la representatividad de las mujeres pertenecientes a los diferentes centros participantes, ya que se incluyó el censo poblacional de las pacientes elegibles,
- Aunque el estudio tuvo un diseño retrospectivo, se controlaron las pérdidas del seguimiento al considerar dentro de los criterios pacientes con seguimiento institucional
- Teniendo en cuenta que las poblaciones de las cohortes son heterogéneas y esto podía impactar en el desenlace estudiado, se realizó la técnica estadística de puntaje de propensión, cuyo objetivo fue balancear las cohortes por covariables pronósticas, para que fueran muy similares, y solo difirieran en el abordaje quirúrgico.

5.9.2 Sesgo de información: Este sesgo hace referencia a los errores derivados del modo en que se obtuvo la información de las participantes (65). Las estrategias de control de este sesgo fueron:

- La recolección de la información se hizo mediante la búsqueda directa de la historia clínica en cada centro por un encargado del estudio, con entrenamiento previo en este aspecto.

- Se diseñó un formato de recolección de datos estandarizado para todos los centros mediante la base de datos RedCap, que fue validado mediante una prueba piloto, previo a su uso, como se describe arriba.

-Se realizó una verificación central de la información en la unidad de datos del Instituto Nacional de Cancerología, comparando la información de la historia clínica con la recopilada en RedCap, mencionado arriba.

5.9.3 Sesgo del observador: En este estudio se realizó un análisis central de los datos. Esto garantizó que los investigadores estuviesen ciegos sobre la condición de exposición y la hipótesis de estudio, para los resultados finales.

## **5.10 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS**

Inicialmente se realizó un análisis univariado de las variables descritas de la cohorte, presentando los datos por distribución de frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas se utilizaron las medidas de tendencia central y dispersión según la normalidad de la variable. Se realizó prueba de Kolmogorov-Smirnov para contrastar normalidad en la distribución de los datos.

La exposición de interés fue el enfoque de tratamiento inicial de laparoscopia versus laparotomía. Realizamos un análisis por intención de tratar, en el que se incluyeron pacientes que se sometieron a una laparoscopia inicial, incluso si se convirtieron a un procedimiento abierto. El resultado primario de interés fue la supervivencia libre de enfermedad, calculada desde el momento de la cirugía hasta la fecha de recurrencia de la enfermedad por cáncer de cuello uterino. Se extrajo de la historia clínica la fecha de diagnóstico de recidiva con biopsia o estudios de imagen. Se calculó la supervivencia libre de enfermedad con fecha de recidiva y si el paciente no recidivó, hasta la última visita clínica. Los resultados adicionales incluyeron la supervivencia global, calculada desde el momento de la cirugía hasta la muerte por cualquier causa o el último seguimiento, recuento de ganglios linfáticos, frecuencia de ganglios linfáticos positivos, compromiso parametrial y márgenes quirúrgicos positivos. Las variables de control incluyeron edad en el momento del diagnóstico, año de diagnóstico (2006-2008 frente a 2009-2011 frente a 2012-2014 frente a 2015-2017), estadio (IA1 con LVSI frente a IA2 frente a IB1), histología (escamosa frente a adenocarcinoma frente a adenoescamoso), grado y tamaño del tumor ( $\leq 2$  cm frente a  $> 2$  cm medido por examen físico). Los valores faltantes se incluyeron para cada variable como un grupo separado.

Se compararon las variables cualitativas mediante pruebas de  $\chi^2$  y las variables continuas mediante pruebas t de muestra independientes. En el análisis principal a nivel de paciente, se utilizó la

probabilidad inversa de ponderación del tratamiento (IPTW) basada en la puntuación de propensión, para construir una cohorte ponderada de mujeres que diferían con respecto al abordaje quirúrgico, pero que por lo demás eran similares en otras características medidas (54,62). Para calcular la IPTW, se estimó la propensión de cada paciente a someterse a una histerectomía radical por laparoscopia, mediante un modelo de regresión logística que incluía variables predictoras seleccionadas en función de su posibilidad a priori para generar confusión de la relación entre abordaje quirúrgico y supervivencia (edad, año de diagnóstico, estadio, histología, grado, tamaño del tumor). Se asignó a las pacientes que se sometieron a histerectomía radical laparoscópica un peso de  $1/(\text{puntuaje de propensión})$  y a las que se sometieron a una laparotomía un peso de  $1/(1-\text{puntuaje de propensión})$  (51). Para reducir la variabilidad en la probabilidad inversa de los modelos de ponderación del tratamiento, se utilizaron pesos estabilizados como sugirieron Robins y colaboradores (66). Para garantizar que la cohorte ponderada estuviera equilibrada en las covariables observadas, calculamos las diferencias estandarizadas absolutas y consideramos que una diferencia de 0,1 o menos estaba bien equilibrada (51).

Se compararon las distribuciones de las variables categóricas mediante la prueba de la  $\chi^2$  de Pearson. Para las variables continuas, las comparamos mediante la prueba t de Student. Las comparaciones de los resultados de supervivencia, perioperatorios y patológicos entre las mujeres que se sometieron a histerectomía radical mediante laparotomía o cirugía mínimamente invasiva se compararon en la cohorte balanceada de puntuaje de propensión. Se comparó la mortalidad por todas las causas mediante la prueba de rango logarítmico de ponderación de la probabilidad inversa del tratamiento, y se representaron las funciones de supervivencia ponderadas (67). Se estimó la razón de riesgo (HR) para la mortalidad por todas las causas después de la histerectomía radical con laparoscopia, en relación con la laparotomía, con modelos de riesgo proporcional de Cox ponderados.

En la población por intención de tratar, Se realizaron varios análisis de sensibilidad para evaluar la solidez de los hallazgos observados en el análisis principal. Para garantizar que la diferencia de la supervivencia relacionada con el tratamiento no se confundiera por el uso diferencial del tratamiento adyuvante, se ajustó el modelo de supervivencia después de incluir el este tratamiento como una covariable (radioterapia, quimiorradioterapia, quimioterapia o ningún tratamiento adicional). Se repitieron los análisis estratificados por tamaño tumoral preoperatorio ( $\leq 2$  cm frente a  $> 2$  cm) en la cohorte de puntuación de propensión equilibrada. Por último, se probó la interacción del abordaje por tamaño en modelos separados.

Se utilizaron niveles de significancia de  $\alpha = 5\%$  para todas las pruebas de hipótesis. El análisis estadístico de la información se realizó en el software estadístico R- project versión 3.6.2 (Viena, Austria; <http://www.R-project.org/>), y SAS Enterprise Guide versión 7.11, con el apoyo del

Departamento de Ginecología Oncológica, Medicina Reproductiva e Investigación de los servicios de salud, Universidad de Texas, M.D Anderson Cancer Center. Houston, USA.

## **6. CONSIDERACIONES ETICAS**

Respecto a las implicaciones éticas que el estudio puede tener, su nivel de riesgo ético de acuerdo con la clasificación planteada en el Artículo 11 de la Resolución N° 008430 de 1993 (expedida por el Ministerio de Salud de Colombia), por ser un estudio de cohorte retrospectivo corresponde a una investigación sin riesgo. Es un estudio en el cual se emplearon técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos, no realizándose ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participaron en el estudio. Se incluyó revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros. Se hace énfasis en la seguridad que no se identificó al sujeto participante y que se mantuvo la confidencialidad de la información.

Respecto al consentimiento informado, de acuerdo al párrafo primero, al tratarse de una investigación sin riesgo, el Comité de Ética en Investigación dispuso al investigador principal de la obtención del consentimiento informado.

El proyecto se ajusta a la normatividad internacional (declaración de Helsinki y a las pautas éticas para la investigación biomédica preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas –CIOMS-). No involucró la investigación con medicamentos en seres humanos.

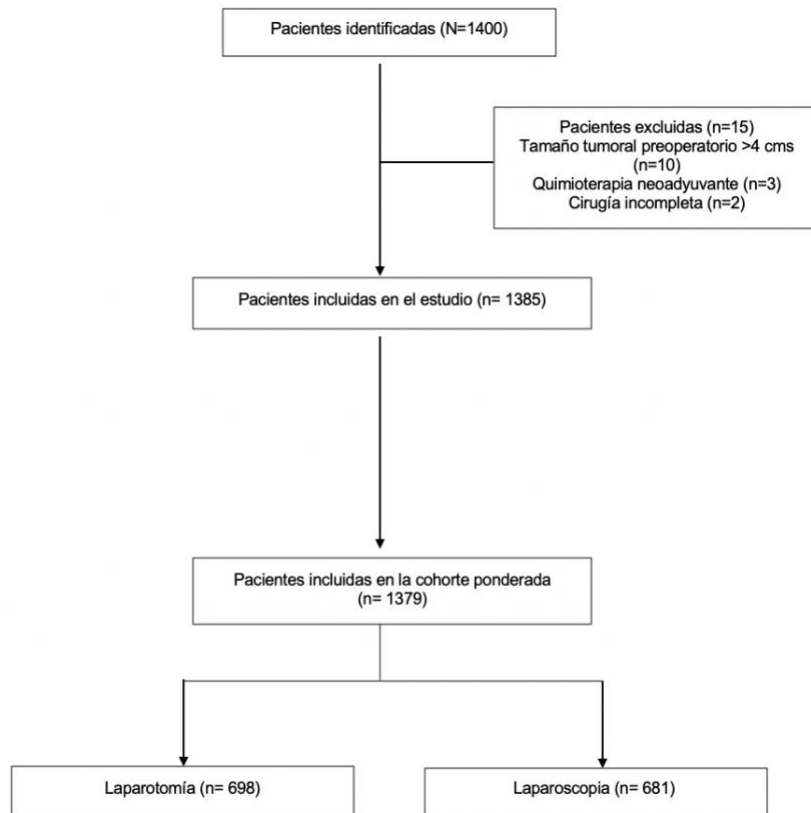
La base de datos fue custodiada por la unidad de análisis (formulario electrónico en RedCap) y solamente los investigadores autorizados y monitoria tuvieron acceso a dicha base. Se respetó la confidencialidad de las pacientes, registrando solo las iniciales de éstas, y asignándoles un número de registro interno al estudio, con el cual se manejó la información obtenida de cada historia clínica. Los datos se presentaron de tal forma que no permitieron la identificación de las pacientes en la publicación.

## 7. RESULTADOS

### Análisis univariado cohorte global

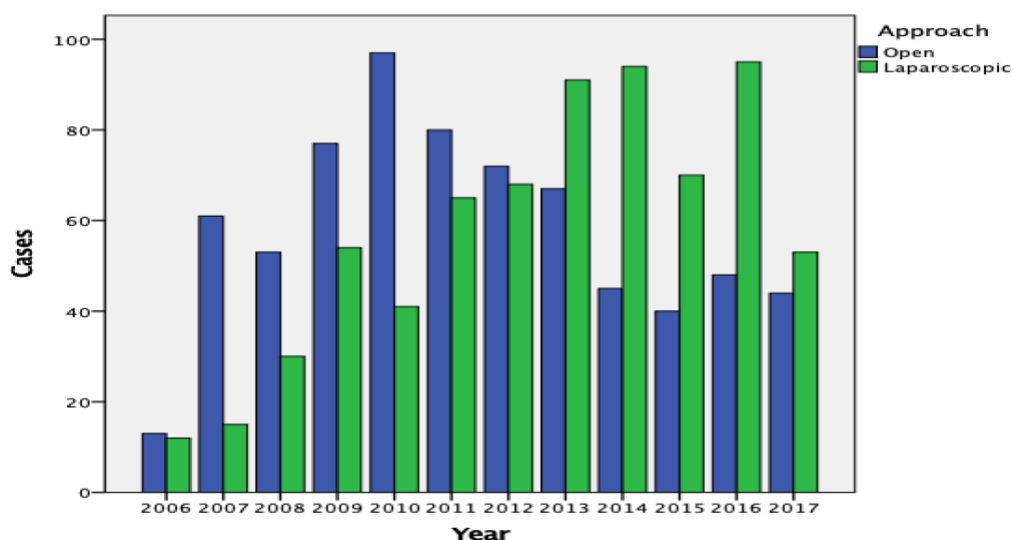
Se identificaron en total 1400 pacientes llevadas a histerectomía radical con linfadenectomía pélvica en el estudio. Se excluyeron 15 pacientes para el análisis, ya que 10 tenían un tamaño preoperatorio >4 cm, 3 pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante, y en 2 casos no se completó el procedimiento quirúrgico por evidencia de compromiso ganglionar macroscópico. Un total de 1385 pacientes finalmente cumplieron los criterios de inclusión (**Figura 4**).

**Figura 4. Población de estudio**



Hasta 2012, la mayoría de los casos se realizaban por laparotomía (n = 453; 61,4%) frente a laparoscopia (n= 285; 38,6%), pero desde 2013 hubo una mayor frecuencia de laparoscopia (n= 403; 62,3%) versus laparotomía (n= 244; 37,7%). En todo el periodo de seguimiento hubo concurrencia de procedimientos en las instituciones (**Figura 5**).

**Figura 5. Procedimientos por abordaje durante el seguimiento del estudio**



El número de casos realizados por abordaje en cada centro se presenta en la **tabla 2**. Se identificaron cinco centros que realizaron más de 10 procedimientos por año y dos centros que realizaron menos de 10 procedimientos por años. La institución con mayor volumen quirúrgico fue el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas de Perú, que aportó 384 casos (27.7%), y realizó 32 procedimientos por año. La institución con menor volumen quirúrgico fue el Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina, que aportó 58 casos (4.2%) y realizó 4.8 casos por año. Los casos se realizaron en todos los centros utilizando los dos enfoques durante el período de estudio

**Tabla 2. Número de procedimientos por abordaje en cada institución participante**

Centro	Laparoscopia	Laparotomía	Casos n (%)	Número de procedimientos/año
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Perú	142	242	384(27.7)	32.0
Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), México	35	218	253(18.3)	21.1
Instituto Nacional de Cancerología, Colombia	118	128	246(17.8)	20.5
Instituto de Cancerología Las Américas, Colombia	179	53	232(16.8)	19.3
Foundazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Italia	82	43	125(9.0)	10.4
Hospital Universitario La Paz, España	79	8	87(6.3)	7.3
Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina	53	5	58(4.2)	4.8
Total	688	697	1385(100)	16.48

Respecto a las características clínicas, la mediana de edad fue 47 años (39-56). Se evidenció que las pacientes presentaban sobrepeso, con una mediana de índice de masa corporal de 26.2 kg/m<sup>2</sup>(23.6-29.1). La mayoría presentaron un tamaño tumoral <= 2 cm (70.7%). Además, solo el 38.5% había recibido una conización previa a la cirugía radical. El 50.3% (n=697) fueron llevadas a histerectomía radical con linfadenectomía pélvica por laparotomía y el 49.7% (n=688) por laparoscopia. En cuanto a las características quirúrgicas, la mediana de tiempo operatorio fue 210 (180-255) minutos, la pérdida sanguínea 200 (100-400) mililitros, y la estancia hospitalaria 3(2-5) días. El 5.6% de las pacientes presento complicaciones intraoperatorias, siendo las principales lesión urinaria y transfusión, en el 29.6% de los casos, respectivamente.

**Tabla 3. Características clínicas y quirúrgicas de la cohorte global**

<b>Variable</b>	<b>N= 1385</b>
	<b>Fa (%)</b>
Edad en años	47.0(39.0-56.0)*
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	26.2 (23.6-29.1)*
Estadio FIGO	
IA1 con LVI	24 (1.7)
IA2	80 (5.8)
IB1	1281 (92.5)
Tamaño tumoral preoperatorio	
<= 2 cm	979(70.7)
>2 cm	376(27.1)
No dato	30(2.2)
Conización	
No	837 (60.4)
Si	545(39.4)
Sin dato	3 (0.2)
Abordaje	
Laparoscopia	688 (49.7)
Laparotomía	697 (50.3)
Tiempo quirúrgico (minutos)	210 (180-255)
Pérdida sanguínea (mililitros)	200 (100-400)
Estancia hospitalaria (días)	3(2-5)
Complicaciones intraoperatorias	
Si	81 (5.8)
No	1304(94.2)
Tipo de complicación (n=81)	
Evisceración	1(1.2)
Lesión intestinal	4(4.9)
Lesión urinaria	24(29.6)
Lesión vascular	22(27.2)

Variable	N= 1385 Fa (%)
Perforación uterina	2(2.5)
Sangrado mayor	2(2.5)
Transfusión	24(29.6)
Otras	2 (2.5)

\*Datos no normales, expresados en mediana y rango. FIGO= Federación Internacional Internacional de Ginecología y Obstetricia.

Se presentan las características patológicas y el tratamiento adyuvante en la tabla 4. La principal histología fue escamosa en 66% de los casos (n=914). La mayoría eran grado 2 (59.6%; n=825). El 27% (n=374) de las pacientes tenía invasión linfovascular, el 18.7% (n=259) invasión estromal profunda, el 5.3% (n=74) margen vaginal positivo, el 5.9% (n=82) parametrio positivo, y en 137 casos (9.9%) se evidenció compromiso ganglionar pélvico. La mediana de recuento ganglionar fue 19 (14-25) ganglios. Respecto al tratamiento adyuvante, 426 (30.8%) pacientes lo requirieron. La principal modalidad fue quimiorradioterapia en 247 (58.0%) de los casos.

**Tabla 4. Características patológicas y tratamiento adyuvante de la cohorte global**

Variable	N= 1385 Fa (%)
Tipo histológico	
Escamoso	914 (66.0)
Adenocarcinoma	410 (29.6)
Adenoescamoso	61 (4.4)
Grado histológico	
Grado 1	212 (15.3)
Grado 2	825 (59.6)
Grado 3	206 (14.9)
Sin dato	142 (10.2)
Invasión del espacio linfovascular	
Positiva	374 (27.0)
Negativa	964 (69.6)
Sin dato	47 (3.4)
Invasión estromal	
Tercio profundo	259 (18.7)
Tercio medio	221 (16.0)
Tercio superficial	143 (10.3)
Sin dato	762 (55.0)

Variable	N= 1385 Fa (%)
Margen vaginal	
Positivo	74 (5.3)
Negativo	1285 (92.8)
Sin dato	26 (1.9)
Parametrio	
Positivo	82 (5.9)
Negativo	1281 (92.5)
Sin dato	22 (1.6)
Compromiso ganglionar pélvico	
Positivo	137 (9.9)
Negativo	1227 (88.6)
Sin dato	21 (1.5)
Recuento ganglionar pélvico	19.0 (14-25)*
Tratamiento adyuvante	
Si	426(30.8)
No	953(68.8)
Sin dato	6(0.4)
Tipo de tratamiento adyuvante (n=426)	
Quimioterapia	2 (0.5)
Quimiorradioterapia	247 (58.0)
Radioterapia	175 (41.0)
Sin dato	2 (0.5)

\*Datos no normales, expresados en mediana y rango.

Finalmente, en la **tabla 5** se presenta información del seguimiento clínico. La mediana de seguimiento de la cohorte global fue 52.5 (26.5-78.9) meses. 186(13.4%) de las pacientes presentaron complicaciones en los primeros 30 días postoperatorios y 98 (7.1%), complicaciones a mas de 30 días postoperatorios. La enfermedad recurrente se presentó en 7.1%(n=98) de los casos. La mediana del tiempo a la recurrencia fue 22.1(11.2-36.0) meses. El principal patrón de recurrencia fue múltiple en 38.8%(n=38) de las pacientes.

**Tabla 5. Seguimiento clínico de la cohorte global**

Variable	N= 1385 Fa (%)
Seguimiento (meses)	52.5(26.5-78.9)*
Complicaciones entre 1 a 30 días	

Variable	N= 1385 Fa (%)
Si	186 (13.4)
No	1199 (86.6)
Complicaciones postoperatorias a mas de 30 dias	
Si	98 (7.1)
No	1287 (92.9)
Enfermedad recurrente	
Si	98 (7.1)
No	1275 (92.0)
Sin dato	12 (0.9)
Tiempo a la recurrencia en meses	22.1 (11.2-36.0)*
Patrón de la recurrencia (n=98)	
Local	22(22.5)
Regional	20(20.4)
Distancia	18(18.4)
Múltiple	38(38.8)

\*Datos no normales, expresados en mediana y rango.

#### **Análisis univariado comparativo- cohorte no balanceada**

En la **tabla 6** se presentan las características clínicas y quirúrgicas de la cohorte no balanceada.

Se encontró que las pacientes llevadas a laparotomía eran mayores comparadas a las que recibieron laparoscopia (50 versus 44 años) y tenían un mayor índice de masa corporal (26.6 versus 25.9), con diferencias estadísticamente significativas.

El abordaje por laparotomía presento menor tiempo operatorio comparado con laparoscopia (205 vs 220 minutos), pero el sangrado fue significativamente mayor (300 vs 100 cc). No se encontraron diferencias respecto a complicaciones intraoperatorias por abordajes. La principal complicación el grupo de laparotomía fue transfusión (n=18;2.6%), mientras que la principal complicación para el abordaje por laparoscopia fue lesión urinaria en 20 casos (2.9%)

**Tabla 6. Características clínicas y quirúrgicas de la cohorte no balanceada. Análisis univariado comparativo**

Variable	Laparotomía N=697 Fa%	Laparoscopia N=688 Fa%	Valor-p
Edad en años	50.0 (22.0-88.0)*	44.0 (25.0-82.0)*	<b>&lt;0.001</b>
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	26.6 (15.2-48.3)*	25.9 (17.3-57.6)*	<b>0.009</b>

Variable	Laparotomía N=697 Fa%	Laparoscopia N=688 Fa%	Valor-p
Estadio FIGO			0.244
IA1 con invasión linfovascular	15 (2.2)	9 (1.3)	
IA2	35 (5.0)	45 (6.5)	
IB1	647 (92.8)	634 (92.2)	
Tamaño tumoral preoperatorio			0.651
<= 2 cm	490 (70.3)	489 (71.1)	
>2 cm	194 (27.8)	182 (26.4)	
No dato	13(1.9)	17(2.5)	
Conización			0.618
No	428 (61.4)	409 (59.4)	
Si	268 (38.5)	277 (40.3)	
Sin dato	1 (0.1)	2 (0.3)	
Tiempo quirúrgico (minutos)	205 (45-800)*	220 (60- 540)*	<b>&lt;0.001</b>
Pérdida sanguínea (mililitros)	300 (10-4200)*	100 (5-4000)*	<b>&lt;0.001</b>
Estancia hospitalaria (días)	3 (0-21)*	3 (0-40)*	0.1
Complicaciones intraoperatorias			0.600
Si	42 (6.0)	36 (5.2)	
No	655 (94.0)	652 (94.8)	
Tipo de complicación			<b>&lt;0.001</b>
Evisceración	0 (0.0)	1 (0.1)	
Lesión intestinal	3 (0.4)	1 (0.1)	
Lesión urinaria	4 (0.6)	20 (2.9)	
Lesión vascular	16 (2.3)	6 (0.9)	
Perforación uterina	0 (0.0)	2 (0.3)	
Sangrado mayor	2 (0.3)	0 (0.0)	
Transfusión	18 (2.6)	6 (0.9)	

\*Datos no normales, expresados en mediana y rango. \*\*Los valores de p en negrilla son estadísticamente significativos. FIGO= Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia

En cuanto a la patología postoperatoria, al comparar pacientes en el grupo de laparotomía versus laparoscopia, no hubo diferencia en la frecuencia por tipo histológico, ni el recuento ganglionar pélvico (19 vs 19; p=0.326). El grupo de laparotomía presentó mayor frecuencia de tumor grado 2 histológico (62.7% vs 56.4%; p<0.001), invasión del espacio linfovascular (27,7% frente a 26,3%, p=

<0.001), invasión estromal profunda (19.7% frente a 17.7%, p= <0.001). El compromiso del margen vaginal fue el doble en este grupo comparado con laparoscopia (6.9% vs 3.8%, p = 0.028). También se observó en el abordaje por laparotomía mayor compromiso parametrial (6.0% vs 5.8%, p = 0.038) y mayor compromiso de los ganglios linfáticos pélvicos (11.8% vs 8% p = 0.031). Se encontraron además diferencias respecto al tratamiento adyuvante cuando se compararon los abordajes. El 33.4% de las pacientes requirió adyuvancia en el grupo de laparotomía, siendo menor en el grupo de laparoscopia 28.1% (p= 0.028).

En las pacientes operadas por laparotomía hubo mas uso de radioterapia exclusiva 15.4% versus 9.88% en el grupo laparoscópico (**tabla 7**).

**Tabla 7. Características patológicas y tratamiento adyuvante de la cohorte no balanceada. Análisis univariado comparativo**

Variable	Laparotomía N=697 Fa%	Laparoscopia N=688 Fa%	Valor-p
Tipo histológico			0.373
Escamoso	467 (67.0)	447 (65.0)	
Adenocarcinoma	196 (28.1)	214 (31.1)	
Adenoescamoso	34 (4.9)	27 (3.9)	
Grado histológico			<b>&lt;0.001</b>
Grado 1	71 (10.2)	141 (20.5)	
Grado 2	437 (62.7)	388 (56.4)	
Grado 3	104 (14.9)	102 (14.8)	
Sin dato	85 (12.2)	57 (8.3)	
Invasión del espacio linfovascular			<b>&lt;0.001</b>
Positiva	193 (27.7)	181 (26.3)	
Negativa	465 (66.7)	499 (72.5)	
Sin dato	39 (5.6)	8 (1.2)	
Invasión estromal			<b>&lt;0.001</b>
Tercio profundo	137 (19.7)	122 (17.7)	
Tercio medio	95 (13.6)	126 (18.3)	
Tercio superficial	42 (6.0)	101 (14.7)	
Sin dato	423 (60.7)	339 (49.3)	
Margen vaginal			<b>0.028</b>
Positivo	48 (6.9)	26 (3.8)	

Variable	Laparotomía N=697 Fa%	Laparoscopia N=688 Fa%	Valor-p
Negativo	638 (91.5)	647 (94.0)	
Sin dato	11 (1.6)	15 (2.2)	
Parametrio			<b>0.038</b>
Positivo	42 (6.0)	40 (5.8)	
Negativo	638 (91.5)	643 (93.5)	
Sin dato	17 (2.5)	5 (0.7)	
Compromiso ganglionar pélvico			<b>0.031</b>
Positivo	82 (11.8)	55 (8.0)	
Negativo	602 (86.4)	625(90.8)	
Sin dato	13 (1.8)	8 (1.2)	
Recuento ganglionar pélvico	19.0 (1.00-79.0)*	19.0 (1.00-55.0)*	0.326
Tratamiento adyuvante			<b>0.028</b>
Si	233(33.4)	193 (28.1)	
No	463(66.5)	490 (71.2)	
Sin dato	1(0.1)	5 (0.7)	
Tipo de tratamiento adyuvante (n=426)			<b>0.005</b>
Quimioterapia	0 (0.0)	2 (1.0)	
Quimiorradioterapia	126 (54.1)	121 (62.7)	
Radioterapia	107 (45.9)	68 (35.2)	
Sin dato	0 (0.0)	2 (1.0)	

\*Datos no normales, expresados en mediana y rango.

Por último, respecto al seguimiento clínico presentado en la **tabla 8**, el grupo de laparotomía presentó mayor seguimiento (58.3 vs 48.4 meses;  $p = <0.001$ ). No hubo diferencias respecto a complicaciones postoperatorias tempranas (1-30 días) y tardías (mayores de 30 días). Se encontró mayor enfermedad recurrente en el grupo de laparoscopia (9.16% vs 5.02%;  $p=0.003$ ), con tiempo de aparición similar por abordajes. En ambos grupos la principal localización de la recurrencia fue vaginal (37.1% vs 34.9%;  $p=0.5582$ ), sin diferencias significativas.

**Tabla 8. Seguimiento clínico de la cohorte no balanceada. Análisis univariado comparativo**

<b>Variable</b>	<b>Laparotomía N=697</b>	<b>Laparoscopia N=688</b>	<b>Valor-p</b>
Seguimiento (meses)	58.3(0.36-166.6)*	48.4(0.32-40)*	<b>&lt;0.001</b>
Complicaciones entre 1 a 30 días			0.111
Si	83 (11.9)	103 (15.0)	
No	614 (88.1)	585 (85.0)	
Complicaciones postoperatorias a más de 30 días			0.970
Si	50 (7.2)	48 (7.0)	
No	647 (92.8)	640 (93.0)	
Enfermedad recurrente			<b>0.003</b>
Si	35 (5.02)	63 (9.2)	
No	653 (93.7)	622 (90.4)	
Sin dato	9 (1.3)	3 (0.4)	
Tiempo a la recurrencia (meses)	21.9 (1.08-54.0)	24.0 (2.27-124)	0.296
Patrón de la recurrencia (n=98)			<b>0.042</b>
Local	16 (25.4)	6 (17.1)	
Regional	13 (20.6)	7 (20.0)	
Distancia	11(17.5)	7(20.0)	
Múltiple	23(36.5)	15(42.9)	

\*Datos no normales, expresados en mediana y rango.

#### **Balanceo de la cohorte por puntaje de propensión**

Las características demográficas y clínicas antes y después del balanceo mediante puntaje de propensión se muestran en la tabla 8. Para el análisis de ponderación de la probabilidad inversa de tratamiento, se incluyeron 1379 pacientes (figura 6), de los cuales 681 (49.4%) pacientes fueron intervenidos por laparoscopia y 698 (50.6%) por laparotomía. Siete (1.0%) pacientes en el grupo de laparoscopia se convirtieron a laparotomía.

Con esta técnica estadística, fue posible balancear las poblaciones por variables pronósticas. Se observa en la **tabla 9**, que no hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables luego de realizar la técnica de puntaje de propensión, haciendo los grupos comparables.

**Tabla 9. Características de las pacientes por abordaje quirúrgico, antes y después de la probabilidad inversa de ponderación del tratamiento**

Característica	Cohorte antes de la IPTW			Cohorte después de la IPTW**		
	Laparotomía (N=697)	Laparoscopia (N=688)	Valor-p	Laparotomía (N=698)	Laparoscopia (N=681)	Valor-p*
<b>Edad</b>			<b>&lt;.001</b>			0.949
22-39	145 (20.8%)	230 (33.4%)		188 (26.9%)	187 (27.5%)	
40-49	190 (27.3%)	230 (33.4%)		214 (30.6%)	211 (31.0%)	
50-59	198 (28.4%)	168 (24.4%)		185 (26.6%)	183 (26.8%)	
>=60	164 (23.5%)	60 (8.7%)		111 (15.9%)	100 (14.7%)	
<b>Estadio FIGO</b>			0.244			0.926
IA1	15 (2.2%)	9 (1.3%)		12 (1.7%)	10 (1.5%)	
IA2	35 (5.0%)	45 (6.5%)		42 (6.0%)	40 (5.9%)	
IB1	647 (92.8%)	634 (92.2%)		644 (92.3%)	631 (92.6%)	
<b>Histología</b>			0.373			0.926
Adenocarcinoma	196 (28.1%)	214 (31.1%)		208 (29.8%)	206 (30.3%)	
Adenoescamoso	34 (4.9%)	27 (3.9%)		28 (4.0%)	24 (3.6%)	
Escamoso	467 (67.0%)	447 (65.0%)		462 (66.3%)	451 (66.2%)	
<b>Grado histológico</b>			<b>&lt;.001</b>			0.983
Grado 1	71 (10.2%)	141 (20.5%)		104 (15.0%)	106 (15.6%)	
Grado 2	437 (62.7%)	388 (56.4%)		420 (60.2%)	409 (60.0%)	
Grado 3	104 (14.9%)	102 (14.8%)		104 (14.9%)	102 (15.0%)	
No dato	85 (12.2%)	57 (8.3%)		69 (10.0%)	65 (9.5%)	
<b>Tamaño tumoral preoperatorio</b>			0.651			0.925
<= 2 cm	490 (70.3%)	489 (71.1%)		492 (70.6%)	486 (71.3%)	
>2 cm	194 (27.8%)	182 (26.5%)		188 (27.0%)	181 (26.5%)	
No dato	13 (1.9%)	17 (2.5%)		17 (2.4%)	15 (2.2%)	
<b>Conización</b>			0.652			0.993
Sí	268 (38.5%)	277 (40.3%)		273 (39.1%)	266 (39.1%)	
No	428 (61.4%)	409 (59.4%)		423 (60.7%)	413 (60.7%)	
No dato	1 (0.1%)	2 (0.3%)		1 (0.2%)	2 (0.2%)	
<b>Año del procedimiento</b>			<b>&lt;.001</b>			0.977
2006-2008	127 (18.2%)	57 (8.3%)		93 (13.3%)	86 (12.7%)	
2009-2011	254 (36.4%)	160 (23.3%)		210 (30.1%)	203 (29.9%)	
2012-2014	184 (26.4%)	253 (36.8%)		220 (31.5%)	217 (31.8%)	
2015-2017	132 (18.9%)	218 (31.7%)		174 (25.0%)	175 (25.7%)	

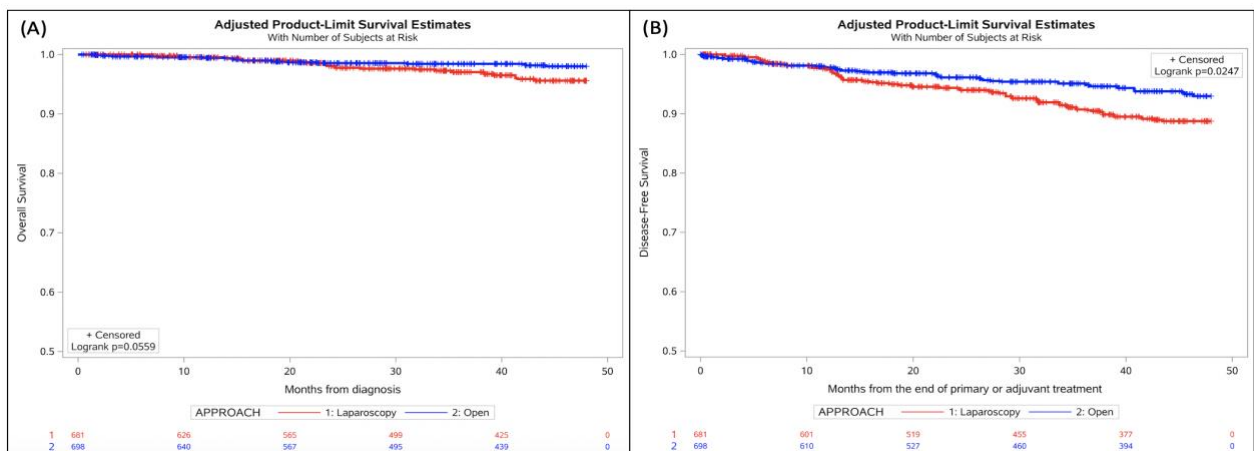
<b>Tratamiento adyuvante</b>			<b>0.028</b>			0.409
Si	233 (33.4%)	193 (28.1%)		214 (30.7%)	199 (29.2%)	
No	463 (66.4%)	490 (71.2%)		482 (69.1%)	479 (70.3%)	
No dato	1 (0.1%)	5 (0.7%)		1 (0.1%)	3 (0.5%)	

IPTW= probabilidad inversa de ponderación del tratamiento. \* Los valores de P se calcularon mediante la probabilidad inversa de los modelos de regresión logística ponderados por el tratamiento. \*\* Los recuentos en la cohorte ponderada pueden no sumar los totales esperados debido al redondeo. FIGO= Federación Internacional International de Ginecología y Obstetricia.

### Análisis de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad a 4 años en la cohorte pesada

La mediana de seguimiento en la cohorte de propensión pesada fue de 52.1 meses (0.8-201.2) para los que se sometieron a laparoscopia y de 52.6 meses (0.4-166.6) para los que se sometieron a laparotomía. Las funciones de supervivencia en la cohorte ponderada de probabilidad inversa de tratamiento para mujeres que se sometieron a histerectomía radical por laparoscopia y laparotomía se representan en la **figura 6**. El riesgo de muerte dentro de los 4 años posteriores al diagnóstico fue del 4.4% entre las mujeres que se sometieron a laparoscopia en comparación con el 2.0% para las que se sometieron a la laparotomía (HR 2.04; IC del 95%: 1.00-4.16; p= 0.0559). Las mujeres que se sometieron a histerectomía radical por laparoscopia tuvieron una supervivencia libre de enfermedad a 4 años inferior en comparación con las que se sometieron a laparotomía (HR 1.64; 95% IC 1.09-2.46; p = 0.0247). El riesgo de recurrencia dentro de los 4 años posteriores a la cirugía fue del 11.3% entre los pacientes que se sometieron a laparoscopia en comparación con el 7.0% entre los que se sometieron a una laparotomía.

**Figura 6. Curvas de supervivencia ponderadas por el tratamiento según el abordaje quirúrgico. (A) Supervivencia global. (B) Supervivencia libre de enfermedad.**

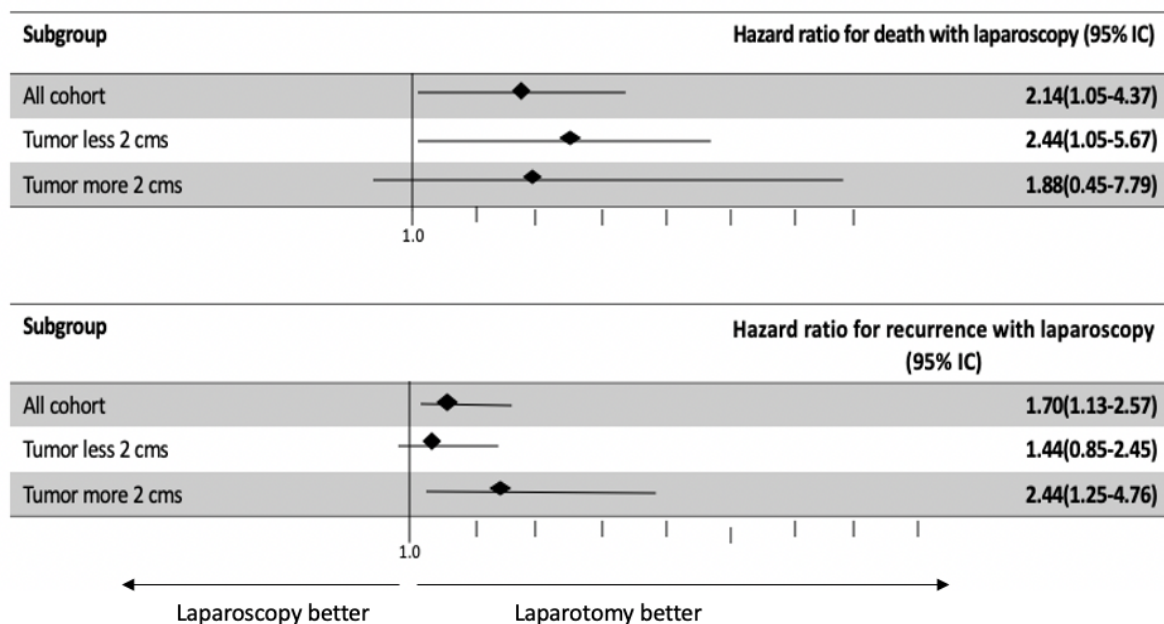


### Análisis de sensibilidad por tratamiento adyuvante y tamaño tumoral en la cohorte pesada

En los análisis de sensibilidad, después del ajuste para el tratamiento adyuvante, la supervivencia global a 4 años (HR 2.14; IC 95% 1.05-4.37; p=0.03), y la supervivencia libre de enfermedad a 4

años (HR 1.7; IC 95% 1.13-2.57; p= 0.01) permanecieron más bajos en el grupo de laparoscopia. Se repitieron los análisis estratificados por tamaño del tumor en los grupos emparejados por propensión. También se probó la interacción del abordaje según el tamaño del tumor. Los resultados difirieron ligeramente después de estratificar por tamaño tumoral. Para los tumores  $\leq 2$  cm, las pacientes tuvieron un mayor riesgo de muerte después de la histerectomía radical laparoscópica (HR 2.44; IC del 95%: 1.05-5.67; p= 0,04), aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar la supervivencia libre de enfermedad a 4 años (HR 1.44; IC del 95% 0.85-2.45; p= 0.18). En los tumores mayores de 2 cm, no se identificó una diferencia en la supervivencia global a 4 años por abordaje (HR 1.88; IC del 95%: 0.45-7.79; p = 0.39), aunque se identificó un mayor riesgo de recurrencia en el grupo sometido a laparoscopia (HR 2.44; IC 95% 1,25-4,76; p = 0,009) (Figura 7). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas; el valor de p de la supervivencia libre de enfermedad para la interacción fue 0.26, y el valor de p de la supervivencia global para la interacción fue 0.57.

**Figura 7. Modelo de Cox multivariado ajustado por tratamiento adyuvante según el tamaño tumoral preoperatorio.**



## 8. DISCUSIÓN

Este estudio mostró que las pacientes que se sometieron a una histerectomía radical laparoscópica tuvieron una peor supervivencia libre de enfermedad en comparación con las que se sometieron a una laparotomía. Además, en los análisis de sensibilidad, después del ajuste por tratamiento

adyuvante, se observó un mayor riesgo de recurrencia y muerte en el grupo de laparoscopia. Aunque los estudios observacionales no proporcionan el mismo nivel de evidencia con respecto a los ensayos clínicos controlados aleatorizados, varios estudios retrospectivos han confirmado el mayor riesgo de recurrencia y muerte de la laparoscopia en comparación con la cirugía abierta en pacientes sometidas a histerectomía radical por cáncer de cuello uterino temprano. Estos estudios incluyen análisis poblacionales (8-10), estudios de una sola institución (13,14), series multicéntricas (15,16,23-25,46-48) y un metanálisis de estudios observacionales de alta calidad (26). A pesar de los hallazgos consistentes observados en estos estudios con el ensayo LACC (7), un número menor de series no identificó diferencias en la recurrencia o la supervivencia (11,12,18-20,22,47). Diferencias en el enfoque analítico, el número de pacientes incluidos, la técnica quirúrgica y el tiempo de seguimiento, podría explicar, al menos en parte, estas diferencias. Las similitudes y diferencias entre cuatro estudios que utilizaron métodos de puntuación de propensión (PS), incluido el actual, se muestran en la **tabla 10**.

**Tabla 10. Estudios retrospectivos en los que se utilizó el método de puntuación de propensión para el análisis.**

Estudio	Estadio	N después de PS	Seguimiento (mediana en meses)	OS (LRH/MIS versus ARH)	DFS o PFS o RFS (LRH/MIS versus ARH)
Chen B y colaboradores 2020 (10)	IA1 con LVSI-IA2	879 RRH/ 879 ARH  ≤2 cm: 982	24 RRH vs 48 ARH	HR 2.862 [95% CI 1.59–5.16*  HR 1.688 [95% CI 0.423–6.734]	HR 2.34 [95% CI 1.54–3.56]*  HR 1.267 [95%CI 0.518–3.098]
Paik y colaboradores, 2019 (23)	IB–IIA	119 LRH/ 357 ARH  < 2 cm: 62 LRH/186 ARH	63.9  69.1	HR 0.592 [95% CI 0.071–4.922]  HR no calculado	DFS HR 2.738 [95% CI 1.326–5.650]*  DFS HR 12.987 [95% CI 1.451–116.244]*
Kim SI y colaboradores, 2019 (24)	IB1–IB2  IB1	222 LRH/ 343 ARH  ≤2 cm: 122 LRH/ 161 ARH	59.1  66.2	5-y OS 96.9% vs. 94.6%  5-y OS 96.4% vs. 98.6%	3-y PFS: 85.4% vs. 91.8%*  3-y PFS: 93.1% vs. 90.0%
Uppal y colaboradores, 2020 (25)	IA1 con LVSI, IA2, IB1	156 LRH/ 159 ARH  ≤2 cm: 264	30.7 LRH vs 44.6 ARH	HR 0.60 [95% CI, 0.19-1.85]	RFS HR 2.83 [95% CI, 1.10-7.18]*  aHR 6.31 [95% CI, 1.24 to 31.9]*
Hu y colaboradores, 2020 (47)	IA2, IB1, IIA1	406 LRH/ 406 ARH  <2 cm: 147 LRH/ 147 ARH	60 (3–82)	HR 1.60 [95% CI 0.89-2.88]  HR 0.59 [95% CI 0.11-3.13]	HR 1.65 [95% CI 1.00-2.73]*  HR 0.71 [95% CI 0.24- 2.16]
Chiva y colaboradores, 2020 (48)	IB1	291 MIS/ 407 ARH	58 (0-83)	HR 2.45 [95% CI, 1.30-4.60]*	HR 2.07; [95% CI, 1.35-3.15]*
Rodríguez y colaboradores 2020 (Actual)	IA1 con LVSI, IA2, IB1	681 LRH/ 698 ARH	52.1 LRH vs 52.6 ARH	4-y OS HR 2.04 [95%CI 1.00-4.16] Análisis de sensibilidad: adyuvancia 4-y OS HR 2.14 [95% IC 1.05-4.37]*	4-y DFS HR 1.64 [95% CI 1.09-2.46]* Análisis de sensibilidad: adyuvancia 4-y DFS HR 1.7 [95% CI 1.13-2.56]*

OS = supervivencia global; DFS = supervivencia libre de enfermedad; PFS = supervivencia libre de progresión; RFS = supervivencia libre de recurrencia; LRH = histerectomía radical laparoscópica; MIS = cirugía mínimamente invasiva; ARH = histerectomía radical abdominal; RRH = histerectomía radical robótica; LVSI = invasión linfocelular; y= año; PS= Puntuación de propensión

\* valor de p <0,05

El papel del tamaño tumoral tiene importantes implicaciones clínicas. Estudios previos han sugerido que, en mujeres con tumores menores de 2 cm, la laparoscopia podría no estar asociada con peores resultados oncológicos en comparación con la cirugía abierta (10,11,13,14,16-18,20,24,46,47) mientras que otros autores han descrito peores resultados de la MIS (15,23,25). Sin embargo, es importante considerar el método para estimar el tamaño del tumor para evaluar críticamente estos estudios (68). En el estudio actual, el tamaño del tumor se evaluó mediante examen clínico en todas las pacientes, según lo recomendado por la clasificación de cáncer de cuello uterino de la FIGO 2009 (69). Sin embargo, se ha establecido previamente la inexactitud de la estadificación clínica y un mejor rendimiento de imagen para la estimación del tamaño del tumor. Por tanto, es posible que los estudios que evaluaron principalmente el tamaño del tumor mediante un examen clínico puedan dar lugar a estimaciones erróneas (70). Además, los estudios previos que evaluaron el impacto del abordaje quirúrgico en el tamaño del tumor (<2 cm) no fueron diseñados para evaluar este subgrupo de pacientes o no tienen el poder para detectar una diferencia en este grupo. En el estudio actual, aunque no todos los resultados del análisis estratificado son estadísticamente significativos, es importante resaltar que todos los HR indican un peor resultado con la laparoscopia. El término de interacción no fue estadísticamente significativo, lo que sugiere que, en nuestra cohorte, el efecto adverso de la laparoscopia sobre la supervivencia libre de enfermedad o sobre la supervivencia general no depende del tamaño del tumor. La evidencia actual, incluidos los hallazgos de este estudio, no es suficiente para recomendar la laparoscopia en tumores de menos de 2 cm.

En cuanto a las hipótesis relacionadas con el impacto oncológico negativo de la cirugía de mínima invasión, se ha propuesto el uso de manipuladores uterinos. Chiva et al (48) presentaron resultados de una cohorte que incluía 582 mujeres de 23 países europeos. Una asignación por puntaje de propensión fue realizada para el análisis estadístico. El uso del manipulador uterino estuvo asociado con una peor supervivencia libre de enfermedad en el grupo de cirugía de mínima invasión (HR 2.38; 95% IC: 1.32-4.29). Este aspecto no pudo ser evaluado en nuestro estudio, dado que en todos los casos se utilizó manipulador uterino para realizar la histerectomía radical por vía laparoscópica. Evidencia adicional de carácter prospectivo es necesaria para clarificar este aspecto.

También se ha investigado la asociación entre el volumen quirúrgico y los resultados oncológicos en mujeres con cáncer de cuello uterino en estadio temprano. Matsuo y colaboradores (71) encontraron que la cirugía en centros de alto volumen (105 cirugías o más durante un período de 5 años) seguía siendo un factor pronóstico independiente para la disminución de la recurrencia (HR ajustado 0,69; IC del 95%: 0,57 a 0,84;  $P < 0,001$ ) y mortalidad por todas las causas (ajustada HR 0,75; IC del 95%: 0,59 a 0,95;  $p = 0,016$ ) en comparación con la cirugía en centros de volumen medio y bajo. Contrariamente a estos hallazgos, Aviki y colaboradores (72) evaluaron los resultados oncológicos según el volumen quirúrgico del hospital. El volumen alto se definió como la realización de 6 a 20 histerectomías en el año anterior. Los autores encontraron que el volumen hospitalario no era un

predicador independiente de mortalidad. Sin embargo, alrededor del 75% de los centros en este estudio realizaron 5 o menos casos de histerectomía radical por año y, por lo tanto, puede que no sea una representación real de la población de interés. También vale la pena señalar que el número de casos por cirujano no se incluyó en estos estudios. En nuestra cohorte, cinco centros realizaron más de 10 casos por año que podrían considerarse de “alto volumen”. En nuestro estudio no fue posible determinar la asociación de los desenlaces oncológicos con el número de casos por centro, ya que no se estableció el límite de volumen quirúrgico recomendado para este tipo de análisis (71,72). Además, debido al pequeño número de pacientes en los centros de “bajo volumen”, no pudimos comparar los resultados con los de los centros de “alto volumen”.

Este estudio es una gran cohorte multicéntrica que evaluó los resultados a largo plazo de la laparoscopia para el cáncer de cuello uterino en etapa temprana, e incluye centros en América Latina y Europa. Sin embargo, reconocemos una serie de limitaciones, incluida la naturaleza retrospectiva del estudio, la falta de casos de laparoscopia asistida por robot, la diferencia en la proporción de casos abiertos y laparoscópicos entre los centros y la diferencia en el volumen quirúrgico entre las instituciones (**Tabla 2**). Además, aunque usamos la probabilidad inversa de ponderación del tratamiento basada en PS, este método tiene limitaciones, como la incapacidad de evaluar los factores "no medidos" involucrados en la selección del tratamiento de la población de estudio (73)

## 9. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En este estudio multicéntrico retrospectivo, el abordaje laparoscópico para el cáncer cervical en estadios tempranos estuvo asociado con un mayor riesgo de recurrencia y un mayor riesgo de muerte después del ajuste por requerimiento de tratamiento adyuvante en comparación con la cirugía abierta. La evidencia disponible ha llevado a que las sociedades científicas como NCCN (4), ESMO (41), ESGO (42), FIGO (43), establecieran que la histerectomía radical abierta debía ser considerada como el estándar de oro para el manejo de pacientes con estadios tempranos de cáncer de cuello uterino. Dada la controversia generada por los resultados del estudio LACC y la evidencia retrospectiva aportada por numerosos estudios que han reportado resultados similares, algunos grupos han diseñado ensayos clínicos prospectivos con el objetivo de encontrar más evidencia en cuanto a la seguridad oncológica de la cirugía de mínima invasión para el manejo del cáncer de cuello uterino en estadios tempranos. De estos estudios se esperan resultados preliminares en no menos de 5 años, ya que se encuentran en fase de reclutamiento de pacientes (49,50)

La medicina basada en la evidencia se define como “el uso consciente, explícito y juicioso de la mejor evidencia actual en la toma de decisiones sobre el cuidado de pacientes individuales” (74). Hasta la fecha, no hay evidencia de mejor calidad que soporte el uso de la cirugía de mínima invasión para

realizar histerectomías radicales laparoscópicas para el manejo del cáncer cervical en estadios tempranos. Hasta no obtener nuevos resultados de estudios prospectivos, los pacientes deben ser informados del riesgo elevado de recurrencia y muerte que está asociado a la cirugía de mínima invasión, previo a la decisión para el abordaje quirúrgico en el manejo de su enfermedad.

## 10. REFERENCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. GLOBOCAN 2018. Cervix uterino. [Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf>.
3. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health.* 2020;8(2):e191-e203.
4. NCCN. Guidelines Version 1.2020 Cervical cancer. [Available from: Available: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cervical.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf).
5. Ramirez PT, Slomovitz BM, Soliman PT, Coleman RL, Levenback C. Total laparoscopic radical hysterectomy and lymphadenectomy: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Gynecol Oncol.* 2006;102(2):252-5.
6. 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.
7. 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(20):1895-904.
8. Melamed A, Margul DJ, Chen L, Keating NL, Del Carmen MG, Yang J, et al. Survival after Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(20):1905-14.
9. Cusimano MC, Baxter NN, Gien LT, Moineddin R, Liu N, Dossa F, et al. Impact of surgical approach on oncologic outcomes in women undergoing radical hysterectomy for cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(6):619.e1-.e24.
10. Chen B, Ji M, Li P, Liu P, Zou W, Zhao Z, et al. Comparison between robot-assisted radical hysterectomy and abdominal radical hysterectomy for cervical cancer: A multicentre retrospective study. *Gynecol Oncol.* 2020;157(2):429-36.
11. Alfonzo E, Wallin E, Ekdahl L, Staf C, Rådestad AF, Reynisson P, 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.* 2019;116:169-77.
12. Kim JH, Kim K, Park SJ, Lee JY, Lim MC, Kim JW. Comparative Effectiveness of Abdominal versus Laparoscopic Radical Hysterectomy for Cervical Cancer in the Postdissemination Era. *Cancer Res Treat.* 2019;51(2):788-96.
13. Kim SI, Cho JH, Seol A, Kim YI, Lee M, Kim HS, et al. Comparison of survival outcomes between minimally invasive surgery and conventional open surgery for radical hysterectomy as primary treatment in patients with stage IB1-IIA2 cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2019;153(1):3-12.
14. Doo DW, Kirkland CT, Griswold LH, McGwin G, Huh WK, Leath CA, et al. Comparative outcomes between robotic and abdominal radical hysterectomy for IB1 cervical cancer: Results from a single high volume institution. *Gynecol Oncol.* 2019;153(2):242-7.
15. Chen X, Zhao N, Ye P, Chen J, Nan X, Zhao H, et al. Comparison of laparoscopic and open radical hysterectomy in cervical cancer patients with tumor size  $\leq 2$  cm. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(5):564-71.
16. Pedone Anchora L, Turco LC, Bizzarri N, Capozzi VA, Lombisani A, Chiantera V, et al. How to Select Early-Stage Cervical Cancer Patients Still Suitable for Laparoscopic Radical Hysterectomy: a Propensity-Matched Study. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(6):1947-55.

17. Kanno K, Andou M, Yanai S, Toeda M, Nimura R, Ichikawa F, et al. Long-term oncological outcomes of minimally invasive radical hysterectomy for early-stage cervical cancer: A retrospective, single-institutional study in the wake of the LACC trial. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(12):2425-34.
18. Brandt B, Sioulas V, Basaran D, Kuhn T, LaVigne K, Gardner GJ, et al. Minimally invasive surgery versus laparotomy for radical hysterectomy in the management of early-stage cervical cancer: Survival outcomes. *Gynecol Oncol.* 2020;156(3):591-7.
19. Matanes E, Abitbol J, Kessous R, Kogan L, Oceau D, Lau S, et al. Oncologic and Surgical Outcomes of Robotic Versus Open Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019;41(4):450-8.
20. Lim TYK, Lin KKM, Wong WL, Aggarwal IM, Yam PKL. Surgical and Oncological Outcome of Total Laparoscopic Radical Hysterectomy versus Radical Abdominal Hysterectomy in Early Cervical Cancer in Singapore. *Gynecol Minim Invasive Ther.* 2019;8(2):53-8.
21. Hu TWY, Ming X, Yan HZ, Li ZY. Adverse effect of laparoscopic radical hysterectomy depends on tumor size in patients with cervical cancer. *Cancer Manag Res.* 2019;11:8249-55.
22. Yuan Z, Cao D, Yang J, Yu M, Shen K, Zhang Y, et al. Laparoscopic vs. Open Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer: A Single-Institution, Propensity Score Matching Study in China. *Front Oncol.* 2019;9:1107.
23. Paik ES, Lim MC, Kim MH, Kim YH, Song ES, Seong SJ, 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.* 2019;154(3):547-53.
24. Kim SI, Lee M, Lee S, Suh DH, Kim HS, Kim K, et al. Impact of laparoscopic radical hysterectomy on survival outcome in patients with FIGO stage IB cervical cancer: A matching study of two institutional hospitals in Korea. *Gynecol Oncol.* 2019;155(1):75-82.
25. Uppal S, Gehrig PA, Peng K, Bixel KL, Matsuo K, Vetter MH, et al. Recurrence Rates in Patients With Cervical Cancer Treated With Abdominal Versus Minimally Invasive Radical Hysterectomy: A Multi-Institutional Retrospective Review Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(10):1030-40.
26. Nitecki R, Ramirez PT, Frumovitz M, Krause KJ, Tergas AI, Wright JD, et al. Survival After Minimally Invasive vs Open Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2020.
27. Tantitamit T, Huang KG, Lee CL. Laparoscopic versus open radical hysterectomy in women with early stage cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2020;59(4):481-8.
28. Vergote I, Magrina JF, Zanagnolo V, Magtibay PM, Butler K, Gil-Moreno A, et al. The LACC Trial and Minimally Invasive Surgery in Cervical Cancer. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020;27(2):462-3.
29. Leitao MM. The LACC Trial: Has Minimally Invasive Surgery for Early-Stage Cervical Cancer Been Dealt a Knockout Punch? *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28(7):1248-50.
30. Nam JH, Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT. Laparoscopic versus open radical hysterectomy in early-stage cervical cancer: long-term survival outcomes in a matched cohort study. *Ann Oncol.* 2012;23(4):903-11.
31. Wallin E, Flöter Rådestad A, Falconer H. Introduction of robot-assisted radical hysterectomy for early stage cervical cancer: impact on complications, costs and oncologic outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(5):536-42.
32. Bogani G, Cromi A, Uccella S, Serati M, Casarin J, Pinelli C, et al. Laparoscopic versus open abdominal management of cervical cancer: long-term results from a propensity-matched analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014;21(5):857-62.
33. Ditto A, Martinelli F, Bogani G, Gasparri ML, Di Donato V, Zanaboni F, et al. Implementation of laparoscopic approach for type B radical hysterectomy: a comparison with open surgical operations. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(1):34-9.
34. Shah CA, Beck T, Liao JB, Giannakopoulos NV, Veljovich D, Paley P. Surgical and oncologic outcomes after robotic radical hysterectomy as compared to open radical hysterectomy in the treatment of early cervical cancer. *J Gynecol Oncol.* 2017;28(6):e82.
35. Park JY, Nam JH. How should gynecologic oncologists react to the unexpected results of LACC trial? *J Gynecol Oncol.* 2018;29(4):e74.

36. Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Outcomes after radical hysterectomy according to tumor size divided by 2-cm interval in patients with early cervical cancer. *Ann Oncol*. 2011;22(1):59-67.
37. Gauthier T, Lacorre A, Sallee C, Tardieu A, Guyon F, Margueritte F, et al. [Impact of the LACC study. A SFOG survey]. *Bull Cancer*. 2020;107(5):551-5.
38. Kesic V, Poljak M, Rogovskaya S. Cervical cancer burden and prevention activities in Europe. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(9):1423-33.
39. Murillo R, Herrero R, Sierra MS, Forman D. Cervical cancer in Central and South America: Burden of disease and status of disease control. *Cancer Epidemiol*. 2016;44 Suppl 1:S121-S30.
40. Pardo C, Cendales R. Cancer incidence estimates and mortality for the top five cancer in Colombia, 2007-2011. *Colomb Med (Cali)*. 2018;49(1):16-22.
41. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N, et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl\_4):iv72-iv83.
42. Querleu D, Cibula D, Concin N, Fagotti A, Ferrero A, Fotopoulou C, et al. Laparoscopic radical hysterectomy: a European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) statement. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(1):15.
43. Committee FGO. FIGO statement on minimally invasive surgery in cervical cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;149(3):264.
44. ESMO Guidelines Committee. eUpdate - Cervical Cancer Treatment Recommendations, 2020. [Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/gynaecological-cancers/cervical-cancer/eupdate-cervical-cancer-treatment-recommendations>].
45. Taylor SE, McBee WC, Richard SD, Edwards RP. Radical hysterectomy for early stage cervical cancer: laparoscopy versus laparotomy. *JLS*. 2011;15(2):213-7.
46. He J, Hao M, Liu P, Liu Z, Lang J, Bin X, et al. Comparison of laparoscopic and abdominal radical hysterectomy for early stage cervical cancer: oncologic outcomes based on tumor diameter. *Int J Gynecol Cancer*. 2020.
47. Hu TWY, Huang Y, Li N, Nie D, Li Z. Comparison of laparoscopic versus open radical hysterectomy in patients with early-stage cervical cancer: a multicenter study in China. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(8):1143-50.
48. Chiva L, Zanagnolo V, Querleu D, Martin-Calvo N, Arévalo-Serrano J, Căpîlna ME, 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*. 2020.
49. Falconer H, Palsdottir K, Stalberg K, Dahm-Kähler P, Ottander U, Lundin ES, et al. Robot-assisted approach to cervical cancer (RACC): an international multi-center, open-label randomized controlled trial. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(6):1072-6.
50. Chao X, Li L, Wu M, Ma S, Tan X, Zhong S, et al. Efficacy of different surgical approaches in the clinical and survival outcomes of patients with early-stage cervical cancer: protocol of a phase III multicentre randomised controlled trial in China. *BMJ Open*. 2019;9(7):e029055.
51. Austin PC, Stuart EA. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Stat Med*. 2015;34(28):3661-79.
52. Rosenbaum P, Rubin D. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983;70:41-55
53. Rosenbaum P, Rubin D. Reducing bias in observational studies using subclassification on the propensity score. *J Am Stat Assoc* 1984;79:516e24
54. Rosenbaum P. Model-based direct adjustment. *J Am Stat Assoc*. 1987;82:387-94.
55. Lunt M. Selecting an appropriate caliper can be essential for achieving good balance with propensity score matching. *Am J Epidemiol*. 2014;179(2):226-35.
56. Moulis G, Lapeyre-Mestre M. [Propensity score: Interests, use and limitations. A practical guide for clinicians]. *Rev Med Interne*. 2018;39(10):805-12.
57. Williamson E, Morley R, Lucas A, Carpenter J. Propensity scores: from naive enthusiasm to intuitive understanding. *Stat Methods Med Res*. 2012;21(3):273-93.

58. Ali MS, Groenwold RH, Belitser SV, Pestman WR, Hoes AW, Roes KC, et al. Reporting of covariate selection and balance assessment in propensity score analysis is suboptimal: a systematic review. *J Clin Epidemiol.* 2015;68(2):112-21.
59. Patorno E, Glynn RJ, Hernández-Díaz S, Liu J, Schneeweiss S. Studies with many covariates and few outcomes: selecting covariates and implementing propensity-score-based confounding adjustments. *Epidemiology.* 2014;25(2):268-78.
60. Rubin D. Estimating causal effects of treatments in randomized and nonrandomized studies. *Journal of Educational Psychology.* 1974;66:688–701
61. Imbens GW. Nonparametric estimation of average treatment effects under exogeneity: a review. *Review of Economics and Statistics.* 2004;86:4–29
62. Lunceford JK, Davidian M. Stratification and weighting via the propensity score in estimation of causal treatment effects: a comparative study. *Stat Med.* 2004;23(19):2937-60.
63. Joffe MM, Ten Have TR, Feldman HI, SE. K. Model selection, confounder control, and marginal structural models: review and new applications. *The American Statistician.* 2004;58:272–9.
64. Cole SR, Hernán MA. Constructing inverse probability weights for marginal structural models. *Am J Epidemiol.* 2008;168(6):656-64.
65. Lazcano-Ponce E, Fernández E, Salazar-Martínez E, Hernández-Avila M. Estudios de cohorte. *Metodología, sesgos y aplicación. Salud Pública de México.* 2000;42:230-41.
66. Robins JM, Hernán MA, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology.* 2000;11(5):550-60.
67. Xie J, Liu C. Adjusted Kaplan-Meier estimator and log-rank test with inverse probability of treatment weighting for survival data. *Stat Med.* 2005;24(20):3089-110.
68. Pareja R. Safety of minimally invasive radical hysterectomy in cervical tumors <2 cm. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(5):572-4.
69. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;105(2):103-4.
70. Salvo G, Odetto D, Saez Perrotta MC, Noll F, Perrotta M, Pareja R, et al. Measurement of tumor size in early cervical cancer: an ever-evolving paradigm. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(8):1215-23.
71. Matsuo K, Shimada M, Yamaguchi S, Matoda M, Nakanishi T, Kikkawa F, et al. Association of Radical Hysterectomy Surgical Volume and Survival for Early-Stage Cervical Cancer. *Obstet Gynecol.* 2019;133(6):1086-98.
72. Aviki EM, Chen L, Dessources K, Leitao MM, Wright JD. Impact of hospital volume on surgical management and outcomes for early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2020;157(2):508-13.
73. Reiffel JA. Propensity Score Matching: The 'Devil is in the Details' Where More May Be Hidden than You Know. *Am J Med.* 2020;133(2):178-81.
74. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. 1996. *Clin Orthop Relat Res.* 2007;455:3-5.