



Universidad  
de Alcalá

ESCUELA DE DOCTORADO  
Servicio de Estudios Oficiales de  
Posgrado

DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D<sup>a</sup> \_\_\_\_\_  
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, y habiendo  
presentado la misma en formato:  soporte electrónico  impreso en papel, para el depósito de la  
misma, en el Servicio de Estudios Oficiales de Posgrado, con el nº de páginas: \_\_\_\_\_ se procede, con  
fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis.

Alcalá de Henares a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_\_



Fdo. El Funcionario

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ DE HENARES

DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA



**MEMORIA TESIS DOCTORAL**

NUEVAS TENDENCIAS QUIRÚRGICAS Y MODIFICACION  
DEL TRATAMIENTO ESTÁNDAR DEL CÁNCER DE  
CUELLO UTERINO

CARLOS MILLAN SANZ-LOMANA  
2017

NUEVAS TENDENCIAS QUIRÚRGICAS Y MODIFICACION  
DEL TRATAMIENTO ESTÁNDAR DEL CÁNCER DE  
CUELLO UTERINO

CARLOS MILLAN SANZ-LOMANA

2017

DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

DIRECTOR:  
ANIBAL NIETO DIAZ  
CODIRECTOR:  
FRANCISCO MACHADO LINDE

Gracias por su amistad, sus enseñanzas y ayuda diaria:

Dr Pedro Ramirez  
Dr Rene Pareja Franco  
Dr Gabriel Rendon

A mis madre, el motor de mi vida, el apoyo diario; la bondad infinita

A mi padre, mi maestro, mi amigo, mi confidente; el empuje continuo



**D. FERNANDO NOGUERALES FRAGUAS**, Catedrático de Cirugía y Director del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá

#### CERTIFICA

Que el trabajo presentado por **D. Carlos Millán Sanz Lomana** titulado "NUEVAS TENDENCIAS QUIRÚRGICAS Y MODIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO ESTÁNDAR DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO" ha sido realizado en el Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales y reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos suficientes para poder ser presentado como tesis doctoral ante el tribunal que corresponda.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a dieciocho de abril de dos mil diecisiete.





**D. ANÍBAL NIETO DÍAZ**, Profesor Titular de Universidad del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá

Y

**D. FRANCISCO MACHADO LINDE**, Profesor Asociado del Departamento de Cirugía, Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Murcia

Como Directores de la presente Tesis Doctoral,

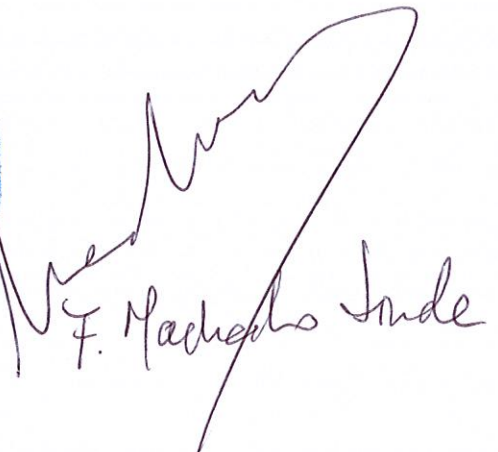
#### CERTIFICAN

Que el trabajo titulado "NUEVAS TENDENCIAS QUIRÚRGICAS Y MODIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO ESTÁNDAR DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO" realizado por **D. Carlos Millán Sanz Lomana**, reúne los requisitos metodológicos y valor científico adecuados para ser presentado y defendido para optar al grado de Doctor por la Universidad de Alcalá.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a dieciocho de abril de dos mil diecisiete.

  
Anibal Nieto Diaz



  
F. Machado Linde

## INDICE DE CONTENIDOS

### 1. ARTICULOS EN INGLES

1.1 ARTICULO 1

1.2 ARTICULO 2

1.3 ARTICULO 3

1.4 ARTICULO 4

### 2. ARTICULOS TRADUCIDOS AL ESPAÑOL

2.1 ARTICULO 1

2.2 ARTICULO 2

2.3 ARTICULO 3

2.4 ARTICULO 4

### 3 NUEVAS TENDENCIAS QUIRÚRGICAS Y MODIFICACION DEL TRATAMIENTO ESTÁNDAR DEL CANCER DE CUELLO UTERINO

3.1 INTRODUCCION

3.2 MATERIAL Y METODOS, RESULTADOS

3.3 DISCUSION

4.4 CONCLUSIONES

**El contenido de la presente tesis constituye un compendio de trabajos previamente publicados o aceptados para publicación:**

**1. Surgical, oncological, and obstetrical outcomes after abdominal radical trachelectomy – A systematic literature review**

Rene Pareja<sup>a</sup>, Gabriel J. Rendón<sup>a</sup>, Carlos Millan Sanz-Lomana<sup>b</sup>, Otto Monzon<sup>c</sup>, Pedro T. Ramírez<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Department of Gynecologic Oncology, Instituto de Cancerología Las Américas, Medellín, Colombia

<sup>b</sup> Department of Gynecology, Hospital Quiron, Murcia, España

<sup>c</sup> Department of Gynecologic Oncology, Hospital San Jose, Popayan, Colombia

<sup>d</sup> Department of Gynecologic Oncology and Reproductive Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX 77030, USA

**2. Management of low-risk early-stage cervical cancer: Should conization, simple trachelectomy, or simple hysterectomy replace radical surgery as the new standard of care?**

Pedro T. Ramirez, MD<sup>a\*</sup>, Rene Pareja, MD<sup>b</sup>, Gabriel J. Rendón, MD<sup>b</sup>, Carlos Millan, MD<sup>c</sup>, Michael Frumovitz, MD<sup>a</sup>, Kathleen M. Schmeler, MD<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Gynecologic Oncology and Reproductive Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas 77030, United States

<sup>b</sup> Department of Gynecologic Oncology, Instituto de Cancerología Las Américas, Medellín, Colombia

<sup>c</sup> Department of Gynecology, Hospital Quiron, Murcia, España



### **3. Immediate radical trachelectomy versus neoadjuvant chemotherapy followed by conservative surgery for patients with stage IB1 cervical cancer with tumors 2 cm or larger: A literature review and analysis of oncological and obstetrical outcomes**

Rene Pareja [a](#), Gabriel J. Rendón [a](#), Monica Vasquez [b](#), Lina Echeverri [a,c](#), Carlos Millán Sanz-Lomana [d](#), Pedro T. Ramirez [e,\\*](#)

[a](#) Department of Gynecologic Oncology, Instituto de Cancerología Las Américas, Medellín, Colombia

[b](#) Department of Gynecologic Oncology, Hospital Universitario San Vicente de Paul, Medellín, Colombia

[c](#) Gynecologic Oncology Unit, Hospital San José, Bogotá, Colombia

[d](#) Head Gynecologic Oncology Unit, Group of Hospitals, Madrid, Spain

[e](#) Department of Gynecologic Oncology and Reproductive Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX 77030, USA

### **4. Outpatient laparoscopic nerve-sparing radical hysterectomy: A feasibility study and analysis of perioperative outcomes**

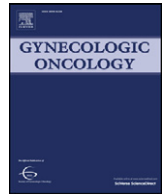
Gabriel J. Rendón, MD<sup>a</sup> , Lina Echeverri, MD<sup>a</sup>, Francisco Echeverri, MD<sup>b</sup> , Carlos Millán Sanz-Lomana<sup>c</sup>, Pedro T. Ramirez, MD<sup>d</sup> and Rene Pareja, MD<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Gynecologic Oncology, Instituto de Cancerología - Las Américas, Medellín, Colombia

<sup>b</sup> Department of Anesthesiology, Clínica Las Américas, Medellín, Colombia

<sup>c</sup> Head Gynecologic Oncology Unit, Group of Hospitals, Madrid, Spain

<sup>d</sup> Department of Gynecologic Oncology and Reproductive Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas 77030, United States



## Review

## Surgical, oncological, and obstetrical outcomes after abdominal radical trachelectomy – A systematic literature review

René Pareja<sup>a</sup>, Gabriel J. Rendón<sup>a</sup>, Carlos Millán Sanz-Lomana<sup>b</sup>, Otto Monzón<sup>c</sup>, Pedro T. Ramirez<sup>d,\*</sup><sup>a</sup> Department of Gynecologic Oncology, Instituto de Cancerología Las Américas, Medellín, Colombia<sup>b</sup> Department of Gynecology, Hospital Quirón, Murcia, Spain<sup>c</sup> Department of Gynecologic Oncology, Hospital San José, Popayán, Colombia<sup>d</sup> Department of Gynecologic Oncology and Reproductive Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX 77030, USA

## HIGHLIGHTS

- Abdominal radical trachelectomy is associated with excellent oncologic outcomes.
- Pregnancy rates are similar to those of vaginal radical trachelectomy.
- Most frequent complication after abdominal radical trachelectomy is cervical stenosis.

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 9 April 2013

Accepted 6 June 2013

Available online 14 June 2013

## Keywords:

Abdominal radical trachelectomy

Fertility sparing

Fertility preservation

Cervical cancer

## ABSTRACT

**Objective.** Radical trachelectomy is a standard treatment for selected patients with early-stage cervical cancer. Outcomes are well established for vaginal radical trachelectomy (VRT), but not for abdominal radical trachelectomy (ART).

**Methods.** We searched MEDLINE, EMBASE, and CINAHL (October 1997 through October 2012) using the terms: *uterine cervix neoplasms, cervical cancer, abdominal radical trachelectomy, vaginal radical trachelectomy, fertility sparing, and fertility preservation.* We included original articles, case series, and case reports. Excluded were review articles, articles with duplicate patient information, and articles not in English.

**Results.** We identified 485 patients. Ages ranged from 6 to 44 years. The most common stage was IB1 (331/464; 71%), and the most common histologic subtype was squamous cell carcinoma (330/470; 70%). Operative times ranged from 110 to 586 min. Blood loss ranged from 50 to 5568 mL. Three intraoperative complications were reported. Forty-seven patients (10%) had conversion to radical hysterectomy. One hundred fifty-five patients (35%) had a postoperative complication. The most frequent postoperative complication was cervical stenosis (n = 42; 9.5%). The median follow-up time was 31.6 months (range, 1–124). Sixteen patients (3.8%) had disease recurrence. Two patients (0.4%) died of disease. A total of 413 patients (85%) were able to maintain their fertility. A total of 113 patients (38%) attempted to get pregnant, and 67 of them (59.3%) were able to conceive.

**Conclusion.** ART is a safe treatment option in patients with early-stage cervical cancer interested in preserving fertility.

© 2013 Elsevier Inc. All rights reserved.

## Contents

Introduction . . . . .	78
Methods . . . . .	78
Results . . . . .	79
Discussion . . . . .	79
Conflict of interest statement . . . . .	81
Acknowledgement . . . . .	81
References . . . . .	81

\* Corresponding author at: Department of Gynecologic Oncology, Unit 1362, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, 1515 Holcombe Blvd., Houston, TX 77030, USA.  
Fax: +1 713 792 7586.

E-mail address: [peramire@mdanderson.org](mailto:peramire@mdanderson.org) (P.T. Ramirez).

## Introduction

The standard recommendation for the treatment of patients with early-stage cervical cancer (stages IA2–IB1) is radical hysterectomy or, for those interested in preserving fertility, radical trachelectomy [1].

In 1994, Dargent et al. [2] were the first to report on the utility of vaginal radical trachelectomy (VRT) with laparoscopic lymph node dissection for the treatment of early-stage cervical cancer. Since that time, more than 900 cases of VRT have been reported, establishing the obstetrical and oncological outcomes of this procedure [3–11]. Radical trachelectomy can also be done entirely laparoscopically [12,13] or by robotic approach [14–16], but for these approaches, the number of reported cases is low and the follow-up times are too short to permit conclusions regarding the procedures' safety.

In 1997, Smith et al. published the first report of abdominal radical trachelectomy (ART) [17]. Since then, several authors have reported on the safety and feasibility of this procedure [16,18–45]. The advantages of ART include the reproducibility of the technique, the fact that the procedure can be performed without training in radical vaginal surgery and requires no laparoscopic equipment, and the wider parametrial resection than can be achieved with abdominal radical trachelectomy. However, the oncological and obstetrical outcomes of ART are not well established. The aim of this review was to evaluate the surgical, oncological, and obstetrical outcomes of all reported cases of ART.

## Methods

We performed a systematic review of the English-language literature on fertility-sparing surgery in patients with cancer of the

uterine cervix. The MEDLINE, EMBASE, and CINAHL databases were searched for articles published during the period from 1997 through 2012. The terms used in the search were *uterine cervix neoplasms*, *early cervical cancer*, *abdominal radical trachelectomy*, *vaginal radical trachelectomy*, *fertility sparing*, and *fertility preservation*. Reference lists of all articles identified by our searches were reviewed. The inclusion criteria were as follows: articles published in English and articles including information about patient age, histologic subtype, stage, operative time, estimated blood loss, transfusion rates, intra-operative and postoperative complications, number of lymph nodes retrieved, residual disease, adjuvant therapy, follow-up period, obstetrical outcomes, and oncological outcomes. These criteria were used as reference for inclusion; however, noting that in a review article some publications analyzed would either lack specific information or such information would be provided in a limited fashion. We excluded review articles, articles with duplicate patient information, and studies updating series.

Our initial searches identified a total of 46 articles. Two case series were excluded because they contained very limited information. Of the remaining 44 articles, 29 met the inclusion criteria and were included in this review.

The rate of fertility preservation was determined based on the number of patients who were offered a radical trachelectomy and ultimately had the intended procedure. We also analyzed the rate of fertility preservation in patients who underwent a radical trachelectomy by excluding those who required adjuvant therapy. The pregnancy rates were calculated based on a total number of women who were able to conceive out of all patients who retained their fertility. The information was summarized using measures of central

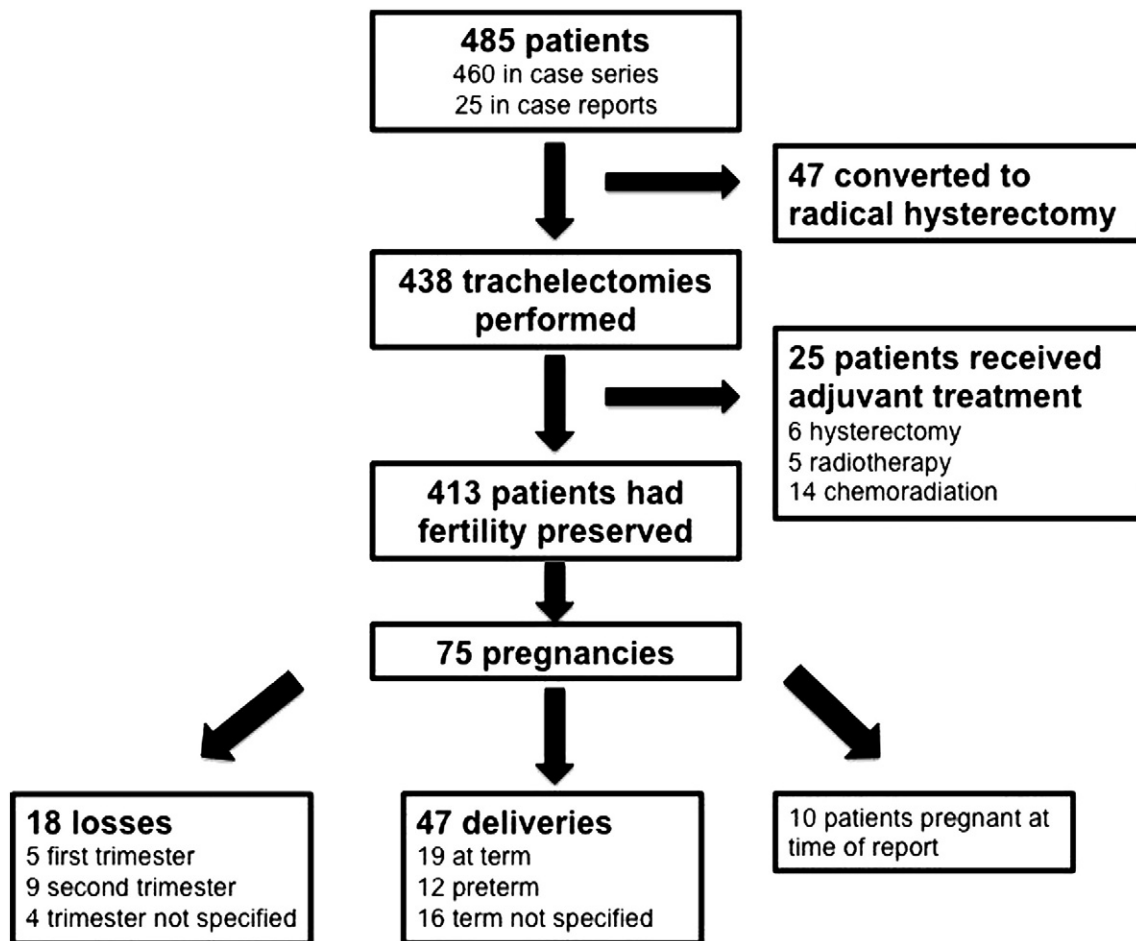


Fig. 1. Abdominal radical trachelectomy outcomes.

tendency and dispersion for continuous variables and proportions for categorical or ordinal variables. The results of the frequencies of the different variables were assessed using descriptive statistics. These results are presented in tables and graphs of frequency distribution. The data were processed using STATA 12.1 version.

## Results

The 29 articles included in this review were 12 reports of case series, which included a total of 460 patients, and 17 case reports that included 25 patients. Thus, this review includes information on 485 patients who underwent ART (Fig. 1). Demographic and tumor information is summarized in Table 1. The patients ranged in age from 6 to 44 years. The most common histologic subtype was squamous cell carcinoma (331/470; 70%), and the second most common was adenocarcinoma (110/470; 23%). The remaining 29 patients for whom histologic subtype was known had adenosquamous carcinoma ( $n = 18$ ), sarcoma botryoides ( $n = 4$ ), glassy cell carcinoma ( $n = 3$ ), clear cell carcinoma ( $n = 3$ ), and lymphoepithelioma-like carcinoma ( $n = 1$ ). The majority of patients (330/464; 71%) had stage IB1 disease. Tumor size was reported for 202 patients. Of these, 166 (82.1%) had a tumor size smaller than 2 cm. The percentage of patients with lymph-vascular space invasion ranged from 8% to 80.3%.

Intraoperative and postoperative outcomes are summarized in Table 2. The operative time ranged from 110 to 586 min. The estimated blood loss ranged from 50 to 5568 mL, and the transfusion rates ranged from 9% to 98.4%. Data on cerclage placement were available for 328 patients. Of these, 251 (76.5%) had a cerclage placed at the time of surgery. The number of pelvic lymph nodes removed ranged from 2 to 69. A total of 438 patients had lymph node status reported and of these fifty-seven (13%) had positive nodes. The percentage of patients with no residual disease in the final pathology specimen was 49.5% (104/210). The length of hospitalization ranged from 2 to 63 days.

Intraoperative and postoperative complications are summarized in Table 3. Intraoperative complications were reported for 422 patients and postoperative complications were reported for 438 patients. There were 3 intraoperative complications. One patient suffered severe hemorrhage from the right vesicouterine ligament that necessitated a reoperation. Another patient had a ureteral injury, and the third patient had an injury to the external iliac artery. There were no intraoperative deaths. One hundred fifty-five of 438 patients

(35.4%) had a postoperative complication. The most frequent postoperative complication was cervical stenosis (42 patients; 9.5%). Infection, abscess, or antibiotic use occurred in 38 patients (8.6%), and lymphocyst occurred in 26 patients (5.9%).

Follow-up time was reported for 471 patients. The median follow-up time was 31.6 months (range, 1 to 124). Sixteen patients after ART (3.8%) had a recurrence. The locations of recurrence were as follows: pelvic sidewall (4 patients), residual cervix (4), pelvic nodes (2), abdominal wall (1), paraaortic nodes (1), sacral bone (1), and not reported (3). Only two patients (0.4%) died from cervical cancer after ART.

Information on fertility preservation, pregnancy, and obstetrical outcomes is summarized in Table 4. Seventy-two patients (14.8%) were not able to maintain their fertility after ART. The reasons were as follows: immediate conversion to radical hysterectomy (47 patients), post-trachelectomy radical hysterectomy (6), and postoperative adjuvant radiotherapy and/or chemotherapy (19). The remaining 413 patients (85%) were able to maintain their fertility.

Information on pregnancy and obstetrical outcomes was available for 298 patients. A total of 113 patients (38%) attempted to get pregnant, and 67 of them (59.3%) were able to conceive. Of all patients who retained their fertility, 67 (16.2%) were able to get pregnant. There were 18 pregnancy losses (5 occurred in the first trimester, 9 occurred in the second trimester, and the timing was not reported for the other 4). Forty-seven deliveries were reported, 19 at term, 12 before 36 weeks, and 16 not specified. Of note, there were 10 pregnancies ongoing at the time of the published reports. Ten patients underwent ART during pregnancy [36, 39, 42, 43, 45].

## Discussion

The findings of this review indicate that ART is a reproducible and safe procedure for treating early cervical cancer in women who wish to preserve their fertility. The surgical and oncological outcomes were very favorable. ART was associated with similar pregnancy rates to those reported for VRT (16% vs. 24%).

We found that the intraoperative complication rate for ART (0.7%) was lower than the rate previously reported for VRT (5.6%) in other large series [8]. The rate of postoperative complications for ART was 35%, this complication rate was higher than the postoperative complication rate of 8% previously reported by Milliken et al. for VRT [46].

**Table 1**  
Demographic and tumor information for patients who underwent abdominal radical trachelectomy.

Author (year)	N	Median age (range), y	Histology			Stage					Tumor size	LVSI + preop N° (%)
			SCC	AC	Other	IA1 + LVSI	IA2	IB1	Other			
Ungar (2005)	33 <sup>a</sup>	30.5 (23–37) <sup>e</sup>	26	1	3 (1 adsq, 2 glassy)	0	10	15	5 (IB2)		NR	8 (26.6)
Pareja (2008)	15	30 (25–38)	11	4	0	0	3	12	0		<2 cm	5 (33)
Nishio (2009)	71 <sup>b</sup>	33 (26–44)	58	2	1 (adsq)	4	8	49	0		NR	49 (80.3)
Jeremic (2009)	12	30.5 (22–40) <sup>e</sup>	12	0	0	2	7	3	0		<2 cm	NR
Yao (2010)	10	29 (28–30) <sup>e</sup>	8	2	0	0	5	5	0		<2 cm	NR
Du (2011)	68	28 (18–41) <sup>e</sup>	68	0	0	3	28	37	0		56 < 2 cm, 12 > 2 cm	NR
Li (2011)	64 <sup>c</sup>	29.5 (11–41)	50	8	4 (3 bot, 1 adsq)	16	7	36	0		45 < 2 cm, 14 > 2 cm	NR
Nick (2011)	25	28.8 (21.4–37.2)	7	15	3 (adsq)	2	7	16	0		NR	2 (8)
Saso (2012)	30	32.5 (23–41) <sup>e</sup>	15	10	5 (4 adsq, 1 glassy)	0	2	25	3 (2 IB2, 1 IIA)		25 < 2 cm, 5 > 2 cm	NR
Muraji (2012)	23	33 (25–42)	16	6	1 (adsq)	2	2	19	0		NR	5 (21.7)
Karateke (2012)	8	27 (18–35)	4	3	1 (clear)	0	0	7	1 (IIA)		3 < 2 cm, 5 > 2 cm	3 (37.5)
Wethington (2012)	101	31 (19–43) <sup>e</sup>	40	54	7 (6 adsq, 1 clear)	3	8	88	2 (IB2, IIA)		NR	47 (47)
Case reports <sup>d</sup>	25	(6–37)	16	5	4 (3 clear, 1 bot)	1	3	18	–		NR	–
Total	485		331	110	29	33	90	330	11			

AC, adenocarcinoma; adsq, adenosquamous carcinoma; bot, sarcoma botryoides; clear, clear cell carcinoma; glassy, glassy cell carcinoma; LVSI, lymph-vascular space invasion; NR, not reported; preop, preoperative; SCC, squamous cell carcinoma.

<sup>a</sup> Histology and stage not reported for 3 patients.

<sup>b</sup> Histology and stage not reported for 10 patients.

<sup>c</sup> Histology not reported for 2 patients; stage and tumor size not reported for 5 patients.

<sup>d</sup> Stage not reported for 3 patients.

<sup>e</sup> Mean.

**Table 2**  
Intraoperative and postoperative outcomes for patients who underwent abdominal radical trachelectomy.

Author (year)	No. of planned trachelectomies	Trachelectomy done, n (%)	Immediate hysterectomy, n (%)	Outcomes of trachelectomy						
				Median surgical time (range), min	Median blood loss (range), mL	Transfusions, n (%)	Median no. of pelvic nodes removed (range)	No. of patients with positive pelvic nodes	No residual disease, n (%)	Hospital stay, days (range)
Ungar (2005)	33	30 (90.9)	3 (9)	226 (170–300) <sup>c</sup>	NR	20 (66.6)	32.2 (17–44) <sup>c</sup>	2	NR	14 (12–22) <sup>c</sup>
Pareja (2008)	15	15 (100)	0	265 (210–330)	400 (200–1000)	4 (27)	26 (11–48)	0	7 (47)	3 (2–7)
Nishio (2009)	71	61 (85.9)	10 (14)	436 (317–586)	1169 (352–5568)	60 (98.4)	38 (17–69)	15	33 (54)	23 (11–63)
Jeremic (2009)	12	11 (91.6)	1 (8.3)	NR	NR	NR	NR	1	NR	NR
Yao (2010)	10	10 (100)	0	261 (204–345) <sup>c</sup>	370 (150–500) <sup>c</sup>	NR	NR	0	NR	21.5 (19–29) <sup>c</sup>
Du (2011)	68	60 (88.2) <sup>a</sup>	8 (11.8)	NR	NR	NR	NR	8	NR	NR
Li (2011)	64	62 (96.8)	2 (3.12)	148 (110–230)	362 (100–700)	4 (6.45)	25 (12–53)	5	NR	10.14 (7–21)
Nick (2011)	25	24 (96)	1 (4)	328 (203–392)	300 (50–1100)	2 (8)	18 (7–33)	3	16 (64)	4 (3–9)
Saso (2012)	30	30 (100)	0	170 (110–300) <sup>c</sup>	813 (50–4300) <sup>c</sup>	6 (20)	24 (7–52)	3	NR	NR
Muraji (2012)	23	21 (91.3)	2 (8.7)	NR (175–352)	NR (200–988)	NR	NR	1	17 (68)	NR
Karateke (2012)	8	8 (100)	0	163 (120–210)	NR	NR	32 (19–48)	0	2 (25)	8 (5–12)
Wethington (2012)	101	81 (80)	20 (20)	NR	NR	NR	24 (2–60)	19	29 (44)	NR
Case reports <sup>b</sup>	25	25 (100)	0	–	–	–	–	–	–	–

Most case reports, did not provide enough complete information. NR, not reported.

<sup>a</sup> Twenty-one patients received adjuvant chemotherapy.

<sup>b</sup> No available data to calculate outcomes.

<sup>c</sup> Mean.

The most frequent complication was cervical stenosis and this was most likely associated with cerclage placement or failure to use tools or techniques that would prevent stenosis such as an intrauterine cannula. In a comparative series of robotic radical trachelectomy vs. abdominal radical trachelectomy, Nick et al. [16] showed that the rate of cervical stenosis prior to use of an intrauterine cannula (Smitt sleeve) was 14% and after implementation of this new technique the rate was zero percent.

We found that the great majority of patients undergoing ART were able to preserve fertility immediately after the procedure: 85%, which was similar to the 91.1% rate of fertility preservation in previously reported series of VRT [47] (Table 5). In our review of the literature we found that the proportion of women trying to become pregnant

ranged from 17.8% [27] to 54% [31]. The rate of pregnancy loss after ART (24%) appeared lower than those previously reported for VRT (30%) [47] but higher to those in the general population (12%) [48]. We found that the pregnancy rates in patients undergoing ART was 16.2%. The pregnancy rate in those who underwent VRT, according to the article by Ribeiro [47], was 24%. However, we must recognize that these figures are calculated based on the total number of women who conceive of all women who retained their fertility. This does not include the total number of women who attempted to get pregnant and were unable to conceive.

Whether cerclage influences perinatal outcomes is a subject of controversy. In our review, we found that 76% of patients had a cerclage. In a study by Cibula et al. [22], the investigators reported

**Table 3**  
Intraoperative and postoperative complications for patients who underwent abdominal radical trachelectomy.

Reference	No. of patients undergoing trachelectomy	Intraoperative complications	Postoperative complications
Ungar (2005)	30	Ureteral injury (n = 1)	Antibiotic use (n = 14), endometrial cavity obliteration (n = 2)
Pareja (2008)	15	Injury to external iliac artery (n = 1)	Tuboovarian abscess (n = 1), cerclage expulsion (n = 2), voiding dysfunction (n = 1), pelviperitonitis (n = 1)
Nishio (2009)	61	Secondary hemorrhage necessitating laparotomy (n = 1)	Cervical stenosis (n = 1), amenorrhea (n = 5), postsurgical infection (n = 15), lymphocyst requiring drainage (n = 9)
Jeremic (2009)	11	Not reported	Hematometra (n = 1)
Yao (2010)	10	None	Lymphocyst (n = 1)
Du (2011)	60	None	Cervical stenosis (n = 17), leg lymphedema (n = 7), infected pelvic lymphocyst (n = 5), amenorrhea (n = 3)
Li (2011)	62	None	Cervical stenosis (n = 5), infected lymphocyst (n = 2), vesical dysfunction (n = 1)
Nick (2011)	24	None	Urinary tract infection or urinary retention (n = 7), fever (n = 5) abnormal uterine bleeding or amenorrhea (n = 8) cerclage erosion (n = 4), cervical stenosis (n = 3)
Saso (2012)	30	None	Hematocolpos (n = 1), uterovaginal suture detachment (n = 1), omental prolapse through vaginal sutures (n = 1)
Muraji (2012)	21	None	Amenorrhea (n = 2), lymphocyst (n = 4), cervical stenosis (n = 2)
Karateke (2012)	8	None	Pelvic abscess (n = 1), leg edema (n = 1), lymphocyst (n = 1)
Wethington (2012)	81	None	Cervical stenosis (n = 12), lymphocyst (n = 4), ileus (n = 4), cerclage erosion (n = 2), pulmonary embolism (n = 1)
Case reports	25	Not reported (n = 5) None (n = 20)	Cervical stenosis (n = 2), pelvic abscess (n = 1), acute vulvar edema (n = 1)

**Table 4**  
Pregnancy rates and obstetrical outcomes for patients who underwent abdominal radical trachelectomy.

Author	No. of planned trachelectomies	Trachelectomy done, n (%)	Fertility preserved, n (%)	Attempting to conceive, n (%)	Pregnancies	Miscarriages		Deliveries		Patients pregnant at time of report
						1st term	2nd term	At term	Preterm	
Ungar (2005)	33	30 (90.9)	NR	NC	3	1	0	2	0	0
Pareja (2008)	15	15 (100)	14 (93.3)	6/14 (42.8)	3	0	0	2	1	0
Nishio (2009)	71	61 (85.9)	57 (80.2)	29/57 (50.8)	4	0	0	2	2	0
Jeremic (2009)	12	11 (91.6)	10 (83.3)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Yao (2010)	10	10 (100)	10 (100)	NR	2	0	0	1	1	0
Du (2011)	68	60 (88.2)	60 (88.2)	15/60 (25)	8	1 <sup>a</sup>		3	2	2
Li (2011)	64	62 (96.8)	59 (92.1)	10/59 (16.9)	2	0	0	1	0	1
Nick (2011)	25	24 (96)	21 (84.0)	11/21 (52.3)	3	1	1	0	1	0
Saso (2012)	30	30 (100)	NR	NC	3	0	1	2	0	0
Muraji (2012)	23	21 (91.3)	20 (86.9)	NR	1	0	0	0	1	0
Karateke (2012)	8	8 (100)	8 (100)	NR	3	0	1	1	1	0
Wethington (2012)	101	81 (80)	70 (69.3)	38/70 (54.2)	31	3	6	16 <sup>b</sup>		6
Case reports	25	25 (100)	22 (88%)	4/17 (23.5) <sup>c</sup>	12	3 <sup>a</sup>		5	3	1
Total	485	438 (90.3)		113/298 (37.9)	75	9	9	35	12	10

NC, not calculable. NR, not reported.

<sup>a</sup> Trimester in which miscarriage occurred not indicated.

<sup>b</sup> Delivery time not indicated.

<sup>c</sup> Attempting to conceive not reported in 8 patients.

on 24 patients who underwent ART. None of these patients had cerclage placement. In this study there was 1 miscarriage and 5 deliveries, 3 preterm and 2 at term. The most frequent postoperative complication in our review was cervical stenosis and this was noted in 42 patients (9.5%).

The relapse rate after ART (3.8%) was similar to that previously reported after VRT (4.2%) [47]. The death rate after ART (0.4%) was smaller than that previously reported after VRT (2.9%) [47]. However, one must take into account that VRT was performed in earlier years than ART, when the selection criteria were not as strict, and that VRT series included patients at very high risk of recurrence, such as patients with larger tumors and high-risk histologic subtypes. The oncological safety of VRT was addressed in a recently reported meta-analysis that compared VRT vs. radical hysterectomy and included 587 women. The analysis showed that there was no significant difference between the two groups in recurrence rate [hazard ratio (HR) for radical trachelectomy vs. radical hysterectomy, 1.38; 95% CI, 0.58–3.28;  $p = 0.47$ ], 5-year recurrence-free survival rate (HR, 1.17; 95% CI, 0.54–2.53;  $p = 0.69$ ), or 5-year overall survival rate (HR, 0.86; 95% CI, 0.30–2.43;  $p = 0.78$ ) [49].

This study is, to our knowledge, the largest analysis of ART thus far in the literature. Our study is, however, limited by several factors. As it was a review of retrospective studies, not all variables were reported consistently, nor were the selection criteria for ART the same. In addition, in the majority of the series, the follow-up time

was short, which could have led to an underestimation of pregnancy rates. Similarly, because of the short follow-up time, the oncological outcomes may seem more optimistic than those seen in patients who underwent VRT. We also recognize that the strategies of follow-up of patients may vary between institutions, leading to differences in rates of detection of recurrence. Also, given the retrospective nature of these studies, there is a potential for selection and publication bias. In addition, surgical techniques may vary between institutions, leading to differences in operative bleeding and rates of transfusion.

In summary, the findings from our review indicate that ART is safe and feasible. The oncological safety of ART is evidenced by the low number of deaths from cervical cancer after ART and the relapse rate of less than 4%. The overall pregnancy rate among women who maintained their fertility after ART was similar to those seen with VRT.

#### Conflict of interest statement

The authors declare that there are no conflicts of interest.

#### Acknowledgement

The authors would like to thank Ms. Stephanie Deming for her editorial assistance.

#### References

- [1] NCC Network. Cervical cancer. NCCN clinical practice guidelines in oncology; 2012.
- [2] Dargent D, Brun JL, Roy M, Remy I. Pregnancies following radical trachelectomy for invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1994;52:105.
- [3] Burnett AF, Roman LD, O'Meara AT, Morrow CP. Radical vaginal trachelectomy and pelvic lymphadenectomy for preservation of fertility in early cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2003;88:419–23.
- [4] Schlaerth JB, Spirtos NM, Schlaerth AC. Radical trachelectomy and pelvic lymphadenectomy with uterine preservation in the treatment of cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:29–34.
- [5] Covens A. Preserving fertility in early cervical Ca with radical trachelectomy. *Contemp Ob/Gyn* 2003;2:46–66.
- [6] Sonoda Y, Chi DS, Carter J, Barakat RR, Abu-Rustum NR. Initial experience with Dargent's operation: the radical vaginal trachelectomy. *Gynecol Oncol* 2008;108:214–9.
- [7] Shepherd JH. Challenging dogma: radical conservation surgery for early stage cervical cancer in order to retain fertility. *Ann R Coll Surg Engl* 2009;91:181–7.
- [8] Plante M, Gregoire J, Renaud MC, Roy M. The vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecol Oncol* 2011;121:290–7.
- [9] Lanowska M, Mangler M, Spek A, Grittner U, Hasenbein K, Chiantera V, et al. Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic lymphadenectomy: prospective study of 225 patients with early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:1458–64.

**Table 5**  
Obstetric outcome of abdominal vs. vaginal radical trachelectomy.<sup>a</sup>

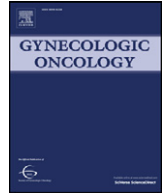
Parameter	Abdominal	Vaginal
No. of patients planned trachelectomy	485	1088 <sup>b</sup>
Pregnancies, n	75	436
Pregnancy rate overall	16.2%	24.0%
Fertility preserved, n (%)	413 <sup>c</sup> (85.1)	992 (91.1)
Pregnancy rate among women with preserved fertility	18.1%	43.9%
Deliveries, n	47	279
Delivery rate among women with preserved fertility	11.3%	28.1%
Rate of pregnancy loss	24%	30%

<sup>a</sup> Data on abdominal radical trachelectomy are from the current report; data on vaginal radical trachelectomy are from Ribeiro et al. [47].

<sup>b</sup> This number was obtained from Ribeiro's Table 2 (Characteristics and oncological outcome of RVT) adding Lanowska [9] and Danska-Biazinska [50].

<sup>c</sup> This figure was obtained as the sum of all patients who had documented radical trachelectomy; however, several articles (Ungar [18] and Saso [28]) as well as 1 case report (Dharan [42]); do not specify the number of patients who underwent adjuvant therapy. Therefore, the number of patients who had fertility preservation may be overestimated. There was no information on 61 patients.

- [10] Speiser D, Mangler M, Kohler C, Hasenbein K, Hertel H, Chiantera V, et al. Fertility outcome after radical vaginal trachelectomy: a prospective study of 212 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:1635–9.
- [11] Marchiole P, Benchaib M, Buenerd A, Lazlo E, Dargent D, Mathevet P. Oncological safety of laparoscopic-assisted vaginal radical trachelectomy (LARVT or Dargent's operation): a comparative study with laparoscopic-assisted vaginal radical hysterectomy (LARVH). *Gynecol Oncol* 2007;106:132–41.
- [12] Kim JH, Park JY, Kim DY, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Fertility-sparing laparoscopic radical trachelectomy for young women with early stage cervical cancer. *BJOG* 2010;117:340–7.
- [13] Rendon GJ, Ramirez PT, Frumovitz M, Schmeler KM, Pareja R. Laparoscopic radical trachelectomy. *JSL* 2012;16:503–7.
- [14] Persson J, Kannisto P, Bossmar T. Robot-assisted abdominal laparoscopic radical trachelectomy. *Gynecol Oncol* 2008;111:564–7.
- [15] Ramirez PT, Schmeler KM, Malpica A, Soliman PT. Safety and feasibility of robotic radical trachelectomy in patients with early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2010;116:512–5.
- [16] Nick AM, Frumovitz MM, Soliman PT, Schmeler KM, Ramirez PT. Fertility sparing surgery for treatment of early-stage cervical cancer: open vs. robotic radical trachelectomy. *Gynecol Oncol* 2012;124:276–80.
- [17] Smith JR, Boyle DC, Corless DJ, Ungar L, Lawson AD, Del Priore G, et al. Abdominal radical trachelectomy: a new surgical technique for the conservative management of cervical carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1196–200.
- [18] Ungar L, Palfalvi L, Hogg R, Siklos P, Boyle DC, Del Priore G, et al. Abdominal radical trachelectomy: a fertility-preserving option for women with early cervical cancer. *BJOG* 2005;112:366–9.
- [19] Abu-Rustum NR, Neubauer N, Sonoda Y, Park KJ, Gemignani M, Alektiar KM, et al. Surgical and pathologic outcomes of fertility-sparing radical abdominal trachelectomy for FIGO stage IB1 cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;111:261–4.
- [20] Pareja FR, Ramirez PT, Borrero FM, Angel CG. Abdominal radical trachelectomy for invasive cervical cancer: a case series and literature review. *Gynecol Oncol* 2008;111:555–60.
- [21] Nishio H, Fujii T, Kameyama K, Susumu N, Nakamura M, Iwata T, et al. Abdominal radical trachelectomy as a fertility-sparing procedure in women with early-stage cervical cancer in a series of 61 women. *Gynecol Oncol* 2009;115:51–5.
- [22] Cibula D, Slama J, Svarovsky J, Fischerova D, Freitag P, Zikan M, et al. Abdominal radical trachelectomy in fertility-sparing treatment of early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1407–11.
- [23] Olawaiye A, Del Carmen M, Tambouret R, Goodman A, Fuller A, Duska LR. Abdominal radical trachelectomy: success and pitfalls in a general gynecologic oncology practice. *Gynecol Oncol* 2009;112:506–10.
- [24] Jeremic K, Petkovic S, Stefanovic A, Stojnic J, Maksimovic M, Likic I, et al. Radical abdominal trachelectomy in managing early cervical invasion. *Eur J Gynaecol Oncol* 2009;30:309–12.
- [25] Yao T, Mo S, Lin Z. The functional reconstruction of fertility-sparing radical abdominal trachelectomy for early stage cervical carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;151:77–81.
- [26] Du XL, Sheng XG, Jiang T, Li QS, Yu H, Pan CX, et al. Sentinel lymph node biopsy as guidance for radical trachelectomy in young patients with early stage cervical cancer. *BMC Cancer* 2011;11:157.
- [27] Li J, Li Z, Wang H, Zang R, Zhou Y, Ju X, et al. Radical abdominal trachelectomy for cervical malignancies: surgical, oncological and fertility outcomes in 62 patients. *Gynecol Oncol* 2011;121:565–70.
- [28] Saso S, Ghaem-Maghamsi S, Chatterjee J, Naji O, Farthing A, Mason P, et al. Abdominal radical trachelectomy in West London. *BJOG* 2012;119:187–93.
- [29] Muraji M, Sudo T, Nakagawa E, Ueno S, Wakahashi S, Kanayama S, et al. Type II versus type III fertility-sparing abdominal radical trachelectomy for early-stage cervical cancer: a comparison of feasibility of surgical outcomes. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:479–83.
- [30] Karateke A, Cam C, Celik C, Baykal B, Tug N, Ozbasli E, et al. Radical trachelectomy in late pregnancy: is it an option? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;152:112–3.
- [31] Wethington SL, Cibula D, Duska LR, Garrett L, Kim CH, Chi DS, et al. An international series on abdominal radical trachelectomy: 101 patients and 28 pregnancies. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:1251–7.
- [32] Rodriguez M, Guimares O, Rose PG. Radical abdominal trachelectomy and pelvic lymphadenectomy with uterine conservation and subsequent pregnancy in the treatment of early invasive cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:370–4.
- [33] Abu-Rustum NR, Su W, Levine DA, Boyd J, Sonoda Y, Laquaglia MP. Pediatric radical abdominal trachelectomy for cervical clear cell carcinoma: a novel surgical approach. *Gynecol Oncol* 2005;97:296–300.
- [34] Bader AA, Tamussino KF, Moifar F, Bjelic-Radicic V, Winter R. Isolated recurrence at the residual uterine cervix after abdominal radical trachelectomy for early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2005;99:785–7.
- [35] Wan XP, Yan Q, Xi XW, Cai B. Abdominal radical trachelectomy: two new surgical techniques for the conservation of uterine arteries. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:1698–704.
- [36] Ungar L, Smith JR, Palfalvi L, Del Priore G. Abdominal radical trachelectomy during pregnancy to preserve pregnancy and fertility. *Obstet Gynecol* 2006;108:811–4.
- [37] Hatami M, Del Priore G, Chudnoff SG, Goldberg GL. Preserving fertility in invasive cervical adenocarcinoma by abdominal radical trachelectomy and pelvic lymphadenectomy. *Arch Iran Med* 2006;9:413–6.
- [38] Matthews KS, Numnum TM, Conner MG, Barnes III M. Fertility-sparing radical abdominal trachelectomy for clear cell adenocarcinoma of the upper vagina: a case report. *Gynecol Oncol* 2007;105:820–2.
- [39] Mandic A, Novakovic P, Nincic D, Zivaljevic M, Rajovic J. Radical abdominal trachelectomy in the 19th gestation week in patients with early invasive cervical carcinoma: case study and overview of literature. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:e6–8.
- [40] Kayton ML, Wexler LH, Lewin SN, Park KJ, La Quaglia MP, Abu-Rustum NR. Pediatric radical abdominal trachelectomy for anaplastic embryonal rhabdomyosarcoma of the uterine cervix: an alternative to radical hysterectomy. *J Pediatr Surg* 2009;44:862–7.
- [41] Gurney EP, Blank SV. Postpartum radical trachelectomy for IB1 squamous cell carcinoma of the cervix diagnosed in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:e8–10.
- [42] Dharan M. Hyaline globules in ectopic decidua in a pregnant woman with cervical squamous cell carcinoma. *Diagn Cytopathol* 2009;37:696–8.
- [43] Abu-Rustum NR, Tal MN, DeLair D, Shih K, Sonoda Y. Radical abdominal trachelectomy for stage IB1 cervical cancer at 15-week gestation. *Gynecol Oncol* 2010;116:151–2.
- [44] Carter J, Smirnova S. A personal experience with radical abdominal trachelectomy for the conservative management of invasive cervical cancer. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2011;51:177–82.
- [45] Enomoto T, Yoshino K, Fujita M, Miyoshi Y, Ueda Y, Koyama S, et al. A successful case of abdominal radical trachelectomy for cervical cancer during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;158:365–6.
- [46] Milliken DA, Shepherd JH. Fertility preserving surgery for carcinoma of the cervix. *Curr Opin Oncol* 2008;20:575–80.
- [47] Ribeiro Cubal AF, Ferreira Carvalho JI, Costa MF, Branco AP. Fertility-sparing surgery for early-stage cervical cancer. *Int J Surg Oncol* 2012;2012:936534.
- [48] Regan L, Braude PR, Trembath PL. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. *BMJ* 1989;299:541–5.
- [49] Xu L, Sun FQ, Wang ZH. Radical trachelectomy versus radical hysterectomy for the treatment of early cervical cancer: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90:1200–9.
- [50] Danska-Bidzinska A, Sobiczewski P, Bidzinski M, Gujski M. Radical trachelectomy—retrospective analysis of our own case material. *Ginekol Pol* 2011;82:436–40.



## Review

## Management of low-risk early-stage cervical cancer: Should conization, simple trachelectomy, or simple hysterectomy replace radical surgery as the new standard of care? ☆

Pedro T. Ramirez <sup>a,\*</sup>, Rene Pareja <sup>b</sup>, Gabriel J. Rendón <sup>b</sup>, Carlos Millan <sup>c</sup>,  
Michael Frumovitz <sup>a</sup>, Kathleen M. Schmeler <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Gynecologic Oncology and Reproductive Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX 77030, USA

<sup>b</sup> Department of Gynecologic Oncology, Instituto de Cancerología Las Américas, Medellín, Colombia

<sup>c</sup> Department of Gynecology, Hospital Quiron, Murcia, Spain

## HIGHLIGHTS

- Conservative surgery is feasible in patients with low-risk early-stage cervix cancer.
- Conization, simple trachelectomy, and hysterectomy are safe options for low-risk patients.
- Prospective trials are ongoing evaluating role of conservative surgery: ConCerv, SHAPE, and GOG 278.

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 24 June 2013

Accepted 7 September 2013

Available online 14 September 2013

## Keywords:

Cervical cancer

Conization

Simple hysterectomy

Simple trachelectomy

Conservative

## ABSTRACT

The standard treatment for women with early-stage cervical cancer (IA2–IB1) remains radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy. In select patients interested in future fertility, the option of radical trachelectomy with pelvic lymphadenectomy is also considered a viable option. The possibility of less radical surgery may be appropriate not only for patients desiring to preserve fertility but also for all patients with low-risk early-stage cervical cancer. Recently, a number of studies have explored less radical surgical options for early-stage cervical cancer, including simple hysterectomy, simple trachelectomy, and cervical conization with or without sentinel lymph node biopsy and pelvic lymph node dissection. Such options may be available for patients with low-risk early-stage cervical cancer. Criteria that define this low-risk group include: squamous carcinoma, adenocarcinoma, or adenosquamous carcinoma, tumor size <2 cm, stromal invasion <10 mm, and no lymph-vascular space invasion. In this report, we provide a review of the existing literature on the conservative management of cervical cancer and describe ongoing multi-institutional trials evaluating the role of conservative surgery in selected patients with early-stage cervical cancer.

© 2013 Published by Elsevier Inc.

## Contents

Introduction . . . . .	255
Rationale for conservative management of cervical cancer . . . . .	255
Data from studies on conservative management . . . . .	255
Summary of data from retrospective studies of conservative management . . . . .	257
Prospective trials of conservative surgical management of low-risk cervical cancer . . . . .	258
Conclusion . . . . .	258
Conflict of interest . . . . .	258
Acknowledgments . . . . .	258
References . . . . .	258

☆ Financial support: The University of Texas MD Anderson Cancer Center is supported in part by the National Institutes of Health through Cancer Center Support Grant CA016672.

\* Corresponding author at: Department of Gynecologic Oncology & Reproductive Medicine, Unit 1362, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, 1515 Holcombe Blvd., Houston, TX 77030, USA. Fax: +1 713 792 7586.

E-mail address: [peramire@mdanderson.org](mailto:peramire@mdanderson.org) (P.T. Ramirez).



## Introduction

Cervical cancer is one of the leading causes of cancer and cancer-related deaths among women worldwide, with an estimated 500,000 new cases and 275,000 related deaths annually [1]. The standard treatment for women diagnosed with early-stage (stage IA2–IB1) cervical cancer is radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. However, for patients interested in future fertility, an alternative is radical trachelectomy and pelvic lymphadenectomy [2]. Multiple studies have demonstrated the safety and feasibility of radical trachelectomy [3–5]. In addition, data from retrospective studies have confirmed that oncologic outcomes of radical hysterectomy and radical trachelectomy are equivalent [6]. These data have also raised the possibility that less radical surgery may be appropriate not only for patients desiring to preserve fertility but for all patients with low-risk early-stage cervical cancer.

Similar to radical hysterectomy, radical trachelectomy requires removal of the parametria and may be associated with significant morbidity. Among the most common side effects are lower urinary tract dysfunction, sexual dysfunction, and colorectal motility disorders associated with autonomic nerve damage [3]. In addition, previous studies have shown that approximately 60% of patients who undergo a radical trachelectomy have no residual disease in their surgical specimen, indicating that perhaps those patients could have been treated with less radical surgery [7].

Several studies have explored less radical surgical options for early-stage cervical cancer, including simple hysterectomy, simple trachelectomy, and cervical conization with or without sentinel lymph node biopsy and pelvic lymph node dissection. In this report, we review the studies published to date on the conservative management of cervical cancer to determine whether conservative surgery may be appropriate for patients with low-risk early-stage disease. Studies only published in abstract form were not included. We also describe ongoing multi-institutional studies evaluating the role of conservative surgery in selected patients with early-stage cervical cancer.

## Rationale for conservative management of cervical cancer

Multiple retrospective studies have shown very low rates of parametrial involvement in patients with early-stage cervical cancer with favorable pathologic characteristics who have undergone radical hysterectomy. These reports suggest that these patients could be managed in a more conservative approach.

An early report by Kinney et al. [8] in 1995, suggested that a subset of patients at low risk of parametrial spread or disease recurrence might be candidates for less radical surgery. The authors evaluated 387 patients treated for squamous cell carcinoma confined to the cervix. Of these 387 patients, 83 (21.4%) had favorable pathologic characteristics including depth of invasion greater than 3 mm but tumor diameter no greater than 2 cm and no lymphovascular space invasion (LVSI), and no patient in this subgroup had parametrial nodal metastases.

Subsequently, several other groups published studies on the risk of parametrial spread in patients with early-stage cervical cancer. Covens et al. [9] reported on 842 patients with stage IA1 through IB1 cervical cancer who underwent radical hysterectomy. The goal of the study was to determine the incidence and factors predictive of parametrial involvement and to identify a population at low risk for pathologic parametrial involvement. Thirty-three patients (4%) had pathologic parametrial involvement, eight in the parametrial lymph nodes and 25 in the parametrial tissue (none had both). Compared with patients without parametrial involvement, those with parametrial involvement were older (42 vs. 40 years,  $P < 0.04$ ), had larger tumors (median, 2.2 vs. 1.8 cm,  $P < 0.04$ ), had a higher incidence of LVSI (85% vs. 45%,  $P = 0.0004$ ), were more likely to have grade 2 or 3 tumors (95% vs. 65%,  $P = 0.001$ ), had greater depth of invasion (median, 18 vs. 5 mm,  $P < 0.001$ ), and were more likely to have pelvic lymph node metastases (44% vs. 5%,  $P < 0.0001$ ). The incidence of parametrial involvement in

patients ( $n = 536$ ) with negative lymph nodes, tumor size 2 cm or smaller, and stromal invasion 10 mm or less was 0.6%.

Wright and colleagues [10] aimed to determine factors predictive of parametrial tumor spread and to define a subset of patients at low risk for parametrial disease. A total of 594 patients with invasive cervical cancer who underwent radical hysterectomy were retrospectively reviewed. Parametrial metastases were documented in 64 patients (10.8%). Factors associated with parametrial disease were high-risk histology, advanced grade, deep cervical invasion, LVSI, large tumor size, advanced stage, uterine or vaginal involvement, and pelvic or para-aortic lymph node metastases ( $P < 0.0001$  for each). A subgroup analysis was performed to identify patients at low risk for parametrial spread. They noted that in women with negative lymph nodes, no LVSI, and tumors smaller than 2 cm, the incidence of parametrial disease was only 0.4%.

Frumovitz et al. [11] conducted a similar study in which the rate of parametrial involvement was determined in 350 patients who underwent a radical hysterectomy. In that study, the overall rate of parametrial involvement was 7.7%. However, when the authors stratified for low-risk characteristics, they found that the rate of parametrial involvement was zero in the 125 patients who met the following criteria: adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, or adenosquamous carcinoma; tumor size smaller than 2 cm; and no LVSI.

The compiled data from these studies demonstrated that in patients with low-risk characteristics, the rate of parametrial involvement was less than 1%. These retrospective findings suggest that perhaps there is a subset of patients with early-stage cervical cancer who are unnecessarily exposed to radical procedures such as radical hysterectomy or radical trachelectomy.

## Data from studies on conservative management

Several small retrospective series have provided initial data suggesting the safety and feasibility of a conservative approach in patients with low-risk early-stage cervical cancer. Here, we review these series in chronological order from oldest to newest (Tables 1–3).

One of the earliest studies evaluating the role of conservative management of low-risk early-stage cervical cancer was published by Naik et al. [12] in 2007. This was a study of 17 patients with stage IB1 cervical cancer. Five women underwent a cone biopsy with or without laparoscopic pelvic node dissection, and 12 women underwent a laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy or total abdominal hysterectomy with or without pelvic node dissection. There were no cases of residual disease in the final surgical specimen. There were also no cases of metastatic disease in the pelvic nodes. With a median follow-up time of 29 months, there were no documented recurrences.

In 2008, Rob et al. [13] published the results of a pilot study to determine the feasibility and safety of using less radical, fertility-preserving surgery in patients with early-stage cervical cancer. In that study, 40 patients underwent laparoscopic sentinel lymph node identification, with frozen-section analysis, and if negative, a complete pelvic lymphadenectomy was performed as the first step of the treatment. The inclusion criteria for this study were tumor size  $< 2$  cm in largest diameter or  $< 50\%$  infiltration of cervical stroma based on magnetic resonance imaging and ultrasound volumetry. Disease was stage IA1 in 3 patients (all with LVSI), IA2 in 10 patients (40% with LVSI), and IB1 in 27 patients (38.5% with LVSI). Thirty-two patients had squamous cell carcinoma, 7 had adenocarcinoma, and 1 had adenosquamous carcinoma. Six frozen sections (15%) were positive, and in these 6 patients, a radical hysterectomy was performed. The authors noted that 24 of 32 patients whose reproductive ability had been maintained tried to conceive. Of these 24 women, 17 (71%) became pregnant. Eleven women gave birth to 12 children; with three premature deliveries at 24, 34, and 35 weeks; respectively. Nine term deliveries were reported.

In 2009, Pluta et al. [14] published the results of a pilot study to evaluate the feasibility and safety of laparoscopic lymphadenectomy

**Table 1**  
Patient and tumor characteristics from published studies of conservative surgical treatment for early-stage cervical cancer.

Author (year)	N	Median age (range), y	Histology			Stage			LVSI N (%)
			SCC	AC	Other	IA1 + LVSI	IA2	IB1	
Rob [13]	40	28.3 <sup>a</sup>	32	7	1 adsq	3	10	27	17 (42)
Pluta [14]	60	44.6 (33–64)	50	10	0	3	11	46	19 (32)
Maneo [15]	36	31 (24–40)	24	12	0	0	0	36	5 (14)
Fagotti [16]	17	33 (30–43)	12	4	1 glassy	0	4	13	4 (23)
Palaia [17]	14	32 (28–37)	11	3	0	0	5	9	0
Raju [18]	15	28 (20–40) <sup>a</sup>	9	6	0	0	5	10	0
Biliatis [19]	62	35 (27–67)	49	11	2 adsq	0	0	62	14 (22)
Plante [20]	16	30 (22–44)	10	6	0	4	6	6	4 (25)
Total	260		197 (75.8%)	59 (22.7%)	4 (1.7%)	10 (3.8%)	41 (15.8%)	209 (80.4%)	

AC, adenocarcinoma; adsq, adenosquamous carcinoma; glassy, glassy cell carcinoma; LVSI, lymph-vascular space invasion; SCC, squamous cell carcinoma.

<sup>a</sup> Mean age.

followed by a simple vaginal hysterectomy in 60 patients with early-stage cervical cancer and negative sentinel lymph nodes. Patients who did not desire future fertility and had the following favorable pathologic characteristics were included: stage IA1 disease with LVSI or stage IA2 or IB1 disease with tumor size less than 2 cm and less than 50% stromal invasion. Fifty patients had squamous cell carcinoma, and 10 patients had adenocarcinoma. Three patients had stage IA1 disease, 11 had stage IA2 disease, and 46 had stage IB1 disease. The median age was 44.6 years (range, 33–64 years). Five patients (8%) had positive sentinel nodes. The median follow-up time was 47 months (range, 12–92 months). No recurrences were noted in any of the 60 patients in the study.

A subsequent study on less radical surgery for cervical cancer was published by Maneo et al. in 2011 [15]. These authors evaluated the role of simple conization and pelvic lymphadenectomy in patients with stage IB1 disease. A total of 37 patients were scheduled for surgery but one patient was taken to surgery and the procedure abandoned secondary to grossly enlarged lymph nodes; therefore 36 patients were included in the final analysis. The median age was 31 years (range, 24–40 years), and the median tumor size was 11.7 mm (range, 8–25 mm). Twenty-four patients (67%) had squamous cell carcinoma, and 12 (33%) had adenocarcinoma. Five patients (14%) had LVSI. All patients had undergone a prior conization, and 8 patients also underwent a re-conization. All final conization and re-conization specimens were free of margin involvement. The median follow-up time was 66 months (range, 18–168 months). One patient had a recurrence in the pelvis 34 months after initial therapy. Twenty-one pregnancies occurred in 17 patients, and 14 live babies were born (3 were born preterm, at 27, 32, and 33 weeks; respectively). One patient was still

pregnant at the time of the report. The remaining 6 pregnancies ended as follows: first-trimester miscarriage (n = 3), second-trimester fetal demise (n = 1), ectopic pregnancy (n = 1), and elective pregnancy termination due to genetic anomaly (n = 1). The authors concluded that cervical conization represents a feasible form of conservative management of stage IB1 cervical cancer and that cervical conization is associated with a low risk of relapse.

Also in 2011, Fagotti et al. [16] reported on a series of 17 patients with early-stage cervical cancer (IA2–IB1) who were younger than 45 years and whose tumors measured 2 cm or less. The goal of the study was to explore the role of excisional cone biopsy instead of radical trachelectomy as fertility-sparing surgery. All patients had negative pelvic lymph nodes on magnetic resonance imaging prior to surgery. All patients underwent laparoscopic pelvic lymphadenectomy and simple conization. In case of positive lymph nodes at frozen section or definitive pathologic analysis, patients were treated with radical hysterectomy and pelvic and para-aortic lymphadenectomy.

Interestingly, the authors noted that only 17 of 41 patients (41.5%) who met the inclusion criteria were willing to enter the trial. The median age was 33 years (range, 30–43 years). The stage was IA2 in 4 patients (24%) and IB1 in 13 patients (76%). The most common histologic subtype was squamous cell carcinoma, which was seen in 12 patients (71%). LVSI was present in 4 patients (23%). The median nodal count was 18 (range, 11–51). Four patients (23%) required radical hysterectomy, 3 for infiltration of the margins and 1 for a positive lymph node. Two patients were treated with adjuvant chemotherapy because of positive resection margins. After a median follow-up time of 16 months (range, 8–101 months), no recurrences were observed. Five patients tried to conceive. Two of them had spontaneous

**Table 2**  
Surgical procedure in published studies of conservative surgical treatment for early-stage cervical cancer.

Author (year)	No. of planned surgeries	Sentinel lymph node biopsy	Radical hysterectomy	Less radical procedures	Positive lymph nodes	Adjuvant radiotherapy	Adjuvant chemotherapy	Follow-up time, median (range), months	Relapses	Deaths
Rob [13]	40	Yes	6	Cone biopsy + PLND = 10 Simple trach + PLND = 24	6	0	0	47 (12–102)	1	0
Pluta [14]	60	Yes	3	TH + PLND = 57	5	5	0	47 (12–92)	0	0
Maneo [15]	37	No	N/A	Cone biopsy + PLND = 36	0	0	0	66 (18–168)	1	1
Fagotti [16]	17	No	4	Cone biopsy + PLND = 13	1	0	2	16 (8–101)	0	0
Palaia [17]	14	No	0	Simple trach + PLND = 14	0	0	0	38 (18–96)	0	0
Raju [18]	15	No	0	Simple trach + PLND = 15	0	0	0	96 (12–120)	0	0
Biliatis [19]	62	No	0	Cone biopsy + PLND = 35 <sup>a</sup> TH + PLND = 27 <sup>b</sup>	1	0	0	56 (13–132)	0	0
Plante [20]	16	Yes	0	Simple trach + PLND = 16 <sup>c</sup>	0	0	0	27 (1–65)	0	0
Total	261		13	247	13	5	2		2	1

PLND, pelvic lymphadenectomy; TH, total hysterectomy; trach, trachelectomy.

<sup>a</sup> No PLND in 4 patients.

<sup>b</sup> No PLND in 1 patient.

<sup>c</sup> Six patients had sentinel lymph node mapping alone.

**Table 3**  
Obstetrical outcomes in published studies of conservative surgical treatment for early-stage cervical cancer.

Author (year)	Planned surgeries	Less radical surgery	Attempting to conceive	Became pregnant	Number of pregnancies	Miscarriages		Deliveries		Patients pregnant at time of report
						1st term	2nd term	Preterm	At term	
Rob [13]	40	34	24/32 (75%)	17	23	5	3	3	9	3
Maneo [15]	37	36	NR	17	21	5	1	3	11	1
Fagotti [16]	17	13	5/13 (38%)	2	2	0	0	0	2	0
Palaia [17]	14	14	NR	8	8	NR	NR	NR	3	NR
Raju [18]	15	15	5	4	4	0	0	0	4	0
Biliatis [19]	35	35	NR	NR	7	0	0	0	7	0
Plante [20]	16	16	8	8	8	0	0	0	4	4
Total	174 <sup>a</sup>	163 <sup>a</sup>	–	56	73	10	4	6	40	8

NR, not reported.

<sup>a</sup> The total number of planned surgeries and total number of less radical surgery were recalculated to reflect the fact that all patients in the Pluta study [14] underwent a hysterectomy and that 27 patients in the Biliatis study [19] also underwent a hysterectomy.

pregnancies, and the remaining 3 underwent in vitro fertilization without success. No miscarriages or preterm deliveries were noted. The authors concluded that conization and laparoscopic pelvic lymphadenectomy are safe and feasible in this low-risk group of patients.

In 2012, Palaia et al. [17] reported on the safety and feasibility of simple trachelectomy plus pelvic lymphadenectomy in 14 young patients affected by early-stage cervical cancer. Inclusion criteria for their study were age 38 years or younger, strong desire to maintain fertility, stage IB1 or earlier disease, tumor size less than 2 cm, no LVSI, and no evidence of nodal metastasis. All patients underwent a laparoscopic bilateral pelvic lymphadenectomy. The lymph nodes were then analyzed by frozen section. If the pelvic nodes were positive for disease, standard abdominal radical hysterectomy was performed. In the absence of nodal metastasis at frozen section analysis, a simple vaginal trachelectomy was performed.

The median age was 32 years (range, 28–37 years). Eleven patients had squamous carcinoma, and 9 patients had stage IB1 disease. The median tumor size was 17 mm (range, 14–19 mm). The median operative time was 120 min (range, 95–210 min), and the median estimated blood loss was 200 mL (range, 100–400 mL). The median follow-up time was 38 months (range, 18–96 months). At last follow-up, 13 patients were alive without evidence of disease. One patient died from another cause (vesical cancer). No recurrences were observed. Eight patients had become pregnant, and 3 of them had had a term delivery. The authors concluded that patients with low-risk early-stage cervical cancer could be safely treated with simple trachelectomy.

Also in 2012, Raju et al. [18] evaluated 66 patients who underwent either a simple vaginal trachelectomy ( $n = 15$ ) with pelvic lymphadenectomy or radical vaginal trachelectomy ( $n = 51$ ) with pelvic lymphadenectomy for stage IA2 or IB1 cervical cancer. The criteria for performing a simple vaginal trachelectomy were a loop electro-surgical excision procedure or cone biopsy specimen with tumor-free margins, tumor not larger than 1 cm in greatest diameter, no evidence of LVSI, and tumor grade 1 or 2. Of the 15 patients who underwent simple vaginal trachelectomy, 5 had stage IA2 disease, and 10 had stage IB1 disease. Nine had squamous cell carcinoma, and 6 had adenocarcinoma. No patient had LVSI. There was no residual disease in the surgical specimen in 8 of the 15 patients (53%) who underwent simple vaginal trachelectomy (compared with 29% of the patients who underwent radical vaginal trachelectomy). The median follow-up time for the patients who underwent simple vaginal trachelectomy was 96 months (range, 12–120 months). No recurrences were observed. Five patients (33%) attempt to conceive, 4 patients (80%) became pregnant, and all 4 of these patients had a term delivery. The authors concluded that it is possible to select patients for a less radical fertility-sparing procedure through identification of measurable low-risk factors.

Biliatis et al. [19] evaluated survival and obstetrical outcomes following conservative management of small-volume stage IB1 cervical cancer. In this series the authors offered an update on the previous publication by Naik et al. [12]. Small-volume disease was defined as a tumor less

than 500 mm<sup>3</sup> in a loop biopsy specimen. A total of 62 women were identified with a median age of 35 years (range, 27–67 years). Histologic subtype was squamous cell carcinoma in 49 patients (79%), adenocarcinoma in 11 patients (17.7%), and adenosquamous carcinoma in 2 patients (3.3%). Thirty-five women (56%) were treated with loop biopsy, while 27 (46%) had a simple hysterectomy. Fifty-seven (92%) had pelvic lymphadenectomy, and 1 positive node was detected. The median number of lymph nodes removed was 11 (range, 3–25). There were no cases of residual disease in the definitive treatment specimen. After a median follow-up of 56 months (range, 13–132 months), no recurrences were noted. In the group of women treated with loop excision, 7 pregnancies were recorded, and 7 live babies were born. No preterm deliveries or second-trimester miscarriages were noted.

A recent publication by Plante et al. in 2013 [20] evaluated the feasibility of simple vaginal trachelectomy and node assessment in 16 patients with low-risk early-stage cervical cancer (<2 cm). All patients underwent a simple vaginal trachelectomy preceded by laparoscopic sentinel node mapping plus or minus pelvic node dissection. Four patients had stage IA1 disease with LVSI, 6 patients had stage IA2 disease, and 6 patients had stage IB1 disease. Ten patients had squamous cell carcinoma, and 10 patients had grade 1 disease. Only 4 patients had LVSI. The median operative time was 150 min (range, 120–180 min), and median blood loss was 50 mL (range, 50–150 mL). On final pathology, lymph nodes were negative in all patients. Thirteen patients (81%) had either no residual disease ( $n = 6$ ) or residual dysplasia only ( $n = 7$ ) in the trachelectomy specimen. Margins were negative in all cases. With a median follow-up time of 27 months (range, 1–65 months), there were no recurrences. Eight patients had conceived: 4 had term deliveries, and 4 pregnancies were ongoing at the time of publication. The authors concluded that simple trachelectomy and lymph node evaluation seems to be a safe alternative in well-selected patients with low-risk early-stage cervical cancer.

### Summary of data from retrospective studies of conservative management

To date, 260 women with early-stage cervical cancer managed conservatively have been described in the literature (Table 1). Of these women, 197 (75.8%) had a diagnosis of squamous cell carcinoma, and 59 (22.7%) had a diagnosis of adenocarcinoma. Most women (80.4%) had stage IB1 disease. The rate of LVSI in patients with a conservative approach ranged from 0 to 42%. The LVSI status is considered a surrogate for lymph node involvement. However, it is important to note that even with conservative management, all patients routinely undergo sentinel node identification or complete pelvic lymphadenectomy. Equally, the oncologic outcomes are very favorable as detailed below. Follow-up time in the series published to date ranged from 1 to 168 months. At the time the reports were published, 2 patients had relapsed, and 1 patient had died of recurrent disease (Table 2). A total of

73 pregnancies have been reported, with 46 deliveries documented and 8 pregnancies ongoing at the time of publication (Table 3).

### Prospective trials of conservative surgical management of low-risk cervical cancer

Currently, 3 prospective trials are evaluating a conservative approach in patients with low-risk early-stage cervical cancer.

The first is a prospective trial led by Schmeler and colleagues at The University of Texas MD Anderson Cancer Center [7]. The trial (*ConCerv*) is a multi-institutional international trial evaluating the safety and feasibility of performing conservative surgery in women with early-stage cervical cancer with favorable pathologic characteristics. The inclusion criteria are stage IA2 or IB1 disease; tumor size 2 cm or smaller; and squamous cell carcinoma (any grade) or adenocarcinoma (grades 1 or 2). Patients with high-risk histology or LVSI are excluded. Patients desiring future fertility undergo only cervical conization and pelvic lymph node dissection with lymphatic mapping. Patients not desiring future fertility undergo a simple hysterectomy and pelvic lymph node dissection with lymphatic mapping. The primary objective is to evaluate the safety and feasibility of performing conservative surgery in this group of patients. Secondary objectives include assessing treatment-associated morbidity and quality of life compared with historical outcomes in matched patients treated with radical hysterectomy. In addition, the sensitivity of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy is being estimated. The sample size for the study will be 100 patients across all participating institutions. At the time of this writing, the study had accrued 25 patients from 4 collaborating sites.

The second ongoing study is a Gynecologic Cancer Intergroup trial led by Plante and colleagues. The study is known as the SHAPE Trial [21]. This is a randomized trial comparing radical hysterectomy and pelvic node dissection to simple hysterectomy and pelvic node dissection. The inclusion criteria are stage IA2 or IB1 disease, tumor size smaller than 2 cm, squamous cell carcinoma or adenocarcinoma, and less than 10 mm stromal invasion on LEEP/cone biopsy or less than 50% stromal invasion on pelvic magnetic resonance imaging. All tumor grades are allowed, and patients with LVSI are eligible. The exclusion criteria include high-risk histologic subtype (clear cell carcinoma or small cell carcinoma), stage IA1 disease, evidence of lymph node metastases or extrauterine disease, neoadjuvant chemotherapy, pregnancy, and desire to preserve fertility. Patients will be randomized 1:1 to the control treatment, which is a radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy with or without sentinel node mapping (as this is optional), or the experimental treatment, which is a simple hysterectomy with pelvic lymphadenectomy with or without sentinel node mapping. The primary objectives are to determine whether simple hysterectomy in patients with low-risk cervical cancer is safe and associated with less morbidity than radical hysterectomy and to determine whether overall survival is significantly different between the 2 arms of the study. The secondary end points include treatment-related side effects, extrapelvic relapse-free survival, overall survival, rate of sentinel node detection, rate of metastasis to the parametria, surgical margin status, pelvic node status, and quality of life. The total anticipated accrual is 700 patients.

The third ongoing trial is Gynecologic Oncology Group protocol 278. This multi-institutional trial, led by Alan Covens, is titled "Evaluation of physical function and quality of life before and after non-radical surgical therapy (extrafascial hysterectomy or cone biopsy with pelvic lymphadenectomy) for stage IA1 (LVSI+) and IA2–IB1 ( $\leq 2$  cm) cervical cancer" [22]. The primary objectives are to determine the impact of nonradical surgery on bladder, bowel, and sexual function and to determine the incidence and severity of lymphedema after nonradical surgery. The secondary objectives are to investigate whether nonradical surgery is associated with better physical function and less toxicity compared to historical data on radical surgery; to evaluate the incidence and severity of treatment-related adverse events; to explore the relationships between functional outcomes, adverse events,

cancer worry, surgical complications, and overall quality of life; and to determine participants' intention for conception, determine the fertility rate, and assess the reproductive concerns for women following cone biopsy and pelvic lymphadenectomy. The eligibility criteria include histologic diagnosis of squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, or adenosquamous carcinoma of the cervix; stage IA1 (LVSI positive), IA2, or IB1 disease; tumor size 2 cm or smaller; and any grade. All patients must have had a cone biopsy or loop electrosurgical excision procedure with margins negative for carcinoma and high-grade dysplasia. Depth of invasion must be no greater than 10 mm. Similarly, patients must have no evidence of metastasis on magnetic resonance imaging or computed tomography scan of the pelvis and chest imaging. In this study, patients will be stratified according to their fertility wishes to either cone biopsy and pelvic lymphadenectomy or simple hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. The minimum sample size for this study is anticipated to be 200 eligible patients. Depending on results from interim analyses and feasibility assessments, this study may accrue up to 600 patients.

### Conclusion

The current literature demonstrates that patients with low-risk early-stage cervical cancer may be ideal candidates for conservative surgery. Depending on the patient's interest in future fertility, either cervical conization or simple hysterectomy with bilateral pelvic lymphadenectomy may be adequate. It is critical to highlight the fact that conservative surgery for patients with stage IA2–IB1 remains an approach that should only be considered in the setting of clinical trials. Equally, it is very important to assure that before embarking on a conservative approach all pathology should be carefully reviewed by an expert gynecologic pathologist who will provide accurate information on histologic subtype, grade, depth of invasion, margin status, and LVSI status. Lastly, very thorough patient counseling is recommended to assure the patient is aware of guidelines dictating current standard of care. Ongoing, prospective trials will provide more concrete evidence on the role of conservative surgery in these low-risk patients.

### Conflict of interest

The authors report no conflict of interest.

### Acknowledgments

The authors wish to thank Ms. Stephanie Deming for her editorial contribution to the manuscript.

### References

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69–90.
- [2] NCCN Guidelines(R) Updates. *J Natl Compr Cancer Netw* 2013;11:xxxiv–vi.
- [3] Plante M, Gregoire J, Renaud MC, Roy M. The vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecol Oncol* 2011;121:290–7.
- [4] Wethington SL, Cibula D, Duska LR, Garrett L, Kim CH, Chi DS, et al. An international series on abdominal radical trachelectomy: 101 patients and 28 pregnancies. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:1251–7.
- [5] Lu Q, Zhang Y, Liu C, Wang S, Guo S, Zhang Z. Total laparoscopic radical trachelectomy in the treatment of early squamous cell cervical cancer: a retrospective study with 8-year follow-up. *Gynecol Oncol* 2013;130(2):275–9.
- [6] Xu L, Sun FQ, Wang ZH. Radical trachelectomy versus radical hysterectomy for the treatment of early cervical cancer: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90:1200–9.
- [7] Schmeler KM, Frumovitz M, Ramirez PT. Conservative management of early stage cervical cancer: is there a role for less radical surgery? *Gynecol Oncol* 2011;120:321–5.
- [8] Kinney WK, Hodge DO, Egorshin EV, Ballard DJ, Podratz KC. Identification of a low-risk subset of patients with stage IB invasive squamous cancer of the cervix possibly suited to less radical surgical treatment. *Gynecol Oncol* 1995;57:3–6.
- [9] Covens A, Rosen B, Murphy J, Laframboise S, DePetrillo AD, Lickrish G, et al. How important is removal of the parametrium at surgery for carcinoma of the cervix? *Gynecol Oncol* 2002;84:145–9.

- [10] Wright JD, Grigsby PW, Brooks R, Powell MA, Gibb RK, Gao F, et al. Utility of parametrectomy for early stage cervical cancer treated with radical hysterectomy. *Cancer* 2007;110:1281–6.
- [11] Frumovitz M, Sun CC, Schmeler KM, Deavers MT, Dos Reis R, Levenback CF, et al. Parametrial involvement in radical hysterectomy specimens for women with early-stage cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2009;114:93–9.
- [12] Naik R, Cross P, Nayar A, Mayadevi S, Lopes A, Godfrey K, et al. Conservative surgical management of small-volume stage IB1 cervical cancer. *BJOG* 2007;114:958–63.
- [13] Rob L, Pluta M, Strnad P, Hrehorcak M, Chmel R, Skapa P, et al. A less radical treatment option to the fertility-sparing radical trachelectomy in patients with stage I cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;111:S116–20.
- [14] Pluta M, Rob L, Charvat M, Chmel R, Halaska Jr M, Skapa P, et al. Less radical surgery than radical hysterectomy in early stage cervical cancer: a pilot study. *Gynecol Oncol* 2009;113:181–4.
- [15] Maneo A, Sideri M, Scambia G, Boveri S, Dell'anna T, Villa M, et al. Simple conization and lymphadenectomy for the conservative treatment of stage IB1 cervical cancer. An Italian experience. *Gynecol Oncol* 2011;123:557–60.
- [16] Fagotti A, Gagliardi ML, Moruzzi C, Carone V, Scambia G, Fanfani F. Excisional cone as fertility-sparing treatment in early-stage cervical cancer. *Fertil Steril* 2011;95:1109–12.
- [17] Palaia I, Musella A, Bellati F, Marchetti C, Di Donato V, Perniola G, et al. Simple extrafascial trachelectomy and pelvic bilateral lymphadenectomy in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012;126:78–81.
- [18] Raju SK, Papadopoulos AJ, Montalto SA, Coutts M, Culora G, Kodampur M, et al. Fertility-sparing surgery for early cervical cancer—approach to less radical surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:311–7.
- [19] Biliatis I, Kucukmetin A, Patel A, Ratnavelu N, Cross P, Chattopadhyay S, et al. Small volume stage IB1 cervical cancer: is radical surgery still necessary? *Gynecol Oncol* 2012;126:73–7.
- [20] Plante M, Gregoire J, Renaud MC, Sebastianelli A, Grondin K, Noel P, et al. Simple vaginal trachelectomy in early-stage low-risk cervical cancer: a pilot study of 16 cases and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:916–22.
- [21] Plante M. The SHAPE trial. [http://www.gcig.igcs.org/Spring2012/2012\\_june\\_shape\\_trial.pdf](http://www.gcig.igcs.org/Spring2012/2012_june_shape_trial.pdf).
- [22] Covens A. GOG Protocol 278. [http://www.gcig.igcs.org/Spring2012/2012\\_june\\_cervix\\_cancer\\_committee.pdf](http://www.gcig.igcs.org/Spring2012/2012_june_cervix_cancer_committee.pdf).



## Review

# Immediate radical trachelectomy versus neoadjuvant chemotherapy followed by conservative surgery for patients with stage IB1 cervical cancer with tumors 2 cm or larger: A literature review and analysis of oncological and obstetrical outcomes



Rene Pareja<sup>a</sup>, Gabriel J. Rendón<sup>a</sup>, Monica Vasquez<sup>b</sup>, Lina Echeverri<sup>a,c</sup>, Carlos Millán Sanz-Lomana<sup>d</sup>, Pedro T. Ramirez<sup>e,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Gynecologic Oncology, Instituto de Cancerología Las Américas, Medellín, Colombia

<sup>b</sup> Department of Gynecologic Oncology, Hospital Universitario San Vicente de Paul, Medellín, Colombia

<sup>c</sup> Gynecologic Oncology Unit, Hospital San José, Bogotá, Colombia

<sup>d</sup> Head Gynecologic Oncology Unit, Group of Hospitals, Madrid, Spain

<sup>e</sup> Department of Gynecologic Oncology and Reproductive Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX 77030, USA

## HIGHLIGHTS

- Fertility preservation is feasible after neoadjuvant chemotherapy and conservative surgery
- Overall pregnancy rates are higher after neoadjuvant chemotherapy and surgery in patients with stage IB1 (2–4 cms) tumors
- The recurrence rate was 7.6% after neoadjuvant chemotherapy followed by conservative surgery in tumors >2cms

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 31 December 2014

Accepted 20 March 2015

Available online 28 March 2015

## Keywords:

Cervical cancer

Neoadjuvant

Conservative

## ABSTRACT

Radical trachelectomy is the treatment of choice in women with early-stage cervical cancer wishing to preserve fertility. Radical trachelectomy can be performed with a vaginal, abdominal, or laparoscopic/robotic approach. Vaginal radical trachelectomy (VRT) is generally not offered to patients with tumors 2 cm or larger because of a high recurrence rate. There are no conclusive recommendations regarding the safety of abdominal radical trachelectomy (ART) or laparoscopic radical trachelectomy (LRT) in such patients. Several investigators have used neoadjuvant chemotherapy in patients with tumors 2 to 4 cm to reduce tumor size so that fertility preservation may be offered. However, to our knowledge, no published study has compared outcomes between patients with cervical tumors 2 cm or larger who underwent immediate radical trachelectomy and those who underwent neoadjuvant chemotherapy followed by radical trachelectomy. We conducted a literature review to compare outcomes with these 2 approaches. Our main endpoints for evaluation were oncological and obstetrical outcomes. The fertility preservation rate was 82.7%, 85.1%, 89%, and 91.1% for ART (tumors larger than >2 cm), ART (all sizes), NACT followed by surgery and VRT (all sizes); respectively. The global pregnancy rate was 16.2%, 24% and 30.7% for ART, VRT, and NACT followed by surgery; respectively. The recurrence rate was 3.8%, 4.2%, 6%, 7.6% and 17% for ART (all sizes), VRT (all sizes), ART (tumors >2 cm), NACT followed by surgery, and VRT (tumors >2 cm). These outcomes must be considered when offering a fertility sparing technique to patients with a tumor larger than 2 cm.

© 2015 Elsevier Inc. All rights reserved.

## Contents

1. Introduction . . . . .	575
2. Materials and methods . . . . .	575

\* Corresponding author at: Department of Gynecologic Oncology and Reproductive Medicine, Unit 1362, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, 1515 Holcombe Blvd., Houston, Texas 77030, USA. Tel.: +1 713 745 5498; fax: +1 713 792 7586.

E-mail address: [peramire@mdanderson.org](mailto:peramire@mdanderson.org) (P.T. Ramirez).

3. Results	575
3.1. Immediate radical trachelectomy	575
3.1.1. Abdominal radical trachelectomy	575
3.1.2. Vaginal radical trachelectomy	576
3.1.3. Laparoscopic radical trachelectomy	576
3.2. Neoadjuvant chemotherapy prior to surgery	576
4. Discussion	578
Conflict of interest	579
References	579

## 1. Introduction

The American Cancer Society estimates that in 2014, there were 12,360 new cases of cervical cancer and 4020 cervical cancer-related deaths [1]. In women with early-stage cervical cancer wishing to preserve fertility, radical trachelectomy produces acceptable oncological and obstetrical outcomes. Radical trachelectomy can be performed with a vaginal, abdominal, laparoscopic, or robotics approach. According to the 2014 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) cervix cancer guidelines, radical trachelectomy is acceptable for patients with early-stage cervical cancer (stages IA1 with lymph-vascular space invasion, IA2, and IB1) interested in future fertility; however, the guidelines also note that “fertility-sparing surgery for stage IB1 has been most validated for tumors < 2 cm” [2]. It is almost universally accepted that vaginal radical trachelectomy (VRT) should not be offered to patients with tumors 2 cm or larger because of a high relapse rate (22%) [3]. Currently, there are no conclusive recommendations regarding the safety of upfront abdominal radical trachelectomy (ART), laparoscopic radical trachelectomy (LRT), or robotic radical trachelectomy (RRT) in patients with tumors 2 cm or larger. Given the higher relapse rate after radical trachelectomy among patients with cervical tumors 2 cm or larger, administration of neoadjuvant chemotherapy before radical trachelectomy has been explored in such patients who desire future fertility [4]. However, to our knowledge, no published study has compared outcomes between patients with cervical tumors 2 cm or larger who underwent immediate radical trachelectomy and those who underwent neoadjuvant chemotherapy followed by radical trachelectomy.

We sought to compare outcomes with these 2 approaches. We reviewed the published literature on conservative management of cervical cancer in patients with tumors 2 cm or larger and analyzed the intraoperative and postoperative surgical outcomes as well as oncological and obstetrical outcomes.

## 2. Materials and methods

We performed a review of the English-language literature on fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer with tumors 2 cm or larger. The MEDLINE, EMBASE, and CINAHL databases were searched for articles published from 1994 through 2014. The terms used in the search were *uterine cervix neoplasms, early cervical cancer, tumor size, abdominal radical trachelectomy, vaginal radical trachelectomy, laparoscopic radical trachelectomy, robotic radical trachelectomy, fertility-sparing surgery, neoadjuvant chemotherapy* and *fertility preservation*. Reference lists of all articles identified by our searches were reviewed to identify additional articles. We excluded articles with duplicate patient information, and for articles updating prior published series, we included only the more recently published article.

We reviewed each relevant article for information about patient and tumor characteristics (age, tumor size), details of neoadjuvant chemotherapy (if delivered), type of surgery, lymph node status, intraoperative and postoperative surgical outcomes, recurrences, deaths, fertility preservation (means the uterus was preserved, regardless of the technique used), and pregnancies. The data of interest were summarized using measures of central tendency and dispersion for continuous

variables and proportions for categorical or ordinal variables. The results of the frequencies of the different variables were assessed using descriptive statistics. The data were analyzed using STATA software, version 12.1.

## 3. Results

In our review of the literature, we found reports on a total of 394 women with cervical tumors 2 cm or larger who attempted to preserve fertility. A total of 329 patients had immediate radical trachelectomy: ART in 191 patients, VRT in 99 patients, and LRT in 39 patients. The other 65 patients underwent neoadjuvant chemotherapy followed by radical trachelectomy. The order in which we discuss articles in the text does not directly match the chronological order in which articles are presented in the tables because some articles specifically reported on comparison of patients with tumors 2 cm or larger while others reported on such patients as part of the overall study cohorts.

### 3.1. Immediate radical trachelectomy

#### 3.1.1. Abdominal radical trachelectomy

We identified 10 published series of immediate ART in patients with tumors 2 cm or larger (Table 1). The largest of these series were those published by Wethington et al. [5], Lintner et al. [6], and Li et al. [7], which together included 127 patients; the other 7 series included 64 patients, for a total of 191 patients. Overall, 12 patients (6%) had relapse, 2 patients (1%) died, and 158 patients (82.7%) had fertility preserved.

Wethington et al. [5] reported on 29 patients with tumor size of 2 to 4 cm. The median patient age was 31 years (range, 22–40 years). Twenty-two patients underwent ART, 6 patients underwent VRT, and 1 patient underwent RRT. One trachelectomy was aborted because of macroscopic pelvic nodal involvement, and the patient was treated with chemoradiotherapy. Six additional patients underwent chemoradiotherapy after trachelectomy because they had high-risk disease features. After trachelectomy, 4 patients were converted to radical hysterectomy, and also nine additional patients were converted to radical hysterectomy and received adjuvant chemoradiotherapy. Thirteen of

**Table 1**

Reported outcomes of immediate abdominal radical trachelectomy in patients with cervical tumors larger than 2 cm.

First author (year)	No. of patients with			
	Planned surgery	Relapse	Death	Fertility preserved
Nishio (2009) [8]	13	5	NR	13 (100%)
Cibula (2009) [10]	6	0	0	5 (83%)
Karateke (2010) [11]	5	0	0	5 (100%)
Du (2011) [9]	12	2	NR	12 (100%)
Saso (2012) [12]	5	1	NR	5 (100%)
Testa (2013) [13]	4	0	0	4 (100%)
Cao (2013) [14]	19	0	0	19 (100%)
Li (2013) [7]	62	0	0	55 (89%)
Lintner (2013) [6]	45	4	2	31 (69%)
Wethington (2013) [5]	22	0	0	9 (41%)
Total	191	12 (6.2%)	2 (1%)	158 (82.7%)

Abbreviation: NR: not reported.

the 29 patients (45%) had positive pelvic nodes. At a median follow-up time of 44 months (range, 1–90 months), the authors reported 1 patient with relapse, 9 months after a RRT. The recurrent disease involved the right adnexa, iliac nodes, and peritoneum. The patient was alive 18 months after the relapse. There were no deaths reported. Fertility was preserved in 9 of 29 patients (31%). Of these 9 patients, 2 attempted to get pregnant, and neither was successful. There was 1 unintended pregnancy, and this ended in an elective pregnancy termination.

Lintner et al. [6] reported on 45 patients with tumors larger than 2 cm. Thirty-one patients (69%) underwent definitive ART. Of these, 17 patients had tumors 2–4 cm, and 14 patients had stage IB2 disease. The other 14 patients required a conversion to radical hysterectomy. The reasons for conversion were lymph node metastasis (in 9 patients), positive endocervical surgical margin (3 patients), injury of the ovarian artery (1 patient), and parametrial tumor spread (1 patient). Of the 31 patients who underwent definitive ART, 4 patients had positive lymph nodes and these were treated with adjuvant chemotherapy (3) or neo-adjuvant chemotherapy (1). At a median follow-up time of 90 months (range, 60–148 months), 4 patients who had undergone definitive ART had a relapse, and 2 had died of disease. Four pregnancies occurred in 3 patients. There was 1 miscarriage during the first trimester, and there were 3 deliveries, 1 preterm and 2 at term.

Li et al. [7] reported on 62 patients with tumors 2 to 4 cm that underwent ART. The median patient age was 30.4 years (range, 20–44 years). Six patients (10%) had conversion to radical hysterectomy (4 because of positive pelvic nodes and 2 because of an involved endocervical margin), and all 6 received adjuvant chemotherapy and radiation therapy. Of the 56 patients who underwent definitive ART, three (4.8%) patients were found to have positive lymph nodes on final pathology. This totaled seven (11.6%) patients who had positive nodes. A total of 21 (38%) patients received adjuvant therapy (chemoradiotherapy in 1 patient and chemotherapy alone in 20 patients). The reasons for chemotherapy administration were positive pelvic nodes (in 2 patients), deep stromal invasion (7 patients), lymph-vascular space invasion (5 patients), and both deep invasion and lymph-vascular space invasion (6 patients). Fertility was preserved in 55 patients (89%). At a median follow-up time of 30.2 months (range, 2–108 months), there had been no relapses. Three pregnancies occurred; at the time of the report, there had been 1 term delivery, and 2 pregnancies were ongoing.

In the 7 additional series [8–14] of patients who underwent ART for tumors measuring 2 to 4 cm (Table 1), calculations on obstetrical outcome were not possible because obstetrical outcomes were reported for the entire cohort and not for patients with specific tumor sizes.

### 3.1.2. Vaginal radical trachelectomy

We identified 8 published series of immediate VRT in patients with tumors 2 cm or larger (Table 2) [5,14,16–21]. The series included a total of 99 patients. Obstetrical calculations were not possible, given the authors did not differentiate the obstetrical outcome with tumor sizes in any of the reviewed papers. Overall, 17 patients (17%) had recurrence, and 4 patients (4%) died.

**Table 2**

Reported outcomes of immediate vaginal radical trachelectomy in patients with cervical tumors larger than 2 cm.

First author (year)	Planned surgeries	Relapse	Death
Beiner (2007) [20]	8	1	0
Marchiole (2007) [21]	27	6	0
Pahisa (2008) [17]	3	1	1
Chen (2008) [19]	7	0	0
Lanowska (2011) [18]	6	1	0
Plante (2011) [16]	19	3	1
Wethington (2013) [5]	6	0	0
Cao (2013) [14]	23	5	2
Total	99	17 (17%)	4 (4%)

The relapse rate after VRT is approximately 3% for tumors smaller than 2 cm [15] but may be as high as 22% for tumors 2 cm or larger [3]. Thus, it is widely agreed that VRT should be restricted to women wishing to preserve fertility, without high-risk histology, with tumors smaller than 2 cm [3]. Plante et al. [16] reported 6 recurrences among 125 patients who underwent VRT, and 3 of the 6 recurrences occurred in patients with lesions larger than 2 cm ( $p = 0.002$ ). Cao et al. [14] compared 77 patients who underwent VRT and 73 patients who underwent ART. In the VRT group, 24 of 77 patients (31%) had tumors measuring 2 to 4 cm, whereas in the ART group, 24 of 73 patients (33%) had tumors measuring 2 to 4 cm. The investigators found that the relapse rate was 22% (5/23) for patients who underwent VRT, compared to zero for patients who underwent ART.

### 3.1.3. Laparoscopic radical trachelectomy

The largest series on immediate LRT was published by Park et al. [34] in 2014 and included 88 patients. Fertility preservation was achieved in 79 patients, and 29 of these (37%) patients had a tumor size of 2 to 4 cm. The authors found a 5-year median disease-free survival of 76 months for patients with tumors larger than 2 cm and 89 months for patients with tumors 2 cm or smaller ( $p = 0.039$ ). The recurrence rate after a median follow up of 44 months (range, 3–105) was 6% (1/40) for tumors smaller than 2 cm, compared with 20% (6/30) for tumors 2 cm or larger ( $p = 0.016$ ). The denominator for recurrence rate adds to 70, because the authors excluded patients that received adjuvant chemotherapy. The authors concluded that tumor size of 2 cm or larger is a risk factor for recurrence after LRT.

To date, 225 cases of immediate LRT have been reported in the literature [22–34]. Overall, 13 patients (5.7%) had relapses, and 4 patients (1.7%) died. Among the 39 patients with tumors measuring 2 to 4 cm, there were 8 relapses, for a relapse rate of 21%. These figures are very similar to the reported relapse rates for tumors 2 cm or larger after VRT.

### 3.2. Neoadjuvant chemotherapy prior to surgery

We identified a total of 14 reports [35–48] addressing the use of neoadjuvant chemotherapy in patients with early-stage cervical cancer interested in future fertility. These reports included 73 patients with tumor size of 2 to 4 cm (Table 3). (Table 3 summarizes 12 rather than 14 reports because 2 of the reports we found, by Vercellino et al. [44] and Lanowska et al. [48], had overlapping patients, and we have described those patients only once in the table. In addition the patient reported by Gottschalk et al. [37], is included in the Lanowska's case series).

Overall, a total of 8 patients did not preserve fertility and among the remaining 65 patients who preserved fertility after neoadjuvant chemotherapy, 20 pregnancies were reported, with 16 deliveries (6 preterm and 10 at term), 2 ongoing pregnancies, 1 ectopic pregnancy, and 3 miscarriages (some women delivered more than one baby). The overall pregnancy rate was 30.7% (20/65). The fertility preservation rate after neoadjuvant chemotherapy was 89% (65/73). The relapse rate was 7.6% (5/65), and the death rate was 3% (2/65).

Six reports [35–40] included only 1 patient each with tumors > 2 cm. None of these 6 patients had a recurrence or died of disease. Among these 6 patients, 3 pregnancies were reported in 3 patients, resulting in 1 pre-term delivery and 2 term deliveries. The follow-up times ranged from 14 to 48 months. The types of surgeries performed after chemotherapy were conization without lymphadenectomy [35], simple trachelectomy and laparoscopic pelvic lymphadenectomy [36], VRT and laparoscopic pelvic/paraortic lymphadenectomy [37], ART and pelvic lymphadenectomy [38], VRT and pelvic lymphadenectomy [39], and RRT with pelvic/paraortic lymphadenectomy and bilateral tubal reanastomosis [40]. A total of 10 patients underwent neoadjuvant chemotherapy followed by conization [43,46]. There were no relapses reported in those patients.

The remaining reports described 2 or more patients and will be discussed individually in the following paragraphs.



**Table 3**  
Studies on neoadjuvant chemotherapy in tumors larger than 2 cm.

First author (year)	Attempted	Preserved	Stage	Neoadjuvant chemotherapy	Surgery	Disease-free survival, median (range), mo	Deaths	Pregnancies	Miscarriages	Births
Plante (2006) [42]	3	3	IB1	Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> day 1 Cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> day 2 Ifosfamide 5 g/m <sup>2</sup>	Laparoscopic PND and VRT	(48–57)	0	0	0	0
Kobayashi (2006) [35]	1	1	IB1	Cisplatin 10 mg/m <sup>2</sup> Bleomycin 5 mg/m <sup>2</sup> Vincristine 0.7 mg/m <sup>2</sup> Mitomycin C 7 mg/m <sup>2</sup>	Cold-knife conization	48	0	1	0	1
Landoni (2007) [43]	2 <sup>a</sup>	2	IB1	Cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup>	Laparoscopic PND and laser conization	ND	0	0	0	0
Maneo (2008) [46]	8 <sup>b</sup>	8	IB1	Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> Ifosfamide 5 g/m <sup>2</sup>	Cold-knife conization and PND	69 (10–124)	0	NR	NR	NR
Liu (2008) [38]	1	1	IB1	(Epirubicin 80 mg/mq for adenocarcinomas) Bleomycin 15 mg/m <sup>2</sup> days 1 and 2 Cisplatin 70 mg/m <sup>2</sup> day 1	Transabdominal PND and ART	ND	0	1	0	1
Palaia (2011) [36]	1	1	IB2	Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> Ifosfamide 5 g/m <sup>2</sup>	Laparoscopic PND and vaginal simple trachelectomy	18	0	0	0	0
Marchiole (2011) [45]	7	7	IB-IIA1	Cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> Paclitaxel 175 mg/mq Ifosfamide 5 g/m <sup>2</sup>	Laparoscopic PND and VRT	22 (5–49)	0	1	0	0
Singh (2011) [39]	1	1	IB1	Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> (Epirubicin 80 mg/mq for adenocarcinomas)	Laparoscopic PND and VRT	14	0	0	0	0
Hamed (2012) [40]	1	1	IB1	Paclitaxel 135 mg/m <sup>2</sup> Cisplatin 50 mg/m <sup>2</sup>	RRT, PND, periaortic lymph node dissection, and tubal anastomosis	16	0	0	0	0
Wang (2013) [41]	2	2	IB1	Cisplatin 100 mg/m <sup>2</sup> day 1 5-fluorouracil 1000 mg/m <sup>2</sup> days 1–4 Bleomycin 15 mg/m <sup>2</sup> day 1	Laparoscopic PND and VRT	84	0	0	0	0
Lanowska (2014) [47]	18	18	IB1, IB2, IIA	Cisplatin 25 mg/m <sup>2</sup> days 1–3 Cisplatin 100 mg/m <sup>2</sup> Paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> Ifosfamide 5 g/m <sup>2</sup>	PND, para-aortic node dissection, and VRT	23.1 (1–88)	1	7	2 <sup>d</sup>	4
Robova (2014) [48]	28	20	IB1	Cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> Ifosfamide 2 g/m <sup>2</sup> (Doxorubicin 35 mg/m <sup>2</sup> for adenocarcinoma)	SLN identification, PND, simple trachelectomy	NR	4	10	2	10
Total	73	65/73 (89%)					5/65 (7.6%)	20/65 (30.7%)	4/65 (6.1%)	16/65 (24.61%)

Abbreviations: ART: abdominal radical trachelectomy; NR: not reported; PND: pelvic node dissection; RRT: robotic radical trachelectomy; SLN: sentinel lymph node; VRT: vaginal radical trachelectomy.

<sup>a</sup>One pregnancy ongoing at time of report.

<sup>b</sup>Landoni, from 11 patients, just 2 received NACT, no data on pregnancy result related with tumor size. No data on PFS and OS, related with tumor size.

<sup>c</sup>Original study included 16 patients, but only 8 had tumors larger than 2 cm.

<sup>d</sup>One was an ectopic pregnancy.

Wang et al. [41] reported on 2 patients (tumor size of 2.5 cm and 3.5 cm, respectively) who received neoadjuvant chemotherapy followed by VRT and laparoscopic pelvic lymphadenectomy. No relapses or pregnancies had occurred at follow-up times of 69 months for one patient and 99 months for the other patient.

Plante et al. [42] reported on 3 patients (tumor size, 2–4 cm) who underwent neoadjuvant chemotherapy followed by VRT and laparoscopic pelvic lymphadenectomy. At follow-up times ranging from 48 to 57 months, there had been no recurrences or deaths, and no pregnancies had been reported. Landoni et al. [43] reported on 2 patients who underwent neoadjuvant chemotherapy followed by laser conization and laparoscopic pelvic lymphadenectomy. At a median follow-up time of 20 months, no relapses or deaths and no pregnancies had occurred. Vercellino et al. [44] published a study highlighting the need for pelvic nodal assessment before neoadjuvant chemotherapy in women with stage I cervical cancer larger than 2 cm seeking fertility preservation. In that study, the patients underwent laparoscopic pelvic and para-aortic lymphadenectomy, and when no nodal metastasis was detected, neoadjuvant chemotherapy followed by VRT was offered. If nodal metastasis was present, patients received primary chemotherapy and radiation therapy. Of the 18 women in the study, 12 (66%) were diagnosed with metastasis in 1 or more pelvic and/or para-aortic lymph nodes and thus received primary chemoradiation; 6 patients (33%) received neoadjuvant chemotherapy and VRT and were included in the report by Lanowska et al., described below [47]. The authors concluded that patients with stage I cervical cancer, primary tumors measuring 2 to 4 cm, and desiring to preserve fertility should undergo histopathologic evaluation of lymph nodes before consideration of fertility-sparing surgery.

Marchiole et al. [45] reported the outcomes of 7 patients (4 with squamous carcinoma and 3 with adenocarcinoma) with disease stages ranging from IB1 to IIA1. Four patients had tumors measuring 2 to 4 cm, and 3 patients had tumors larger than 4 cm. All were treated with neoadjuvant chemotherapy followed by VRT and laparoscopic pelvic lymphadenectomy. At a median follow-up time of 22 months (range, 5–49 months), no relapses or deaths had occurred, and there was 1 ongoing pregnancy.

Maneo et al. [46] published a study on 21 patients with cervical tumors ranging in size from 1 to 3 cm who received neoadjuvant chemotherapy. Only 8 patients had tumors 2 cm or larger. After chemotherapy, all patients underwent simple conization plus pelvic lymphadenectomy. At a median follow-up time of 69 months (range, 10–124 months), no relapses had occurred (follow up period for the entire cohort, since the authors did not specify follow up time based on tumor size). Analysis of obstetrical outcome was not possible because the authors did not stratify patients according to tumor size.

Recently, Lanowska et al. [47] published on neoadjuvant chemotherapy before VRT. The study included 20 patients, all with tumors larger than 2 cm. At the time of the report, 18 patients had undergone surgery, and 2 had completed chemotherapy and were waiting for surgery. The strategy used in that study was to perform a laparoscopic pelvic lymphadenectomy first to rule out lymph node metastases, and if none were found, to then deliver neoadjuvant chemotherapy (2 or 3 cycles of cisplatin, paclitaxel, and ifosfamide) followed by VRT. The mean patient

age was 32 years (range, 26–41 years), and the mean tumor size was 3 cm (range, 2.1–5.0 cm). No intraoperative complications were reported. In the 18 patients who had undergone VRT at the time of the report, there were 2 intraoperative complications (ureteral and vascular injury). Two of the 18 patients received adjuvant chemoradiotherapy. At the mean follow-up time of 23 months (range, 1–88 months), only 1 patient had had a relapse. Five women attempted to get pregnant, and 7 pregnancies occurred. Two pregnancies resulted in either a miscarriage or an ectopic pregnancy, 2 pregnancies ended in premature delivery, 2 infants were delivered at term, and 1 pregnancy was ongoing at the time of the report.

Robova et al. [48] published an update of their previous series, in a study including 28 patients with early-stage cervical and tumors larger than 2 cm. The authors were able to preserve fertility in 20 patients (two women showed positive nodes on frozen section, and another six had positive or close margins in the trachelectomy specimen). These twenty patients underwent neoadjuvant chemotherapy followed by simple trachelectomy and laparoscopic pelvic lymphadenectomy. After a median follow-up time of 42 months (5–103), there were 4 recurrences and 2 deaths. A total of 10 patients became pregnant.

In summary, a total of 73 patients underwent neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and all of them had at least a partial response. This finding was noted regardless of tumor histology. In the entire group, there were five patients who recurred and three of these recurrences were in patients who underwent simple conization.

#### 4. Discussion

In our study, we found that the fertility preservation rate was 82.7%, 85%, 89% and 91% for ART (tumors larger than >2 cm), ART (all sizes), NACT followed by surgery and VRT (all sizes); respectively. The pregnancy rate was 16%, 24%, and 30.6% for ART, VRT and NACT followed by surgery; respectively. When considering oncologic outcomes, the recurrence rates were 3.8%, 4.2%, 6%, 7.1% and 17% for ART (all sizes), VRT (all sizes), ART (tumors > 2 cm), NACT followed by surgery, and VRT (tumors > 2 cm) [see Table 4].

It is well established that the risk of positive lymph nodes, deep infiltration, and lymph-vascular space invasion increases with increasing tumor size. Park et al. [49] published a study of 1415 patients with early cervical cancer divided into 4 groups based on tumor size: smaller than 2 cm, 2 to less than 4 cm, 4 to 6 cm, and larger than 6 cm. Comparing the groups with tumors smaller than 2 cm and tumors 2 to less than 4 cm, the authors found that patients with smaller tumors had significantly lower rates of lymph-vascular space invasion (11.4% vs. 25.7%;  $p < 0.001$ ), deep stromal infiltration (15.7% vs. 40.2%;  $p < 0.001$ ), vaginal involvement (5.2% vs. 11.2%;  $p < 0.001$ ), parametrial involvement (2.8% vs. 12.2%;  $p < 0.001$ ), resection margin involvement (0.9% vs. 3.4%;  $p = 0.019$ ), lymph node metastases (6.0% vs. 18.4%;  $p < 0.001$ ), and need for adjuvant therapy (13.6% vs. 34.0%;  $p < 0.001$ ). The authors concluded that the incidence of intermediate and high-risk factors gradually increased with increasing tumor size. Most studies in the literature have published a rate of 10–20% of nodal involvement in patients with tumors 2–4 cm. However, a number of groups have suggested that the rate of nodal disease is actually higher. In the study by Whethington

**Table 4**  
Results of radical trachelectomy for cervical cancer according to treatment modality.

Treatment	Fertility preservation rate, %	Pregnancy rate (overall), %	Recurrence rate, %	Death rate, %
ART (all sizes)	85.1 <sup>a</sup>	16.2 <sup>a</sup>	3.8 <sup>a</sup>	0.4 <sup>a</sup>
VRT (all sizes)	91.1 <sup>b</sup>	24 <sup>a</sup>	4.2 <sup>a,b</sup>	2.9 <sup>a,b</sup>
NACT	89.6	30.6	7.6	1.7
ART, tumor $\geq 2$ cm	82.7	NC	6	1
VRT, tumor $\geq 2$ cm	NC	NC	17.1	4

NC, not calculable, because reference article values are composite of the entire cohort.

<sup>a</sup> [50].

<sup>b</sup> [51].

et al. [5], the authors found that the rate of nodal disease in patients with tumors 2–4 cm was 45%. Similarly, in the study by Vercellino et al. [44], the rate of nodal involvement in patients with tumors larger than 2 cm who underwent lymphadenectomy before neoadjuvant chemotherapy was 66%.

We found that fertility preservation was achieved in 82.7% of patients with tumors 2 cm or larger who underwent primary ART and in 89% of patients with tumors 2 cm or larger who underwent neoadjuvant chemotherapy followed by surgery (Table 4). These rates of fertility preservation are not very different from those previously reported for patients with tumors of any size undergoing primary ART (85.1%) or primary VRT (91.1%) [50]. The observed overall pregnancy rate after neoadjuvant chemotherapy followed by radical trachelectomy was 30.7%. This pregnancy rate is greater than that previously reported for VRT (24%) or for ART (16.2%) [50] (Table 4). We found that the rates of fertility preservation in individual series on immediate radical trachelectomy ranged from 30% [5] to 88.7% [7]. However, in the report of the study that showed an 88.7% fertility preservation rate, the authors indicated that 35.7% of patients underwent chemotherapy after radical trachelectomy. One needs to interpret this data with caution as in the article that demonstrated a fertility preservation rate of 88.7%, the authors elected to treat patients that otherwise would have required radiotherapy under standard circumstances with chemotherapy alone, thus increasing the pool of patients who would be potential candidates for fertility preservation.

One should note that there is a paucity of conclusive data regarding the ideal chemotherapy regimen or the surgical approach after neoadjuvant chemotherapy. In addition, the oncologic safety of simple trachelectomy neoadjuvant chemotherapy is yet to be determined given that in five recurrences after neoadjuvant chemotherapy, three were in patients who had undergone a simple trachelectomy. As a result, there is a need for prospective trials that will control for the chemotherapy regimen and the surgical approach after neoadjuvant chemotherapy.

The oncologic safety of any treatment should be considered of paramount importance. Our finding that the recurrence rate after immediate VRT and LRT in patients with tumors larger than 2 cm was 17% and 21%; respectively, indicates that immediate VRT or LRT in these patients should be avoided. The recurrence rates in patients undergoing ART (all sizes), VRT (all sizes), NACT and ART (tumors > 2 cm) are low and very similar, ranging from 3.8–7.6%. Interestingly, the death rate for all approaches regardless of tumor size was low, ranging from 0.4–2.9% (Table 4).

The limitations of our review include the fact that criteria for selection and care of patients may vary between institutions. The patterns of practice may be influenced by surgeon expertise, institutional resources, and patient choice. In addition, criteria for adjuvant therapy, methods of follow-up, and frequency of follow up examinations may vary between institutions. Another limitation is that because raw data were not available, we could not perform overall calculations for all parameters of interest. The obstetrical outcome must be carefully analyzed as it depends on a number of factors, including the surgical technique, number of patients attempting to get pregnant, and type of surgery performed after neoadjuvant chemotherapy. Our study is also limited by the fact that the number of patients with tumors 2 cm or larger is small and thus making it difficult to draw conclusions that are generalizable to the overall population.

From an oncological point of view, our study provides strong evidence that VRT should not be offered as a primary treatment to patients with tumors larger than 2 cm wishing to preserve fertility, given the high associated recurrence rate. Also, we noted that LRT for tumors 2 to 4 cm, is associated with a relapse rate of 20% and should be avoided in patients with these tumor sizes. Tumors larger than 2 cm are associated with a higher risk of nodal involvement and therefore caution is recommended in decision-making regarding immediate radical trachelectomy for patients with such tumors [44].

In summary, our review demonstrates that in patients with tumors > 2 cm the oncologic outcomes are similar when performing

either immediate ART, provided that lymph node evaluation has been performed and confirmed to be negative for disease, or neoadjuvant chemotherapy followed by surgery. However, we did find that pregnancy rate for patients with tumors 2 cm or larger who underwent neoadjuvant chemotherapy followed by conservative surgery (30.6%) appeared to be higher than pregnancy rates previously reported for patients with tumors of any size who underwent immediate VRT (24%) or ART (16.5%) [50]. The fertility rates are highest in those patients treated with neoadjuvant chemotherapy followed by conservative surgery and thus this approach should be offered as the ideal approach to patients with tumors > 2 cm.

#### Conflict of interest

The authors report no conflict of interest.

#### References

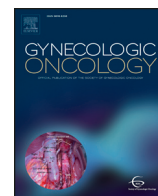
- http://www.cancer.org/cancer; 2014. (facts and figs).
- NCCN guidelines(R) updates. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;11:xxxiv–vi.
- Mathevet P, Laszlo de Kaszon E, Dargent D. Fertility preservation in early cervical cancer. *Gynecol Obstet Fertil* 2003;31:706–12.
- Plante M. Evolution in fertility-preserving options for early-stage cervical cancer: radical trachelectomy, simple trachelectomy, neoadjuvant chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:982–9.
- Wethington SL, Sonoda Y, Park KJ, Alekhtiar KM, Tew WP, Chi DS, et al. Expanding the indications for radical trachelectomy: a report on 29 patients with stage IB1 tumors measuring 2 to 4 centimeters. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:1092–8.
- Lintner B, Saso S, Tarnai L, Novak Z, Palfalvi L, Del Priore G, Smith JR, Ungar L. Use of abdominal radical trachelectomy to treat cervical cancer greater than 2 cm in diameter. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:1065–70.
- Li J, Wu X, Li X, Ju X. Abdominal radical trachelectomy: is it safe for IB1 cervical cancer with tumors  $\geq$  2 cm? *Gynecol Oncol* 2013;131:87–92.
- Nishio H, Fujii T, Kameyama K, et al. Abdominal radical trachelectomy as a fertility-sparing procedure in women with early-stage cervical cancer in a series of 61 women. *Gynecol Oncol* 2009;115:51–5.
- Du XL, Sheng XG, Jiang T, Li QS, Yu H, Pan CX, et al. Sentinel lymph node biopsy as guidance for radical trachelectomy in young patients with early stage cervical cancer. *BMC Cancer* 2011;11:157.
- Cibula D, Slama J, Svarovsky J, et al. Abdominal radical trachelectomy in fertility-sparing treatment of early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1407–11.
- Karateke A, Kabaca C. Radical abdominal trachelectomy is a safe and fertility preserving option for women with early stage cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2012;33:200–3.
- Saso S, Ghaem-Maghami S, Chatterjee J, et al. Abdominal radical trachelectomy in West London. *BJOG* 2012;119:187–93.
- Testa R, Ramirez PT, Ferreyra H, Saadi J, Franco G, Goldsman M, et al. Abdominal radical trachelectomy: a safe and feasible option for fertility preservation in developing countries. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17:378–84.
- Cao DY, Yang JX, Wu XH, Chen YL, Li L, Liu KJ, et al. Comparisons of vaginal and abdominal radical trachelectomy for early-stage cervical cancer: preliminary results of a multi-center research in China. *Br J Cancer* 2013;109:2778–82.
- Mangler M, Lanowska M, Köhler C, Vercellino F, Schneider A, Speiser D. Pattern of cancer recurrence in 320 patients after radical vaginal trachelectomy. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:130–4.
- Plante M, Gregoire J, Renaud MC, Roy M. The vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecol Oncol* 2011;121:290–7.
- Pahisa J, Alonso I, Torne A. Vaginal approaches to fertility-sparing surgery in invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;110:S29–32.
- Lanowska M, Mangler M, Spek A, Grittner U, Hasenbein K, Chiantera V, et al. Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic lymphadenectomy: prospective study of 225 patients with early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:1458–64.
- Chen Y, Xu H, Zhang Q, Wang D, Liang Z. A fertility-preserving option in early cervical carcinoma: laparoscopy-assisted vaginal radical trachelectomy and pelvic lymphadenectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;136:90–3.
- Beiner ME, Covens A. Surgery insight: radical vaginal trachelectomy as a method of fertility preservation for cervical cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2007;4:353–61.
- Marchiole P, Benchaib M, Buenerd A, Lazlo E, Dargent D, Mathevet P. Oncological safety of laparoscopic-assisted vaginal radical trachelectomy (LARVT or Dargent's operation): a comparative study with laparoscopic-assisted vaginal radical hysterectomy (LARVH). *Gynecol Oncol* 2007;106:132–41.
- Lee CL, Huang KG, Wang CJ, Yen CF, Lai CH. Laparoscopic radical trachelectomy for stage Ib1 cervical cancer. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003;10:111–5.
- Cibula D, Ungar L, Palfalvi L, Bino B, Kuzel D. Laparoscopic abdominal radical trachelectomy. *Gynecol Oncol* 2005;97:707–9.
- Bafghi A, Castaigne D, Pomel C. Radical trachelectomy: from the laparoscopic approach to the vaginal route. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2006;35:696–701.
- Cibula D, Ungar L, Palfalvi L, Binó B, Kuzel D. Laparoscopic abdominal radical trachelectomy. *Gynecol Oncol* 2005;97(2):707–9.

- [26] Park NY, Chong GO, Cho YL, Park IS, Lee YS. Total laparoscopic nerve-sparing radical trachelectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2009;19:53–8.
- [27] Martin A, Torrent A. Laparoscopic nerve-sparing radical trachelectomy: surgical technique and outcome. *J Minim Invasive Gynecol* 2010;17:37–41.
- [28] Kim JH, Park JY, Kim DY, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Fertility-sparing laparoscopic radical trachelectomy for young women with early stage cervical cancer. *BJOG* 2010;117:340–7.
- [29] Rendón GJ, Ramirez PT, Frumovitz M, Schmeler KM, Pareja R. Laparoscopic radical trachelectomy. *JLS* 2012;16:503–7.
- [30] Wang YF, Chen GW, Li WS, Weng HN, Lu XG. Total laparoscopic radical trachelectomy with ascending branches of uterine arteries preservation. *Chin Med J* 2011;124:469–71.
- [31] Lu Q, Zhang Y, Liu C, Wang S, Guo S, Zhang Z. Total laparoscopic radical trachelectomy in the treatment of early squamous cell cervical cancer: a retrospective study with 8-year follow-up. *Gynecol Oncol* 2013;130:275–9.
- [32] Ebisawa K, Takano M, Fukuda M, Fujiwara K, Hada T, Ota Y, et al. Obstetric outcomes of patients undergoing total laparoscopic radical trachelectomy for early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2013;131:83–6.
- [33] Kucukmetin A, Biliatis I, Ratnavelu N, Patel A, Cameron I, Ralte A, Naik R. Laparoscopic radical trachelectomy is an alternative to laparotomy with improved perioperative outcomes in patients with early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:135–40.
- [34] Park J, Joo W, et al. Long term outcomes after fertility sparing laparoscopic radical trachelectomy in young women with early stage cervical cancer: an Asan Gynecologic Cancer Group (AGCG) Study. *J Surg Oncol* 2014. <http://dx.doi.org/10.1002/jso.23631> (26).
- [35] Kobayashi Y, Akiyama F, Hasumi K. A case of successful pregnancy after treatment of invasive cervical cancer with systemic chemotherapy and conization. *Gynecol Oncol* 2006;100:213–5.
- [36] Palaia I, Musella A, Loperte E, Achilli C, Perniola G, Panici PB. Neoadjuvant chemotherapy plus fertility-sparing surgery in locally advanced cervical cancer: case report. *J Minim Invasive Gynecol* 2011;18:121–2.
- [37] Gottschalk E, Mangler M, Schneider A, Koehler C, Lanowska M. Pregnancy after lymphadenectomy and neoadjuvant chemotherapy followed by radical vaginal trachelectomy in FIGO stage IB1 cervical cancer. *Fertil Steril* 2011;95:2431 (e5-).
- [38] Liu H, Peng ZL, Lou JY, Ping W. Pregnancy after neoadjuvant chemotherapy followed by pelvic lymphadenectomy and radical trachelectomy in bulky stage IB1 cervical cancer: a case report. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008;48:517–8.
- [39] Singh P, Nicklin J, Hassall T. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical vaginal trachelectomy and adjuvant chemotherapy for clear cell cancer of the cervix: a feasible approach and review. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:137–40.
- [40] Hamed AH, Shepard MK, Maglinte DD, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by simultaneous robotic radical trachelectomy and reversal of tubal sterilization in stage IB2 cervical cancer. *JLS* 2012;16:650–3.
- [41] Wang D, Yang J, Shen K, Xiang Y. Neoadjuvant chemotherapy followed by fertility-sparing surgery for women with stage IB1 cervical cancer. *J Gynecol Oncol* 2013;24:287–90.
- [42] Plante M, Lau S, Brydon L, Swenerton K, LeBlanc R, Roy M. Neoadjuvant chemotherapy followed by vaginal radical trachelectomy in bulky stage IB1 cervical cancer: a case report. *Gynecol Oncol* 2006;101:367–70.
- [43] Landoni F, Parma G, Peiretti M, Zanagnolo V, Sideri M, Colombio N, et al. Chemoradiation in early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007;107(Suppl.):S125–6.
- [44] Vercellino GF, Piek JM, Schneider A, Kohler C, Mangler M, Speider D, et al. Laparoscopic lymph node dissection should be performed before fertility preserving treatment of patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012;126:325–9.
- [45] Marchiole P, Tigaud JD, Costantini S, Mammoliti S, Buenerd A, Moran E, et al. Neoadjuvant chemotherapy and vaginal radical trachelectomy for fertility-sparing treatment in women affected by cervical cancer (FIGO stage IB–IIA1). *Gynecol Oncol* 2011;122:484–90.
- [46] Maneo A, Chiari S, Bonazzi C, et al. Neoadjuvant chemotherapy and conservative surgery for stage IB1 cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;111:438–43.
- [47] Lanowska M, Mangler M, Speiser D, Bockholdt C, Schneider A, Kohler C, et al. Radical vaginal trachelectomy after laparoscopic staging and neoadjuvant chemotherapy in women with early-stage cervical cancer over 2 cm: oncologic, fertility, and neonatal outcome in a series of 20 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:586–93.
- [48] Robova H, Halaska M, Pluta M, Skapa P, Matecha J, Lisy J, et al. Oncological and pregnancy outcomes after high dose density neoadjuvant chemotherapy and fertility sparing surgery in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2014;135:213–6.
- [49] 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;22:59–67.
- [50] Pareja R, Rendón GJ, Sanz-Lomana CM, Monzon O, Ramirez PT. Surgical, oncological, and obstetrical outcomes after abdominal radical trachelectomy—a systematic literature review. *Gynecol Oncol* 2013;131:77–82.
- [51] Ribeiro Cubal AF, Ferreira Carvalho JJ, Costa MF, Branco AP. Fertility-sparing surgery for early-stage cervical cancer. *Int J Surg Oncol* 2012;2012:936534.



Contents lists available at ScienceDirect

## Gynecologic Oncology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ygyno](http://www.elsevier.com/locate/ygyno)

## Outpatient laparoscopic nerve-sparing radical hysterectomy: A feasibility study and analysis of perioperative outcomes☆

Gabriel J. Rendón<sup>a</sup>, Lina Echeverri<sup>a</sup>, Francisco Echeverri<sup>b</sup>, Carlos Millán Sanz-Lomana<sup>c</sup>, Pedro T. Ramirez<sup>d</sup>, Rene Pareja<sup>e,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Gynecologic Oncology, Instituto de Cancerología - Las Américas, Medellín, Colombia

<sup>b</sup> Department of Anesthesiology, Clínica Las Américas, Medellín, Colombia

<sup>c</sup> Head Gynecologic Oncology Unit, Group of Hospitals, Madrid, Spain

<sup>d</sup> Department of Gynecologic Oncology and Reproductive Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX 77030, United States

<sup>e</sup> Professor Universidad Pontificia Bolivariana (UPB), Universidad CES, Medellín and Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá, Colombia

### HIGHLIGHTS

- Outpatient laparoscopic radical hysterectomy is feasible in patients with early cervical cancer.
- Postoperative complications did not differ between outpatient and inpatient radical hysterectomy.
- Readmissions were similar comparing outpatient to inpatient radical hysterectomy.

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 17 June 2016

Received in revised form 29 July 2016

Accepted 6 August 2016

Available online xxx

#### Keywords:

Outpatient

Laparoscopy

Radical hysterectomy

### ABSTRACT

**Objective.** The goal of our study was to report on the feasibility of outpatient laparoscopic radical hysterectomy in patients with early-stage cervical cancer.

**Methods.** We included all patients who underwent a laparoscopic radical hysterectomy at the Instituto de Cancerología - Las Américas in Medellín, Colombia, between January 2013 and July 2015. The control group was a similar cohort of patients who were admitted after their surgery.

**Results.** Seventy-six patients were included [outpatient (31) and admitted (45)]. There were no statistically significant differences between groups regarding age, clinical stage, histology, nodal count, need of adjuvant treatment, visual pain scores at discharge or follow up time. All patients underwent a transversus abdominis plane block. The median operative time was 150 min (range, 105–240) in the outpatient group vs. 170 min (range, 97–300) in the admitted group ( $p = 0.023$ ). The median estimated blood loss was 50 ml (range, 20–150) in the outpatient group vs. 120 ml (range, 20–1000) in the admitted group ( $p = 0.001$ ). All patients were able to void spontaneously and tolerate a diet before discharge. In patients who were admitted, the median hospital stay was 1 day, (range; 1–6), and 39 (87%) were discharged at postoperative day 1. There were 6 postoperative complications, 3 in each group. There were no recurrences in the follow-up period in the outpatient group, and there were 3 (6.6%) recurrences in the admitted group.

**Conclusion.** Outpatient laparoscopic radical hysterectomy is feasible and can be performed safely in a developing country in well-selected patients.

© 2016 Published by Elsevier Inc.

### 1. Introduction

Cervical cancer is the second most common gynecologic malignancy worldwide; an estimated 560,505 new cases were diagnosed in 2015,

and nearly 284,923 deaths due to cervical cancer were reported during the same period [1]. The most common surgical treatment for women diagnosed with early-stage (stage IA2–IB1) cervical cancer is radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy and this can be performed by an abdominal, vaginal, laparoscopic or robotic approach [2]. > 1200 laparoscopic radical hysterectomies have been reported in the literature [3,4]. Although outpatient laparoscopic simple hysterectomy has become increasingly more popular due to its wide acceptance by patients, and surgeons in general [5,6], there is limited data regarding outpatient

☆ This data was presented in part at the 45th SGO Annual Meeting Tampa, Florida, March 2014 and at the 10th AAGL International Meeting, Barcelona, Spain, June, 2014.

\* Corresponding author at: Calle 27 sur # 27 B 63, Envigado, Colombia.

E-mail address: [ajerapener@gmail.com](mailto:ajerapener@gmail.com) (R. Pareja).

laparoscopic surgery in gynecologic oncology [7–10]. To our knowledge, there is just one retrospective study [10] describing 21 patients that underwent an outpatient laparoscopic radical hysterectomy, among 303 patients who underwent outpatient laparoscopic surgery for gynecologic malignancies, without any apparent increase in morbidity.

The aim of this study is to report on the feasibility of outpatient laparoscopic radical hysterectomy. In addition, we aimed to compare the outcomes of patients who underwent outpatient radical hysterectomy to a control group of patients who did not meet criteria for the outpatient approach during the same time period. We also defined criteria for implementation of outpatient laparoscopic radical hysterectomy.

## 2. Materials and methods

After Institutional Review Board approval, the medical records of the 76 patients who underwent a laparoscopic radical hysterectomy at Instituto de Cancerología (IDC) – Clínica Las Americas between January 2013 and July 2015 were retrospectively reviewed. Thirty-one patients were candidates and met criteria for outpatient radical hysterectomy and 45 patients were admitted because they did not meet eligibility criteria and this was our control group.

Patients were considered eligible for outpatient radical hysterectomy if the following criteria were met: Preoperative: signed informed consent, reside <50 km from the hospital, have a care-taker at home, ECOG 0, ASA 1, age  $\leq$  65 years old, body mass index (BMI) <35 kg/m<sup>2</sup>. Intraoperative: surgery completed before 14:00, surgical time <180 min, estimated blood loss <200 ml, hypogastric nerve preserved on at least one side of the pelvis, availability of transversus abdominis plane (TAP) block performed by the anesthesiologist. Postoperative: tolerate diet and spontaneous voiding at 4 h post-surgery, a visual pain scale score < 3 (scale 0 to 10 points) prior to discharge, and desire for discharge upon meeting aforementioned criteria. (Table 1). Outpatient status was considered when patients were discharged the same day of the surgery. A 23-h observation was not considered an outpatient procedure.

Data were obtained from medical and pathologic records. Data collected included age, BMI, FIGO stage, histopathologic subtype, surgical time, hospitalization time (outpatient vs. admitted), estimated blood loss, number of perioperative blood transfusions, time in recovery area, intraoperative and postoperative complications, conversion rates, pain evaluation using a visual scale, number and disease status of

lymph nodes removed, and follow-up time. The distance from the hospital to the patient's residence was determined for the outpatient group, using <http://maps.google.com>.

### 2.1. Surgical technique

After placement of a V-care uterine manipulator (Utica, NY), the procedure started with the use of five ports: a 10 mm supraumbilical used for the camera and two 5 mm lateral ports on each side, enabling the surgeons to operate on both sides of the patient. After a standard laparoscopy entry in the periumbilical area with an atraumatic trocar (ENDOPATH® XCEL™ Bladeless Trocars – Ethicon Endosurgery, Cincinnati, OH) an inspection of the abdominal cavity is performed in order to rule out metastatic disease. The first step in our approach is to open the pouch of Douglas. Second, dissection of right and left para-vesical and para-rectal spaces (lateral and medial), emphasis is placed on dissection and isolation of the branches of hypogastric nerve. Third, we develop the vesico-uterine space by placing upward traction on the uterus with the help of uterine manipulator and mobilizing the bladder inferiorly once the vesicouterine space has been identified. Fourth, we perform coagulation and cutting of the uterine vessels at the level of internal iliac artery (type III Piver and Rutledge classification, or type C2 Morrow-Querlieu classification). Fifth, we coagulate and cut the pedicles including uteroovarian/infundibulopelvic ligaments (depending on whether a salpingo-oophorectomy is performed), round ligaments, uterosacral ligaments, and parametria. Lastly, we perform resection of the specimen by proceeding with a colpotomy assuring to obtain a circumferential margin of 2 cm of upper vagina. The specimen is then extracted through the vagina. All patients then undergo a bilateral pelvic lymphadenectomy and the lymph nodes are removed through the vagina. The vagina is then closed using 0-Vicryl suture.

### 2.2. Pain management protocol

All patients, regardless of the approach, received midazolam 2 mgs IV preoperatively. Intraoperatively, all patients received fentanyl 200 mg IV, diclofenac 75 mg IM, and metamizol 2 g IV. At completion of surgery, a bilateral TAP blockade was performed. If the patient was admitted, metamizol 2 g IV every 8 h were given as the only analgesic. Upon discharge, all patients received a prescription (as needed) for acetaminophen 1000 mg oral every 6 h, ibuprofen 400 mg oral every 8 h, and no narcotics were prescribed. No anti-emetics were routinely prescribed. All patients that were managed as outpatients received instructions regarding warning signs and all were provided contact phone numbers to reach our team. All patients who underwent the outpatient procedure were contacted the day of surgery and daily during the first two postoperative days in order to assess adequacy of pain control and overall status. According to institutional policies, all patients were evaluated one week after the surgery.

### 2.3. TAP blockade

The transverse abdominis plane (TAP) block is a mode of analgesic infiltration used to anesthetize the nerves supplying the anterior abdominal wall (T10 to L1). A local anesthetic (levo-bupivacaine 0.25%) was injected (20 ml, one injection per side) under ultrasound guidance between the internal oblique and transverse abdominis muscles immediately deep to the fascial plane.

Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics 20 (Chicago, IL). Associations between categorical variables and hospitalization time (outpatient vs admitted) were determined using Fisher's exact test. Nonparametric continuous variables were summarized and compared using the Wilcoxon rank sum test. All tests were two-sided, and a *p*-value < 0.05 was considered statistically significant.

**Table 1**  
Inclusion criteria for outpatient laparoscopic radical hysterectomy.

<b>Preoperative:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Signed informed consent</li> <li>• To reside &lt;50 km away from hospital</li> <li>• To have a care-taker at home</li> <li>• ECOG 0</li> <li>• ASA 1</li> <li>• Age &lt;65 years old</li> <li>• BMI &lt;35 kg/m<sup>2</sup></li> </ul>
<b>Operative:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Surgery completed before 14:00</li> <li>• Surgical time &lt;180 min</li> <li>• Estimated blood loss &lt;200 ml</li> <li>• Hypogastric nerve preserved on at least one side of the pelvis</li> <li>• Availability of TAP block</li> </ul>
<b>Postoperative:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tolerate oral intake at 4 h post-surgery</li> <li>• Spontaneous voiding at 4 h</li> <li>• Visual pain scale score &lt; 3 prior to discharge</li> <li>• Desire for discharge upon meeting aforementioned criteria.</li> </ul>

### 3. Results

During the study period, a total of 99 radical hysterectomies were performed at IDC – Clínica Las Americas, in Medellín, Colombia. Of these, 23 were performed through the abdominal approach and 76 were performed by laparoscopy. Of those performed by laparoscopy, 45 were not candidates for outpatient management: 19 patients did not wish to be discharged home the day of surgery, 13 patients lived >50 km from the hospital, 1 patient was older than 65 years (this patient underwent a conversion to laparotomy secondary to an external iliac vein laceration), 3 patients had a BMI >35 kg/m<sup>2</sup>, 3 patients did not undergo nerve-sparing radical hysterectomy because surgeons were not able to visualize the hypogastric nerves, and 6 patients changed their mind after originally agreeing to be sent home after the surgery. Therefore, a total of 31 patients underwent an outpatient laparoscopic radical hysterectomy. (Table 2).

A total of thirty (96.8%) patients had FIGO stage IB1 in the outpatient group vs. 42 (93.3%) patients in the admitted group ( $p = 0.641$ ). The median age in the outpatient group was 42 years (range, 29–61) vs. 45 (range, 28–71) in admitted group ( $p = 0.106$ ) and the median body mass index was 24.4 kg/m<sup>2</sup> (range, 19.1–34.2) vs. 26.2 kg/m<sup>2</sup> (range, 20.9–37.5) ( $p = 0.034$ ); respectively. Histologic subtype in the outpatient group was adenocarcinoma in 19 (61.3%) patients, squamous cell carcinoma in 11 (35.5%) patients, and adenosquamous carcinoma in 1 (3.2%) patient. The histologic subtype in the admitted group was squamous cell carcinoma in 25 (55.6%) patients, adenocarcinoma in 15 (33.3%) patients, and other histologic subtype in 5 (11.1%) patients ( $p = 0.046$ ). Lymph node mapping was not performed in any patient as this was not part of the standard approach in patients operated during the study period. The median operative time was 150 min (range, 105–240) in the outpatient group vs. 170 min (range, 97–300) in the admitted group ( $p = 0.023$ ). The median estimated blood loss was 50 ml (range, 20–150) in the outpatient group vs. 120 ml (range, 20–1000) in the admitted group ( $p = 0.001$ ). No intraoperative or postoperative transfusions were given in the outpatient group, and 1 patient required intraoperative transfusion in the admitted group (secondary to an external iliac vein injury). There were no other intraoperative complications. All patients underwent a transversus abdominis plane block. Visual pain scale scores were obtained before discharge in the outpatient group, and these were as follows: twenty-one (68%) patients reported a score of 0/10, seven (22%) patients reported a score of 1/10, and 3 (10%) patients reported a score of 2/10. (Table 3). All outpatients

**Table 2**  
Patient demographics & perioperative characteristics.

	Outpatient group (n = 31)	Admitted group (n = 45)	p value
Median age (range)	42 (29–61)	45 (28–71)	0.106
Median BMI (range)	24.4 (19.1–34.2)	26.9 (20.9–37.5)	0.034
Tumor stage			
IA2	1 (3.2%)	3 (6.7%)	0.641
IB1	30 (96.8%)	42 (93.3%)	
Tumor histology			0.046
Squamous	11 (35.5%)	25 (55.6%)	
Adenocarcinoma	19 (61.3%)	15 (33.3%)	
Other	1 (3.2%)	5 (11.1%)	
Median estimated blood loss (ml)	50 (20–150)	120 (20–1000)	0.001
Rate of perioperative transfusion	0 (0%)	1 (2.2%)	1.00
Median operative time (min)	150 (105–240)	170 (97–300)	0.023
Median node count	20 (8–38)	20.9 (9–45)	0.895
Adjuvant treatment	5 (16.1%)	12 (26.6%)	0.3
Median follow-up (months)	14.5 (1–29.5)	9.4 (1–30.4)	0.2
Median distance to home (km)	8.2 km (range, 1–23.6).		
Median recovery time (min)	350 (range, 255–420)		

**Table 3**  
Visual pain scale.

Pain scale	Outpatient group	Admitted group
0/10	21 (68%)	28 (62%)
1/10	7 (22%)	10 (22%)
2/10	3 (10%)	6 (14%)
3/10	0 (0%)	1 (2%)
Total	31 (100%)	45 (100%)

were able to void spontaneously and tolerate diet before discharge. All patients who underwent outpatient laparoscopic radical hysterectomy were discharged before 19:00 h. The median recovery room time was 350 min (range, 255–420). The median distance traveled to the hospital was 8.2 km (range, 1–23.6).

In patients who were admitted, the median hospital stay was 1 day, (range 1–6), 39 (87%) were discharged on postoperative day 1. The visual pain scale scores in this group, measured in the morning of first post-operative day were: twenty-eight (62%) patients reported a score of 0/10, ten (22%) patients reported 1/10, 6 (14%) patients reported 2/10, and 1 patient (2%) reported 3/10. Table 3 TAP block was used in all patients, outpatients and admitted ones.

In the outpatient group; a total of three patients had postoperative complications. Two patients were readmitted, both on postoperative day five. The first patient was admitted because of lower abdominal right quadrant pain secondary to right ureteral stenosis. The second patient was admitted for evaluation because of involuntary loss of urine through the vagina. A computed tomography showed a right uretero-vaginal fistula. Both patients were managed conservatively with ureteral stents. The first patient was hospitalized for 4 days and the second patient for 5 days. Stents were removed in both patients 8 weeks later and patients were without any long-term urinary tract residual injury. The third patient had a cuff dehiscence on postoperative day 35 and she required surgical closure without admission. None of the patients in the outpatient group reported urinary retention, and no patient was admitted to an outside hospital during the follow up.

In the admitted group, three patients required readmission. These were readmitted on postoperative days 4, 5, and 10; respectively. The first patient was readmitted because of lower abdominal pain and involuntary loss of urine through the vagina 4 days after surgery. Imaging studies showed a vesico-vaginal fistula and she was managed with a Foley catheter, and she required a 3-day hospitalization. An initial attempt at conservative management failed, and the patient ultimately required surgical repair 3 months after the original surgery. The second patient was admitted 5 days after surgery for evaluation of involuntary loss of urine through the vagina. A CT scan showed a right uretero-vaginal fistula that was managed with a ureteral stent and that patient was hospitalized for 4 days. She required a ureteral re-implantation 3 months later. The third patient was admitted for fever, lower abdominal pain, and loss of urine through vagina. A CT scan showed a uretero-vaginal fistula. This patient was managed with ureteral stent and nephrostomy and she was hospitalized for 7 days. The stent was removed 8 weeks later without sequelae. No patient was admitted to an outside hospital during the follow up.

Overall, a total of 7 (9.2%) patients suffered a complication. One was intraoperative and six were postoperative. The postoperative complication rate in the outpatient group was 9.7%. When considering the rate of genitourinary complications, we noted an overall rate of 6.5%. These included, two patients in the outpatient group and three patients in the admitted group.

The median lymph node count was 20 (range; 8–38) in the outpatient group vs. 20 (range; 9–45) in the admitted group ( $p = 0.895$ ). All patients had negative margins and no parametrial involvement. Two patients, one in each group (2.6%), had one positive lymph node. The median follow-up time for outpatient group was 14.5 months (range; 1–29.5) vs. 9.4 months (1–30.4) in admitted group ( $p = 0.2$ ).

In the outpatient group, five patients (16.1%) underwent adjuvant treatment. The indications were nodal involvement in one patient, deep stromal invasion and positive lymph-vascular space invasion in two patients, and tumor size and stromal invasion in two patients. Twelve patients (26.6%) in the admitted group underwent adjuvant treatment ( $p = 0.3$ ). The indications were: one because of nodal involvement, one for parametrial spread, six because of deep stromal invasion and positive lymph-vascular space invasion, and three because of tumor size and stromal invasion. One patient only received chemotherapy for a neuroendocrine tumor. There were no recurrences in the follow-up period in the outpatient group, and there were 3 (6.6%) recurrences in the admitted group. Of these, one patient with a neuroendocrine tumor recurred 9 months after surgery in the liver and lungs and died from disease. Another patient did not complete adjuvant treatment and 9 months later recurred with a pelvic mass, and died from disease. The third patient recurred 8 months after surgery in the vagina and she was managed with chemotherapy and radiation. She is alive without evidence of disease, seventeen months after surgery.

#### 4. Discussion

To our knowledge, this is the first published comparative study on outpatient laparoscopic radical hysterectomy demonstrating the feasibility of the procedure. Our results showed that there were no differences in perioperative or oncologic outcomes when comparing patients who underwent outpatient laparoscopic radical hysterectomy vs. those who were admitted.

Bell et al. [11] performed a cost analysis on the cost of different surgical approaches when performing surgery for endometrial cancer staging. The authors published that the total cost for laparoscopic endometrial cancer staging was \$7569.90, the cost for the robotics approach was \$8212, and the cost for the open approach was \$12,943 ( $p = 0.0001$ ). The authors concluded that the most important factor increasing cost was the length of hospital stay. In Colombia, according to our public health system, the cost of each hospital stay per day is approximately \$80 USD, thus making patient satisfaction and return to daily activities, the primary objective of the outpatient laparoscopic approach.

One major contributor to the success and feasibility of outpatient laparoscopic radical hysterectomy in our institution is the success of the pain management in the perioperative period. In gynecologic laparoscopic procedures, TAP block has been demonstrated to be associated with a significant reduction in pain score at discharge, shorter length of stay, and lower total peri-operative and post-operative opioid use. These are all factors that may improve quality life and provide a quicker return to daily activities [12–14]. In our patient groups, the use of TAP block contributed to a satisfactory pain control as evidenced by the pain scale scores prior to discharge. However, it is difficult to estimate the true impact of the TAP block on recovery since we did not include a comparison group that did not undergo TAP block.

A number of studies have been published on outpatient hysterectomy in benign disease and these have shown the safety and feasibility of this approach [15–18]. In 2012, Schiavone et al. [5], published on 128,634 laparoscopic hysterectomies registered in the Perspective Database. Of these, 34,070 (26.5%) were discharged the same day of surgery. The authors reported a cost of \$5236 (IQR, \$4261–6632) for same day discharge patients, \$5642 (IQR, \$4630–6984) for those discharged in the first postoperative day, and \$7021 (IQR, \$5657–8990) for those discharged after the second postoperative day. Interestingly, the authors highlighted that outpatient hysterectomy increased over time from 11.3% in 2000 to 46.0% by 2010 ( $p < 0.0001$ ).

In 2013, Khavanin et al. [6], published an article using the NSQIP registry, and compared the results between 3564 patients that underwent outpatient laparoscopic simple hysterectomy with 5282 managed as inpatients. They found that fewer 30-day total complications were observed in the outpatient (4.5%) group than in the in-patient group

(7.2%) ( $p < 0.001$ ). Wound and medical complications occurred less frequently in the outpatient group (OR, 0.63; 95% CI, 0.46–0.87 and adjusted OR, 0.61; 95% CI, 0.49–0.77); respectively. The authors concluded that there is no additional risk at 30 postoperative days for patients undergoing outpatient hysterectomy.

Currently, there is limited data in the literature with regard to outpatient laparoscopic procedures in gynecologic oncology. In 2010, Gien et al. [7] reported the results of a retrospective analysis that included 147 patients with diagnosis of gynecological malignancy managed as outpatients after a laparoscopic surgery. The procedures performed were simple and radical hysterectomy, radical trachelectomy, salpingo-oophorectomy, omentectomy, and pelvic and/or aortic lymph node dissection. The median length of stay was 295 min (range, 125–580). Seven patients (4.8%) were readmitted within three weeks of surgery. Two patients were admitted because of fever, another patient was admitted because of urinary tract infection/retention, three patients because of wound issues, and the last patient was admitted because of urinary tract fistula. Of 69 patients with early cervical cancer, 26 were managed as outpatients (21 laparoscopic radical hysterectomy, and 5 vaginal radical trachelectomy). The authors reported the main risk factors for not performing outpatient management were: age (OR 1.76 [70 years vs. 50 years]  $p = 0.001$ ), surgeon performing the operation (OR 6.91,  $p < 0.0001$ ), laparotomy conversion ( $p < 0.0001$ ), radical hysterectomy (OR 3.43,  $p = 0.002$ ), surgical time (OR 2.94 [4 vs. 2 h],  $p < 0.0001$ ), and starting surgery time after 1 pm (OR 3.77,  $p = 0.0001$ ). The authors concluded that same day discharge for gynecologic oncology patients is feasible, with low morbidity and readmission rate.

Rettenmaier et al. [8] published their experience with 21 patients diagnosed with clinical early-stage endometrial cancer that underwent total laparoscopic hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy and bilateral pelvic lymphadenectomy in an outpatient setting. The mean duration of surgery was 1.48 h (SD = 0.24, 95% CI 1.37–1.59); the mean observation time was 6.5 h (SD = 2.30, 95% CI 5.27–7.36). The authors did not report readmissions in this series. The authors concluded that in selected patients with stage I endometrial cancer, outpatient management is possible with a minimal complication rate and no readmissions.

More recently, Lee and colleagues [9], published on a series of 200 patients managed at Memorial Sloan Kettering. In that series, a total of 95 patients were diagnosed with a gynecologic malignancy and, of these, 73 patients underwent robotic surgery and were successfully managed as outpatients (63/82 endometrial cancer, 7/8 cervical cancer and 3/5 ovarian cancer). The authors concluded that, same-day discharge for robotic-assisted hysterectomies alone or with other procedures for benign and malignant indications is both feasible and safe.

The complication rates noted in our study are very consistent with those reported in one of the largest series published to date comparing laparoscopic versus open radical hysterectomy. [19] In that series of 526 patients, the authors found that the rate of postoperative complications after laparoscopic radical hysterectomy was 9.2%. This is consistent with the rate of complications in our own series of 9.2%. In addition, when evaluating genitourinary complications, they noted a rate of 5.7%, while in our study, the rate was 5.2%.

The strengths of our study lies in the fact that this is the largest series reported to date, exclusively evaluating outpatient laparoscopic radical hysterectomy. The cases were all performed by the same surgical team, composed of two gynecologic oncologists and one anesthesiologist with the goal of assessing the feasibility of this approach through strict patient selection criteria. No patient was lost to follow up and no patient was admitted to an outside hospital during the follow-up period. We do recognize the weaknesses of the study, such as the small number of patients, the retrospective nature of the comparison, the fact that, all surgeries were performed by two surgeons, and the results may not be reproducible by others without the same level of training and experience. We also recognize that, selection criteria for outpatient radical hysterectomy, have not been previously validated by other



groups and, although each center must establish their criteria, these were selected as a source of guide. We also did not objectively evaluate urinary function before and after the surgery through urodynamic studies. Lastly, we did not perform a formal evaluation of quality of life or patient reported outcomes.

In conclusion, our study showed that outpatient laparoscopic radical hysterectomy is a feasible procedure in well-selected patients. Our goal is to continue to prospectively evaluate patients undergoing this procedure and capture information on quality of life outcomes. We await the results of the LACC Trial [20], a prospective multi-institutional randomized trial comparing open vs. minimally invasive radical hysterectomy in patients with early-stage cervical cancer. This study will shed additional information on the surgical management of patients with early-stage cervical cancer.

### Conflict of interest

The authors report no conflict of interest.

### References

- [1] J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, M. Rebelo, et al., Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012, *Int. J. Cancer* 136 (2015) E359–E386.
- [2] NCCN, Guidelines(R) updates, *J Natl Compr Canc Netw*. 11 (2015) xxxiv–xxxvi.
- [3] A. Protopapas, K. Jardon, N. Bourdel, R. Botchorishvili, B. Rabischong, G. Mage, et al., Total laparoscopic radical hysterectomy in the treatment of early cervical cancer, *Int. J. Gynecol. Cancer* 19 (2009) 712–722.
- [4] S. Salicru, A. Gil-Moreno, A. Montero, M. Roure, A. Perez-Benavente, J. Xercavins, Laparoscopic radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy in early invasive cervical cancer, *J. Minim. Invasive Gynecol.* 18 (2011) 555–568.
- [5] M.B. Schiavone, T.J. Herzog, C.V. Ananth, E.T. Wilde, S.N. Lewin, W.M. Burke, et al., Feasibility and economic impact of same-day discharge for women who undergo laparoscopic hysterectomy, *Am J Obstet Gynecol.* 207 (382) (2012) e1–e9.
- [6] N. Khavanin, A. Mlodinow, M.P. Milad, K.Y. Bilimoria, J.Y. Kim, Comparison of perioperative outcomes in outpatient and inpatient laparoscopic hysterectomy, *J. Minim. Invasive Gynecol.* 20 (2013) 604–610.
- [7] L.T. Gien, R. Kupets, A. Covens, Feasibility of same-day discharge after laparoscopic surgery in gynecologic oncology, *Gynecol. Oncol.* 121 (2011) 339–343.
- [8] M.A. Rettenmaier, A.A. Mendivil, J.V. Brown 3rd, L.N. Abaid, J.P. Micha, B.H. Goldstein, Same-day discharge in clinical stage I endometrial cancer patients treated with total laparoscopic hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy and bilateral pelvic lymphadenectomy, *Oncology* 82 (2012) 321–326.
- [9] S.J. Lee, B. Calderon, G.J. Gardner, A. Mays, S. Nolan, Y. Sonoda, et al., The feasibility and safety of same-day discharge after robotic-assisted hysterectomy alone or with other procedures for benign and malignant indications, *Gynecol. Oncol.* 133 (2014) 552–555.
- [10] T. Tillmanns, M.P. Lowe, Safety, feasibility, and costs of outpatient laparoscopic extraperitoneal aortic nodal dissection for locally advanced cervical carcinoma, *Gynecol. Oncol.* 106 (2007) 370–374.
- [11] M.C. Bell, J. Torgerson, U. Seshadri-Kreaden, A.W. Suttle, S. Hunt, Comparison of outcomes and cost for endometrial cancer staging via traditional laparotomy, standard laparoscopy and robotic techniques, *Gynecol. Oncol.* 111 (2008) 407–411.
- [12] S. Pather, J.A. Loadman, P.D. Gopalan, A. Rao, S. Philp, J. Carter, The role of transversus abdominis plane blocks in women undergoing total laparoscopic hysterectomy: a retrospective review, *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 51 (2011) 544–547.
- [13] G.A. Calle, C.C. Lopez, E. Sanchez, J.F. De Los Rios, E.M. Vasquez, E. Serna, et al., Transversus abdominis plane block after ambulatory total laparoscopic hysterectomy: randomized controlled trial, *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 93 (2014) 345–350.
- [14] G.S. De Oliveira Jr., L.J. Castro-Alves, A. Nader, M.C. Kendall, R.J. McCarthy, Transversus abdominis plane block to ameliorate postoperative pain outcomes after laparoscopic surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials, *Anesth. Analg.* 118 (2014) 454–463.
- [15] M. Perron-Burdick, M. Yamamoto, E. Zaritsky, Same-day discharge after laparoscopic hysterectomy, *Obstet. Gynecol.* 117 (2011) 1136–1141.
- [16] M. Lieng, O. Istre, A. Langebrekke, M. Jungersen, B. Busund, Outpatient laparoscopic supracervical hysterectomy with assistance of the lap loop, *J. Minim. Invasive Gynecol.* 12 (2005) 290–294.
- [17] J.E. Morrison Jr., V.R. Jacobs, Outpatient laparoscopic hysterectomy in a rural ambulatory surgery center, *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 11 (2004) 359–364.
- [18] J. Thiel, A. Gamelin, Outpatient total laparoscopic hysterectomy, *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 10 (2003) 481–483.
- [19] J.H. Nam, J.Y. Park, D.Y. Kim, J.H. Kim, Y.M. Kim, Y.T. Kim, Laparoscopic versus open radical hysterectomy in early-stage cervical cancer: long-term survival outcomes in a matched cohort study, *Ann. Oncol.* 23 (2012) 903–911.
- [20] A. Obermair, V. Gebski, M. Frumovitz, P.T. Soliman, K.M. Schmeler, C. Levenback, et al., A phase III randomized clinical trial comparing laparoscopic or robotic radical hysterectomy with abdominal radical hysterectomy in patients with early stage cervical cancer, *J. Minim. Invasive Gynecol.* 15 (2008) 584–588.

## **2. TRADUCCION DE LOS ARTICULOS**

### **2.1 ARTICULO 1**

**2.1.** Surgical, oncological, and obstetrical outcomes after abdominal radical trachelectomy – A systematic literature review

Rene Pareja<sup>a</sup>, Gabriel J. Rendón<sup>a</sup>, Carlos Millan Sanz-Lomana<sup>b</sup>, Otto Monzon<sup>c</sup>, Pedro T. Ramírez<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Department of Gynecologic Oncology, Instituto de Cancerología Las Américas, Medellín, Colombia

<sup>b</sup> Department of Gynecology, Hospital Quiron, Murcia, España

<sup>c</sup> Department of Gynecologic Oncology, Hospital San Jose, Popayan, Colombia

<sup>d</sup> Department of Gynecologic Oncology and Reproductive Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX 77030, USA

A quien correspondencia y peticiones de reimpresión tendrían que ser dirigidas.

Pedro \*T. Ramirez, MD, Departamento de \*Gynecologic \*Oncology, Unidad 1362, La Universidad de Texas MD Anderson Cáncer Centro, 1515 \*Holcombe \*Blvd., Houston, Texas 77030. Teléfono: (713) 745-5498. \*Fax: (713) 792-7586. Email: peramire@mdanderson.org.

#### Abstract

Objetivo. La traquelectomía radical es un tratamiento estándar para pacientes seleccionados con cáncer cervical en estadio temprano. Los resultados están bien establecidos para la traquelectomía vaginal radical (VRT), pero no para la traquelectomía radical abdominal (ART). Métodos. Se realizaron búsquedas en MEDLINE, EMBASE y CINAHL (octubre de 1997 a través de Octubre de 2012) utilizando los términos: neoplasias del cuello uterino, cáncer cervical, traquelectomía radical abdominal, traquelectomía vaginal radical, preservación de la fertilidad y preservación de la fertilidad. Se incluyeron artículos originales, series de casos y reportes de casos. Se excluyeron artículos de revisión, artículos con información duplicada de pacientes y artículos que no estaban en inglés. Resultados. Se identificaron 485 pacientes. Las edades oscilaron entre 6 y 44 años. La etapa más común fue IB1 (331/464, 71%), y el subtipo histológico más frecuente fue el carcinoma de células escamosas (330/470, 70%). Los tiempos operativos oscilaron entre 110 y 586 minutos. La pérdida de sangre varió de 50 a 5.568 ml. Se informaron tres complicaciones intraoperatorias. Cuarenta y siete pacientes (10%) tuvieron conversión a histerectomía radical. Ciento cincuenta y cinco pacientes (35%) tuvieron una complicación postoperatoria. La complicación postoperatoria más frecuente fue la estenosis cervical (n = 42; 9,5%). El tiempo medio de seguimiento fue de 31,6 meses (rango, 1-124). Dieciséis pacientes (3,8%) presentaron recurrencia de la enfermedad. Dos pacientes (0,4%)

murieron de enfermedad. Un total de 413 pacientes (85%) fueron capaces de mantener su fertilidad. Un total de 113 pacientes (38%) intentaron quedar embarazadas, y 75 de ellos (66%) pudieron concebir. Conclusión. El tratamiento antirretroviral es una opción de tratamiento seguro en pacientes con cáncer cervical en estadio temprano interesados en preservar la fertilidad. Las tasas generales de embarazo después de la TAR son similares a las reportadas previamente después de la VRT.

Palabras clave: traquelectomía radical abdominal, ahorro de fertilidad, preservación de la fertilidad, cáncer cervical

#### Introducción:

La recomendación estándar para el tratamiento de pacientes con cáncer cervical en estadio temprano (estadio IA2-IB1) es la histerectomía radical o, para aquellos interesados en preservar la fertilidad, la traquelectomía radical. [1] En 1994, Dargent et al. [2] fueron los primeros en informar sobre la utilidad de la traquelectomía vaginal radical (VRT) con laparoscópica disección ganglionar para el tratamiento de la etapa temprana del cáncer de cuello uterino. Desde entonces, más de 900 casos de VRT han sido reportados, estableciendo los resultados obstétricos y oncológicos de este procedimiento [3 - 11]. La traquelectomía radical también se puede realizar de forma totalmente laparoscópica [12, 13] o por un enfoque robótico [14-16], pero para estos enfoques, el número de casos notificados es baja y los tiempos de seguimiento son demasiado cortos para permitir conclusiones sobre los procedimientos y la seguridad. En 1997, Smith et al. Publicó el primer informe de la traqueectomía radical abdominal (ART) [17]. Desde entonces, varios autores han informado sobre la seguridad y viabilidad de este procedimiento [16, 18-45]. Las ventajas del TAR incluyen la reproducibilidad de la técnica, el hecho de que el procedimiento se puede realizar sin entrenamiento en cirugía vaginal radical y no requiere equipo laparoscópico y la resección paramétrica más amplia que se puede lograr con la traqueectomía radical abdominal. Sin embargo, los resultados oncológicos y obstétricos del TAR no están bien establecidos. El objetivo de esta revisión fue evaluar los resultados quirúrgicos, oncológicos y obstétricos de todos los casos reportados de ART

#### Métodos:

Se realizó una revisión sistemática de la literatura en inglés sobre la cirugía de ahorro de fertilidad en pacientes con cáncer de cuello uterino. Las bases de datos de MEDLINE, EMBASE y CINAHL fueron buscadas para artículos publicados durante el período de 1997 a 2012. Los términos utilizados en la búsqueda fueron neoplasias del cuello uterino, cáncer cervical temprano, traquelectomía radical abdominal, traquelectomía radical vaginal, preservación de la fertilidad y preservación de la fertilidad . Se revisaron las listas de referencias de todos los artículos identificados por nuestras búsquedas. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: artículos publicados en inglés y artículos que incluyeron información sobre la edad del paciente, subtipo histológico, estadio, tiempo operatorio, pérdida sanguínea estimada, tasas de transfusión,

complicaciones intraoperatorias y postoperatorias, número de ganglios recuperados, enfermedad residual, terapia adyuvante, El período de seguimiento, los resultados obstétricos y los resultados oncológicos. Se excluyeron artículos de revisión, artículos con información duplicada de pacientes y estudios de actualización de series. Nuestras búsquedas iniciales identificaron un total de 46 artículos. Se excluyeron dos series de casos porque contenían información muy limitada. De los 44 artículos restantes, 29 cumplieron los criterios de inclusión y se incluyeron en esta revisión. La información se resumió utilizando medidas de tendencia central y dispersión para variables continuas y proporciones para variables categóricas u ordinales. Los resultados de las frecuencias de las diferentes variables se evaluaron mediante estadística descriptiva. Estos resultados se presentan en tablas y gráficos de distribución de frecuencias. Los datos se procesaron utilizando la versión STATA 12.1

## Resultados

Los 29 artículos incluidos en esta revisión fueron 12 informes de series de casos, que incluyeron un total de 460 pacientes y 17 informes de casos que incluyeron 25 pacientes. Por lo tanto, esta revisión incluye información sobre 485 pacientes que se sometieron a ART (Figura 1]. La información demográfica y tumoral se resume en la Tabla 1. Los pacientes tenían una edad de 6 a 44 años. El subtipo histológico más frecuente fue el carcinoma de células escamosas (331/470, 70%) y el segundo más común fue el adenocarcinoma (110/470, 23%). Los 29 pacientes restantes para los cuales se conocía un subtipo histológico tenían carcinoma adenoscamoso (n = 18), sarcoma botryoides (n = 4), carcinoma de células vítreas (n = 3), carcinoma de células claras (n = 3) y carcinoma tipo linfoepitelioma (N = 1). La mayoría de los pacientes (330/464, 71%) tenían enfermedad en estadio IB1. Se informó el tamaño del tumor para 202 pacientes. De estos, 166 (82,1%) tuvieron un tamaño tumoral menor de 2 cm. El porcentaje de pacientes con invasión del espacio linfático-vascular osciló entre el 8% y el 80,3%.

Los resultados intraoperatorios y postoperatorios se resumen en la Tabla 2. El tiempo operatorio osciló entre 110 y 586 minutos. La pérdida sanguínea estimada osciló entre 50 y 5.568 ml, y las tasas de transfusión oscilaron entre 9% y 98,4%. Los datos sobre la colocación de cerclaje estaban disponibles para 328 pacientes. De éstos, 251 (76,5%) tenían un cerclaje colocado en el momento de la cirugía. El número de ganglios linfáticos pélvicos eliminados osciló entre 2 y 69. Un total de 438 pacientes presentaron estado ganglionar y de estos cincuenta y siete (13%) tuvieron ganglios positivos. El porcentaje de pacientes sin enfermedad residual en la muestra de patología final fue del 49,5% (104/210). La duración de la hospitalización osciló entre 2 y 63 días

Las complicaciones intraoperatorias y postoperatorias se resumen en la Tabla 3. Hubo 3 complicaciones intraoperatorias. Un paciente sufrió hemorragia grave del ligamento vesicouterino derecho que requirió una reoperación. Otro paciente tuvo una lesión ureteral y el tercer paciente sufrió una lesión en la arteria ilíaca externa. No hubo muertes intraoperatorias. Ciento cincuenta y cinco de 438 pacientes (35,4%) tuvieron una complicación postoperatoria. La

complicación postoperatoria más frecuente fue la estenosis cervical (42 pacientes, 9,5%). La infección, el absceso o el uso de antibióticos ocurrieron en 38 pacientes (8,6%) y en 26 pacientes (5,9%) hubo linfocis.

La mediana del tiempo de seguimiento fue de 31,6 meses (rango, 1 a 124). Dieciséis pacientes después de ART (3,8%) tuvieron recurrencia. Los lugares de recurrencia fueron los siguientes: pared pélvica (4 pacientes), cuello uterino residual (4), ganglios pélvicos (2), pared abdominal (1), ganglios paraórticos (1), hueso sacro (1) y no informado ). Sólo dos pacientes (0,4%) murieron de cáncer cervical después de la ART.

La información sobre la preservación de la fertilidad, el embarazo y los resultados obstétricos se resume en la Tabla 4. Setenta y dos pacientes (14,8%) no fueron capaces de mantener su fertilidad después de la TAR. Las razones fueron las siguientes: conversión inmediata a histerectomía radical (47 pacientes), histerectomía radical post-traquelectomía (6) y radioterapia y / o quimioterapia posquirúrgica adyuvante (19). Los restantes 413 pacientes (85%) pudieron mantener su fertilidad.

La información sobre el embarazo y los resultados obstétricos estaba disponible para 298 pacientes. Un total de 113 pacientes (38%) intentaron quedar embarazadas, y 75 de ellos (66%) pudieron concebir. Hubo 18 pérdidas de embarazo (5 ocurrieron en el primer trimestre, 9 ocurrieron en el segundo trimestre, y no se informó el momento para los otros 4). Se notificaron 47 partos, 35 a término y 12 antes de 36 semanas. Cabe destacar que en el momento de la publicación de los informes había 10 embarazos en curso. Diez pacientes se sometieron a TAR durante el embarazo [36, 39, 42, 43, 45].

## Discusión

Los hallazgos de esta revisión indican que el TAR es un procedimiento reproducible y seguro para tratar el cáncer cervical temprano en mujeres que desean preservar su fertilidad. Los resultados quirúrgicos y oncológicos fueron muy favorables. ART se asoció con tasas de embarazo similares a los reportados para VRT. Se encontró que la tasa de complicaciones intraoperatorias de TARV (0,6%) fue inferior a la tasa de VRT (5,6%) en otras grandes series [8]. La tasa de complicaciones postoperatorias para ARV fue del 35%, esta tasa de complicaciones fue mayor que la tasa de complicaciones postoperatorias del 8% previamente descrita por Milliken et al. Para VRT [46]. La complicación más frecuente fue la estenosis cervical y esto fue muy probablemente asociado con la colocación de cerclage o el fracaso en el uso de herramientas o técnicas que evitarían la estenosis como una cánula intrauterina; Se encontró que la gran mayoría de los pacientes sometidos a TARV fueron capaces de preservar la fertilidad inmediatamente después del procedimiento: 85%, lo cual fue similar a la tasa de preservación de la fecundidad de 91,1% en las series de VRT previamente reportadas [47]. En nuestra revisión de la literatura encontramos que la proporción de mujeres que intentaban quedar embarazadas varió de 17,8% [27] a 54% [31]. Hicimos notar que una vez que los pacientes quedaron embarazadas, la tasa de parto exitoso a término fue similar a la que se informó anteriormente para los pacientes sometidos a VRT (62,6% para ART vs 68,8% para VRT) [47].

La tasa de pérdida de embarazo después de ART (24%) parecía inferior a los reportados previamente para VRT (30%) [47], pero mayor a los de la población general (12%) [48]

Si el cerclage influye en los resultados perinatales es un tema de controversia. En nuestra revisión, encontramos que el 76% de los pacientes tenían un cerclage. En un estudio de Cibula et al. [22], los investigadores informaron sobre 24 pacientes que se sometieron a ART. Ninguno de estos pacientes tuvo colocación de cerclage. En este estudio hubo 1 aborto espontáneo y 5 partos, 3 prematuros y 2 a término. La complicación postoperatoria más frecuente en nuestra revisión fue la estenosis cervical y se observó en 42 pacientes (9,5%). La tasa de recaída después de ART (3,8%) fue similar a la reportada previamente después de VRT (4,2%) [47]. La tasa de mortalidad después de ART (0,4%) fue menor que la que se informó anteriormente después de VRT (2,9%) [47]. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la VRT se realizó en años anteriores a la ART, cuando los criterios de selección no eran tan estrictos, y que la serie VRT incluía pacientes con un riesgo muy alto de recurrencia, como los pacientes con tumores más grandes y de alto riesgo histológico. Subtipos La seguridad oncológica de la VRT se abordó en un metanálisis recientemente reportado que comparó VRT versus histerectomía radical e incluyó a 587 mujeres. El análisis mostró que no hubo diferencias significativas entre los dos grupos en la tasa de recurrencia [hazard ratio (HR) para traquelectomía radical versus histerectomía radical, 1,38; IC del 95%, 0,58 - 3,28; P = 0,47], tasa de supervivencia libre de recidiva a 5 años (HR, 1,17; IC del 95%: 0,54-2,53; p = 0,69), o tasa de supervivencia global a 5 años (FC: 0,86; IC del 95%: 0,30-2,43) P = 0,78) [49]. Este estudio es, hasta donde sabemos, el mayor análisis de ART hasta la fecha en la literatura. Nuestro estudio, sin embargo, está limitado por varios factores. Como se trataba de una revisión de los estudios retrospectivos, no todas las variables se informaron de forma coherente, ni tampoco los criterios de selección para ART fueron iguales. Además, en la mayoría de las series, el tiempo de seguimiento fue corto, lo que podría haber llevado a una subestimación de las tasas de embarazo. Del mismo modo, debido al corto tiempo de seguimiento, los resultados oncológicos pueden parecer más optimistas que los observados en pacientes sometidos a VRT. También reconocemos que las estrategias de seguimiento de los pacientes pueden variar entre las instituciones, dando lugar a diferencias en las tasas de detección de recurrencia. Además, las técnicas quirúrgicas pueden variar entre las instituciones, dando lugar a diferencias en la hemorragia operativa y las tasas de transfusión. En resumen, los resultados de nuestra revisión indican que la TAR es segura y factible y que las tasas de complicaciones son aceptables. Las complicaciones postoperatorias parecen similares tanto en la frecuencia como en el tipo a las que se presentan después de la VRT. La seguridad oncológica de la ART se evidencia por el bajo número de muertes por cáncer de cuello uterino después de la TAR y la tasa de recaída de menos de 4%. Los resultados obstétricos también son similares a los observados con VRT

## Referencias

- [1] Red \*NCC. Cáncer cervical. \*NCCN Directrices de Práctica clínica en \*Oncología. 2012.
- [2] \*Dargent D, \*Brun \*JL, Roy M, \*Remy yo. Los embarazos que siguen radicales \*trachelectomy para \*invasiva cáncer cervical. \*Gynecol \*Oncol. 1994;52:105.
- [3] \*Burnett \*AF, Romano LD, \*O soy\*eara EN, \*Morrow \*CP. Radical vaginal \*trachelectomy y pélvico \*lymphadenectomy para preservación de fertilidad en carcinoma cervical temprano. \*Gynecol \*Oncol. 2003;88:419-23.
- [4] \*Schlaerth \*JB, \*Spirtos \*NM, \*Schlaerth \*AC. Radical \*trachelectomy y pélvico \*lymphadenectomy con preservación uterina en el tratamiento de cáncer cervical. Soy \*J \*Obstet \*Gynecol. 2003;188:29-34.
- [5] \*Covens Un. Preservando fertilidad en temprano cervical \*Ca con radical \*trachelectomy. Contemporáneo \*Ob/\*Gyn. 2003;2:46-66.
- [6] \*Sonoda \*Y, \*Chi \*DS, Carter \*J, \*Barakat \*RR, \*Abu-\*Rustum \*NR. Experiencia inicial con \*Dargent operación: el radical vaginal \*trachelectomy. \*Gynecol \*Oncol. 2008;108:214-9.
- [7] Pastor \*JH. Dogma desafiante: cirugía de conservación radical para etapa temprana cáncer cervical para retener fertilidad. Ann \*R Coll \*Surg \*Engl. 2009;91:181-7.
- [8] \*Plante M, \*Gregoire \*J, Renaud MC, Roy M. El vaginal radical \*trachelectomy: una actualización de una serie de 125 casos y 106 embarazos. \*Gynecol \*Oncol. 2011;121:290-7.
- [9] \*Lanowska M, \*Mangler M, \*Spek Un, \*Grittner \*U, \*Hasenbein \*K, \*Chiantera V, et al. Radical vaginal \*trachelectomy (\*RVT) combinó con \*laparoscopic \*lymphadenectomy: estudio probable de 225 pacientes con tempranos-escenificar cáncer cervical. \*Int \*J \*Gynecol Cáncer. 2011;21:1458-64.
- [10] \*Speiser D, \*Mangler M, \*Kohler C, \*Hasenbein \*K, \*Hertel \*H, \*Chiantera V, et al. Resultado de fertilidad después de radical vaginal \*trachelectomy: un estudio probable de 212 pacientes. \*Int \*J \*Gynecol Cáncer. 2011;21:1635-9.
- [11] \*Marchiole \*P, \*Benchabib M, \*Buenerd Un, \*Lazlo \*E, \*Dargent D, \*Mathevet \*P. \*Oncological Seguridad de \*laparoscopic-radical vaginal asistido \*trachelectomy (\*LARVT o \*Dargent operación): un estudio comparativo con \*laparoscopic-radical vaginal asistido \*histerectomía (\*LARVH). \*Gynecol \*Oncol. 2007;106:132-41.
- [12] Kim \*JH, Parque \*JY, Kim \*DY, Kim \*YM, Kim \*YT, \*Nam \*JH. Que ahorra fertilidad \*laparoscopic radical \*trachelectomy para mujeres jóvenes con etapa temprana cáncer cervical. \*BJOG. 2010;117:340-7.
- [13] \*Rendon \*GJ, Ramirez \*PT, \*Frumovitz M, \*Schmeler KM, \*Pareja \*R. \*Laparoscopic Radical \*trachelectomy. \*JSLs. 2012;16:503-7.
- [14] \*Persson \*J, \*Kannisto \*P, \*Bossmar \*T. Robot-asistido abdominal \*laparoscopic radical \*trachelectomy. \*Gynecol \*Oncol. 2008;111:564-7.
- [15] Ramirez \*PT, \*Schmeler KM, \*Malpica Un, \*Soliman \*PT. Seguridad y viabilidad de robóticos radicales \*trachelectomy en pacientes con tempranos-escenificar cáncer cervical. \*Gynecol \*Oncol. 2010;116:512-5.

- [16] Nick SOY, \*Frumovitz MM, \*Soliman \*PT, \*Schmeler KM, Ramirez \*PT. La fertilidad que ahorra cirugía para tratamiento de temprano-escenificar cáncer cervical: abierto vs. robótico radical \*trachelectomy. \*Gynecol \*Oncol. 2012;124:276-80.
- [17] Smith \*JR, Boyle DC, \*Corless \*DJ, \*Ungar L, Lawson ANUNCIO, \*Del \*Priore G, et al. Abdominal radical \*trachelectomy: una técnica quirúrgica nueva para la administración conservadora de carcinoma cervical. \*Br \*J \*Obstet \*Gynaecol. 1997;104:1196-200.
- [18] \*Ungar L, \*Palfalvi L, \*Hogg \*R, \*Siklos \*P, Boyle DC, \*Del \*Priore G, et al. Abdominal radical \*trachelectomy: una opción que preserva fertilidad para mujeres con cáncer cervical temprano. \*BJOG. 2005;112:366-9.
- [19] \*Abu-\*Rustum \*NR, \*Neubauer \*N, \*Sonoda \*Y, Parque \*KJ, \*Gemignani M, \*Alektiar KM, et al. Quirúrgico y \*pathologic resultados de que ahorran fertilidad radicales abdominales \*trachelectomy para FIGO etapa \*IB1 cáncer cervical. \*Gynecol \*Oncol. 2008;111:261-4.
- [20] \*Pareja \*FR, Ramirez \*PT, \*Borrero \*FM, Angel \*CG. Abdominal radical \*trachelectomy para \*invasive cáncer cervical: una serie de caso y revisión de literatura. \*Gynecol \*Oncol. 2008;111:555-60.
- [21] \*Nishio \*H, \*Fujii \*T, \*Kameyama \*K, \*Susumu \*N, \*Nakamura M, \*Iwata \*T, et al. Abdominal radical \*trachelectomy como procedimiento que ahorra fertilidad en mujeres con tempranos-escenificar cáncer cervical en una serie de 61 mujeres. \*Gynecol \*Oncol. 2009;115:51-5.
- [22] \*Cibula D, \*Slama \*J, \*Svarovsky \*J, \*Fischerova D, \*Freitag \*P, \*Zikan M, et al. Abdominal radical \*trachelectomy en tratamiento que ahorra fertilidad de temprano-escenificar cáncer cervical. \*Int \*J \*Gynecol Cáncer. 2009;19:1407-11.
- [23] \*Olawaiye Un, \*Del Carmen M, \*Tambouret \*R, \*Goodman Un, más Lleno Un, \*Duska \*LR. Abdominal radical \*trachelectomy: Éxito y \*pitfalls en un general \*gynecologic \*oncology práctica. \*Gynecol \*Oncol. 2009;112:506-10.
- [24] \*Jeremic \*K, \*Petkovic \*S, \*Stefanovic Un, \*Stojnic \*J, \*Maksimovic M, \*Likic yo, et al. Radical abdominal \*trachelectomy en invasión cervical temprana gestora. \*Eur \*J \*Gynaecol \*Oncol. 2009;30:309-12.
- [25] \*Yao \*T, \*Mo \*S, \*Lin \*Z. La reconstrucción funcional de que ahorra fertilidad radical abdominal \*trachelectomy para etapa temprana carcinoma cervical. \*Eur \*J \*Obstet \*Gynecol \*Reprod \*Biol. 2010;151:77-81.
- [26] \*Du XL, \*Sheng \*XG, \*Jiang \*T, \*Li \*QS, \*Yu \*H, Cacerola CX, et al. \*Sentinel Biopsia de nodo de la linfa cuando guiaje para radical \*trachelectomy en pacientes jóvenes con etapa temprana cáncer cervical. \*BMC Cáncer. 2011;11:157.
- [27] \*Li \*J, \*Li \*Z, \*Wang \*H, \*Zang \*R, \*Zhou \*Y, \*Ju X, et al. Radical abdominal \*trachelectomy para malignidades cervicales: quirúrgico, \*oncological y resultados de fertilidad en 62 pacientes. \*Gynecol \*Oncol. 2011;121:565-70.
- [28] \*Saso \*S, \*Ghaem-\*Maghami \*S, \*Chatterjee \*J, \*Naji \*O, \*Farthing Un, Mason \*P, et al. Abdominal radical \*trachelectomy en Londres Del oeste. \*BJOG. 2012;119:187-93.



- [29] \*Muraji M, \*Sudo \*T, \*Nakagawa \*E, \*Ueno \*S, \*Wakahashi \*S, \*Kanayama \*S, et al. Tipo II \*versus tipo III fertilidad-ahorrando abdominal radical \*trachelectomy para temprano-escenificar cáncer cervical: una comparación de viabilidad de resultados quirúrgicos. \*Int \*J \*Gynecol Cáncer. 2012;22:479-83.
- [30] \*Karateke Un, \*Cam C, \*Celik C, \*Baykal \*B, Tirón \*N, \*Ozbasli \*E, et al. Radical \*trachelectomy en embarazo tardío: es una opción? \*Eur \*J \*Obstet \*Gynecol \*Reprod \*Biol. 2010;152:112-3.
- [31] \*Wethington \*SL, \*Cibula D, \*Duska \*LR, Garrett L, Kim \*CH, \*Chi \*DS, et al. Una serie internacional en abdominal radical \*trachelectomy: 101 pacientes y 28 embarazos. \*Int \*J \*Gynecol Cáncer. 2012;22:1251-7.
- [32] Rodriguez M, \*Guimares \*O, Rose \*PG. Radical abdominal \*trachelectomy y pélvico \*lymphadenectomy con conservación uterina y embarazo subsiguiente en el tratamiento de temprano \*invasive cáncer cervical. Soy \*J \*Obstet \*Gynecol. 2001;185:370-4.
- [33] \*Abu-\*Rustum \*NR, \*Su \*W, Levine \*DA, \*Boyd \*J, \*Sonoda \*Y, \*Laquaglia \*MP. \*Pediatric Radical abdominal \*trachelectomy para carcinoma de célula claro cervical: una aproximación quirúrgica novel. \*Gynecol \*Oncol. 2005;97:296-300.
- [34] Bader \*AA, \*Tamussino \*KF, \*Moinfar \*F, \*Bjelic-\*Radisic V, Invierno \*R. Aislado \*recurrence en el residual uterino \*cervix después de abdominal radical \*trachelectomy para cáncer cervical temprano. \*Gynecol \*Oncol. 2005;99:785-7.
- [35] \*Wan \*XP, \*Yan \*Q, \*Xi \*XW, \*Cai \*B. Abdominal radical \*trachelectomy: dos técnicas quirúrgicas nuevas para la conservación de arterias uterinas. \*Int \*J \*Gynecol Cáncer. 2006;16:1698-704.
- [36] \*Ungar L, Smith \*JR, \*Palfalvi L, \*Del \*Priore G. Abdominal radical \*trachelectomy durante embarazo para preservar embarazo y fertilidad. \*Obstet \*Gynecol. 2006;108:811-4.
- [37] \*Hatami M, \*Del \*Priore G, \*Chudnoff \*SG, \*Goldberg \*GL. Preservando fertilidad en \*invasive cervical \*adenocarcinoma por abdominal radical \*trachelectomy y pélvico \*lymphadenectomy. Irán de arco \*Med. 2006;9:413-6.
- [38] \*Matthews \*KS, \*Numnum \*TM, Conner \*MG, \*Barnes M, 3.º. Que ahorra fertilidad radical abdominal \*trachelectomy para célula clara \*adenocarcinoma de la vagina superior: un informe de caso. \*Gynecol \*Oncol. 2007;105:820-2.
- [39] \*Mandic Un, \*Novakovic \*P, \*Nincic D, \*Zivaljevic M, \*Rajovic \*J. Radical abdominal \*trachelectomy en la 19.ª semana de gestación en pacientes con tempranos \*invasive carcinoma cervical: estudio de caso y visión general de literatura. Soy \*J \*Obstet \*Gynecol. 2009;201:\*e6-8.
- [40] \*Kayton ML, \*Wexler \*LH, \*Lewin \*SN, Parque \*KJ, \*La \*Quaglia \*MP, \*Abu-\*Rustum \*NR. \*Pediatric Radical abdominal \*trachelectomy para \*anaplastic \*embryonal \*rhabdomyosarcoma del uterino \*cervix: un alternativo a radical \*hysterectomy. \*J \*Pediatr \*Surg. 2009;44:862-7.

- [41] \*Gurney \*EP, Espacio \*SV. \*Postpartum Radical \*trachelectomy para \*IB1 \*squamous carcinoma de célula del \*cervix diagnosticó en embarazo. Soy \*J \*Obstet \*Gynecol. 2009;201:\*e8-\*e10.
- [42] \*Dharan M. \*Hyaline Glóbulos en \*ectopic decidua en una mujer embarazada con cervical \*squamous carcinoma de célula. \*Diagn \*Cytopathol. 2009;37:696-8.
- [43] \*Abu-\*Rustum \*NR, \*Tal \*MN, \*DeLair D, \*Shih \*K, \*Sonoda \*Y. Radical abdominal \*trachelectomy para etapa \*IB1 cáncer cervical en gestación de 15 semanas. \*Gynecol \*Oncol. 2010;116:151-2.
- [44] Carter \*J, \*Smirnova \*S. Una experiencia personal con radical abdominal \*trachelectomy para la administración conservadora de \*invasive cáncer cervical. \*Aust \*N \*Z \*J \*Obstet \*Gynaecol. 2011;51:177-82.
- [45] \*Enomoto \*T, \*Yoshino \*K, \*Fujita M, \*Miyoshi \*Y, \*Ueda \*Y, \*Koyama \*S, et al. Un caso exitoso de abdominal radical \*trachelectomy para cáncer cervical durante embarazo. \*Eur \*J \*Obstet \*Gynecol \*Reprod \*Biol. 2011;158:365-6.
- [46] \*Milliken \*DA, Pastor \*JH. La fertilidad que preserva cirugía para carcinoma del \*cervix. \*Curr \*Opin \*Oncol. 2008;20:575-80.
- [47] \*Ribeiro \*Cubal \*AF, Ferreira \*Carvalho \*JI, \*Costa \*MF, Branco \*AP. Cirugía que ahorra fertilidad para temprano-escenificar cáncer cervical. \*Int \*J \*Surg \*Oncol. 2012;2012:936534.
- [48] Regan L, \*Braude \*PR, \*Trebath \*PL. Influencia de rendimiento reproductivo pasado encima riesgo de aborto espontáneo. \*BMJ. 1989;299:541-5.
- [49] \*Xu L, Sol \*FQ, \*Wang \*ZH. Radical \*trachelectomy \*versus radical \*hysterectomy para el tratamiento de cáncer cervical temprano: una revisión sistemática. \*Acta \*Obstet \*Gynecol \*Scand. 2011;90:1200-9.
- [50] \*Danska-\*Bidzinska Un, \*Sobiczewski \*P, \*Bidzinski M, \*Gujski M. [Radical \*trachelectomy--análisis retrospectivo de nuestro material de caso propio]. \*Ginekol \*Pol. 2011;82:436-40.

## 2.2 ARTICULO 2

**2.2** Management of low-risk early-stage cervical cancer: Should conization, simple trachelectomy, or simple hysterectomy replace radical surgery as the new standard of care?

Pedro T. Ramirez, MD<sup>a\*</sup>, Rene Pareja, MD<sup>b</sup>, Gabriel J. Rendón, MD<sup>b</sup>, Carlos Millan, MD<sup>c</sup>, Michael Frumovitz, MD<sup>a</sup>, Kathleen M. Schmeler, MD<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Gynecologic Oncology and Reproductive Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas 77030, United States

<sup>b</sup>Department of Gynecologic Oncology, Instituto de Cancerología Las Américas, Medellín, Colombia

<sup>c</sup>Department of Gynecology, Hospital Quiron, Murcia, España

\*Autor correspondiente: Pedro \*T. Ramirez, MD, Departamento de \*Gynecologic \*Oncology & Medicina Reproductiva, Unidad 1362, La Universidad de Texas MD Anderson Cáncer Centro, 1515 \*Holcombe \*Blvd., Houston, Texas 77030. Teléfono: (713) 745-5498. \*Fax: (713) 792-7586. Email: peramire@mdanderson.org.

### Abstract

El tratamiento estándar para las mujeres con cáncer cervical en etapa temprana (IA2-IB1) sigue siendo histerectomía radical con linfadenectomía pélvica. En algunos pacientes interesados en la fertilidad futura, la opción de traquelectomía radical con linfadenectomía pélvica también se considera una opción viable. La posibilidad de una cirugía menos radical puede ser apropiada no sólo para los pacientes que desean preservar la fertilidad, sino también para todos los pacientes con cáncer de cuello uterino en etapa temprana de bajo riesgo. Recientemente, varios estudios han explorado opciones quirúrgicas menos radicales para el cáncer de cuello uterino en etapa temprana, incluyendo histerectomía simple, traquelectomía simple y conización cervical con o sin biopsia de ganglio linfático centinela y disección de ganglios linfáticos pélvicos. Estas opciones pueden estar disponibles para pacientes con cáncer de cuello uterino en etapa temprana de bajo riesgo. Los criterios que definen este grupo de bajo riesgo incluyen: carcinoma escamoso, adenocarcinoma o carcinoma adenoescamoso, tamaño tumoral <2 cm, invasión estromal <10 mm y ninguna invasión linfática-vascular. Revisamos la literatura publicada hasta la fecha sobre el manejo conservador del cáncer cervical. También proporcionamos detalles sobre los estudios multiinstitucionales actualmente en curso que están evaluando el papel de la cirugía conservadora en pacientes seleccionados con cáncer cervical en estadio temprano.

## Introducción

El cáncer de cuello uterino es el segundo maligno ginecológico más común en todo el mundo; Un estimado de 500.000 nuevos casos fueron diagnosticados en 2012, y casi 274000 muertes debidas a cáncer de cuello uterino se informaron durante el mismo período [1]. El tratamiento estándar para las mujeres diagnosticadas con cáncer cervical de etapa temprana (etapa IA2-IB1) es histerectomía radical y linfadenectomía pélvica. Sin embargo, para los pacientes interesados en la fertilidad futura, la recomendación estándar es traquelectomía radical y linfadenectomía pélvica [2]. Múltiples estudios en la literatura han demostrado la seguridad y viabilidad de la traquelectomía radical [3 - 5]. Además, los datos de estudios retrospectivos han confirmado que los resultados oncológicos de la histerectomía radical y traquelectomía radical son equivalentes y muy favorable [6]. Estos datos también han planteado la posibilidad de que la cirugía menos radical puede ser apropiado no sólo para los pacientes que desean preservar la fertilidad, sino para todos los pacientes con bajo riesgo de cáncer cervical en etapa temprana.

La traquelectomía radical puede estar asociada con una morbilidad significativa. Entre los efectos secundarios más comunes están la disfunción del tracto urinario inferior, la disfunción sexual y los trastornos de la motilidad colorrectal asociados al daño del nervio autonómico [3]. Además, los datos de la literatura muestran que aproximadamente el 60% de los pacientes que se someten a una traquelectomía radical no tienen enfermedad residual en su muestra quirúrgica, lo que indica que tal vez esos pacientes podrían haber sido tratados con cirugía menos radical [7].

Varios estudios han explorado opciones quirúrgicas menos radicales para el cáncer cervical en etapa temprana, incluyendo histerectomía simple, traquelectomía simple y conización cervical con o sin biopsia de ganglio linfático centinela y disección de ganglio linfático pélvico. Hemos revisado los estudios publicados hasta la fecha sobre el manejo conservador del cáncer de cuello uterino para determinar si la cirugía conservadora puede ser apropiada para pacientes con enfermedad de bajo riesgo de estadio temprano. También proporcionamos detalles de cada uno de los estudios multiinstitucionales actualmente en curso que están evaluando el papel de la cirugía conservadora en pacientes seleccionados con cáncer de cuello uterino en estadio temprano.

## Razones para el manejo conservador del cáncer de cuello uterino

La razón de la administración conservadora para el cáncer de cuello uterino en estadio temprano es que varios estudios han demostrado una tasa muy baja de afectación paramétrica en pacientes con enfermedad en estadio temprano sometidos a histerectomía radical. Kinney et al. [8] sugirió inicialmente, en 1995, que sería ideal aislar a un subconjunto de pacientes con bajo riesgo de propagación paramétrica o recidiva de la enfermedad, que podrían ser candidatos a una cirugía menos radical. Los autores evaluaron a 387 pacientes tratados por carcinoma de células escamosas clínicamente confinado al cuello uterino. De estos 387 pacientes, 83 (21,4%) tuvieron tumores con una profundidad de invasión mayor de 3 mm pero un diámetro tumoral no mayor de

2 cm. Ningún paciente en este subgrupo tenía evidencia de invasión de espacio linfático-vascular (LVSI), y ningún paciente en este subgrupo tenía metástasis ganglionares paramétricas.

Posteriormente, varios otros grupos publicaron estudios sobre el riesgo de propagación paramétrica en pacientes con cáncer cervical en estadio temprano. Covens et al. [9] informó sobre 842 pacientes con estadio IA1 a través de IB1 cáncer de cuello uterino que se sometió a histerectomía radical. El objetivo del estudio fue determinar la incidencia y los factores predictivos de la afectación parametrial e identificar a una población con bajo riesgo de afectación paramétrica patológica. Treinta y tres pacientes (4%) tuvieron compromiso paramétrico patológico, ocho en los ganglios linfáticos parametriales y 25 en el tejido parametrial (ninguno tenía ambos). En comparación con los pacientes sin afectación paramétrica, los pacientes con afectación paramétrica eran mayores (42 frente a 40 años,  $P < 0,04$ ), tenían tumores más grandes (mediana, 2,2 frente a 1,8 cm,  $P < 0,04$ ), tenían mayor incidencia de LVSI ( $P = 0,001$ ), mayor profundidad de invasión (mediana, 18 frente a 5 mm,  $P < 0,001$ ), mayor probabilidad de tener tumores de grado 2 ó 3 (95% vs. 65%  $0,001$ ), y fueron más propensos a tener metástasis ganglionares pélvicas (44% vs. 5%,  $P < 0,0001$ ). La incidencia de afectación paramétrica en pacientes ( $n = 536$ ) con ganglios linfáticos negativos, tamaño tumoral de 2 cm o menor e invasión estromal de 10 mm o menos fue del 0,6%.

Wright et al. [10] tenían como objetivo determinar los factores predictivos de la propagación del tumor paramétrico y definir un subconjunto de pacientes con bajo riesgo de enfermedad parametrial. Un total de 594 pacientes con cáncer cervical invasivo que se sometieron a histerectomía radical fueron examinados. Las metástasis paramétricas se documentaron en 64 pacientes (10,8%). Los factores asociados con la enfermedad parametrial fueron histología, grado avanzado, invasión cervical profunda, LVSI, tamaño tumoral grande, estadio avanzado, afectación uterina o vaginal y metástasis ganglionares pélvicas o para-aórticas ( $p < 0,0001$  para cada uno). Se realizó un análisis de subgrupos para identificar pacientes con bajo riesgo de diseminación parametrial. En mujeres con ganglios negativos, sin LVSI y tumores menores de 2 cm, la incidencia de la enfermedad parametrial fue sólo del 0,4%. Frumovitz et al. [11] realizaron un estudio similar en el que la tasa de compromiso parametrial se determinó en 350 pacientes que se sometieron a una histerectomía radical. En ese estudio, la tasa global de compromiso parametrial fue del 7,7%. Sin embargo, cuando los autores se estratificaron para características de bajo riesgo, encontraron que la tasa de compromiso paramétrico fue cero en los 125 pacientes que cumplieron los siguientes criterios: adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas o carcinoma adenosquámico; Tamaño tumoral menor de 2 cm; Y no hay LVSI.

Los datos recopilados de estos estudios demostraron que en pacientes con características de bajo riesgo, la tasa de afectación paramétrica fue inferior al 1%. Estos hallazgos llevaron a los investigadores a considerar que tal vez hay un subconjunto de pacientes con cáncer de cuello

uterino en estadio temprano que están innecesariamente expuestos a procedimientos radicales como la histerectomía radical o traquelectomía radical

#### Datos de estudios sobre la gestión conservadora

Varias series retrospectivas pequeñas han proporcionado datos iniciales que sugieren la seguridad y factibilidad de un enfoque conservador en pacientes con cáncer de cuello uterino en etapa temprana de bajo riesgo. Aquí, revisamos estas series en orden cronológico del más antiguo al más reciente.

Uno de los primeros estudios que evaluaron el papel de la administración conservadora de cáncer cervical de bajo riesgo y en estadio temprano fue publicado por Naik et al. [12] en 2007. Se trató de un estudio de 17 pacientes con cáncer cervical en estadio IB1. El volumen tumoral estimado varió de 16 mm<sup>3</sup> a 640 mm<sup>3</sup> (mediana, 72 mm<sup>3</sup>). Cinco mujeres fueron sometidas a una biopsia cónica con o sin disección laparoscópica del ganglio pélvico y 12 mujeres fueron sometidas a histerectomía vaginal asistida laparoscópicamente o histerectomía abdominal total con o sin disección del ganglio pélvico. No hubo casos de enfermedad residual en la muestra quirúrgica. Tampoco hubo casos de enfermedad metastásica en los ganglios pélvicos. Con un tiempo medio de seguimiento de 29 meses, no hubo recurrencias documentadas.

En 2008, Rob et al. [13] publicaron los resultados de un estudio piloto para determinar la factibilidad y seguridad de usar cirugía menos radical, preservadora de la fertilidad en pacientes con cáncer cervical en estadio temprano (Cuadros 1-3). En este estudio, que incluyó a 40 pacientes, se realizó una identificación laparoscópica del ganglio linfático centinela, un análisis de la sección congelada y una linfadenectomía pélvica completa como primer paso del tratamiento. Siete días después del tratamiento histopatológico final de los ganglios disecados, se realizó una biopsia de gran cono o traquelectomía vaginal simple en pacientes con ganglios negativos. La enfermedad fue estadio IA1 en 3 pacientes (todos con LVSI), IA2 en 10 pacientes (40% con LVSI) y IB1 pacientes en 27 pacientes (38,5% con LVSI). Treinta y dos pacientes tenían carcinoma de células escamosas, 7 tenían adenocarcinoma, y 1 tenía carcinoma adenosquamous. No hubo ganglios linfáticos centinela falsos negativos. Seis secciones congeladas (15%) fueron positivas, y en estos 6 pacientes, se realizó una histerectomía radical. En general, hubo 1 recurrencia central, y este paciente fue tratado con histerectomía radical seguido de quimioterapia y radiación y no tenía evidencia de enfermedad 60 meses después. Durante el seguimiento, se observó que un paciente tenía una citología anormal que mostraba una lesión de alto grado y este paciente se sometió a una histerectomía abdominal total. Los autores señalaron que 24 de 32 pacientes cuya capacidad reproductiva se había mantenido intentaron concebir. De estas 24 mujeres, 17 (71%) quedaron embarazadas. Once mujeres dieron a luz a 12 niños; En sólo 1 de estos casos ocurrió el parto prematuro, en la 24<sup>a</sup> semana de

embarazo. Dos partos prematuros ocurrieron, a las 34 y 35 semanas, respectivamente. Se notificaron nueve partos a término

En 2009, Pluta et al. [14] publicaron los resultados de un estudio piloto para evaluar la factibilidad y seguridad de la linfadenectomía laparoscópica seguida de una simple histerectomía vaginal en pacientes con cáncer cervical en estadio temprano y ganglios linfáticos centinela negativos. Los pacientes fueron seleccionados para este estudio sobre la base de las características favorables de la enfermedad: estadio IA1 enfermedad con LVSI o etapa IA2 o IB1 enfermedad con tamaño tumoral inferior a 2 cm e inferior al 50% invasión estromal. Todos los pacientes fueron sometidos a una identificación laparoscópica del ganglio centinela seguido de una evaluación de la sección congelada de los ganglios resecados. Los pacientes con ganglios centinela negativos fueron sometidos a linfadenectomía pélvica completa y histerectomía vaginal total; Los pacientes con ganglios centinela positivos se sometieron a histerectomía radical y disección ganglionar para-aórtica baja. Se inscribieron 60 pacientes. Cincuenta pacientes tenían carcinoma de células escamosas, y 10 pacientes tenían adenocarcinoma. Tres pacientes tenían enfermedad en estadio IA1, 11 tenían enfermedad en estadio IA2 y 46 tenían enfermedad en estadio IB1. La mediana de edad fue de 44,6 años (rango, 33-64 años). La tasa de detección de ganglios centinela por lado fue del 95%, y el número promedio de ganglios centinela por lado fue de 1,4. Cinco pacientes (8%) tuvieron ganglios centinela positivos. El número promedio de ganglios eliminados en pacientes que tuvieron ganglios centinela positivos y que sufrieron linfadenectomía pélvica completa fue 23,3. Dos pacientes presentaron resultados de sección congelada con falsos negativos (ambos pacientes presentaron micrometástasis). No se informaron complicaciones intraoperatorias. La mediana de seguimiento fue de 47 meses (rango, 12-92 meses). La duración media de la estancia hospitalaria fue de 3 días. Los linfocitos fueron diagnosticados en 8 pacientes, pero sólo 3 de ellos fueron sintomáticos. De los 25 primeros pacientes sometidos a cirugía conservadora, 6 (24%) tenían linfocitos clínicamente detectables, y 3 (12%) tenían más de 24 ganglios linfáticos eliminados. De los siguientes 32 pacientes sometidos a cirugía conservadora, sólo 2 (6%) tuvieron linfocitos. No se observaron recidivas en ninguno de los 60 pacientes del estudio.

El siguiente grupo de publicar sobre la cirugía menos radical para el cáncer de cuello uterino fue Maneo et al., Que publicó sus hallazgos en 2011 [15]. Estos autores evaluaron el papel de la conización simple y linfadenectomía pélvica en pacientes con enfermedad en estadio IB1. Un total de 37 pacientes fueron planificados para la cirugía pero un paciente fue llevado a la cirugía y el procedimiento abandonado secundario a los ganglios linfáticos groseramente agrandados; Por lo tanto 36 pacientes fueron incluidos en el análisis final. La mediana de edad fue de 31 años (rango, 24-40 años), y el tamaño medio del tumor fue 11,7 mm (rango, 8-25 mm). Veinticuatro pacientes (67%) tenían carcinoma de células escamosas y 12 (33%) tenían adenocarcinoma. Cinco pacientes (14%) tuvieron LVSI. Todos los pacientes habían sido sometidos a una conización previa, y 8 pacientes también se sometieron a una re-conización. Todos los

especímenes finales de conización y re-conización estaban libres de compromiso de margen. El diámetro medio de las muestras de conización fue 26,3 mm (rango, 19-40 mm), y la profundidad media fue 16,2 mm (rango, 4-25 mm). El tiempo medio de seguimiento fue de 66 meses (rango, 18-168 meses). Un paciente tuvo una recurrencia en la pelvis 34 meses después de la terapia inicial; Esta recurrencia se manifestó como una masa de 6 cm en la región iliaca común derecha. Este paciente tenía un diagnóstico inicial de un carcinoma de células escamosas de grado 3 con LVSI infiltrante de 4 mm. Fue tratada con quimiorradiación concurrente y tuvo una respuesta parcial, pero murió 72 meses después de la cirugía conservadora. Veintiún embarazos ocurrieron en 17 pacientes y nacieron 14 bebés vivos (3 nacidos prematuros, con 27, 32 y 33 semanas, respectivamente). Tres pacientes fueron sometidos a cesárea por ruptura prematura de membranas a las 32 semanas, presentación de nalgas y distocia cervical, respectivamente. Una paciente todavía estaba embarazada en el momento del informe. Los otros 6 embarazos terminaron de la siguiente manera: aborto involuntario en el primer trimestre (n = 3), fallecimiento fetal en el segundo trimestre (n = 1), embarazo ectópico (n = 1) y terminación electiva del embarazo por anomalía genética (n = 1). Los autores concluyeron que la conización cervical representa una forma factible de tratamiento conservador del cáncer cervical en estadio IB1 y que la conización cervical se asocia con un bajo riesgo de recaída. Ellos continuaron diciendo que la conización es adecuada para el tratamiento de lesiones en estadio IB menores de 15 a 20 mm con ganglios patológicos negativos.

También en 2011, Fagotti et al. [16] informaron sobre una serie de 17 pacientes con cáncer cervical en etapa temprana (IA2-IB1) menores de 45 años y cuyos tumores midieron 20 mm o menos. El objetivo del estudio fue explorar el papel de la biopsia con cono excisional en lugar de la traquelectomía radical como cirugía de ahorro de fertilidad. Todos los pacientes tenían ganglios linfáticos pélvicos negativos en la resonancia magnética antes de la cirugía. Este fue el primer estudio prospectivo para evaluar un enfoque conservador en pacientes con cáncer de cuello uterino en etapa temprana de bajo riesgo. Todos los pacientes fueron sometidos a linfadenectomía pélvica sistemática laparoscópica y conización simple para obtener márgenes macroscópicos libres. En el caso de ganglios linfáticos positivos en la sección congelada o análisis patológico definitivo, los pacientes fueron tratados con histerectomía radical y linfadenectomía sistemática pélvica y para-aórtica.

Curiosamente, los autores señalaron que sólo 17 de 41 pacientes (41,5%) que cumplían los criterios de inclusión estaban dispuestos a participar en el ensayo. La mediana de edad fue de 33 años (rango, 30-43 años). La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia fue IA2 en 4 pacientes (24%) e IB1 en 13 pacientes (76%). El subtipo histológico más frecuente fue el carcinoma de células escamosas, que se observó en 12 pacientes (71%). LVSI estuvo presente en 4 pacientes (23%). El recuento nodal medio fue de 18 (rango, 11-51). Cuatro pacientes (23%) requirieron histerectomía radical, 3 para la infiltración de los márgenes y 1 para un ganglio linfático positivo. Dos pacientes fueron tratados con quimioterapia adyuvante debido a los márgenes de resección positivos. Después de una mediana de seguimiento de 16 meses (rango, 8-



101 meses), no se observaron recidivas. Cinco pacientes trataron de concebir. Dos de ellos tuvieron embarazos espontáneos y los 3 restantes se sometieron a fecundación in vitro sin éxito. No se observaron abortos espontáneos ni partos prematuros. Los autores concluyeron que la conización y la linfadenectomía laparoscópica pélvica es segura y factible en este grupo de pacientes de bajo riesgo.

En 2012, Palaia et al. [17] informaron de una evaluación de la seguridad y viabilidad de la traquelectomía extrafascial simple más linfadenectomía pélvica en pacientes jóvenes afectados por el cáncer de cuello uterino en etapa temprana. Los criterios de inclusión para su estudio fueron la edad de 38 años o más, el deseo fuerte de mantener la fertilidad, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia fase IB1 o enfermedad anterior, el tamaño del tumor menor de 2 cm, no LVSI y ninguna evidencia de metástasis nodal. Se informó a 14 pacientes. Todos los pacientes fueron sometidos a una linfadenectomía pélvica bilateral laparoscópica. Los ganglios linfáticos se analizaron por sección congelada. Si los ganglios pélvicos eran positivos para la enfermedad, se realizó histerectomía radical abdominal estándar. En ausencia de metástasis ganglionar en el análisis de la sección congelada, se realizó una simple traquelectomía vaginal extrafascial con preservación del corpus uterino y de los anexos.

La mediana de edad fue de 32 años (rango, 28-37 años). Once pacientes tenían carcinoma escamoso y 9 pacientes tenían enfermedad en estadio IB1. El tamaño mediano del tumor fue de 17 mm (rango, 14-19 mm). El tiempo mediano de operación fue de 120 minutos (rango, 95-210 minutos), y la mediana de pérdida de sangre estimada fue de 200 mL (rango, 100-400 mL). No hubo complicaciones intraoperatorias. Dos pacientes presentaron complicaciones postoperatorias: 1 con estenosis cervical con infertilidad asociada y 1 con dolor pélvico por hematometría recurrente. El tiempo medio de seguimiento fue de 38 meses (rango, 18-96 meses). En el último seguimiento, 13 pacientes estaban vivos sin evidencia de enfermedad. Un paciente falleció por otra causa (cáncer vesical). No se observaron recurrencias. Ocho pacientes habían quedado embarazadas y 3 de ellos habían tenido un parto a término. Los autores concluyeron que los pacientes con bajo riesgo de cáncer cervical en etapa temprana podrían ser tratados con seguridad con trachelectomía extrafascial simple para mantener la fertilidad

También en 2012, Raju et al. [18] evaluaron 66 pacientes sometidos a traquelectomía vaginal simple (n = 15) con linfadenectomía pélvica o traquelectomía vaginal radical (n = 51) con linfadenectomía pélvica para el cáncer cervical en estadio IA2 o IB1. Los criterios para realizar una traquelectomía vaginal simple fueron un procedimiento de escisión electroquirúrgica en bucle o un espécimen de biopsia de cono con márgenes libres de tumor, un tumor con un diámetro máximo de 1 cm, sin evidencia de LVSI y grado 1 ó 2 de tumores. De los 15 pacientes que se sometieron a traquelectomía vaginal simple, 5 tenían enfermedad en estadio IA2 y 10 tenían enfermedad en estadio IB1. Nueve tenían carcinoma de células escamosas y 6 tenían adenocarcinoma. Ocho pacientes tenían grado 1 y 7 tenían enfermedad de grado 2. Ningún

paciente tenía LVSI. El tamaño del tumor en pacientes sometidos a traquelectomía vaginal simple y linfadenectomía pélvica varió de 6 a 10 mm (media, 8 mm). No hubo enfermedad residual en la muestra quirúrgica en 8 de los 15 pacientes (53%) que se sometieron a traquelectomía vaginal simple (en comparación con el 29% de los pacientes sometidos a traquelectomía vaginal radical). El tiempo medio de seguimiento de los pacientes sometidos a traquelectomía vaginal simple fue de 96 meses (rango, 12-120 meses). No se observaron recurrencias. Cinco pacientes (33%) intentaron concebir, 4 pacientes (80%) quedaron embarazadas, y los 4 de estos pacientes tuvieron un parto a término. Los autores concluyeron que es posible seleccionar a los pacientes para un procedimiento de reducción de la fertilidad menos radical mediante la identificación de factores de bajo riesgo medibles y así reducir la morbilidad causada por la traquelectomía vaginal radical convencional

Biliatis et al. [19] evaluaron la supervivencia y los resultados obstétricos después del tratamiento conservador del cáncer de cuello uterino en estadios pequeños IB1. La enfermedad de pequeño volumen se definió como un tumor de menos de 500 mm<sup>3</sup> en una muestra de biopsia en bucle. Un total de 62 mujeres fueron identificadas con una edad mediana de 35 años (rango, 27-67 años). La profundidad media de invasión fue de 1,55 mm (rango, 0,3-5 mm), y la longitud media del tumor fue 9,75 mm (rango, 7,2-20 mm). El subtipo histológico fue carcinoma de células escamosas en 49 pacientes (79%), adenocarcinoma en 11 pacientes (17,7%) y carcinoma adenosínamo en 2 pacientes (3,3%). Treinta y cinco mujeres (56%) fueron tratadas con biopsia LEEP, mientras que 27 (46%) tuvieron una histerectomía simple. Cincuenta y siete (92%) tuvieron linfadenectomía pélvica y se detectó 1 ganglio positivo. La mediana del número de ganglios linfáticos eliminados fue 11 (rango, 3-25). La paciente con ganglio pélvico positivo era una mujer de 48 años con un carcinoma epidermoide de 9x3,5 mm (volumen estimado de 141.75 mm<sup>3</sup>, grado 2, presencia de LVSI) que se sometió a una histerectomía simple. Uno de los 19 ganglios linfáticos excisados mostró una micrometástasis subcapsular de 1,5 mm sin evidencia de propagación extranodal. No tenía más tratamiento, y estaba viva después de un tiempo de seguimiento de 36 meses. No hubo casos de enfermedad residual en el espécimen de tratamiento definitivo. Después de un seguimiento medio de 56 meses (rango, 13-132 meses), no se observaron recidivas. Tres mujeres desarrollaron un linfocis pélvico, una mujer desarrolló un linfedema de extremidades inferiores y una mujer desarrolló una fístula ureteral. En el grupo de mujeres tratadas con LEEP, se registraron 7 embarazos y nacieron 7 bebés vivos. Cinco de ellos fueron entregados vaginalmente a las 40 semanas de gestación, y 2 fueron entregados por cesárea a término. No se utilizó cerclaje cervical en ninguno de estos casos. No se observaron partos prematuros ni abortos involuntarios en el segundo trimestre.

#### Resumen de datos de estudios retrospectivos de la administración conservadora

Hasta la fecha, se han descrito en la literatura 260 mujeres con cáncer cervical en estadio temprano administrado de forma conservadora (Tabla 1). De estas mujeres, 197 (75,8%) tenían diagnóstico de carcinoma de células escamosas y 59 (22,7%) tenían un diagnóstico de

adenocarcinoma; La mayoría de las mujeres (80,4%) tenían enfermedad en estadio IB1. El tiempo de seguimiento en la serie publicada hasta la fecha osciló entre 1 y 168 meses. En el momento en que se publicaron los informes, 2 pacientes habían recidivado y 1 paciente había muerto de enfermedad recurrente (Tabla 2). Se han notificado un total de 73 embarazos, con 46 partos documentados y 8 embarazos en curso en el momento de la publicación (Cuadro 3).

La publicación más reciente sobre cirugía conservadora para el cáncer cervical en estadio temprano fue publicada por Planté et al. En 2013 [20]. Estos autores evaluaron la factibilidad de la traquelectomía vaginal simple y la valoración del ganglio en pacientes con cáncer cervical de bajo riesgo y en estadio temprano (<2 cm). Se incluyeron 16 pacientes. Todos los pacientes se sometieron a una traquelectomía vaginal simple precedida por el laparoscopia de la cartografía del ganglio centinela más o menos la disección del ganglio pélvico. Cuatro pacientes tenían enfermedad en estadio IA1 con LVSI, 6 pacientes tenían enfermedad en estadio IA2 y 6 pacientes tenían enfermedad en estadio IB1. Diez pacientes tenían carcinoma de células escamosas, y 10 pacientes tenían enfermedad de grado 1. Sólo 4 pacientes tuvieron LVSI. El tiempo medio de operación fue de 150 minutos (rango, 120-180 minutos), y la pérdida mediana de sangre fue de 50 ml (rango, 50-150 ml). En la patología final, los ganglios linfáticos fueron negativos en todos los pacientes. Trece pacientes (81%) no tenían enfermedad residual (n = 6) o displasia residual (n = 7) en la muestra de traquelectomía. Los márgenes fueron negativos en todos los casos. Con un tiempo medio de seguimiento de 27 meses (rango, 1-65 meses), no hubo recurrencias. Ocho pacientes habían concebido: 4 tenían partos a término y 4 embarazos estaban en curso en el momento de la publicación. Los autores concluyeron que la traquelectomía simple y la evaluación de los ganglios linfáticos parece ser una alternativa segura en pacientes bien seleccionados con cáncer de cuello uterino en estadio temprano de bajo riesgo.

Ensayos prospectivos de la administración quirúrgica conservadora de cáncer de cuello uterino de bajo riesgo En la actualidad, 3 ensayos prospectivos están evaluando un enfoque conservador en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio temprano de bajo riesgo. El primero es un ensayo prospectivo conducido por Schmeler y sus colegas en la Universidad de Texas MD Anderson Cancer Center [7]. El ensayo es un ensayo internacional multiinstitucional que evalúa la seguridad y viabilidad de realizar cirugía conservadora en mujeres con cáncer cervical en estadio temprano con características patológicas favorables. Los criterios de inclusión incluyen la enfermedad en estadio IA2 o IB1; Tamaño del tumor de 2 cm o menor; Y carcinoma de células escamosas (cualquier grado) o adenocarcinoma (grados 1 o 2). Se excluyen los pacientes con histología de alto riesgo o LVSI. Los pacientes que desean fecundidad futura experimentan sólo conización cervical y disección linfática pélvica con mapeo linfático. Los pacientes que no desean fecundidad futura se someten a una simple histerectomía y disección de los ganglios linfáticos pélvicos. El objetivo principal es evaluar la seguridad y viabilidad de realizar cirugía conservadora en este grupo de pacientes. Los objetivos secundarios incluyen la evaluación de la morbilidad asociada al tratamiento y la calidad de vida en pacientes sometidos a cirugía

conservadora en comparación con los resultados históricos en los pacientes emparejados tratados con histerectomía radical. Además, se está estimando la sensibilidad de la cartografía linfática y la biopsia del ganglio linfático centinela en la detección de metástasis en los ganglios pélvicos. El tamaño de la muestra para el estudio será de 100 pacientes en todas las instituciones participantes. El estudio incluye 2 reglas de detención. La primera afirma que si dos o más pacientes que se someten a una histerectomía simple tienen una enfermedad residual en la muestra de histerectomía, la estrategia de tratamiento se considerará insegura, y el estudio se detendrá. La segunda regla de detención establece que el estudio se interrumpirá si 2 o más pacientes desarrollan enfermedad recurrente con el período de seguimiento de 24 meses. En el momento de escribir este artículo, el estudio había acumulado 25 pacientes de 4 sitios colaboradores.

El segundo estudio en curso de la cirugía conservadora es un estudio del Gynecologic Cancer Intergroup dirigido por Planté y sus colegas. El estudio se conoce como el SHAPE Trial [21]. Se trata de un ensayo aleatorio que compara la histerectomía radical y la disección del ganglio pélvico con la histerectomía simple y la disección del ganglio pélvico en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio temprano de bajo riesgo. Los criterios de inclusión son enfermedad en estadio IA2 o IB1, tamaño tumoral menor de 2 cm, carcinoma de células escamosas o adenocarcinoma e invasión estromal de menos de 10 mm con biopsia LEEP / cono o invasión estromal menor de 50% en resonancia magnética pélvica. Todos los grados del tumor se permiten, y los pacientes con LVSI son elegibles. Los criterios de exclusión incluyen subtipo histológico de alto riesgo (carcinoma de células claras o carcinoma de células pequeñas), enfermedad en estadio IA1, evidencia de metástasis ganglionares o enfermedad extrauterina, quimioterapia neoadyuvante, embarazo y deseo de preservar la fertilidad. Los pacientes serán aleatorizados 1: 1 al tratamiento de control, que es una histerectomía radical y linfadenectomía pélvica con o sin cartografía de ganglio centinela (como es opcional), o el tratamiento experimental, que es una histerectomía simple con linfadenectomía pélvica con o sin centinela Mapeo de nodos. Los objetivos principales son determinar si la histerectomía simple en pacientes con cáncer de cuello uterino de bajo riesgo es segura y asociada con menos morbilidad que la histerectomía radical y para determinar si la supervivencia global es significativamente diferente entre los dos brazos del estudio. Los puntos finales secundarios incluyen efectos tóxicos relacionados con el tratamiento, supervivencia extrapélvica libre de recaída, supervivencia global, tasa de detección de ganglios centinela, tasa de metástasis a la parametría, estado del margen quirúrgico, estado del nodo pélvico y calidad de vida. La acumulación anticipada total es de 700 pacientes

Este ensayo multiinstitucional, dirigido por Alan Covens, se titula "Evaluación de la función física y la calidad de vida antes y después de la terapia quirúrgica no radical (histerectomía extrafacial o biopsia cónica con linfadenectomía pélvica ) Para la etapa IA1 (LVSI +) y IA2-IB1 ( $\leq 2$  cm) cáncer cervical "[22]. Los objetivos principales son determinar el impacto de la cirugía

no radical en la vejiga, el intestino y la función sexual y determinar la incidencia y gravedad del linfedema después de una cirugía no radical. Los objetivos secundarios son investigar si la cirugía no radical está asociada con una mejor función física y menos toxicidad en comparación con los datos históricos sobre la cirugía radical; Evaluar la incidencia y gravedad de los eventos adversos relacionados con el tratamiento, incluidas las complicaciones quirúrgicas, entre la cohorte completa y por tipo de tratamiento; Evaluar los cambios en la calidad de vida, las preocupaciones por el cáncer y las preocupaciones sexuales / reproductivas entre la cohorte entera y por tipo de tratamiento; Explorar las relaciones entre los resultados funcionales, los eventos adversos, la preocupación por el cáncer, las complicaciones quirúrgicas y la calidad de vida en general; Y determinar la intención de los participantes para la concepción, determinar la tasa de fertilidad y evaluar las preocupaciones reproductivas para las mujeres después de la biopsia de cono y linfadenectomía pélvica. Los criterios de elegibilidad incluyen el diagnóstico histológico del carcinoma de células escamosas, el adenocarcinoma o el carcinoma adenosínimo del cuello uterino; Estadio IA1 (LVSI positivo), IA2 o enfermedad IB1; Tamaño del tumor de 2 cm o menor; Y cualquier grado. Todos los pacientes deben haber sido sometidos a una biopsia con cono o procedimiento de escisión electroquirúrgica con márgenes negativos para carcinoma y displasia de alto grado. La profundidad de invasión no debe ser mayor de 10 mm. Del mismo modo, los pacientes no deben tener evidencia de metástasis en la resonancia magnética o tomografía computarizada de la pelvis y la imagen del tórax. También deben tener ganglios linfáticos pélvicos negativos en la patología final. En este estudio, los pacientes serán estratificados de acuerdo a su fertilidad deseada ya sea con cono biopsia y linfadenectomía pélvica o simple histerectomía y linfadenectomía pélvica. Se espera que el tamaño mínimo de la muestra para este estudio sea de 200 pacientes elegibles. Dependiendo de los resultados de los análisis intermedios y las evaluaciones de factibilidad, este estudio puede acumular hasta 600 pacientes

#### Conclusión

La literatura actual demuestra que los pacientes con bajo riesgo de cáncer cervical en etapa temprana pueden ser candidatos ideales para la cirugía conservadora. Dependiendo del interés del paciente en la fertilidad futura, puede ser adecuada una conización cervical o una histerectomía simple con linfadenectomía pélvica bilateral. Los ensayos futuros proporcionarán pruebas más concretas sobre el papel de la cirugía conservadora en estos pacientes de bajo riesgo.

## REFERENCIAS

- [1] \*Jemal Un, \*Siegel \*R, Ward \*E, \*Hao \*Y, \*Xu \*J, Murray \*T, et al. Estadística de cáncer, 2008. \*CA Cáncer \*J \*Clin. 2008;58:71-96.
- [2] \*NCCN Directrices(\*R) Actualizaciones. \*J \*Natl \*Compr \*Canc \*Netw. 2013;11:\*xxxiv-\*xxxvi.
- [3] \*Plante M, \*Gregoire \*J, Renaud MC, Roy M. El vaginal radical \*trachelectomy: una actualización de una serie de 125 casos y 106 embarazos. \*Gynecol \*Oncol. 2011;121:290-7.
- [4] \*Wethington \*SL, \*Cibula D, \*Duska \*LR, Garrett L, Kim \*CH, \*Chi \*DS, et al. Una serie internacional en abdominal radical \*trachelectomy: 101 pacientes y 28 embarazos. \*Int \*J \*Gynecol Cáncer. 2012;22:1251-7.
- [5] \*Lu \*Q, \*Zhang \*Y, \*Liu C, \*Wang \*S, \*Guo \*S, \*Zhang \*Z. Total \*laparoscopic radical \*trachelectomy en el tratamiento de temprano \*squamous célula cáncer cervical: Un estudio retrospectivo con seguimiento de 8 años. \*Gynecol \*Oncol. 2013.
- [6] \*Xu L, Sol \*FQ, \*Wang \*ZH. Radical \*trachelectomy \*versus radical \*hysterectomy para el tratamiento de cáncer cervical temprano: una revisión sistemática. \*Acta \*Obstet \*Gynecol \*Scand. 2011;90:1200-9.
- [7] \*Schmeler KM, \*Frumovitz M, Ramirez \*PT. Administración conservadora de etapa temprana cáncer cervical: es allí una función para menos cirugía radical? \*Gynecol \*Oncol. 2011;120:321-5.
- [8] \*Kinney \*WK, \*Hodge , \*Egorshin \*EV, \*Ballard \*DJ, \*Podratz \*KC. Identificación de un subconjunto de riesgo bajo de pacientes con etapa \*IB \*invasive \*squamous cáncer del \*cervix posiblemente convenido a menos tratamiento quirúrgico radical. \*Gynecol \*Oncol. 1995;57:3-6.
- [9] \*Covens Un, \*Rosen \*B, Murphy \*J, \*Laframboise \*S, \*DePetrillo ANUNCIO, \*Lickrish G, et al. Qué importante es extracción del \*parametrium en cirugía para carcinoma del \*cervix? \*Gynecol \*Oncol. 2002;84:145-9.
- [10] Wright \*JD, \*Grigsby \*PW, Brooks \*R, \*Powell \*MA, \*Gibb \*RK, \*Gao \*F, et al. Utilidad de \*parametrectomy para etapa temprana el cáncer cervical tratado con radical \*hysterectomy. Cáncer. 2007;110:1281-6.
- [11] \*Frumovitz M, Sol CC, \*Schmeler KM, \*Deavers \*MT, \*Dos \*Reis \*R, \*Levenback \*CF, et al. \*Parametrial Implicación en radical \*hysterectomy especímenes para mujeres con tempranos-escenificar cáncer cervical. \*Obstet \*Gynecol. 2009;114:93-9.
- [12] \*Naik \*R, Cross \*P, \*Nayar Un, \*Mayadevi \*S, \*Lopes Un, \*Godfrey \*K, et al. Administración quirúrgica conservadora de etapa de volumen pequeño \*IB1 cáncer cervical. \*BJOG. 2007;114:958-63.
- [13] Atraca L, \*Pluta M, \*Strnad \*P, \*Hrehorcak M, \*Chmel \*R, \*Skapa \*P, et al. Un menos tratamiento radical opción al que ahorra fertilidad radical \*trachelectomy en pacientes con escenifica yo cáncer cervical. \*Gynecol \*Oncol. 2008;111:\*S116-20.
- [14] \*Pluta M, Atraca L, \*Charvat M, \*Chmel \*R, \*Halaska M, \*Jr., \*Skapa \*P, et al. Menos cirugía radical que radical \*hysterectomy en etapa temprana cáncer cervical: un estudio piloto. \*Gynecol \*Oncol. 2009;113:181-4.

- [15] \*Maneo Un, \*Sideri M, \*Scambia G, \*Boveri \*S, \*Dell'anna \*T, Villa M, et al. Sencillo \*conization y \*lymphadenectomy para el tratamiento conservador de etapa \*IB1 cáncer cervical. Una experiencia italiana. \*Gynecol \*Oncol. 2011;123:557-60.
- [16] \*Fagotti Un, \*Gagliardi ML, \*Moruzzi C, \*Carone V, \*Scambia G, \*Fanfani \*F. \*Excisional Cono cuando tratamiento que ahorra fertilidad en temprano-escenificar cáncer cervical. \*Fertil \*Steril. 2011;95:1109-12.
- [17] \*Palaia yo, \*Musella Un, \*Bellati \*F, \*Marchetti C, \*Di Donato V, \*Perniola G, et al. Sencillo \*extrafascial \*trachelectomy y pélvico bilateral \*lymphadenectomy en etapa temprana cáncer cervical. \*Gynecol \*Oncol. 2012;126:78-81.
- [18] \*Raju \*SK, \*Papadopoulos \*AJ, \*Montalto \*SA, \*Coutts M, \*Culora G, \*Kodampur M, et al. Cirugía que ahorra fertilidad para cáncer cervical temprano-acercarse a menos cirugía radical. \*Int \*J \*Gynecol Cáncer. 2012;22:311-7.
- [19] \*Biliatis yo, \*Kucukmetin Un, \*Patel Un, \*Ratnavelu \*N, Cross \*P, \*Chattopadhyay \*S, et al. Etapa de volumen pequeño 1\*B1 cáncer cervical: Es la cirugía radical todavía necesaria? \*Gynecol \*Oncol. 2012;126:73-7.
- [20] \*Plante M, \*Gregoire \*J, Renaud MC, \*Sebastianelli Un, \*Grondin \*K, Noel \*P, et al. Sencillo vaginal \*trachelectomy en temprano-escenificar abajo-arriesgar cáncer cervical: un estudio piloto de 16 casos y revisión de la literatura. \*Int \*J \*Gynecol Cáncer. 2013;23:916-22.
- [21] \*Plante M. La prueba de FORMA. [http://www.gcig.igcs.org/spring2012/2012\\_june\\_shape\\_trial.pdf](http://www.gcig.igcs.org/spring2012/2012_june_shape_trial.pdf).
- [22] \*Covens Un. \*GOG Protocolo 278. [http://www.gcig.igcs.org/spring2012/2012\\_june\\_cervix\\_cancer\\_committee.pdf](http://www.gcig.igcs.org/spring2012/2012_june_cervix_cancer_committee.pdf).

## 2.3 ARTICULO 3

**2.3** Immediate radical trachelectomy versus neoadjuvant chemotherapy followed by conservative surgery for patients with stage IB1 cervical cancer with tumors 2 cm or larger: A literature review and analysis of oncological and obstetrical outcomes

Rene Pareja [a](#), Gabriel J. Rendón [a](#), Monica Vasquez [b](#), Lina Echeverri [a,c](#), Carlos Millán Sanz-Lomana [d](#), Pedro T. Ramirez [e,\\*](#)

[a](#) Department of Gynecologic Oncology, Instituto de Cancerología Las Américas, Medellín, Colombia

[b](#) Department of Gynecologic Oncology, Hospital Universitario San Vicente de Paul, Medellín, Colombia

[c](#) Gynecologic Oncology Unit, Hospital San José, Bogotá, Colombia

[d](#) Head Gynecologic Oncology Unit, Group of Hospitals, Madrid, Spain

[e](#) Department of Gynecologic Oncology and Reproductive Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX 77030, USA

abstract

La traquelectomía radical es el tratamiento de elección en mujeres con cáncer cervicouterino en estadio temprano que desean preservar la fertilidad. La traquelectomía radical se puede realizar con un abordaje vaginal, abdominal o laparoscópico / robótico. La traquelectomía radical vaginal (VRT) generalmente no se ofrece a pacientes con tumores de 2 cm o más debido a una alta tasa de recurrencia. No hay recomendaciones concluyentes sobre la seguridad de la traquelectomía radical abdominal (ART) o traquelectomía radical laparoscópica (LRT) en estos pacientes. Varios investigadores han utilizado quimioterapia neoadyuvante en pacientes con tumores de 2 a 4 cm para reducir el tamaño del tumor, de manera que se puede ofrecer preservación de la fertilidad. Sin embargo, a nuestro entender, ningún estudio publicado ha comparado resultados entre pacientes con tumores cervicales de 2 cm o más que se sometieron a traquelectomía radical inmediata y aquellos que se sometieron a quimioterapia neoadyuvante seguida de traquelectomía radical. Se realizó una revisión de la literatura para comparar los resultados con estos dos enfoques. Nuestros principales criterios de valoración fueron los resultados oncológicos y obstétricos. La tasa de preservación de la fertilidad fue de 82,7%, 85,1%, 89%; Y 91,1% para ART (tumores mayores de N2 cm), ART (todos los tamaños), NACT seguido de cirugía y VRT (todos los tamaños); respectivamente. La tasa global de embarazos fue de 16,2%, 24% y 30,7% para ART, VRT y NACT seguido de cirugía; respectivamente. La tasa de recidiva fue de 3,8%, 4,2%, 6%, 7,6% y 17% para ART (todos los tamaños), VRT (todos los tamaños), ART (tumores N2 cm), NACT seguida de cirugía y VRT (tumores N 2 cm ). Estos resultados deben ser considerados al ofrecer una técnica de ahorro de fertilidad a los pacientes con un tumor mayor de 2 cm



## Introducción

La American Cancer Society estima que en 2014, hubo 12.360 nuevos casos de cáncer de cuello uterino y 4020 muertes relacionadas con el cáncer de cuello uterino [1]. En las mujeres con cáncer cervical en estadio temprano que desean pre-servir la fertilidad, la traquelectomía radical produce resultados oncológicos y obstétricos aceptables. La traquelectomía radical se puede realizar con un abordaje vaginal, abdominal, laparoscópico o robótica. De acuerdo con las directrices de cáncer de cuello uterino de la Red Nacional de Cáncer de 2014 (NCCN), la traquelectomía radical es aceptable para pacientes con cáncer de cuello de útero en etapa temprana (estadios IA1 con invasión de espacio linfático-vascular, IA2 e IB1) interesados en la fertilidad futura ; Sin embargo, las pautas también señalan que "la cirugía para evitar la fecundidad de la etapa IB1 ha sido más validados para los tumores b 2 cm" [2]. Es casi universalmente aceptado que la traquelectomía radical vaginal (VRT) no debe ser ofrecida a pacientes con tumores de 2 cm o más debido a una alta tasa de recaída (22%) [3]. Actualmente, no existen recomendaciones concluyentes sobre la seguridad de la traquelectomía radical abdominal (ART), la traquelectomía radical laparoscópica (LRT) o la traquelectomía radical robótica (TRS) en pacientes con tumores de 2 cm o más. Dada la mayor tasa de recaída después de la traquelectomía radical en pacientes con tumores cervicales de 2 cm o más, se ha explorado la administración de quimioterapia neoadyuvante antes de la traqueotomía radical en pacientes que desean fertilidad en el futuro [4]. Sin embargo, a nuestro entender, ningún estudio publicado ha comparado los resultados entre los pacientes con tumores cervicales de 2 cm o más que se sometieron a traquelectomía radical inmediata y los que se sometieron a quimioterapia neoadyuvante seguida de traquelectomía radical.

Se buscó comparar los resultados con estos dos enfoques. Se revisó la literatura publicada sobre el tratamiento conservador del cáncer cervical en pacientes con tumores de 2 cm o más y se analizaron los resultados quirúrgicos intraoperatorios y postoperatorios, así como los resultados oncológicos y obstétricos

## materiales y métodos

Se realizó una revisión de la literatura en inglés sobre la cirugía de ahorro de fertilidad en pacientes con cáncer cervical con tumores de 2 cm o más. Las bases de datos de MEDLINE, EMBASE y CINAHL fueron buscadas para artículos publicados entre 1994 y 2014. Los términos usados en la búsqueda fueron neoplasmas del cuello uterino, cáncer cervical temprano, tamaño tumoral, traquelectomía radical abdominal, traquelectomía radical vaginal, traquelectomía radical laparoscópica, Traquelectomía radical robótica, cirugía conservadora de la fertilidad, quimioterapia neoadyuvante y preservación de la fertilidad. Las listas de referencias de todos los artículos identificados por nuestras búsquedas fueron revisadas para identificar artículos adicionales. Se excluyeron los artículos con información duplicada de los pacientes, y para los artículos

que actualizaron las publicaciones anteriores, se incluyó solamente el artículo publicado más recientemente.

Se revisó cada artículo relevante para obtener información sobre las características del paciente y del tumor (edad, tamaño del tumor), detalles de la quimioterapia neoadyuvante (si se administró), el tipo de cirugía, el estado de los ganglios linfáticos, los resultados quirúrgicos intraoperatorios y postoperatorios, Preservación de la fertilidad (significa que el útero fue preservado, independientemente de la técnica utilizada) y embarazos. Los datos de interés se resumieron utilizando medidas de tendencia central y dispersión para

Variables y proporciones para variables categóricas u ordinales. Los resultados de las frecuencias de las diferentes variables se evaluaron mediante estadísticas descriptivas. Los datos se analizaron utilizando el software STATA, versión 12.1.

### 3. Resultados

En nuestra revisión de la literatura, encontramos informes sobre un total de 394 mujeres con tumores cervicales de 2 cm o más que intentaron preservar la fertilidad. Un total de 329 pacientes presentaron traquelectomía radical inmediata: ART en 191 pacientes, VRT en 99 pacientes y LRT en 39 pacientes. Los otros 65 pacientes fueron sometidos a quimioterapia neoadyuvante seguida de traquelectomía radical. El orden en el que se discuten los artículos en el texto no coincide directamente con el orden cronológico en el que se presentan los artículos en las tablas debido a que algunos artículos informaron específicamente sobre la comparación de los pacientes con tumores de 2 cm o más, mientras que otros se refirieron a estos pacientes como parte De las cohortes globales del estudio

3.1. Traquelectomía radical inmediata 3.1.1. Traquelectomía radical abdominal Se identificaron 10 series publicadas de TAR inmediato en pacientes con tumores de 2 cm o más (Tabla 1). La mayor de estas series fueron las publicadas por Wethington et al. [5], Lintner et al. [6], y Li et al. [7], que en conjunto incluyeron a 127 pacientes; Las otras 7 series incluyeron 64 pa- cientes, para un total de 191 pacientes. En total, 12 pacientes (6%) tuvieron recaída, 2 pacientes (1%) murieron y 158 pacientes (82,7%) tuvieron fecundidad preservada. Wethington et al. [5] informó de 29 pacientes con tamaño tumoral de 2 a 4 cm. La edad mediana del paciente fue de 31 años (rango, 22-40 años). Veintidós pacientes se sometieron a ARV, 6 pacientes fueron sometidos a VRT, y un paciente se sometió a TRS. Una traquelectomía fue abortada debido a la afectación macroscópica del nudo pélvico, y el paciente fue tratado con quimiorradioterapia. Seis pacientes adicionales se sometieron a quimiorradioterapia después de la traquelectomía porque tenían características de enfermedad de alto riesgo. Después de la traquelectomía, 4 pacientes se convirtieron a histerectomía radical, y también nueve

quimiorradioterapia adyuvante. Trece de Los 29 pacientes (45%) tuvieron ganglios pélvicos positivos. En un tiempo medio de seguimiento de 44 meses (rango, 1-90 meses), los autores informaron 1 paciente con recaída, 9 meses después de un TRS. La enfermedad recurrente involucró los anexos derechos, los ganglios ilíacos y el peritoneo. El paciente estaba vivo 18 meses después de la recaída. No se reportaron muertes. La fertilidad se conservó en 9 de 29 pacientes (31%). De estos 9 pacientes, 2 intentaron quedar embarazadas, y ninguno fue exitoso. Había un embarazo no deseado, y esto terminó en una interrupción electiva del embarazo. Lintner et al. [6] informó sobre 45 pacientes con tumores mayores de 2 cm. Treinta y un pacientes (69%) fueron sometidos a un TAR definitivo. De estos, 17 pacientes tenían tumores 2-4 cm, y 14 pacientes tenían enfermedad en estadio IB2. Los otros 14 pacientes requirieron una conversión a histerectomía radical. Las razones para la conversión fueron metástasis ganglionar (en 9 pacientes), margen quirúrgico endocervical positivo (3 pacientes), lesión de la arteria ovárica (1 paciente) y diseminación del tumor parametrial (1 paciente). De los 31 pacientes que se sometieron a ARV definitivo, 4 pacientes tuvieron ganglios linfáticos positivos y estos fueron tratados con quimioterapia adyuvante (3) o quimioterapia neoadyuvante (1). A una mediana de seguimiento de 90 meses (rango, 60-148 meses), 4 pacientes que habían sufrido TAR definitiva tenía una recaída, y 2 habían fallecido de enfermedad. Cuatro embarazos ocurrieron en 3 pacientes. Hubo 1 aborto durante el primer trimestre, y hubo 3 partos, 1 prematuro y 2 a término

Li et al. [7] informó de 62 pacientes con tumores de 2 a 4 cm que se sometieron a ART. La edad mediana del paciente fue de 30,4 años (rango, 20-44 años). Seis pacientes (10%) tuvieron conversión a histerectomía radical (4 debido a ganglios pélvicos positivos y 2 debido a un margen endocervical involucrado), y todos los 6 recibieron quimioterapia adyuvante y radioterapia. De los 56 pacientes que se sometieron a ARV definitivo, se encontró que tres (4,8%) pacientes tenían ganglios linfáticos positivos en la patología final. Esto sumó siete (11,6%) pacientes con ganglios positivos. Un total de 21 (38%) pacientes recibieron terapia adyuvante (quimiorradioterapia en 1 paciente y quimioterapia sola en 20 pacientes). Las razones de la administración de la quimioterapia fueron ganglios pélvicos positivos (en 2 pacientes), invasión estromal profunda (7 pacientes), invasión de espacio linfático-vascular (5 pacientes) y invasión profunda y invasión del espacio linfático-vascular (6 pacientes). La fecundidad se conservó en 55 pacientes (89%). A una mediana de tiempo de seguimiento de 30,2 meses (rango, 2-108 meses), no hubo recaídas. Hubo tres embarazos; En el momento del reporte, hubo 1 parto a término y 2 embarazos en curso.

En las 7 series adicionales [8-14] de pacientes que se sometieron a TAR para tumores de 2 a 4 cm (Tabla 1), no se pudieron calcular los resultados obstétricos porque se informaron resultados obstétricos para toda la cohorte y no para los pacientes con Tumores específicos.

### 3.1.2. Traquelectomía radical vaginal

Se identificaron 8 series publicadas de VRT inmediato en pacientes con tumores de 2 cm o más (Tabla 2) [5, 14, 16 - 21]. La serie incluyó un total de 99 pacientes. Los cálculos obstétricos no fueron posibles, dado que los autores no diferenciaron el resultado obstétrico con el tamaño del tumor en ninguno de los artículos revisados. En total, 17 pacientes (17%) tuvieron recurrencia y 4 pacientes (4%) fallecieron.

La tasa de recaída después de VRT es de aproximadamente el 3% para los tumores menores de 2 cm [15], pero puede ser tan alto como 22% para los tumores de 2 cm o más [3]. Por lo tanto, es ampliamente aceptado que la VRT debe limitarse a las mujeres que deseen preservar la fertilidad, sin histología de alto riesgo, con tumores menores de 2 cm [3]. Plante et al. [16] informaron 6 recidivas entre 125 pacientes sometidos a VRT, y 3 de las 6 recurrencias ocurrieron en pacientes con lesiones mayores de 2 cm ( $p = 0,002$ ). Cao et al. [14] compararon 77 pacientes sometidos a VRT y 73 pacientes sometidos a TAR. En el grupo VRT, 24 de 77 pacientes (31%) tuvieron tumores de 2 a 4 cm, mientras que en el grupo de ART, 24 de 73 pacientes (33%) tuvieron tumores de 2 a 4 cm. Los investigadores encontraron que la tasa de recaída fue del 22% (5/23) para los pacientes que se sometieron a VRT, comparado con cero para los pacientes que se sometieron a ART.

### 3.1.3. Traquelectomía radical laparoscópica

La serie más grande sobre LRT inmediato fue publicada por Park et al. [34] en 2014 e incluyó a 88 pacientes. La preservación de la fertilidad se logró en 79 pacientes, y 29 de estos (37%) pacientes tenían un tamaño tumoral de 2 a 4 cm. Los autores encontraron una supervivencia libre de enfermedad media de 5 años de 76 meses para pacientes con tumores mayores de 2 cm y 89 meses para pacientes con tumores de 2 cm o menos ( $p = 0,039$ ). La tasa de recurrencia después de un seguimiento medio de 44 meses (rango 3-105) fue de 6% (1/40) para los tumores menores de 2 cm, en comparación con el 20% (6/30) para los tumores de 2 cm o más ( $P = 0,016$ ). El denominador de la tasa de recurrencia se suma a 70, ya que los autores excluyeron a los pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante. Los autores concluyeron que el tamaño del tumor de 2 cm o mayor es un factor de riesgo para la recurrencia después de LRT. Hasta la fecha, 225 casos de LRT inmediato han sido reportados en la literatura [22-34]. En total, 13 pacientes (5,7%) tuvieron recaídas y 4 pacientes (1,7%) fallecieron. Entre los 39 pacientes con tumores de 2 a 4 cm, hubo 8 recaídas, con una tasa de recaída del 21%. Estas cifras son muy similares a las tasas de recaída reportadas para tumores de 2 cm o más después de la VRT.

### 3.2. Quimioterapia neoadyuvante antes de la cirugía

Se identificaron un total de 14 informes [35-48] que abordan el uso de la quimioterapia neo-adyuvante en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio temprano in-terested

a 4 cm (Tabla 3). (Cuadro 3 resume 12 en lugar de 14 informes porque 2 de los informes que encontramos, por Vercellino et al [44] y Lanowska et al [48], se han superpuesto pacientes, y hemos descrito a los pacientes sólo una vez en la tabla. Además, el paciente informó por Gottschalk et al [37], se incluye en la serie de casos Lanowska).

En total, un total de 8 pacientes no preservaron la fertilidad y entre los restantes 65 pacientes que preservaron la fertilidad después de la quimioterapia neoadyuvante, se informaron 20 embarazos, con 16 partos (6 prematuros y 10 a término), 2 embarazos en curso, 1 embarazo ectópico, y 3 mis-carruajes (algunas mujeres entregadas más de un bebé). La tasa general de embarazos fue del 30,7% (20/65). La tasa de preservación de la fertilidad después de la quimioterapia neoadyuvante fue del 89% (65/73). La tasa de recaída fue del 7,6% (5/65), y la tasa de mortalidad fue del 3% (2/65).

Seis informes [35-40] incluyeron sólo 1 paciente cada uno con tumores N 2 cm. Ninguno de estos 6 pacientes tuvo recidiva o murió de enfermedad. Entre estos 6 pacientes, 3 embarazos fueron reportados en 3 pacientes, resultando en 1 parto previo y 2 partos a término. Los tiempos de seguimiento variaron de 14 a 48 meses. Los tipos de cirugías realizadas después de la quimioterapia fueron conización sin linfadenectomía [35], traquelectomía simple y linfadenectomía pélvica laparoscópica [36], VRT y linfadenectomía laparoscópica pélvica / paraórtica [37], ART y linfadenectomía pélvica [38], VRT y linfadenectomía pélvica [39], y TRR con linfadenectomía pélvica / paraórtica y reanastomosis tubárica bilateral [40]. Un total de 10 pacientes fueron sometidos a quimioterapia neoadyuvante seguido de conización [43, 46]. No hubo recaídas reportadas en estos pacientes.

Los informes restantes describieron 2 o más pacientes y serán discutidos individualmente en los siguientes párrafos

Wang et al. [41] informaron sobre 2 pacientes (tamaño tumoral de 2,5 cm y 3,5 cm, respectivamente) que recibieron quimioterapia neoadyuvante seguida por VRT y linfadenectomía pélvica laparoscópica. No hubo recaídas o embarazos en los siguientes 69 meses de seguimiento para un paciente y 99 meses para el otro paciente. Plante et al. [42] informaron sobre 3 pacientes (tamaño tumoral, 2-4 cm) que se sometieron a quimioterapia neoadyuvante seguida de VRT y linfadenectomía pélvica laparoscópica. En los tiempos de seguimiento que oscilaban entre 48 y 57 meses, no se habían producido recidivas o muertes, y no se habían reportado embarazos. Landoni et al. [43] informaron sobre 2 pacientes sometidos a quimioterapia neoadyuvante seguida de conización láser y linfadenectomía pélvica laparoscópica. A mediano tiempo de seguimiento de 20 meses, no hubo recaídas ni muertes y no hubo embarazos. Vercellino et al. [44] publicaron un estudio en el que se destacaba la necesidad de evaluación pélvica nodal antes de la quimioterapia neoadyuvante en mujeres con cáncer cervical en estadio I mayor de 2 cm buscando preservación de la fertilidad. En ese estudio, los

cuando no se detectó metástasis ganglionar, se ofreció quimioterapia neoadyuvante seguida de VRT. Si hubo metástasis nodal, los pacientes recibieron quimioterapia primaria y radioterapia. De las 18 mujeres del estudio, 12 (66%) fueron diagnosticadas con metástasis en uno o más ganglios linfáticos pélvicos y / o para-aórticos y recibieron así quimiorradiación primaria; 6 pacientes (33%) recibieron quimioterapia neoadyuvante y VRT y se incluyeron en el informe de Lanowska et al., Que se describe a continuación [47]. Los autores concluyeron que los pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio I, tumores primarios de 2 a 4 cm y que desean preservar la fertilidad deben someterse a una evaluación histopatológica de los ganglios linfáticos antes de considerar la cirugía de ahorro de fertilidad. Marchiole et al. [45] informaron los resultados de 7 pacientes (4 con carcinoma escamoso y 3 con adenocarcinoma) con estadios de enfermedad que iban de IB1 a IIA1 Cuatro pacientes tenían tumores de 2 a 4 cm y 3 pacientes tenían tumores mayores de 4 cm. Todos fueron tratados con quimioterapia neoadyuvante seguida de VRT y linfadenectomía laparoscópica pélvica. A mediana de seguimiento de 22 meses (rango, 5-49 meses), no hubo recaídas o muertes, y hubo 1 embarazo en curso

Maneo et al. [46] publicaron un estudio sobre 21 pacientes con tumores cervicales de tamaño de 1 a 3 cm que recibieron quimioterapia neoadyuvante. Sólo 8 pacientes tuvieron tumores de 2 cm o más. Después de la quimioterapia, todos los pacientes fueron sometidos a conización simple más linfadenectomía pélvica. A mediana de seguimiento de 69 meses (rango, 10-124 meses), no hubo recaídas (período de seguimiento para toda la cohorte, ya que los autores no especificaron el tiempo de seguimiento basado en el tamaño del tumor). El análisis del resultado obstétrico no fue posible porque los autores no estratificaron a los pacientes según el tamaño del tumor.

Recientemente, Lanowska et al. [47] publicado sobre quimioterapia neoadyuvante antes de VRT. El estudio incluyó a 20 pacientes, todos con tumores mayores de 2 cm. En el momento del informe, 18 pacientes habían sido sometidos a cirugía, y 2 habían completado la quimioterapia y estaban a la espera de la cirugía. La estrategia utilizada en ese estudio fue realizar una adenectomía linfática pélvica laparoscópica primero para descartar metástasis ganglionares y, si no se encontró ninguno, para luego administrar quimioterapia neoadyuvante (2 ó 3 ciclos de cis-platina, paclitaxel e ifosfamida) Por VRT. El paciente medio Edad de 32 años (rango, 26-41 años), y el tamaño medio del tumor fue de 3 cm (rango, 2,1-5,0 cm). No se reportaron complicaciones intraoperatorias. En los 18 pacientes que habían sido sometidos a VRT en el momento del informe, hubo 2 complicaciones intraoperatorias (ureterales y vasculares). Dos de los 18 pacientes recibieron quimiorradioterapia adyuvante. Al tiempo medio de seguimiento de 23 meses (rango, 1-88 meses), sólo 1 paciente había tenido una recaída. Cinco mujeres intentaron quedar embarazadas y 7 embarazos ocurrieron. Dos embarazos resultaron en un aborto espontáneo o en un embarazo ectópico, 2 embarazos terminaron en parto prematuro, 2 fueron entregados a término y 1 embarazo en curso en el momento del informe.

Robova et al. [48] publicaron una actualización de su serie anterior, en un estudio que incluyó a 28 pacientes con cáncer cervical en etapa temprana y tumores mayores de 2 cm. Los autores fueron capaces de preservar la fertilidad en 20 pacientes (dos mujeres mostraron ganglios positivos en la sección congelada y otras seis tenían márgenes positivos o cercanos en la muestra de traquelectomía). Estos veinte pacientes fueron sometidos a quimioterapia neoadyuvante seguida de traquelectomía simple y linfadenectomía laparoscópica pélvica. Después de un medio-un tiempo de seguimiento de 42 meses (5-103), hubo 4 recidivas y 2 muertes. Un total de 10 pacientes quedaron embarazadas.

En resumen, un total de 73 pacientes fueron sometidos a quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía y todos tuvieron al menos una respuesta parcial. Este hallazgo se observó independientemente de la histología del tumor. En todo el grupo, hubo cinco pacientes que recidivaron y tres de estas recidivas fueron en pacientes sometidos a conización simple

#### 4. Discusión

En nuestro estudio, se encontró que la tasa de preservación de la fecundidad fue de 82,7%, 85%, 89% y 91% para ART (tumores mayores de N2 cm), ART (todos los tamaños), NACT seguido de cirugía y VRT (todos los tamaños); respectivamente. La tasa de embarazo fue de 16%, 24% y 30,6% para ARV, VRT y NACT seguido de cirugía; respectivamente. Cuando se consideraron los resultados oncológicos, las tasas de recurrencia fueron de 3,8%, 4,2%, 6%, 7,1% y 17% para ART (todos los tamaños), VRT (todos los tamaños), ART (tumores N 2 cm), NACT seguido de cirugía , Y VRT (tumores N 2 cm) [véase la Tabla 4].

Está bien establecido que el riesgo de ganglios linfáticos positivos, infiltración profunda e invasión del espacio linfático-vascular aumenta con el aumento del tamaño del tumor. Park et al. [49] publicaron un estudio de 1415 pacientes con cáncer cervical temprano dividido en 4 grupos basados en el tamaño del tumor: menores de 2 cm, 2 a menos de 4 cm, 4 a 6 cm y mayores de 6 cm. Comparando los grupos con tumores menores de 2 cm y tumores de 2 a menos de 4 cm, los autores encontraron que los pacientes con tumores más pequeños tuvieron tasas significativamente más bajas de invasión del espacio linfático-vascular (11,4% frente a 25,7%, pb 0,001 ), Afectación vaginal (5,2% vs. 11,2%, pb 0,001), afectación paramétrica (2,8% frente a 12,2%, pb 0,001), afectación del margen de resección (0,9) Frente a 3,4%, p = 0,019), metástasis ganglionares (6,0% frente a 18,4%, pb 0,001) y necesidad de terapia adyuvante (13,6% frente a 34,0% pb 0,001). Los autores concluyeron que la incidencia de factores intermedios y de alto riesgo aumentaba gradualmente con el aumento del tamaño del tumor. La mayoría de los estudios en la literatura han publicado una tasa de 10-20% de afectación ganglionar en pacientes con tumores 2-4 cm. Sin embargo, varios grupos han sugerido que la tasa de enfermedad nodal es realmente mayor. En el estudio de Whethington

tumores 2-4 cm fue de 45%. Del mismo modo, en el estudio de Vercellino et al. [44], la tasa de afectación ganglionar en pacientes con tumores mayores de 2 cm sometidos a linfadenectomía antes de la quimioterapia neoadyuvante fue del 66%. Se encontró que la preservación de la fertilidad se logró en el 82,7% de los pacientes con tumores de 2 cm o más que se sometieron a TAR primaria y en el 89% de los pacientes con tumores de 2 cm o más sometidos a quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía. Estas tasas de preservación de la fecundidad no son muy diferentes de las que se informaron previamente para los pacientes con tumores de cualquier tamaño sometidos a TAR primaria (85,1%) o VRT primaria (91,1%) [50]. La tasa global de embarazos observada después de la quimioterapia neoadyuvante seguida de traquelectomía radical fue del 30,7%. Esta tasa de embarazo es mayor que la notificada previamente para VRT (24%) o ART (16,2%) [50] (Cuadro 4). Encontramos que las tasas de preservación de la fertilidad en series individuales sobre traquelectomía radical inmediata oscilaron entre 30% [5] y 88,7% [7]. Sin embargo, en el informe del estudio que mostró una tasa de conservación de la fertilidad del 88,7%, los autores indicaron que el 35,7% de los pacientes fueron sometidos a quimioterapia tras la traquelectomía radical. Es necesario interpretar estos datos con cautela, como en el artículo que demostró una tasa de preservación de la fecundidad del 88,7%, los autores optaron por tratar a pacientes que de otro modo hubieran requerido radioterapia en circunstancias normales con quimioterapia sola, aumentando así el grupo de Pacientes que serían candidatos potenciales para la preservación de la fertilidad. Se debe observar que hay una escasez de datos concluyentes con respecto al régimen de quimioterapia ideal o el abordaje quirúrgico después de la quimioterapia neoadyuvante. Además, todavía no se ha determinado la seguridad oncológica de la quimioterapia neoadyuvante de traquelectomía simple, dado que en cinco recidivas después de la quimioterapia neoadyuvante, tres fueron en pacientes que habían sido sometidos a una traquelectomía simple. Como resultado, existe la necesidad de ensayos prospectivos que controlarán el régimen de quimioterapia y el abordaje quirúrgico después de la quimioterapia neoadyuvante

La seguridad oncológica de cualquier tratamiento debe considerarse de importancia para montar. Nuestro hallazgo de que la tasa de recurrencia después de VRT inmediato y LRT en pacientes con tumores mayores de 2 cm fue de 17% y 21%; Respectivamente, indica que se debe evitar la VRT o LRT inmediata en estos pacientes. Las tasas de recurrencia en pacientes sometidos a TARV (todos los tamaños), VRT (todos los tamaños), NACT y ART (tumores  $\geq$  2 cm) son bajas y muy similares, oscilando entre 3,8-7,6%. Curiosamente, la tasa de mortalidad para todos los enfoques, independientemente del tamaño del tumor fue baja, que van desde 0,4-2,9% (Tabla 4).

Las limitaciones de nuestra revisión incluyen el hecho de que los criterios para la selección y el cuidado de los pacientes pueden variar entre las instituciones. Los patrones de práctica pueden estar influenciados por la experiencia del cirujano, los recursos institucionales y la elección del paciente. Además, los criterios para la terapia adyuvante, los métodos de seguimiento y la frecuencia de los exámenes de seguimiento pueden variar entre las instituciones. Otra limitación es que debido a que los datos



parámetros de interés. El resultado obstétrico debe analizarse cuidadosamente, ya que depende de una serie de factores, incluyendo la técnica quirúrgica, el número de pacientes que intentan quedar embarazadas y el tipo de cirugía realizada después de la quimioterapia neoadyuvante. Nuestro estudio también está limitado por el hecho de que el número de pacientes con tumores de 2 cm o más es pequeño y por lo tanto dificulta la obtención de conclusiones que sean generales para la población general

Desde el punto de vista oncológico, nuestro estudio aporta una fuerte evidencia de que la VRT no debe ofrecerse como tratamiento primario a pacientes con tumores mayores de 2 cm que desean preservar la fertilidad, dada la alta tasa de recurrencia asociada. Además, se observó que LRT para los tumores de 2 a 4 cm, se asocia con una tasa de recaída del 20% y debe evitarse en pacientes con estos tamaños de tumor. Los tumores mayores de 2 cm están asociados con un mayor riesgo de afectación ganglionar y, por lo tanto, se recomienda precaución en la toma de decisiones con respecto a la traquelectomía radical inmediata para pacientes con tales tumores 44.

En resumen, nuestra revisión demuestra que en pacientes con tumores N 2 cm los resultados oncológicos son similares al realizar

Ya sea con TAR inmediata, siempre que se haya realizado una valoración de los ganglios linfáticos y se haya confirmado que es negativa para la enfermedad, o una quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía. Sin embargo, encontramos que la tasa de embarazo para pacientes con tumores de 2 cm o más que se sometieron a quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía conservadora (30,6%) parecía ser mayor que las tasas de embarazo previamente reportadas para pacientes con tumores de cualquier tamaño que se sometieron a VRT inmediata (24%) o ART (16,5%) [50]. Las tasas de fecundidad son más altas en los pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía conservadora, por lo que este enfoque debe ofrecerse como el enfoque ideal para los pacientes con tumores N 2 cm.

## Referencias

- [1] <http://www.cancer.org/cancer>; 2014. (hechos y cifras).
- [2] Pautas de NCCN (R) actualizaciones. J Natl Compr Canc Netw 2014; 11:xxxiv–vi.
- [3] Mathevet P, Laszlo de Kaszon E, preservación de Dargent D. Fertility en temprano cervical cáncer. Gynecol Obstet Fertil 2003; 31:706–12.
- [4] Plante M. Evolution en opciones que conservan la fertilidad para cáncer cervical de la etapa temprana: trachelectomy radical, trachelectomy simple, neoadjuvant quimioterapia. Intervalo J Cáncer de Gynecol 2013; 23:982–9.
- [5] Wethington SL, Sonoda Y, Parque KJ, KILÓMETRO de Alektiar, TewWP, Chi DS, et al. Ampliación el indicaciones para trachelectomy radical: un informe 29 sobre pacientes con tumores de la etapa IB1 medición de 2 a 4 centímetros. Intervalo J Gynecol Cáncer 2013; 23:1092–8.
- [6] Lintner B, Saso S, Tarnai L, Novak Z, Palfalvi L, Del Priore G, Smith hijo, Ungar L. Uso de trachelectomy radical abdominal para tratar cáncer cervical mayor que 2 cm en diámetro. Intervalo J Gynecol Cáncer 2013; 23:1065–70.
- [7] Li J, Wu X, Li X, Ju X. Abdominal trachelectomy radical: está esto seguro para la lata cervical IB1 -cer con tumores  $\geq 2$  cm? Gynecol Oncol 2013; 131:87–92.
- [8] Nishio H, Fujii T, Kameyama K, et al. Trachelectomy radical abdominal como una fertilidad -el ahorro de procedimiento en mujeres con cáncer cervical de la etapa temprana en una serie de 61 mujeres. Gynecol Oncol 2009; 115:51–5.
- [9] Du XL, Sheng XG, Jiang T, Li QS, Yu H, Pan CX, et al. Biopsia del nodo de la linfa de la centinela comodirección para trachelectomy radical en pacientes jóvenes con etapa temprana lata cervical -cer. Cáncer de BMC 2011; 11:157.
- [10] Cibula D, Slama J, Svarovsky J, et al. Trachelectomy radical abdominal en fertilidad - el ahorro de tratamiento de cáncer cervical de la etapa temprana. Intervalo J Gynecol Cáncer 2009; 19:1407–11.
- [11] Karateke A, Kabaca C. Radical trachelectomy abdominal es una caja fuerte y fertilidad pre la porción de opción para mujeres con cáncer cervical de la etapa temprano. Eur J Gynaecol Oncol 2012; 33:200–3.
- [12] Saso S, Ghaem-Maghani S, Chatterjee J, et al. Trachelectomy radical abdominal en Londres de Oeste. BJOG 2012; 119:187–93.
- [13] Testa R, Ramirez PT, Ferreyra H, Saadi J, Franco G, Goldsman M, et al. Rad-abdominal iCal trachelectomy: una opción segura y factible para preservación de fertilidad en desarrollo países. J Extensión Genit Baja Dis 2013; 17:378–84.
- [14] Cao DY, Yang JX, Wu XH, Chen YL, Li L, Liu KJ, et al. Comparaciones de vaginal y abdominal trachelectomy radical para cáncer cervical de la etapa temprana: resultados preliminares de una investigación del multicentro en China. Br J Cáncer 2013; 109:2778–82.
- [15] Mangler m, Lanowska m, Köhler C, Vercellino F, Schneider A, Speiser D. Modelo derepetición del cáncer en 320 pacientes después de trachelectomy vaginal radical. Intervalo J Gynecol Cáncer 2014; 24:130–4.

- fecha de una serie de 125 casos y 106 embarazos. *Gynecol Oncol* 2011; 121:290–7.
- [17] Pahisa J, Alonso I, Torne A. Vaginal se acerca con cirugía que ahorra la fertilidad en invasivo cáncer cervical. *Gynecol Oncol* 2008; 110:S29–32.
- [18] Lanowska M, Mangler M, Spek A, Grittner U, Hasenbein K, Chiantera V, et al. Radical trachelectomy vaginal (RVT) se combinó con laparoscopic lymphadenectomy: pro -estudio de spective de 225 pacientes con cáncer cervical de la etapa temprana. *Intervalo J Gynecol cáncer* 2011; 21:1458–64.
- [19] Chen Y, Xu H, Zhang Q, Wang D, Liang Z. Una opción que conserva la fertilidad en cervi-temprano carcinoma de cal: trachelectomy radical vaginal asistido por la laparoscopia y pélvico lymphadenectomy. *Eur J Obstet Gynecol Nuevo golpecito Biol* 2008; 136:90–3.
- [20] Beiner YO, Aquelarres A. Perspicacia de la cirugía: trachelectomy vaginal radical como un método de preservación de fertilidad para cáncer cervical. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4:353–61.
- [21] Marchiole P, Benchaib m, Buenerd A, Lazlo E, Dargent D, Mathevet P. Oncológico seguridad de trachelectomy radical vaginal laparoscopic-asistido (LARVT o Dargent operación): un estudio relativo con hysterec-radical vaginal laparoscopic-asistido tomy (LARVH). *Gynecol Oncol* 2007; 106:132–41.
- [22] Lee CL, Huang KG, Wang CJ, Yen CF, Lai CH. Laparoscopic trachelectomy radical para cáncer cervical de la etapa Ib1. *J la Asociación de Am Gynecol Laparosc* 2003; 10:111–5.
- [23] Cibula D, Ungar L, Palfalvi L, Bino B, Kuzel D. Laparoscopic trach-radical abdominal electomy. *Gynecol Oncol* 2005; 97:707–9.
- [24] Bafghi A, Castaigne D, Pomel C. Radical trachelectomy: del laparoscopic approach a la ruta vaginal. *J Gynecol Obstet Biol Nuevo golpecito* 2006; 35:696–701.
- [25] Cibula D, Ungár L, Pálfalvi L, Binó B, Kuzel D. Laparoscopic trach-radical abdominal electomy. *Gynecol Oncol* 2005; 97 (2):707–9.579R. Pareja et al. / *Oncología de Gynecologic* 137 (2015) 574–580
- [26] Aparque NY, Chong GO, Cho YL, Parque ES, Lee YS. Total laparoscopic radical que ahorra el nervio trachelectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tecnología* 2009; 19:53–8.
- [27] Martin A, ahorro del nervio de Torrent A. Laparoscopic trachelectomy radical: quirúrgico técnica y resultado. *J Blanca* 2010 *Gynecol Invasivo*; 17:37–41.
- [28] Kim JH, Parque JY, Kim DY, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Ahorro de la fertilidad laparoscopic radiCal trachelectomy para mujeres jóvenes con cáncer cervical de la etapa temprano. *BJOG* 2010;117:340–7.
- [29] Rendón GJ, Ramirez PT, Frumovitz M, Schmeler KM, Pareja R. Laparoscopic radical trachelectomy. *JSLs* 2012; 16:503–7.
- [30] Wang YF, Chen GW, Li WS, Weng HN, Lu XG. Total laparoscopic trachelecto-radical mi con ramas que suben de preservación de arterias uterina. *Chin Med J* 2011; 124:469–71.
- [31] Lu Q, Zhang Y, Liu C, Wang S, Guo S, Zhang Z. Total laparoscopic trachelecto-radical mi en el tratamiento de cáncer cervical de la célula squamous temprano: un

- [32] Ebisawa K, Takano M, Fukuda M, Fujiwara K, Hada T, Ota Y, et al. Resultados obstétricos de pacientes que se someten a total laparoscopic trachelectomy radical para etapa temprana cervi-cáncer de cal. *Gynecol Oncol* 2013; 131:83–6.
- [33] Kucukmetin A, Biliatis I, Ratnavelu N, Patel A, Cameron I, Ralte A, Naik R. Laparoscopic trachelectomy radical es una alternativa a perioperative mejorado de laparotomy with -viene a pacientes con el cáncer cervical de la etapa temprana. *Intervalo J Gynecol Cáncer* 2014; 24:135–40.
- [34] Parque J, Joo W, et al. Resultados a largo plazo después de fertilidad que ahorra laparoscopic radical trachelectomy en mujeres jóvenes con cáncer cervical de la etapa temprano: Asan Gyneco-Cancer Group lógica (AGCG) Estudio. *J Surg Oncol* 2014. <http://dx.doi.org/10.1002/jso.23631> (26)
- [35] Kobayashi Y, Akiyama F, Hasumi K. Un caso de embarazo acertado después de tratamiento de cáncer cervical invasivo con quimioterapia sistémica y conización. *Gynecol Oncol* 2006; 100:213–5.
- [36] Palaia I, Musella A, Loperte E, Achilli C, Perniola G, Panici PB. Neoadjuvant chemo-terapia más cirugía que ahorra la fertilidad en cáncer cervical en la localidad avanzado: caso repuerto. *J Blanca* 2011 *Gynecol Invasivo*; 18:121–2.
- [37] Gottschalk E, Mangler M, Schneider A, Koehler C, Lanowska M de Embarazo después lymphadenectomy y quimioterapia neoadjuvant seguida de radical vaginal trachelectomy en cáncer cervical de la etapa IB1 FIGO. *Fertil Steril* 2011; 95:2431 (e5-).
- [38] Liu H, Peng ZL, Lou JY, Ping W. Embarazo después neoadjuvant quimioterapia siguió por lymphadenectomy pélvico y trachelectomy radical en la etapa IB1 abultada cervical cáncer: un historial médico. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008; 48:517–8.
- [39] Singh P, Nicklin J, quimioterapia de Hassall T. Neoadjuvant seguida de radical vaginal trachelectomy y quimioterapia adjuvant para cáncer de la célula claro de la cerviz: un fea-enfoque de sible y revisión. *Intervalo J Gynecol Cáncer* 2011; 21:137–40.
- [40] Hamed AH, Shepard MK, Maglinte DD, et al. Quimioterapia de Neoadjuvant seguida de trachelectomy radical robótico simultáneo e inversión de esterilización tubal en venado Cáncer cervical de IB2. *JSLs* 2012; 16:650–3.
- [41] Wang D, Yang J, Shen K, quimioterapia de Xiang Y. Neoadjuvant seguida de fertilidad -el ahorro de cirugía para mujeres con cáncer cervical de la etapa IB1. *J Gynecol Oncol* 2013; 24:287–90.
- [42] Plante M, Lau S, Brydon L, Swenerton K, LeBlanc R, Roy M. Neoadjuvant chemother-el apy siguió por trachelectomy radical vaginal en el cáncer cervical de la etapa IB1 abultado: a historial médico. *Gynecol Oncol* 2006; 101:367–70.
- [43] Landoni F, Parma G, Peiretti M, Zanagnolo V, Sideri M, Colombio N, et al. Chemo-conización en cáncer cervical temprano. *Gynecol Oncol* 2007; 107 (Suppl.):S125–6.
- [44] Vercellino GF, Piek JM, Schneider A, Kohler C, Mangler M, Speider D, et al. Laparo-la disección del nodo de la linfa de scopic se debería realizar antes del convite de conservación de fertilidad -ment de pacientes con cáncer cervical. *Gynecol Oncol* 2012; 126:325–9.

- [45] Marchiole P, Tigaud JD, Costantini S, Mammoliti S, Buenerd A, Moran E, et al. Neoad-quimioterapia de juvant y trachelectomy radical vaginal para convite que ahorra la fertilidad -ment en mujeres afectadas por cáncer cervical (la etapa IB-IIA1 de FIGO). *Gynecol Oncol* 2011; 122:484–90.
- [46] Maneo A, Chiari S, Bonazzi C, et al. Quimioterapia de Neoadjuvant y sur-conservador gery para cáncer cervical de la etapa IB1. *Gynecol Oncol* 2008; 111:438–43.
- [47] LanowskaM, Mangler M, Speiser D, Bockholdt C, Schneider A, Kohler C, et al. Radical trachelectomy vaginal después laparoscopic organización y quimioterapia neoadjuvant en mujeres con cáncer cervical de la etapa temprana más de 2 cm: oncologic, fertilidad y neonatal resultado en una serie de 20 pacientes. *Intervalo J Gynecol Cáncer* 2014; 24:586–93.
- [48] Robova H, Halaska M, Pluta M, Skapa P, Matecha J, Lisy J, et al. Oncológico y preg-resultados de nancy después de densidad de la dosis alta neoadjuvant quimioterapia y fertilidad el ahorro de cirugía en cáncer cervical. *Gynecol Oncol* 2014; 135:213–6.
- [49] Aparque JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Resultados después de hysterec-radical tomy según talla del tumor dividida en intervalo de 2 cm en pacientes con temprano cervical cáncer. *Ann Oncol* 2011; 22:59–67.
- [50] Pareja R, Rendón GJ, CM de Sanz-Lomana, Monzon O, Ramirez PT. Quirúrgico, oncológico,y resultados obstétricos después de trachelectomy radical abdominal — un litro sistemático - revisión de ature. *Gynecol Oncol* 2013; 131:77–82.
- [51] Ribeiro Cubal AF, Ferreira Carvalho JI, Costa MF, Branco AP. Cirugía que ahorra la fertilidad para cáncer cervical de la etapa temprana. *Int J Surg Oncol* 2012;2012:936534.580 R. Pareja et al. / *Gynecologic Oncology* 137 (2015) 574–580

## 2.4 ARTICULO 4

**2.4.** Outpatient laparoscopic nerve-sparing radical hysterectomy: A feasibility study and analysis of perioperative outcomes

Gabriel J. Rendón, MD<sup>a</sup>, Lina Echeverri, MD<sup>a</sup>, Francisco Echeverri, MD<sup>b</sup>, Carlos Millán Sanz-Lomana<sup>c</sup>, Pedro T. Ramirez, MD<sup>d</sup> and Rene Pareja, MD<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Gynecologic Oncology, Instituto de Cancerología - Las Américas, Medellín, Colombia

<sup>b</sup> Department of Anesthesiology, Clínica Las Américas, Medellín, Colombia

<sup>c</sup> Head Gynecologic Oncology Unit, Group of Hospitals, Madrid, Spain

<sup>d</sup> Department of Gynecologic Oncology and Reproductive Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas 77030, United States

\*Autor correspondiente: Rene Pareja, MD, Departamento de Gynecologic Oncology.

\*Instituto de Cancerología Las América, Carrera 70 Núm. 1-135. Torre 5. Medellín, Colombia. Teléfono: (+57 4) 340 93 93. Fax: (+57 4) 342 33 07. Email: lrpareja@idclasamericas.co

título Corto: Outpatient Laparoscopic Radical Hysterectomy

Conflicto de Interés: Los autores no informan ningún conflicto de interés.

Este dato estuvo presentado en parte en el 45.º SGO Reunión Anual Tampa, Florida, Marcha 2014 y en el 10.º AAGL Reunión Internacional, Barcelona, España, junio, 2014.

### Abstract

Objetivo: El objetivo de nuestro estudio fue informar sobre la viabilidad de la histerectomía radical laparoscópica ambulatoria en pacientes con cáncer cervical en estadio temprano.

Métodos: Se incluyó a todos los pacientes sometidos a histerectomía radical laparoscópica en el Instituto de Cancerología - Las Américas en Medellín, Colombia, entre enero de 2013 y julio de 2015. El grupo control fue una cohorte similar de pacientes ingresados después de su cirugía.

Resultados: Se incluyeron 76 pacientes (pacientes ambulatorios (31) e ingresados (45)]. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a edad, estadio clínico, histología, recuento nodal, necesidad de tratamiento adyuvante, puntuación de dolor visual al alta o tiempo de seguimiento. Todos los pacientes se sometieron a un bloque de plano transversal abdominal. El tiempo mediano de operación fue 150 min (rango, 105-240) en el grupo de pacientes ambulatorios frente a 170 min (rango, 97-300) en el grupo admitido ( $p = 0,023$ ). La mediana estimada de pérdida de

ml (rango, 20-1000) en el grupo admitido ( $p = 0,001$ ). Todos los pacientes pudieron anular espontáneamente y tolerar una dieta antes del alta. En los pacientes ingresados, la mediana de la estancia hospitalaria fue de 1 día (rango: 1-6) y 39 (87%) fueron dados de alta en el día 1 postoperatorio. Hubo 6 complicaciones postoperatorias, 3 en cada grupo. No hubo recidivas en el seguimiento en el grupo de pacientes ambulatorios, y hubo 3 (6,6%) recurrencias en el grupo admitido

Conclusión:

La histerectomía radical laparoscópica ambulatoria es factible y se puede realizar de forma segura en un país en desarrollo en pacientes bien seleccionados. Palabras clave: ambulatorio, laparoscopia, histerectomía radica

## Introducción

El cáncer de cuello uterino es el segundo maligno ginecológico más común en todo el mundo; Un estimado de 560.505 nuevos casos fueron diagnosticados en 2015, y cerca de 284.923 muertes por cáncer de cuello uterino se informaron durante el mismo período [1]. El tratamiento quirúrgico más común para las mujeres diagnosticadas con cáncer de cuello uterino de estadio inicial (etapa IA2-IB1) es la histerectomía radical y la linfadenectomía pélvica y esto puede realizarse mediante un abordaje abdominal, vaginal, laparoscópico o robótico [2]. Más de 1.200 laparoscópica histerectomías radicales se han informado en la literatura [3, 4]. Aunque ambulatorio laparoscópica simple histerectomía se ha convertido cada vez más popular debido a su amplia aceptación por los pacientes, y los cirujanos en general [5, 6], hay pocos datos sobre la cirugía laparoscópica ambulatoria en oncología ginecológica [7 - 10]. Hasta donde sabemos, sólo hay un estudio retrospectivo [10] que describe 21 pacientes que se sometieron a una histerectomía radical laparoscópica ambulatoria, entre 303 pacientes que se sometieron a cirugía laparoscópica ambulatoria para neoplasias ginecológicas, sin aumento aparente de la morbilidad. El objetivo de este estudio es informar sobre la viabilidad de la histerectomía radical laparoscópica ambulatoria. Además, se intentó comparar los resultados de los pacientes que se sometieron a histerectomía radical ambulatoria a un grupo de control de pacientes que no cumplieron con los criterios para el enfoque ambulatorio durante el mismo período de tiempo. También se definieron criterios para la implantación de la histerectomía radical laparoscópica ambulatoria

Materiales y métodos Después de la aprobación de la Junta de Revisión Institucional, se revisaron retrospectivamente los registros médicos de los 76 pacientes que se sometieron a una histerectomía radical laparoscópica en el Instituto de Cáncer (IDC) - Clínica Las Américas entre enero de 2013 y julio de 2015. Treinta y un pacientes fueron candidatos y cumplieron con los criterios para la histerectomía radical ambulatoria y 45 pacientes fueron ingresados debido a que no cumplían con los criterios de elegibilidad y este era nuestro grupo de control. Los pacientes fueron considerados elegibles para la histerectomía radical ambulatoria si se cumplían los siguientes criterios: Preoperatorio: consentimiento informado firmado, residencia a menos de 50 km del hospital, tener un

kg / m<sup>2</sup>. Intraoperatoria: cirugía terminada antes de las 14:00, tiempo quirúrgico menor de 180 minutos, pérdida de sangre estimada inferior a 200 ml, nervio hipogástrico preservado en al menos un lado de la pelvis, disponibilidad de bloqueo del plano transversal abdominal (TAP) realizado por el anestesiólogo. Postoperatorio: tolerar la dieta y la micción espontánea a las 4 horas post-cirugía, una puntuación de la escala de dolor visual <3 (escala de 0 a 10 puntos) antes del alta y deseo de alta al cumplir los criterios antes mencionados. Tabla 1 El estado de paciente ambulatorio se consideró cuando los pacientes fueron dados de alta el mismo día de la cirugía. Una observación de 23 horas no se consideró un procedimiento ambulatorio

Los datos se obtuvieron a partir de registros médicos y patológicos. Los datos recogidos incluyeron edad, IMC, estadio FIGO, subtipos histopatológicos, tiempo quirúrgico, tiempo de hospitalización (pacientes ambulatorios versus admitidos), pérdida de sangre estimada, número de transfusiones de sangre perioperatoria, tiempo en área de recuperación, complicaciones intraoperatorias y postoperatorias, tasas de conversión, evaluación del dolor Utilizando una escala visual, el número y el estado de enfermedad de los ganglios linfáticos eliminados, y el tiempo de seguimiento. La distancia desde el hospital hasta la residencia del paciente se determinó para el grupo de pacientes ambulatorios, utilizando <http://maps.google.com>. Técnica quirúrgica Después de la colocación de un manipulador uterino de V-care (Utica, NY), el procedimiento comenzó con el uso de cinco puertos: un supraumbilical de 10 mm utilizado para la cámara y dos puertos laterales de 5 mm en cada lado, permitiendo a los cirujanos operar tanto Lados del paciente. Después de una entrada estándar de laparoscopia en el área periumbilical con un trocar atraumático (ENDOPATH® XCEL™ Trockers sin cuchilla - Ethicon Endosurgery, Cincinnati, OH) se realiza una inspección de la cavidad abdominal para descartar la enfermedad metastásica. El primer paso en nuestro enfoque es abrir la bolsa de Douglas. En segundo lugar, la disección de los espacios para-vesical y para-rectal derecho e izquierdo (lateral y medial), se hace hincapié en la disección y el aislamiento de las ramas del nervio hipogástrico. En tercer lugar, desarrollamos el espacio vesico-uterino colocando la tracción hacia arriba sobre el útero con la ayuda del manipulador uterino y movilizándolo inferiormente una vez que se ha identificado el espacio vesicouterino. Cuarto, realizamos la coagulación y corte de los vasos uterinos a nivel de la arteria ilíaca interna (clasificación de Piver y Rutledge de tipo III o clasificación de Morrow-Querlieu tipo C2). Quinto, coagulamos y cortamos los pedículos incluyendo ligamentos uteroovarianos / infundibulopélvicos (dependiendo de si se realiza una salpingo-ooforectomía), ligamentos redondos, ligamentos uterosacro y parametría. Por último, realizamos la resección del espécimen procediendo con una colpotomía asegurando obtener un margen circunferencial de 2 cms de la vagina superior. La muestra se extrae a través de la vagina. Todos los pacientes se someten a una linfadenectomía pélvica bilateral y los ganglios linfáticos se extraen a través de la vagina. La vagina se cierra luego con sutura de 0-Vicryl



Protocolo de manejo del dolor Todos los pacientes, independientemente del abordaje, recibieron midazolam 2 mg IV preoperatorio. Intraoperatoriamente, todos los pacientes recibieron fentanilo 200 mg IV, diclofenac 75 mg IM y metamizol 2 g IV. Al finalizar la cirugía, se realizó un bloqueo bilateral de TAP. Si el paciente fue admitido, metamizol 2 g IV cada 8 horas se dio como el único analgésico. Al alta, todos los pacientes recibieron una receta (según sea necesario) para acetaminofen 1000 mg oral cada 6 horas, ibuprofen 400 mg oral cada 8 horas, y no se prescribieron narcóticos. No se prescribían rutinariamente antieméticos. Todos los pacientes que fueron manejados como pacientes ambulatorios recibieron instrucciones con respecto a señales de advertencia y todos fueron proporcionados números de teléfono de contacto para llegar a nuestro equipo. Todos los pacientes que se sometieron al procedimiento ambulatorio fueron contactados el día de la cirugía y diariamente durante los dos primeros días postoperatorios con el fin de evaluar la idoneidad del control del dolor y el estado general. De acuerdo con las políticas institucionales, todos los pacientes fueron evaluados una semana después de la cirugía. Bloqueo de TAP El bloque del plano transverso abdominal (TAP) es un modo de infiltración analgésica utilizado para anestesiarse los nervios que suministran la pared abdominal anterior (T10 a L1). Se inyectó un anestésico local (levo-bupivacaína al 0,25%) (20 ml, una inyección por lado) bajo guía ecográfica entre los músculos oblicuo interno y abdominal transverso inmediatamente profundos al plano fascial. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando IBM SPSS Statistics 20 (Chicago, IL). Las asociaciones entre las variables categóricas y el tiempo de hospitalización (ambulatorio versus admitido) se determinaron mediante la prueba exacta de Fisher. Las variables continuas no paramétricas se resumieron y compararon usando la prueba de suma de rangos de Wilcoxon. Todas las pruebas fueron de dos caras, y un valor de  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativa

Resultados Durante el período de estudio, se realizaron un total de 99 histerectomías radicales en el IDC - Clínica Las Américas, en Medellín, Colombia. De ellos, 23 se realizaron por vía abdominal y 76 se realizaron mediante laparoscopia. De los realizados por laparoscopia, 45 no fueron candidatos a tratamiento ambulatorio: 19 pacientes no deseaban ser dados de alta el día de la cirugía, 13 pacientes vivían a más de 50 kilómetros del hospital, 1 paciente tenía más de 65 años Una conversión a una laparotomía secundaria a una laceración de la vena ilíaca externa), 3 pacientes tenían un IMC superior a 35 kg / m<sup>2</sup>, 3 pacientes no se sometieron a histerectomía radical con preservación nerviosa porque los cirujanos no podían visualizar los nervios hipogástricos y 6 pacientes cambiaron Su mente después de haber acordado originalmente ser enviado a casa después de la cirugía. Por lo tanto, un total de 31 pacientes se sometieron a una histerectomía radical laparoscópica ambulatoria. Tabla 2

Un total de treinta pacientes (96,8%) presentaron estadio FIG1 IB1 en el grupo de pacientes ambulatorios, frente a 42 (93,3%) pacientes del grupo admitido ( $p = 0,641$ ). La edad mediana en el grupo de pacientes ambulatorios fue de 42 años (rango 20-61)

frente a 45 (rango, 28-71) en el grupo admitido ( $p = 0,106$ ) y el índice de masa corporal promedio fue de 24,4 kg / m<sup>2</sup> (rango: 19,1 -34,2) frente a 26,2 kg / m<sup>2</sup> (intervalo, 20,9 - 37,5) ( $p = 0,034$ ); respectivamente. El subtipo histológico en el grupo ambulatorio fue adenocarcinoma en 19 (61,3%) pacientes, carcinoma de células escamosas en 11 (35,5%) pacientes y carcinoma adenosínamo en 1 (3,2%) pacientes. El subtipo histológico en el grupo admitido fue carcinoma de células escamosas en 25 (55,6%) pacientes, adenocarcinoma en 15 (33,3%) pacientes y otro subtipo histológico en 5 (11,1%) pacientes ( $p = 0,046$ ). La cartografía de ganglios linfáticos no se realizó en ningún paciente, ya que no era parte del enfoque estándar en pacientes operados durante el período de estudio. El tiempo mediano de operación fue 150 min (rango, 105-240) en el grupo de pacientes ambulatorios frente a 170 min (rango, 97-300) en el grupo admitido ( $p = 0,023$ ). La mediana de pérdida de sangre estimada fue de 50 ml (rango, 20-150) en el grupo de pacientes ambulatorios frente a 120 ml (rango, 20-1000) en el grupo admitido ( $p = 0,001$ ). No se realizaron transfusiones intraoperatorias o postoperatorias en el grupo de pacientes ambulatorios, y 1 paciente requirió transfusión intraoperatoria en el grupo admitido (secundario a una lesión de la vena íliaca externa). No hubo otras complicaciones intraoperatorias. Todos los pacientes se sometieron a un bloque de plano transversal abdominal. Las puntuaciones de la escala de dolor visual se obtuvieron antes del alta en el grupo ambulatorio, y éstas fueron las siguientes: veintiuno (68%) pacientes informaron una puntuación de 0/10, siete (22%) pacientes informaron una puntuación de 1/10 y 3 (10%) pacientes informaron una puntuación de 2/10. Tabla 3 Todos los pacientes ambulatorios pudieron anular espontáneamente y tolerar la dieta antes del alta. Todos los pacientes sometidos a histerectomía radical laparoscópica ambulatoria fueron dados de alta antes de las 19:00 hrs. El tiempo medio de recuperación fue de 350 minutos (rango, 255-420). La mediana de distancia recorrida al hospital fue de 8,2 kilómetros (rango, 1-23,6)

En los pacientes ingresados, la mediana de la estancia hospitalaria fue de 1 día (rango 1-6), 39 (87%) fueron dados de alta en el día 1 postoperatorio. Las puntuaciones de la escala de dolor visual en este grupo, medidas en la mañana del primer parto, (22%) pacientes informaron que 1/10, 6 (14%) pacientes informaron 2/10, y 1 paciente (2%) reportó 3/10. Tabla 3 Bloque TAP se utilizó en todos los pacientes, pacientes ambulatorios y admitidos.

En el grupo de pacientes ambulatorios; Un total de tres pacientes presentaron complicaciones postoperatorias. Dos pacientes fueron readmitidos, ambos en el quinto día postoperatorio. El primer paciente fue ingresado debido al dolor en el cuadrante derecho abdominal inferior secundario a la estenosis ureteral derecha. El segundo paciente fue admitido para la evaluación debido a la pérdida involuntaria de orina a través de la vagina. Una tomografía computarizada mostró una fistula uretero-vaginal derecha. Ambos pacientes fueron manejados de forma conservadora con stents ureterales. El primer paciente fue hospitalizado durante 4 días y el segundo durante 5 días. Los stents se eliminaron en ambos pacientes 8 semanas después y los pacientes no presentaron lesión residual en el tracto urinario a largo plazo. El tercer paciente tenía

admisión. Ninguno de los pacientes del grupo de pacientes ambulatorios informó retención urinaria, y ningún paciente fue ingresado en un hospital externo durante el seguimiento

En el grupo admitido, tres pacientes requirieron readmisión. Estos fueron readmitidos en los días postoperatorios 4, 5 y 10; respectivamente. El primer paciente fue readmitido por dolor abdominal inferior y pérdida involuntaria de orina a través de la vagina 4 días después de la cirugía. Los estudios de imagen mostraron una fístula vesico-vaginal y se administró con un catéter Foley, y requirió una hospitalización de 3 días. Un intento inicial de manejo conservador fracasó, y el paciente finalmente requirió reparación quirúrgica 3 meses después de la cirugía original. El segundo paciente fue admitido 5 días después de la cirugía para la evaluación de la pérdida involuntaria de orina a través de la vagina. Una tomografía computarizada mostró una fístula uretero-vaginal derecha que fue manejada con un stent ureteral y que el paciente fue hospitalizado durante 4 días. Ella requirió una reimplantación ureteral 3 meses después. El tercer paciente fue ingresado por fiebre, dolor abdominal inferior y pérdida de orina a través de la vagina. Una tomografía computarizada mostró una fístula uretero-vaginal. Esta paciente fue manejada con stent ureteral y nefrostomía y fue hospitalizada durante 7 días. El stent se retiró 8 semanas después sin secuelas. Ningún paciente fue ingresado en un hospital externo durante el seguimiento

En total, un total de 7 (9,2%) pacientes sufrieron una complicación. Uno fue intraoperatorio y seis fueron postoperatorios. La tasa de complicaciones postoperatorias en el grupo de pacientes ambulatorios fue del 9,7%. Al considerar la tasa de complicaciones genitourinarias, observamos una tasa global del 6,5%. Estos incluyeron, dos pacientes en el grupo de pacientes ambulatorios y tres pacientes en el grupo admitido.

El recuento de ganglios linfáticos medianos fue 20 (rango: 8-38) en el grupo de pacientes ambulatorios vs. 20 (rango: 9-45) en el grupo admitido ( $p = 0.895$ ). Todos los pacientes presentaban márgenes negativos y no tenían afectación paramétrica. Dos pacientes, uno en cada grupo (2,6%), tenían un ganglio linfático positivo. El tiempo mediano de seguimiento para el grupo de pacientes ambulatorios fue de 14,5 meses (rango: 1-29,5) frente a 9,4 meses (1-30,4) en el grupo admitido ( $p = 0,2$ ). En el grupo ambulatorio, cinco pacientes (16,1%) fueron sometidos a tratamiento adyuvante. Las indicaciones fueron afectación ganglionar en un paciente, invasión estromal profunda y invasión linfática-vascular positiva en dos pacientes, y tamaño tumoral e invasión estromal en dos pacientes. Doce pacientes (26,6%) en el grupo admitido fueron sometidos a tratamiento adyuvante ( $p = 0,3$ ). Las indicaciones fueron: una por afectación ganglionar, otra por diseminación parametrial, seis por invasión estromal profunda y invasión linfática-vascular positiva, y tres por tamaño tumoral e invasión estromal. Un paciente sólo recibió quimioterapia para un tumor neuroendocrino. No hubo recidivas en el seguimiento en el grupo de pacientes ambulatorios, y hubo 3 (6,6%) recurrencias en el grupo admitido. De estos, un paciente con un tumor

murió de enfermedad. Otro paciente no completó el tratamiento adyuvante y 9 meses después recurrió con una masa pélvica, y murió de enfermedad. El tercer paciente recidivó 8 meses después de la cirugía en la vagina y se manejó con quimioterapia y radiación. Ella está viva sin evidencia de enfermedad, diecisiete meses después de la cirugía

## Discusión

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio comparativo publicado sobre la histerectomía radical laparoscópica ambulatoria que demuestra la viabilidad del procedimiento. Nuestros resultados mostraron que no hubo diferencias en los resultados perioperatorios u oncológicos cuando se compararon los pacientes que se sometieron a la histerectomía radical laparoscópica ambulatoria versus los que fueron admitidos.

Bell et al. [11] realizó un análisis de costos en el costo de los diferentes enfoques quirúrgicos cuando se realiza la cirugía para la estadificación del cáncer de endometrio. Los autores publicaron que el coste total para la estadificación del cáncer endometrial por laparoscopia fue de \$ 7.569,90, el costo para el abordaje robótico fue \$ 8,212, y el costo para el enfoque abierto fue \$ 12,943 ( $p = 0,0001$ ). Los autores concluyeron que el factor más importante que aumentaba el costo era la duración de la estancia hospitalaria. En Colombia, según nuestro sistema de salud pública, el costo de cada estancia hospitalaria por día es de aproximadamente \$ 80 USD, lo que hace que la satisfacción de los pacientes y el retorno a las actividades diarias, el objetivo primario del abordaje laparoscópico ambulatorio.

Uno de los principales contribuyentes al éxito y factibilidad de la histerectomía radical laparoscópica ambulatoria en nuestra institución es el éxito del manejo del dolor en el período perioperatorio. En los procedimientos laparoscópicos ginecológicos, se ha demostrado que el bloque TAP se asocia con una reducción significativa en la puntuación del dolor al alta, una estancia más corta y un menor uso total de los opiáceos perioperatorios y postoperatorios. Estos son todos los factores que pueden mejorar la calidad de vida y proporcionar un retorno más rápido a las actividades diarias [12 - 14]. En nuestros grupos de pacientes, el uso de TAP bloque contribuido a un control satisfactorio del dolor, como lo demuestran las puntuaciones de la escala de dolor antes del alta. Sin embargo, es difícil estimar el verdadero impacto del bloque TAP en la recuperación, ya que no incluimos un grupo de comparación que no se sometió al bloque TAP.

Se han publicado varios estudios sobre la histerectomía ambulatoria en la enfermedad benigna y estos han demostrado la seguridad y viabilidad de este enfoque [15 - 18]. En 2012, Schiavone et al. [5], publicado en 128.634 histerectomías laparoscópicas registradas en la Base de Datos Perspectiva. De éstos, 34.070 (26.5%) fueron dados de alta el mismo día de la cirugía. Los autores informaron un costo de \$ 5,236 (IQR, \$ 4261-6632) para pacientes con descarga en el mismo día, \$ 5,642 (IQR, \$ 4630-6984) para los que fueron dados de alta en el primer día postoperatorio y \$ 7.021 (IQR, \$ 5657- 8990) El segundo día postoperatorio. Curiosamente, los autores destacaron que la

<0.0001)

En 2013, Khavanin et al. [6], publicó un artículo utilizando el registro NSQIP, y comparó los resultados entre 3.564 pacientes que se sometieron a la histerectomía laparoscópica simple ambulatoria con 5,282 administrados como pacientes internos. Encontraron que se observaron menos complicaciones totales de 30 días en el grupo ambulatorio (4,5%) que en el grupo de pacientes hospitalizados (7,2%) ( $p < 0,001$ ). Las complicaciones médicas y de heridas ocurrieron menos frecuentemente en el grupo ambulatorio (OR, 0,63; IC del 95%, 0,46-0,87 y OR ajustado, 0,61; IC del 95%: 0,49-0,77); respectivamente. Los autores concluyeron que no hay riesgo adicional a los 30 días postoperatorios para pacientes sometidos a histerectomía ambulatoria. Actualmente, existen limitados datos en la literatura con respecto a los procedimientos laparoscópicos ambulatorios en oncología ginecológica. En 2010, Gien et al. [7] informaron los resultados de un análisis retrospectivo que incluyó a 147 pacientes con diagnóstico de malignidad ginecológica manejados como pacientes ambulatorios tras una cirugía laparoscópica. Los procedimientos realizados fueron histerectomía simple y radical, traquelectomía radical, salpingo-ooforectomía, omentectomía y disección de ganglios linfáticos pélvicos y / o aórticos. La mediana de la estancia fue de 295 minutos (rango, 125-580). Siete pacientes (4,8%) fueron readmitidos dentro de las tres semanas de la cirugía. Dos pacientes fueron ingresados por fiebre, otro paciente fue ingresado por infección / retención del tracto urinario, tres pacientes por problemas de heridas y el último paciente fue ingresado por fístula del tracto urinario. De 69 pacientes con cáncer cervical temprano, 26 fueron tratados como pacientes ambulatorios (21 histerectomía radical laparoscópica y 5 traquelectomía vaginal radical). Los autores informaron que los principales factores de riesgo para no realizar el tratamiento ambulatorio fueron: edad (OR 1,76 [70 años vs. 50 años]  $p = 0,001$ ), cirujano realizando la operación (OR 6,91,  $p < 0,0001$ ), conversión de laparotomía ( $p <$ ), Histerectomía radical (OR 3,43,  $p = 0,002$ ), tiempo quirúrgico (OR 2,94 [4 vs 2 horas],  $p < 0,0001$ ) y comienzo del tiempo de cirugía después de la 1 pm (OR 3,77,  $p = 0,0001$ ). Los autores concluyeron que el alta en el mismo día para los pacientes de oncología ginecológica es factible, con baja morbilidad y tasa de readmisión

Rettenmaier et al. [8] publicaron su experiencia con 21 pacientes diagnosticados con cáncer de endometrio en estadio clínico inicial que se sometieron a histerectomía laparoscópica total con salpingo-ooforectomía bilateral y linfadenectomía pélvica bilateral en un contexto ambulatorio. La duración media de la cirugía fue de 1,48 h (DE = 0,24; IC del 95%: 1,37-1,59); El tiempo medio de observación fue de 6,5 h (DE = 2,30; IC del 95%: 5,27 - 7,36). Los autores no informaron reingresos en esta serie. Los autores concluyeron que en pacientes seleccionados con cáncer de endometrio en estadio I, el tratamiento ambulatorio es posible con una tasa de complicaciones mínimas y sin reingresos.

Más recientemente, Lee y colegas [9], publicado en una serie de 200 pacientes seleccionados en Memorial Sloan-Kettering. En esta serie, 95 pacientes fueron

diagnosticados con neoplasia ginecológica y 73 pacientes fueron sometidos a cirugía robótica y fueron tratados con éxito como pacientes ambulatorios (63/82 de cáncer de endometrio, 7/8 de cáncer cervical y 3/5 de cáncer de ovario) . Los autores concluyeron que la descarga en el mismo día para histerectomías asistida por robot solo o con otros procedimientos para las indicaciones benignas y malignas es factible y segura

Las tasas de complicaciones observadas en nuestro estudio son muy consistentes con las reportadas en una de las series más grandes publicadas hasta la fecha comparando la laparoscopia versus la histerectomía radical abierta. [19] En esta serie de 526 pacientes, los autores encontraron que la tasa de complicaciones postoperatorias después de la histerectomía radical laparoscópica fue del 9,2%. Esto es consistente con la tasa de complicaciones en nuestra propia serie de 9,2%. Además, al evaluar las complicaciones genitourinarias, observaron una tasa de 5,7%, mientras que en nuestro estudio la tasa fue del 5,2%. Los puntos fuertes de nuestro estudio reside en el hecho de que ésta es la serie más grande reportada hasta la fecha, evaluando exclusivamente la histerectomía radical laparoscópica ambulatoria. Los casos fueron realizados por el mismo equipo quirúrgico, compuesto por dos oncólogos ginecológicos y un anestesiólogo con el objetivo de evaluar la viabilidad de este abordaje mediante estrictos criterios de selección de pacientes. Ningún paciente se perdió durante el seguimiento y ningún paciente ingresó en un hospital externo durante el período de seguimiento. Reconocemos las debilidades del estudio, como el pequeño número de pacientes, la naturaleza retrospectiva de la comparación, el hecho de que todas las cirugías fueron realizadas por dos cirujanos y los resultados pueden no ser reproducibles por otros sin el mismo nivel de Formación y experiencia. También reconocemos que los criterios de selección para la histerectomía radical ambulatoria no han sido previamente validados por otros grupos y, aunque cada centro debe establecer sus criterios, estos fueron seleccionados como fuente de guía. Tampoco se evaluó objetivamente la función urinaria antes y después de la cirugía a través de estudios urodinámicos. Por último, no realizamos una evaluación formal de la calidad de vida ni de los resultados informados por el paciente

En conclusión, nuestro estudio demostró que la histerectomía radical laparoscópica ambulatoria es un procedimiento factible en pacientes bien seleccionados. Nuestro objetivo es continuar evaluando prospectivamente a los pacientes sometidos a este procedimiento y capturando información sobre los resultados de la calidad de vida. Estamos a la espera de los resultados de la LACC Trial [20], un ensayo multi-institucional aleatorizado prospectivo comparando abierta versus mínimamente invasiva histerectomía radical en pacientes con cáncer cervical en estadio temprano. Este estudio arrojará información adicional sobre el manejo quirúrgico de pacientes con cáncer cervical en estadio temprano

## Referencias

- [1] \*Ferlay \*J, \*Soerjomataram yo, \*Dikshit \*R, \*Eser \*S, \*Mathers C, \*Rebelo M, et al. Incidencia de cáncer y mortalidad en todo el mundo: fuentes, métodos y patrones importantes en \*GLOBOCAN 2012. \*Int \*J Cáncer. 2015;136:\*E359-86.
- [2] \*NCCN Directrices(\*R) Actualizaciones. \*J \*Natl \*Compr \*Canc \*Netw. 2015;11:\*xxxiv-xxxvi.
- [3] \*Protopapas Un, \*Jardon \*K, \*Bourdel \*N, \*Botchorishvili \*R, \*Rabischong \*B, \*Mage G, et al. Total \*laparoscopic radical \*hysterectomy en el tratamiento de cáncer cervical temprano. \*Int \*J \*Gynecol Cáncer. 2009;19:712-22.
- [4] \*Salicru \*S, Gil-Moreno Un, Montero Un, \*Roure M, Perez-\*Benavente Un, \*Xercavins \*J. \*Laparoscopic Radical \*hysterectomy con pélvico \*lymphadenectomy en temprano \*invasive cáncer cervical. \*J \*Minim \*Invasive \*Gynecol. 2011;18:555-68.
- [5] \*Schiavone MB, \*Herzog \*TJ, \*Ananth CV, Wilde \*ET, \*Lewin \*SN, Burke \*WM, et al. Viabilidad e impacto económico de caudal de día mismo para mujeres que experimentan \*laparoscopic \*hysterectomy. Soy \*J \*Obstet \*Gynecol. 2012;207:382 \*e1-9.
- [6] \*Khavanin \*N, \*Mlodinow Un, Milad \*MP, \*Bilimoria \*KY, Kim \*JY. Comparación de \*perioperative resultados en \*outpatient y \*inpatient \*laparoscopic \*hysterectomy. \*J \*Minim \*Invasive \*Gynecol. 2013;20:604-10.
- [7] \*Gien \*LT, \*Kupets \*R, \*Covens Un. Viabilidad de caudal de día mismo después de \*laparoscopic cirugía en \*gynecologic \*oncology. \*Gynecol \*Oncol. 2011;121:339-43.
- [8] \*Rettenmaier \*MA, \*Mendivil \*AA, Brown \*JV, 3.º, \*Abaid \*LN, \*Micha \*JP, \*Goldstein \*BH. Caudal de día mismo en etapa clínica yo \*endometrial pacientes de cáncer trataron con totales \*laparoscopic \*hysterectomy, bilaterales \*salpingo-\*oophorectomy y bilaterales pélvicos \*lymphadenectomy. \*Oncology. 2012;82:321-6.
- [9] Lee \*SJ, Calderón \*B, Gardner \*GJ, mayos Un, Nolan \*S, \*Sonoda \*Y, et al. La viabilidad y seguridad de caudal de día mismo después de robótico-asistido \*hysterectomy sólo o con otros procedimientos para indicaciones benignas y malignas. \*Gynecol \*Oncol. 2014;133:552-5.
- [10] \*Tillmanns \*T, \*Lowe \*MP. Seguridad, viabilidad, y costes de \*outpatient \*laparoscopic \*extraperitoneal aórticos \*nodal disección para localmente carcinoma cervical adelantado. \*Gynecol \*Oncol. 2007;106:370-4.
- [11] Campana MC, \*Torgerson \*J, \*Seshadri-\*Kreaden \*U, \*Suttle \*AW, Caza \*S. Comparación de resultados y costados para \*endometrial el cáncer que escenifica vía laparotomía tradicional, laparoscopia estándar y técnicas robóticas. \*Gynecol \*Oncol. 2008;111:407-11.
- [12] \*Pather \*S, \*Loadsman \*JA, \*Gopalan \*PD, \*Rao Un, \*Philp \*S, Carter \*J. La función de \*transversus \*abdominis bloques de avión en las mujeres que experimentan total \*laparoscopic \*hysterectomy: una revisión retrospectiva. \*Aust \*N \*Z \*J \*Obstet

- [13] \*Calle \*GA, Lopez CC, Sanchez \*E, \*De \*Los \*Rios \*JF, \*Vasquez \*EM, \*Serna \*E, et al. \*Transversus \*abdominis Bloque de avión después de \*ambulatory total \*laparoscopic \*hysterectomy: \*randomized controló prueba. \*Acta \*Obstet \*Gynecol \*Scand. 2014;93:345-50.
- [14] \*De \*Oliveira \*GS, \*Jr., Castro-\*Alves \*LJ, Nader Un, Kendall MC, McCarthy \*RJ. \*Transversus \*abdominis Bloque de avión para mejorar \*postoperative resultados de dolor después de \*laparoscopic cirugía: un \*meta-análisis de \*randomized controló pruebas. \*Anesth \*Analg. 2014;118:454-63.
- [15] \*Perron-\*Burdick M, \*Yamamoto M, \*Zaritsky \*E. Caudal de día mismo después de \*laparoscopic \*hysterectomy. \*Obstet \*Gynecol. 2011;117:1136-41.
- [16] \*Lieng M, \*Istre \*O, \*Langebrekke Un, \*Jungersen M, \*Busund \*B. \*Outpatient \*laparoscopic \*supracervical \*hysterectomy Con asistencia del lapidar bucle. \*J \*Minim \*Invasive \*Gynecol. 2005;12:290-4.
- [17] \*Morrison \*JE, \*Jr., \*Jacobs \*VR. \*Outpatient \*laparoscopic \*hysterectomy En un rural \*ambulatory centro de cirugía. \*J Soy \*Assoc \*Gynecol \*Laparosc. 2004;11:359-64.
- [18] \*Thiel \*J, \*Gamelin Un. \*Outpatient Total \*laparoscopic \*hysterectomy. \*J Soy \*Assoc \*Gynecol \*Laparosc. 2003;10:481-3.
- [19] \*Nam \*JH, Parque \*JY, Kim \*DY, Kim \*JH, Kim \*YM, Kim \*YT. \*Laparoscopic \*versus Abierto radical \*hysterectomy en temprano-escenificar cáncer cervical: mucho tiempo-resultados de supervivencia del plazo en un emparejados \*cohort estudio. Ann \*Oncol 2012;23:903-911
- [20] \*Obermair Un, \*Gebiski V, \*Frumovitz M, \*Soliman \*PT, \*Schmeler KM, \*Levenback C, et al. Una fase III \*randomized la prueba clínica que compara \*laparoscopic o robótico radical \*hysterectomy con abdominal radical \*hysterectomy en pacientes con etapa temprana cáncer cervical. \*J \*Minim \*Invasive \*Gynecol. 2008;15:584-8.



### 3.NUEVAS TENDENCIAS QUIRÚRGICAS Y MODIFICACION DEL TRATAMIENTO ESTÁNDAR DEL CANCER DE CUELLO UTERINO

#### ARTICULO 1

Surgical, oncological, and obstetrical outcomes after abdominal radical trachelectomy – A systematic literature review

#### ARTICULO 2

Management of low-risk early-stage cervical cancer: Should conization, simple trachelectomy, or simple hysterectomy replace radical surgery as the new standard of care?

#### ARTICULO 3

Immediate radical trachelectomy versus neoadjuvant chemotherapy followed by conservative surgery for patients with stage IB1 cervical cancer with tumors 2 cm or larger: A literature review and analysis of oncological and obstetrical outcomes

#### ARTICULO 4

Outpatient laparoscopic nerve-sparing radical hysterectomy: A feasibility study and analysis of perioperative outcomes

### **3.1 INTRODUCCION**

El cáncer de cérvix continua siendo una de las causas principales de muerte a nivel mundial. Se estiman unos 500000 casos nuevos cada año, y 275000 muertes relacionadas con este tumor al año.

El tratamiento estándar de la enfermedad en estadios tempranos actualmente continua siendo la histerectomía radical con linfadenectomía pélvica. La evolución de la cirugía en los últimos años ha hecho que de una incisión media hayamos pasado a un Pfannesteil y a la vía laparoscópica como opciones quirúrgicas seguras y posibles. La laparoscopia ya ha demostrado en múltiples estudios sus ventajas ante la cirugía abierta por iguales resultados oncológicos, menor tasas de complicaciones (sangrado, infecciones, tromboembolismo...), mejores resultados estéticos y recuperación mucho mas rápida de la paciente.

Se han publicado mas de 1200 cirugías de histerectomía radical vía laparoscópica en la literatura. La evolución de la laparoscopia nos ha permitido realizar cirugía que antes precisaban de días de ingreso hospitalario a poder incluso realizar estas cirugías de forma ambulatoria. Cada vez mas es aceptado por el paciente, por el cirujano y por la institución la opción de realizar una histerectomía radical de forma ambulatoria con resultados comparables con la laparoscópica no ambulatoria.

La traquelectomía también ha demostrado resultados oncológicos similares a los de la histerectomía y debería ser una opción en pacientes que deseen preservar la fertilidad, ya sea vía abdominal, vaginal combinada con laparoscopia, laparoscópica o robótica.

La traquelectomia es el tratamiento estándar para pacientes seleccionados que deseen preservar la fertilidad en estadios tempranos de la enfermedad. Los resultados a largo plazo están bien establecidos en la vía vaginal pero no en la vía abdominal.

En el artículo 1 se realiza una búsqueda retrospectiva de desde Octubre 1997 a Octubre 2012 en la que se incluyen los términos neoplasia uterina de cérvix, cáncer de cérvix, traquelectomia radical abdominal, traquelectomia radical vaginal y preservación de la fertilidad. Se incluyen artículos originales, series de casos y casos clínicos. Se excluyen artículos de revisión, artículos con pacientes duplicados y artículos originales no en ingles.

El tratamiento estándar de el estadio temprano de cáncer de cérvix (IA2-IB1) sigue siendo la histerectomía radical con linfadenectomía pélvica. La traqueletomía radical es también una opción en pacientes que deseen mantener su fertilidad.

La opción de un tratamiento quirúrgico menos radical es una opción no solo en pacientes que deseen mantener su fertilidad pero también en pacientes con factores de

Se han publicado numerosos estudios valorando la opción de histerectomía simple, traquelectomía simple, conización cervical con o sin ganglio centinela y linfadenectomía pélvica como posibles opciones de tratamiento en estos pacientes.

Los criterios que definen el grupo de bajo riesgo son carcinoma escamoso, adenocarcinoma, carcinoma adenoescamoso como histológica, con un tamaño tumoral menor de 2 cm, invasión estromal menor de 10 mm y ausencia de invasión del espacio linfovascular.

La traquelectomía radical, al igual que la histerectomía radical precisa la exéresis del parametrio que se asocia a un incremento de la morbilidad fundamentalmente por el daño de la inervación autonómica de la zona. Como efectos mas comunes, se puede producir disfunción del tracto urinario inferior, disfunción sexual y problemas de la motilidad colorectal.

Se ha observado que un 60% de las pacientes a las que se les realiza una histerectomía radical no tienen enfermedad residual en el espécimen quirúrgico.

Esto nos hace plantearnos la opción de realizar una cirugía menos agresiva en este grupo de pacientes de bajo riesgo.

Múltiples estudios retrospectivos han demostrado pocos casos de afectación parametrial en pacientes con estadio precoz de cáncer de cérvix y tipo histológico favorable. Esto nos hace plantearnos si la opción de una cirugía menos agresiva pudiera ser una opción en estos pacientes.

Los casos de tumores mayores de 2 cm suponen una dificultad mayor si se desea preservar la fertilidad. Esta aceptado en las guías NCCN (Nacional Comprehensive Cancer Network) realizar una traquelectomía radical vía laparoscópica, abdominal, robótica o vaginal en los tumores de cérvix en estadio precoz y menores de 2 cm. Pero cuando el tumor es mayor de 2 cm se recomienda una histerectomía radical o tratamiento con radio y quimioterapia.

Se han publicado varios trabajos en los que se administra quimioterapia neoadyuvante en estos tumores mayores de 2 cm y se realiza una traquelectomia radical. Los resultados son prometedores y puede proponerse como opción fuera de lo estándar si existe deseo de mantener la fertilidad.

### **3.2 MATERIAL Y METODOS, RESULTADOS**

#### **ARTICULO 1**

Identificamos 485 pacientes con unas edades de 6 a 44 años. El estadio as común es el IB1 (331 de 464 pacientes- 71%). El tipo histológico mas común es el carcinoma escamoso (330/470 pacientes – 70%). Los tiempos quirúrgicos varían de 110 a 586 minutos y la pérdida estimada de sangre de 110 a 5568 ml. Se reportan 3

histerectomía radical (10%). La complicación mas frecuente postquirúrgica fue estenosis cervical en 42 casos, 9,5%.

Se realiza un seguimiento medio de estos pacientes de 31,6 meses (rango de 1 a 124).

Se observa una recurrencia de la enfermedad en 16 pacientes- 3,8%.

2 pacientes mueren por la enfermedad (0,4%).

Un total de 413 pacientes mantienen su fertilidad (85%). De estos pacientes 113 (38%) buscan gestación y 67 de ellas quedan gestantes (59,3%).

Con estos resultados se puede concluir que la traqueletomia abdominal es una opción segura en estadios tempranos del cáncer de cérvix.

## ARTICULO 2

### EVALUACION DEL TRATAMIENTO ESTANDAR

En 1995 Kinney et al evalúan una revisión de 387 pacientes de cáncer escamoso de cérvix en los que 83 (21,4%) tenían características favorables que incluían invasión mayor de 3 mm pero tumor menor de 2 cm, ausencia de invasión del espacio linfovascular (LVSI). Ninguna paciente de este subgrupo tenia afectación parametrial.

Covens et al publican 842 pacientes con estadio IA1 a IB1 que se realizaron una histerectomía radical por cáncer de cérvix. Es objetivo del estudio era identificar los factores de riesgo para afectación parametrial.

Observan una afectación parametrial en 33 pacientes (4%), 8 en los nódulos linfáticos del parametrio y 25 en el tejido parametrial. Ningún paciente tenia afectación de los dos. Observan que los pacientes con afectación parametrial eran de mayor edad (42 vs 40,  $p < 0,04$ ), tenían mayor incidencia de afectación del espacio linfovascular (85% vs 45%,  $p = 0,0004$ ), era mas frecuente un grado 2 o 3 de diferenciación (95% vs 65%  $p=0,001$ , tenían mayor profundidad de invasión (mediana 18 vs 5 mm  $p < 0,001$ ) y tenían mayor tasa de metástasis en ganglios pélvicos (44% vs 5%  $p < 0,0001$ ).

La incidencia de afectación parametrial en pacientes con un tumor igual o menor a 2 cm, ganglios linfáticos negativos e invasión estromal menor de 10 mm era de 0,6%.

Wright et al analizan 594 pacientes con carcinoma invasor de cérvix que se realizaron histerectomía radical retrospectivamente. 64 pacientes (10,8%) presentan invasión parametrial. Los factores que se asocian con afectación parametrial son histología de riesgo alto, grado avanzado, invasión cervical profunda, invasión del espacio linfovascular, tamaño tumoral, estadio avanzado, afectación uterina o vaginal y afectación ganglionar pélvica.

Se realiza un subgrupo de pacientes en los que se incluye ganglios pélvicos negativos, ausencia de invasión del espacio linfovascular y tumores menores de 2 cm y se observa que solo el 0,4% tienen afectación de los parametrios.

Frumovitz et al realizan un estudio similar en 350 pacientes que se han sometido a una histerectomía radical por cáncer de cérvix y observa una afectación parametrial del 7,7%. Y realizan un subgrupo de bajo riesgo que incluye histología de adenocarcinoma, adenoescamoso o carcinoma escamoso, tumor menor de 2 cm y ausencia de afectación del espacio linfovascular en el que ninguna paciente de 125 tiene afectación del parametrio.

Por tanto, juntando a todas estas pacientes observamos que la afectación de los parametrios es menor del 1% en los pacientes de bajo riesgo y por tanto no deberíamos plantear que la histerectomía radical es quizá un tratamiento demasiado agresivo que se podría evitar en estas pacientes.

## EVALUACION DE UN TRATAMIENTO MAS CONSERVADOR

Naik et al en 2007, describe un estudio de 17 pacientes con carcinoma de cérvix, estadio IB1. 5 pacientes se tratan mediante una conización con o sin linfadenectomía pélvica y 12 paciente se tratan con una histerectomía simple vía abdominal o laparoscópica con o sin linfadenectomía pélvica. No se observa enfermedad residual en ningún espécimen quirúrgico y no se observa afectación ganglionar en ningún caso. No se observa ninguna recurrencia con una media de seguimiento de 29 meses.

Rob et al en 2008 publican un estudio de 40 pacientes. Los criterios de inclusión son tumores menores de 2 cm y menos del 50% del estroma cervical afectado basado en resonancia magnética y ultrasonido.

Observan 3 casos de estadio IA1 (todos con afectación del espacio linfovascular) , 10 casos de IA2 ( 40% con afectación del espacio linfovascular) , y 27 casos de IB1 (38% con afectación del espacio linfovascular).

32 casos eran carcinoma escamoso, 7 adenocarcinoma y 1 adenoescamoso.

Se realiza una exeresis del ganglio centinela vía laparoscópica con biopsia intraoperatoria. Si la biopsia era negativa se realiza una linfadenectomía pélvica bilateral.

6 casos tienen una biopsia intraoperatoria del ganglio centinela positiva y se realizan una histerectomía radical con linfadenectomía pélvica convencional.

24 de las 32 pacientes restantes buscan gestación y 17 quedan gestantes (71%) con 11 gestaciones de 12 recién nacidos con 3 partos prematuros y 9 a término.

En 2009 Pluta et al evalúa 60 pacientes con carcinoma de cérvix en estadio temprano tratadas mediante histerectomía simple y linfadenectomía pélvica tras ganglio centinela negativo. Las pacientes que no tenían deseo de fertilidad, estadio IA1 con afectación del espacio linfovascular o estadio IA2 o IB1 con tamaño tumoral menor a 2 cm e invasión estromal menor del 50%. 50 pacientes tenían carcinoma escamoso y 10 adenocarcinoma. 3 pacientes estaban en estadio IA1, 11 en IA2 y 46 en IB1. 5 pacientes tuvieron ganglio centinela positivo. No se observó ninguna recidiva en ninguno de los 60

Maneo et al en 2015 publican 36 pacientes con estadio IB1 con una edad media de 31 años que se tratan mediante conización y linfadenectomía pélvica. La media del tamaño tumoral era 11,7 mm (rango 8-25 mm). 24 pacientes eran carcinoma escamoso y 12 adenocarcinoma. 5 pacientes (14%) tenían afectación del espacio linfovascular. Todos los pacientes habían tenido una conización previa y a 8 se les realizó una segunda conización. Todas las muestras de los conos y reconos tuvieron márgenes libres de tumor. Se realiza un seguimiento medio de 66 meses (rango 18-168) en el que se observa una única recurrencia en la pelvis 34 meses tras cirugía. Se obtienen 21 embarazos en 17 pacientes y 14 recién nacidos vivos – 3 pretermino a 27, 32 y 33 semanas. Hubo 3 abortos del primer trimestre, 1 del segundo trimestre, una gestación ectópica y una interrupción voluntaria del embarazo por anomalía genética.

En 2017 Fagotti et al publican una serie de 17 pacientes en estadio IA2-IB1 en edad menor de 45 y tamaño tumoral menor de 2 cm. Todos los pacientes tenían pruebas de imagen negativas previa a la cirugía para afectación ganglionar mediante resonancia magnética. Si en la biopsia intraoperatoria de los ganglios pélvicos o en el resultado definitivo eran positivos se realizó una histerectomía radical convencional. 4 pacientes eran estadio IA2 y 13 IB1. 12 pacientes eran carcinoma escamoso. 4 (23%) pacientes tenían afectación del espacio linfovascular. Se obtuvieron una media de 18 ganglios (rango 11 a 51). A 4 pacientes se les realizó una histerectomía radical. Con un seguimiento de 16 meses (rango 8 a 101 meses) no se observa ninguna recurrencia. 5 pacientes buscaron gestación, 2 obtuvieron una gestación espontánea y 3 realizaron una fecundación in vitro con éxito.

En 2012 Palaia et al publican una serie de 14 pacientes en estadio IB1 o menor con tamaño tumoral menor de 2 cm y tratadas con traquelectomía simple junto con linfadenectomía pélvica. Los ganglios se analizaban intraoperatoriamente y si positivos se realizaba una histerectomía radical convencional. 11 pacientes eran carcinoma escamoso con una edad media de 32 (rango 28 a 37 años). El tamaño tumoral medio fue de 17 mm (rango 14-19 mm). El seguimiento medio fue de 38 meses (rango de 18 a 96) y no se observa ninguna recurrencia. 1 paciente muere por otro motivo (cáncer vesical). 8 pacientes quedan gestantes y 3 tienen un recién nacido a término.

Raju et al en 2012 publica otra serie de 66 pacientes estadio IA2 – IB1 en la que 15 pacientes se tratan con traquelectomía simple vaginal y linfadenectomía pélvica y 51 con traquelectomía radical vaginal linfadenectomía pélvica. Ninguna recurrencia se observa con un seguimiento medio de 96 meses (rango de 12 a 120).

Biliatis et al publican una serie de 62 pacientes estadio IB1 que se tratan mediante conización (35 pacientes, 56%) o histerectomía simple (27 pacientes- 46%). A 57 (92%) se le realiza linfadenectomía pélvica y 1 solo ganglio fue positivo. Con un seguimiento de 56 meses (rango 13-132) no se observa ninguna recurrencia y se

Plante et al en 2013 publica una serie de 16 pacientes con estadio IA1 con afectación linfovascular (4 pacientes), IA2 (6 pacientes) y IB1 (6 pacientes). Se les realiza una traquelectomía simple vaginal con ganglio centinela y muestreo ganglionar pélvico posterior. El seguimiento medio es de 27 meses (rango 1 a 65 meses) y no se observa ninguna recurrencia . 8 pacientes quedan gestantes.

### ARTICULO 3

Realizamos una búsqueda en la literatura en ingles de preservación de la fertilidad y tumores mayores de 2 cm desde 1994 hasta 2014. Se revisaron todos los artículos relevantes analizando el tamaño tumoral, la edad de la paciente, características del tumor, tipo de cirugía realizada, uso o no de quimioterapia neoadyuvante, estado de los ganglios linfáticos y resultados intraoperatorios y postoperatorios valorando las gestaciones obtenidas y los resultados oncológicos.

#### Resultados

Observamos un total de 394 pacientes con tumores mayores de 2 cm que intentaron preservar la fertilidad. 329 se sometieron a traquelectomía radical inmediata – abdominal en 191, vaginal en 99 y laparoscópica en 39.

En 65 pacientes restantes se administro quimioterapia neoadyuvante previa a la traquelectomia radical.

#### Casos de traquelectomía radical abdominal (un total de 10 artículos)

Wethington et al publica una serie donde se pudo preservar la fertilidad en 9 de 29 pacientes y una tuvo una recaída de la enfermedad.

Lintner et al publican una serie de 45 pacientes de las cuales 17 eran tumores de 2 a 4 cm. De estos 17 pacientes 4 recidivan, con 2 muertes por la enfermedad y obtuvieron 4 embarazos con 3 recién nacidos vivos, 1 pretermino y 2 a termino.

Li et al publica 62 pacientes de las cuales 56 se realizan la traquelectomia radical. 3 tienen afectación ganglionar. 38% de las pacientes recibieron quimioterapia y radioterapia. Obtienen 1 gestacion.

#### Casos de traquelectomía vaginal radical (un total de 8 articulos)

Se incluyen 99 pacientes con tumor mayor de 2 cm. No se recogen bien los resultados obstétricos. En el total hay una recurrencia de 17 pacientes (17%) y 4 muertes. La recurrencia en tumores menores de 2 cm es de 3% y en tumores mayores de 2 cm de 22%.

## Casos de traquelectomía laparoscópica radical

Park et al publica la serie mas numerosa con 88 pacientes en 2014. Se preserva la fertilidad en 79 pacientes y 29 de ellos (37%) tienen un tamaño tumoral de 2 a 4 cm. La recurrencia es del 6% (1/40) en tumores menores de 2 cm y del 20% en tumores mayores de 2 cm (6/30) con un seguimiento medio de 44 meses (3-105).

## Casos de Quimioterapia neoadyuvante antes de la cirugía

Se identifican 14 artículos que incluyen a 73 pacientes con tamaño tumoral de 2 a 4 cm. 8 de ellos no se pudo preservar fertilidad y de los 65 en que si, se reportan 20 embarazos con 16 partos a término, 6 pretérmino y 10 a término. Se observa una tasa de gestación del 89% (65/73), una recurrencia del 7,6% (5/65) y una mortalidad del 3% (2/65).

## ARTICULO 4

Valoramos de manera retrospectiva 76 pacientes que se sometieron a una histerectomía radical vía laparoscópica en el Instituto de Cancerología de Medellín, Clínica Las Américas entre enero 2013 y julio 2015. 31 pacientes se realizó la cirugía de forma ambulatoria y 45 quedaron ingresadas al menos 1 noche.

Los criterios de inclusión para la histerectomía radical ambulatoria fueron la firma del consentimiento informado previo a la cirugía, residir menos de 50 km del hospital, tener a alguien en el domicilio que pueda ocuparse de la paciente en caso de necesidad, edad menor a 65 años, índice de masa corporal menor de 35, concluir la cirugía antes de las 14,00 horas, tiempo quirúrgico menor a 180 minutos, pérdida sanguínea estimada menor a 200 ml, conservación de los nervios hipogástricos al menos en un lado de la pelvis, bloqueo de los puertos de entrada con anestesia local, tolerancia y micción espontánea a las 4 horas de la cirugía y escala de dolor menor a 3 (rango de 0 a 10).

Todos los pacientes reciben midazolam 2 mgs intravenoso preoperatoriamente, 200 mg intravenoso de fentanyl intraoperatoriamente y 75 mg de diclofenaco intramuscular y 2 mg de metamizol intravenoso tras finalizar cirugía. Se coloca anestesia local con levobupivacaina 0,25 mediante control ecográfico y realizado por un anestesista para bloquear los nervios que inervan la pared abdominal anterior (inyección de 20 ml en cada lado entre el musculo oblicuo interno y transversal del abdomen por debajo del plano de la fascia) .

Metamizol es el único analgésico postquirúrgico intravenoso cada 8 horas. Una vez en el domicilio se le pauta acetaminofeno 1000 mg oral cada 6 horas, ibuprofeno 400 mg oral cada 8 horas. Los pacientes disponen de un teléfono de contacto en caso de urgencia y no se utiliza ningún antiemético.



### **3.3 DISCUSION**

#### ARTICULO 1

En 1994 Dargent et al. son los primeros en reportar la opción de la traquelectomía radical vaginal junto con una linfadenectomía pélvica y obturadora bilateral vía laparoscópica como tratamiento del cáncer de cérvix en estadios tempranos. Desde esa fecha se han reportado mas de 900 casos estableciendo los resultados obstétricos y oncológicos a largo plazo. La traquelectomía se puede también realizar vía laparoscópica y vía robótica.

#### ARTICULO 2

De las 260 pacientes descritas en la literatura en estadios precoces de cáncer de cérvix tratadas de forma conservadora no se ha observado ninguna recurrencia.

75,8 % eran carcinoma escamoso y 22,7% adenocarcinoma. La mayoría estaban en un estadio IB1 (80,4%). Se han obtenido un total de 73 gestaciones y 43 recién nacidos vivos. 8 continúan gestantes en el momento de la publicación.

Aun no podemos concluir que se deba realizar este tipo de cirugía fuera de un ensayo clínico y precisamos de mas estudios prospectivos para poder llegar a tener este tratamiento menos invasivo como estándar en cáncer de cérvix.

Se están realizando 3 estudios prospectivos actualmente.

Schmeler y colaboradores están realizando un estudio multicéntrico (ConCerv) que evalúa pacientes con estadio IA2 o IB1 con tamaño tumoral menor de 2 cm, carcinoma escamoso (cualquier grado), adenocarcinoma (grado I y II). Si hay afectación del espacio linfoscálar los pacientes son excluidos.

Si el paciente desea fertilidad se le realiza conización y linfadenectomía pélvica con ganglio centinela y si no desea fertilidad histerectomía con linfadenectomía pélvica y ganglio centinela. Se espera incluir 100 pacientes.

El segundo lo realiza Plante y colaboradores y se denomina SHAPE trial. El estudio es randomizado compara histerectomía radical con linfadenectomía pélvica bilateral vs histerectomía simple y linfadenectomía pélvica bilateral. Los criterios de inclusión son estadio IA2 a IB1, tumor menor de 2 cm, carcinoma escamoso o adenocarcinoma, invasión estromal menor de 10 mm en la conización o menor al 50 % en resonancia magnética. Se pretende reclutar 700 pacientes y evaluar si el grupo de histerectomía simple es igual de seguro con menos morbilidad y si la supervivencia en los dos grupos es similar.

El tercer estudio es el protocolo 278 dirigido por Alan Covens en el que se evalúa la histerectomía extrafascial o conización con linfadenectomía pélvica en estadios IA1 con

cirugía menos radical en la función vesical, intestinal y sexual. También se evalúa la incidencia de linfedema tras cirugía menos radical.

Los criterios de inclusión son carcinoma escamoso, adenoescamoso o adenocarcinoma, estadio IA1 a IB1 con tumor menor de 2 cm y cualquier grado tumoral.

Se pretende reclutar 600 pacientes con un mínimo de 200.

### ARTICULO 3

Está bien establecido que la afectación ganglionar pélvica, la infiltración profunda y la afectación linfovascular se ve más afectada cuanto mayor es el tamaño tumoral. Las tasas de recidiva son superiores en las series sin quimioterapia neoadyuvante. Se observa que en tumores mayores de 2 cm los resultados oncológicos son similares en tumores mayores de 2 cm si se realiza la traquelectomía abdominal radical de inicio, o quimioterapia neoadyuvante y cirugía posterior siempre que los ganglios fueran negativos. Las tasas de fertilidad más altas se observan en la serie de quimioterapia neoadyuvante y cirugía posterior. Esta aún por ver la seguridad de la quimioterapia. Las limitaciones del estudio incluyen las diferencias en la selección de pacientes para el estudio de cada institución.

### ARTICULO 4

El hecho de poder realizar la histerectomía radical vía laparoscópica y de manera ambulatoria no varía los mejores resultados que ofrece la vía laparoscópica frente a la vía laparotomía en cuanto a escala de dolor postoperatorio, menores complicaciones como infecciones, menor tasa de sangrado, posibilidad de conservar la inervación por mayor precisión de los instrumentos quirúrgicos y mejor visión por la tecnología de alta definición.

Una de las claves en poder realizar la histerectomía radical de manera ambulatoria es el control del dolor mediante la infiltración de la pared abdominal.

El realizar esta cirugía de manera ambulatoria supone un ahorro en gasto hospitalario y una mayor utilización de los recursos hospitalarios por una ocupación menor de las camas del hospital.

### **3.4 CONCLUSIONES**

La cirugía para el cáncer de cérvix uterino estándar es la histerectomía radical con linfadenectomía pélvica bilateral. En la medida de lo posible debe realizarse una cirugía mínima invasiva por vía laparoscópica siendo factible realizar la cirugía de manera ambulatoria con un protocolo de actuación bien establecido. Es necesario establecer una buena formación para poder desarrollar este tipo de cirugía que aporta beneficios para la paciente.

La NCCN (National Comprehensive Cancer Network) tiene ya aceptado en sus guías la realización de una traquelectomía radical (abdominal, vaginal, laparoscópica o robótica)

oncológicos son similares a los de la histerectomía radical y debería ser una opción quirúrgica y terapéutica en pacientes que deseen preservar la fertilidad.

La traquelectomía abdominal radical es una cirugía reproducible y segura como tratamiento en pacientes que deseen preservar su fertilidad en estadio tempranos. Los resultados obstétricos y oncológicos a largo plazo son favorables y similares a los de la vía vaginal.

Observamos que las pérdidas de la gestación en la traquelectomía abdominal radical fueron similares a los de la traquelectomía vaginal radical (24% vs 30%) pero superiores que los de la población general (12%).

El cerclaje como método de prevención de pérdidas fetales está controvertido. Observamos que a 76% de las pacientes sometidas a la traquelectomía abdominal se les realizó un cerclaje.

La revisión realizada muestra unos resultados similares en cuanto a supervivencia, resultados obstétricos y oncológicos a largo plazo en la traquelectomía radical abdominal que en la traquelectomía radical vaginal, que a su vez muestra unos resultados similares a los de la histerectomía radical que es el tratamiento estándar. Por tanto podemos concluir que es una opción segura en pacientes que deseen preservar su fertilidad y cumplan los criterios de inclusión.

En tumores mayores de 2 cm si la paciente desea preservar la fertilidad se puede plantear la posibilidad de realizar quimioterapia neoadyuvante con cirugía posterior siempre explicando que no es el tratamiento estándar y preferiblemente bajo un ensayo clínico. Las tasas de embarazo resultaron ser las más altas comparadas con las otras opciones quirúrgicas y las tasas de recidiva las más bajas.

La literatura actual y las revisiones realizadas sugieren que un grupo de pacientes con factores de bajo riesgo en carcinoma invasor de cérvix en estadios tempranos pudieran ser candidatos a una cirugía menos agresiva y más conservadora. Dependiendo del interés de la paciente por su fertilidad se podría plantear la opción de una conización cervical o una histerectomía junto a una linfadenectomía pélvica bilateral.

El ganglio centinela en el cáncer de cérvix es otro campo que se debe valorar pero no está validado actualmente y se debe completar con la linfadenectomía pélvica bilateral. El método de detección puede ser con tecnecio 99, verde de indocianina o azul de metileno.

Actualmente, este tratamiento en pacientes con estadio IA2 a IB1 debe valorarse solo dentro de un ensayo clínico. Es importante que el patólogo nos pueda dar información precisa de todos los factores que determinan este grupo de bajo riesgo.

Es necesario estudios prospectivos en el futuro para poder validar este tipo de tratamiento como estándar.