

Título: Traducción y comentarios sobre el artículo "ConCerv: a prospective trial of conservative surgery for low-risk early-stage cervical cancer"

(ConCerv: un ensayo prospectivo de cirugía conservadora para el cáncer de cuello uterino en estadio temprano de bajo riesgo)

Nombre revisor: Tamara Pradillo Aramendi. Hospital Universitario Infanta Elena

1. - Artículo Original:

Schmeler KM, et al. ConCerv: a prospective trial of conservative surgery for low-risk early-stage cervical cancer. Int J Gynecol Cancer 2021;0:1–9. doi:10.1136/ijgc-2021-002921

2.- Resumen del Artículo:

2.1 Introducción:

Para las mujeres con cáncer de cuello uterino en estadio temprano, el tratamiento estándar actual es una histerectomía radical y extirpación de los ganglios pélvicos. En mujeres que desean preservar la fertilidad, una traquelectomía radical es una alternativa aceptable, con resultados oncológicos equivalentes. Aunque la histerectomía radical y la traquelectomía radical dan como resultado un excelente control local del tumor, pueden asociarse con una morbilidad significativa debido a la extirpación del parametrio, que contiene fibras nerviosas autónomas asociadas con la función vesical, intestinal y sexual. Estos procedimientos radicales también se asocian con complicaciones quirúrgicas, como hemorragia, lesión vesical y ureteral y formación de fístulas. Además, estos procedimientos requieren un cirujano con capacitación especializada en cirugía ginecológica oncológica, que a menudo no está disponible en muchos países de ingresos bajos y medios.

En los últimos años, se ha cuestionado la utilidad de la resección parametrial en mujeres con cáncer de cuello uterino en estadio temprano. Varios estudios retrospectivos han informado que <1% de las mujeres con enfermedad en estadio temprano y características patológicas favorables (tumor < 2 cm, profundidad de invasión < 10 mm y ganglios pélvicos negativos) tienen compromiso parametrial. Además, varios estudios retrospectivos y prospectivos pequeños han mostrado resultados favorables con la cirugía conservadora que consiste en conización cervical o histerectomía simple, con evaluación de los ganglios linfáticos en mujeres seleccionadas con cáncer de cuello uterino de

bajo riesgo. Para evaluar más a fondo los resultados oncológicos de la cirugía conservadora, realizamos el ensayo ConCerv, el primer estudio prospectivo de cirugía conservadora en mujeres con cáncer de cuello uterino de bajo riesgo en estadio temprano.

2.2 Metodología

El ensayo ConCerv fue un estudio multicéntrico prospectivo de un solo grupo para evaluar la viabilidad y los resultados oncológicos de la conización sola o la histerectomía simple en mujeres con carcinoma cervical de bajo riesgo en estadio temprano.

Los criterios de elegibilidad incluyeron: (1) carcinoma de cuello uterino en estadio IA2-IB1 de la FIGO 2009; (2) histología de células escamosas (cualquier grado) o adenocarcinoma (grado 1 o 2 solamente); (3) tamaño del tumor < 2 cm por examen físico y / o estudios de imagen; (4) sin invasión del espacio linfovascular; (5) imágenes negativas para enfermedad metastásica con tomografía computarizada, resonancia magnética y / o tomografía por emisión de positrones; (6) profundidad de la invasión < 10 mm; y (7) márgenes de conización y legrado endocervical negativos para malignidad y displasia de alto grado. Un margen negativo se definió como cáncer no invasivo dentro de 1.0 mm de los márgenes endocervical y ectocervical y sin adenocarcinoma in situ, neoplasia intraepitelial cervical 2 o 3 en el margen entintado o cauterizado. Los criterios de inclusión 6 y 7 se agregaron después del primer año del estudio.

Todas las pacientes se sometieron a una conización cervical y un legrado endocervical para determinar su elegibilidad. Las mujeres elegibles que deseaban preservar la fertilidad se sometieron a una segunda cirugía con evaluación de los ganglios linfáticos pélvicos, que consistió en una biopsia del ganglio linfático centinela y / o una disección completa del ganglio linfático pélvico según las pautas y prácticas estándar de cada institución participante. Aquellas que no deseaban preservar la fertilidad se sometieron a una segunda cirugía con histerectomía simple y evaluación de los ganglios linfáticos pélvicos. Las pacientes que se habían sometido a una histerectomía simple con un diagnóstico postoperatorio inesperado de cáncer invasivo también eran elegibles si cumplían con los criterios de inclusión anteriores y tenían márgenes negativos en la muestra de histerectomía. Estas pacientes se sometieron a una segunda cirugía con disección de los ganglios linfáticos pélvicos únicamente. Todas las muestras patológicas fueron revisadas de forma centralizada por un patólogo ginecológico experto del MD Anderson Cancer Center (PR).

La cirugía se realizó mediante abordaje abierto, laparoscópico o robótico según la práctica estándar de cada institución y la preferencia del cirujano. El

seguimiento consistió en examen pélvico y citología cada 3 meses durante 2 años, y posteriormente según el protocolo local.

El objetivo principal del estudio fue evaluar la viabilidad y los resultados oncológicos de la cirugía conservadora. Determinamos la tasa de fracaso inmediato, definida como enfermedad residual en la muestra de histerectomía simple de mujeres que se sometieron a conización seguida de histerectomía simple y evaluación de los ganglios linfáticos. La estrategia de tratamiento propuesta se consideró inviable si había más de un 80% de posibilidades de que la tasa de fracaso inmediato excediera el 3%. Si se alcanzaba, el juicio se detendría. También evaluamos la tasa de recurrencia del cáncer de cuello uterino a los 2 años, con una regla de interrupción adicional que indica que el estudio se suspendería si dos o más pacientes desarrollaban una enfermedad recurrente dentro de este período de tiempo. Asumimos una distribución previa beta (0.15, 4.85) para la tasa de falla inmediata. El ensayo se diseñó con un tamaño de muestra de 100 sujetos para tener características operativas deseables. También evaluamos la tasa de positividad de los ganglios linfáticos pélvicos y los resultados de calidad de vida. La realización general del estudio fue monitoreada por el Comité de Monitoreo de Seguridad y Datos del MD Anderson Cancer Center.

Se utilizaron frecuencias para describir el número de pacientes inscritos, elegibles y evaluables por centro institucional. Se utilizaron estadísticas de resumen estándar para describir las características clínicas y demográficas de la población de estudio evaluable. Estimamos la tasa de fracaso inmediato (enfermedad residual) junto con un intervalo creíble del 90%. También informamos la probabilidad posterior de que la tasa de falla inmediata sea del 3% o más. Estimamos la incidencia acumulada de recidiva a 2 años en la población de estudio junto con intervalos de confianza del 95%. La incidencia acumulada de recurrencia se midió desde la fecha de la cirugía hasta la fecha más temprana de la última visita a la clínica, la fecha de la primera recurrencia o la fecha de la muerte. La muerte se consideró un evento competitivo para la recurrencia. La supervivencia libre de recurrencia se estimó utilizando los métodos de Kaplan y Meier, y se midió desde la fecha de la cirugía hasta la fecha más temprana de la última visita a la clínica, la fecha de la primera recurrencia o la fecha de la muerte. Todos los análisis estadísticos se realizaron con Stata / MP versión 16.0 (College Station, Texas, EE. UU.).

2.3 Resultados:

Se encontraron 100 mujeres evaluables entre abril de 2010 y enero de 2019 de 14 instituciones en 9 países. Es de destacar que se inscribieron 140 pacientes para llegar a 100 pacientes evaluables: 31 no fueron elegibles después de la revisión patológica central; 7 se retiraron del estudio antes de la cirugía; y 2 tuvieron una prueba de embarazo positiva en el momento de la cirugía. La mediana de edad en el momento de la cirugía fue de 38 años (rango 23-67). El

estadio en el momento del diagnóstico fue IA2 (33%) e IB1 (67%). El tipo histológico incluyó carcinoma de células escamosas (48%) y adenocarcinoma (52%).

Los resultados del estudio se muestran en la Figura 1. Un total de 44 participantes (44%) deseaban preservar la fertilidad y se sometieron a conización cervical seguida de una evaluación de los ganglios linfáticos. Cuarenta participantes (40%) no deseaban preservar la fertilidad y se sometieron a conización cervical seguida de histerectomía simple con evaluación de los ganglios linfáticos. Las 16 participantes restantes (16%) se sometieron a una histerectomía simple con un diagnóstico posoperatorio inesperado de cáncer, seguida de una disección de ganglios linfáticos únicamente. Se realizó cirugía mínimamente invasiva en 96 pacientes: cirugía laparoscópica en 83 pacientes y cirugía robótica en 13 pacientes. Se realizó una disección completa de los ganglios linfáticos pélvicos en 58 pacientes (58%), biopsia del ganglio linfático centinela y disección completa de los ganglios linfáticos pélvicos en 38 pacientes (38%) y biopsia centinela sola en cuatro pacientes (4%). Se encontraron ganglios linfáticos positivos en 5 pacientes (5%) que fueron tratadas con quimiorradiación.

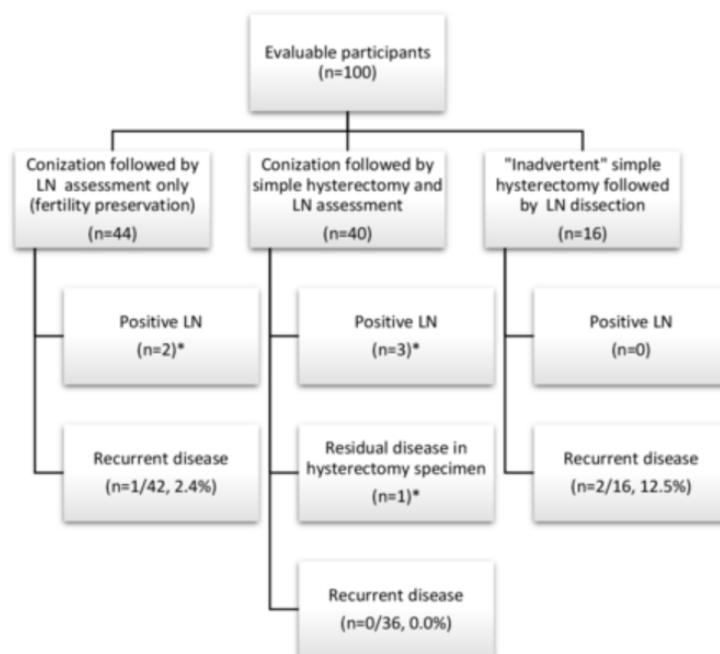


Figura 1

Estudie los resultados por tipo de tratamiento. Ganglio linfático (NL), evaluación de los ganglios linfáticos pélvicos con biopsia del ganglio linfático centinela y / o linfadenectomía pélvica completa. * Los pacientes con ganglios linfáticos positivos o enfermedad residual en la muestra de histerectomía fueron excluidos de los análisis adicionales para las tasas de enfermedad recurrente.

1 de las 40 pacientes tenía enfermedad residual en la pieza de histerectomía después de una conización con márgenes negativos, lo que corresponde a una tasa de fracaso inmediato del 2,5% (intervalo creíble del 90%: 0,2-7,2%). La probabilidad posterior de que la tasa de fracaso inmediato fuera superior al 3% es de 0,33, lo que indica que la cirugía conservadora en esta población es factible con respecto al fracaso inmediato. Es de destacar que esta paciente tenía una larga historia de adenocarcinoma in situ seguido de una conización cervical que mostró un adenocarcinoma de grado 2 con 3,0 mm de invasión con un margen positivo. Según el protocolo, se sometió a una nueva conización y legrado endocervical para determinar la elegibilidad y ambos resultaron negativos para adenocarcinoma y adenocarcinoma in situ. Posteriormente fue sometida a una histerectomía simple y disección de ganglios linfáticos pélvicos, que mostró un foco de adenocarcinoma residual en el cérvix de 2 mm, con márgenes y ganglios negativos. Fue sometida a observación y no mostró evidencia de enfermedad 5 años después de la cirugía.

La mediana de seguimiento para todos los participantes fue de 36,3 meses (rango 0,0-68,3). Tres pacientes desarrollaron enfermedad recurrente para una incidencia acumulada de 2 años del 3,5% (IC del 95%: 0,9% a 9,0%). La probabilidad de supervivencia sin recurrencia a los 2 años fue de 0,95 (IC del 95%: 0,88 a 0,98). La tasa de recurrencia fue de 1/42 (2,4%) para las mujeres evaluables que se sometieron a una biopsia de cono sola seguida de una evaluación de los ganglios linfáticos; 0/36 (0,0%) para las mujeres que se sometieron a conización seguida de histerectomía simple y evaluación de los ganglios linfáticos; y 2/16 (12,5%) para las mujeres que se sometieron a una histerectomía simple con diagnóstico postoperatorio de cáncer seguida de una disección de los ganglios linfáticos. La primera recurrencia ocurrió en una paciente que deseaba preservar la fertilidad. Se sometió a conización cervical y se encontró que tenía un carcinoma de células escamosas de grado 2 con 13 mm de invasión y márgenes positivos. Se sometió a una segunda conización, que fue negativa para cáncer invasivo pero mostró neoplasia intraepitelial cervical grado 3 con márgenes afectos. Se sometió a una linfadenectomía pélvica laparoscópica con 15 ganglios negativos. En su visita de seguimiento a los 3 meses, su cuello uterino parecía normal, pero la citología mostró una lesión intraepitelial escamosa de alto grado. Se realizó una biopsia de cono con bisturí frío que reveló un cáncer de células escamosas invasivo recurrente con márgenes positivos. Por lo tanto, se sometió a una traquelectomía radical, que se convirtió en una histerectomía radical debido a un margen endocervical positivo en la sección congelada. Recibió quimiorradiación adyuvante. No tenía evidencia de enfermedad en su visita de seguimiento a los 5 años. Esto ocurrió en el primer año del estudio y fue revisado por el Comité de Monitoreo de Datos y Seguridad. Los criterios de inclusión se modificaron para ser más conservadores e incluir una profundidad de invasión < 10 mm y márgenes de cono negativos para displasia de alto grado, incluida la neoplasia intraepitelial cervical 2/3 y el adenocarcinoma in situ.

Las otras dos recurrencias fueron en mujeres que se sometieron a una histerectomía simple con diagnóstico oncológico postoperatorio. Una paciente presentaba adenocarcinoma in situ y se sometió a un cono con márgenes negativos seguido de histerectomía simple laparoscópica que mostró un adenocarcinoma inesperado grado 2 con 4,2 mm de invasión y márgenes negativos. Se inscribió en el ensayo y se sometió a una disección de ganglios linfáticos laparoscópicos con tres ganglios linfáticos negativos. Su cáncer reapareció 11 meses después con una enfermedad comprobada por biopsia en la pelvis y los pulmones. Fue tratada con quimioterapia, pero murió de la enfermedad 6 años después. La otra recurrencia fue en una mujer que tenía una conización con <1 mm de carcinoma de células escamosas. Posteriormente fue sometida a una histerectomía simple laparoscópica, que mostró 6 mm de invasión y márgenes negativos. Se inscribió en el ensayo y se sometió a una linfadenectomía laparoscópica con 11 ganglios linfáticos negativos. Se le diagnosticó una recurrencia de ganglio linfático inguinal comprobada por biopsia 10 meses después. Fue tratada con quimiorradiación y no presenta evidencia de enfermedad después de 4 años de seguimiento. Después de estas dos recurrencias adicionales, el estudio se cerró en 2016 de acuerdo con la regla de detención mencionada anteriormente. Los datos fueron revisados por el Comité de Monitoreo de Datos y Seguridad y el estudio se consideró seguro para reabrir excluyendo a las pacientes con diagnóstico tras histerectomía simple debido a su alta tasa de recurrencia (2/16, 12,5%). Es de destacar que ninguna de las recurrencias se produjo en los parametrios.

Se observaron eventos adversos significativos (CTCAE versión 4.0 de grado 4 a 5) en dos pacientes (2.0%). Un paciente falleció 26 días después de la cirugía (disección ganglionar laparoscópica) de un presunto tromboembolismo venoso posoperatorio. Un segundo paciente tuvo un sangrado significativo 12 días después de la operación por conización, que requirió transfusión y reoperación con suturas colocadas en el cuello uterino para controlar el sangrado.

Hasta la fecha, se han informado 14 embarazos entre 11 de 40 mujeres (27,5%) que se sometieron a conización cervical y evaluación de los ganglios linfáticos para preservar la fertilidad y permanecen en el estudio. De estos 14 embarazos, 13 (92,9%) nacieron a término y uno (7,1%) resultó en muerte fetal a las 22 semanas de gestación. Se desconoce cuántas mujeres adicionales intentaron quedar embarazadas.

3.- Comentario:

El ensayo ConCerv demostró que la cirugía conservadora con conización e histerectomía simple es factible en pacientes con carcinoma cervical de bajo riesgo en estadio temprano. La tasa de ganglios linfáticos positivos fue del 5% y la tasa de enfermedad residual en la muestra de histerectomía después de la conización fue del 2,5%. La tasa de recurrencia a los 2 años fue del 3,5% en general; 2,4% (1/42) entre los pacientes que tenían conización; 0% (0/36) entre los pacientes que tuvieron conización seguida de histerectomía; y el 12,5%

(2/16) entre las mujeres que se sometieron a una histerectomía simple inadvertida. Estos resultados son similares a los hallazgos de estudios prospectivos pequeños y retrospectivos previos.

Recientemente se han publicado dos grandes estudios de bases de datos y una revisión sistemática que evalúa la cirugía conservadora en el cáncer de cuello uterino en estadio temprano y de bajo riesgo. Tseng et al evaluaron a 2717 pacientes con enfermedad en estadio IB1 FIGO 2009. Compararon mujeres que se sometieron a cirugía de preservación uterina (n = 125) con conización o traquelectomía simple con mujeres que se sometieron a histerectomía de cualquier tipo (n = 2592). A todas se les realizó linfadenectomía pélvica. No observaron diferencias en la supervivencia específica de la enfermedad a 10 años entre los dos grupos. Un estudio posterior de Sia et al comparó los resultados entre la histerectomía simple y la radical para 1530 mujeres en estadio IA2 y 3931 mujeres con enfermedad en estadio IB1. No observaron asociación entre la radicalidad quirúrgica y la supervivencia de las mujeres con tumores en estadio IA2. Sin embargo, hubo un aumento del 55% en la mortalidad de las mujeres con enfermedad en estadio IB1 que se sometieron a una histerectomía simple en comparación con la radical. No se realizó una evaluación de los ganglios linfáticos en el 19% de las pacientes con enfermedad en estadio IB1 que se sometieron a histerectomía simple frente al 2% de las mujeres con enfermedad en estadio IB1 que se sometieron a histerectomía radical, lo que aumenta la posibilidad de metástasis en los ganglios linfáticos no diagnosticadas y tratamiento insuficiente en el entorno adyuvante. Después de ajustar la evaluación nodal, la diferencia en la supervivencia dejó de ser estadísticamente significativa. Se desconoce cuántas mujeres en este estudio se sometieron a una histerectomía simple inadvertida con un diagnóstico posoperatorio inesperado de cáncer invasivo, lo que podría afectar las tasas de recurrencia y supervivencia como se observa en el ensayo ConCerv.

Una revisión sistemática publicada recientemente por Wu et al examinó los resultados de la histerectomía simple para el cáncer de cuello uterino en estadio temprano de bajo riesgo de 21 estudios con un total de 2662 mujeres. La mayoría de las mujeres (96,8%) tenían tumores <2 cm y el 15,4% invasión del espacio linfovascular. El estadio FIGO fue IA1 en el 36,1% e IB1 en el 61,0% de los pacientes. La tasa de recurrencia para los 19 estudios que informaron datos de recurrencia fue del 5,4%. La tasa de muerte total para los 20 estudios que informaron datos de supervivencia fue del 5,5%, que abarca el 2,7% de los pacientes con enfermedad en estadio IA2 y el 7,3% con enfermedad en estadio IB1. Sin embargo, solo el 71,8% de los pacientes tuvo una evaluación de los ganglios linfáticos, y el 3,2% mostró ganglios linfáticos positivos, lo que limita las conclusiones que se pueden extraer del estudio.

Fortalezas

-Es la primera evaluación prospectiva integral de la cirugía conservadora en pacientes con cáncer de cuello uterino de bajo riesgo.

- Todas las muestras quirúrgicas se sometieron a una revisión patológica central por parte de un patólogo ginecológico experto.
- Todos los datos del estudio se ingresaron en una base de datos central de REDCap y la calidad y seguridad de los procedimientos del estudio fueron monitoreados de cerca por el centro coordinador del MD Anderson, así como por el Comité de Monitoreo de Datos y Seguridad.
- El ensayo incluyó varios sitios de regiones de bajos recursos, que tienen una alta prevalencia de cáncer de cuello uterino. Esto nos permitió demostrar que la cirugía conservadora es segura y factible tanto en entornos de recursos altos como bajos.
- El estudio nos permitió construir una sólida red de colaboradores en todo el mundo

Debilidades

-Período de estudio prolongado de casi 9 años. Esto se debió principalmente a los estrictos criterios de inclusión, el requisito de una revisión patológica central y el número limitado de mujeres que cumplían con los estrictos criterios de elegibilidad. Para superar estas barreras, el estudio se abrió en varios sitios con los desafíos asociados de trabajar en varios países con diferentes zonas horarias, idiomas y regulaciones relacionadas con la obtención de contratos y la obtención de aprobaciones de la junta de revisión institucional. Cada enmienda al protocolo o consentimiento informado requirió traducción y aprobación de cada sitio participante, lo que a menudo resultaba en retrasos y pausas en el estudio. Durante este largo período de estudio, hubo cambios en el estándar de atención para el tratamiento del cáncer de cuello uterino, incluida la introducción de la biopsia de ganglio linfático centinela. Este cambio en la práctica se implementó en algunos sitios participantes, pero no en todos, y en diferentes puntos de tiempo según las pautas locales, la disponibilidad de equipos / colorantes especializados y la capacitación de los cirujanos. De manera similar, la elección del abordaje quirúrgico (abierto, laparoscópico o robótico) tanto para la histerectomía simple como para la evaluación de los ganglios linfáticos se basó en la preferencia y capacitación del cirujano, y tampoco fue consistente entre los sitios. Nuestro protocolo de estudio requirió al menos dos cirugías separadas con uno (y a veces dos) procedimientos de conización para confirmar la elegibilidad para la cirugía conservadora, seguida de una terapia definitiva con histerectomía simple y / o evaluación de los ganglios linfáticos. Sin embargo, se necesitan más estudios para determinar la seguridad de este enfoque de un solo paso para pacientes potencialmente elegibles para cirugía conservadora, particularmente en instituciones sin servicios de patología especializados, así como en países de ingresos bajos y medianos.

-Los criterios de inclusión se modificaron durante el transcurso del ensayo. Como se describió anteriormente, esto fue provocado por tres pacientes que desarrollaron una enfermedad recurrente. La primera recurrencia ocurrió muy temprano en el estudio (2010) y se consideró un defecto de diseño del estudio,

con criterios de inclusión inadecuados. Se agregaron los requisitos de profundidad de invasión <10 mm y márgenes de cono negativos para displasia de alto grado. En 2016, el estudio se detuvo porque dos pacientes adicionales desarrollaron una enfermedad recurrente, y ambos se habían sometido a una histerectomía simple inadvertida. Después de una extensa revisión, el Comité de Monitoreo de Datos y Seguridad aprobó la reapertura del estudio siempre que excluyéramos a las mujeres que se habían sometido a una histerectomía simple sin un cono previo con márgenes negativos.

Investigaciones en marcha

Estudio SHAPE ([NCT01658930](#)) y GOG 278 ([NCT01649089](#))

CONCLUSIONES

En resumen, los resultados del ensayo ConCerv sugieren que la cirugía conservadora para mujeres con cáncer de cuello uterino en estadio temprano y de bajo riesgo es segura y factible. Aún se necesita más investigación para abordar varias preguntas sin respuesta, incluidos los resultados a largo plazo de la cirugía conservadora; el papel de un abordaje mínimamente invasivo en la cirugía conservadora; el impacto en la calidad de vida; y el mejor tratamiento para las mujeres que se someten a una histerectomía simple inadvertida con un diagnóstico posoperatorio de cáncer de cuello uterino. Además, debemos seguir estudiando y perfeccionando los criterios patológicos óptimos para la cirugía conservadora. Los hallazgos del ensayo ConCerv ofrecen datos prospectivos que respaldan un enfoque más conservador para los pacientes de bajo riesgo, evitándoles la morbilidad temprana y tardía asociada con los procedimientos radicales.