

## Título: Traducción y comentarios sobre el artículo "Treatment of Low-Risk Endometrial Cancer and Complex Atypical Hyperplasia With the Levonorgestrel- Releasing Intrauterine Device"

Nombre revisor: Ana Monfort Quintana. Hospital General Villalba.

### 1. - Artículo Original:

Pal N, Broaddus RR, Urbauer DL, Balakrishnan N, Milbourne A, Schmeler KM;  
Meyer LA, Soliman PT, Lu KH, Ramondetta L, Bodurka DC, Westin SN, Black N.  
Treatment of Low-Risk Endometrial Cancer and Complex Atypical Hyperplasia  
With the Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Device. Obstet Gynecol. 2018  
Jan;131(1):109-116

PMID: 29215513

### 2.- Resumen del Artículo:

El objetivo del estudio es demostrar la eficacia del DIU LNG para el manejo conservador de la hiperplasia compleja atípica y Ca. Endometrio en estadíos iniciales. Durante el año 2017 se diagnosticaron en USA 61.380 nuevos casos de Ca. Endometrio y se produjeron 10.920 fallecimientos por Ca. Endometrio.

Entre todo el Ca. Endometrio el subtipo histológico más frecuente (80% de los casos) fue el endometriode. La hiperplasia compleja atípica (HCA) se considera precursor del mismo. Hasta un 29% de los casos no tratados de HCA progresará a Ca. Endometrio y en el 46% de las pacientes histerectomizadas con diagnóstico previo de HCA y Ca endometrio fueron diagnosticadas de AdenoCa.endometrio tras estudio AP de la pieza. La cirugía ha sido el tratamiento de elección en ambas entidades, pero las pacientes con comorbilidad médica que desaconseja la cirugía o sin deseos genéticos cumplidos podrían ser subsidiarios de otro manejo conservador

La terapia hormonal con sólo estrógenos es un factor de riesgo importante para desarrollo de HCA o Ca. Endometrio. Es bien conocido el efecto contrario de la

progesterona a la proliferación del endometrio secundario a los estrógenos por lo que la terapia con progesterona puede ser de primera elección para el manejo de la HCA y Ca. Endometrio.

El tratamiento sistémico con progesterona alcanza unas tasas de respuesta del 75-85% en la HCA y del 50-75% en el Ca. Endometrio sin embargo el cumplimiento del tratamiento no es correcto debido a los efectos secundarios como sangrado vaginal, náuseas o ganancia ponderal. Por tanto el tratamiento mediante DIU LNG se ha propuesto como una alternativa al manejo conservador de la HCA y Ca. Endometrio.

#### MATERIAL Y MÉTODO:

Estudio retrospectivo de serie de casos (46) que reporta las tasas de respuestas en distintos tiempos en pacientes con diagnóstico de HCA y Ca. Endometrio endometriode Grado1 ó 2 tratadas con DIU LNG desde Enero 2003 hasta Junio 2013 at the University of Texas MD Anderson Cancer Center. Las pacientes que fueron tratadas previamente con Progesterona sistémica fueron excluidas.

Las indicaciones para la implantación de DIU LNG fueron predeterminadas:

- HCA
- Obesidad mórbida.
- Múltiple patología médica.
- Deseos genésicos no cumplidos
- Deseo de la paciente de preservación de útero.

Datos demográficos, clínicos y patológicos fueron registrados destacando el IMC, la edad, el tamaño uterino, uso previo de progesterona (el mes previo a la implantación del DIU LNG) así como de Metformina.

Los efectos de la progesterona exógena quedan definidos por la presencia de tejido glandular atrófico y pseudodecidualización del estroma en las biopsias realizadas a los 3 y 6 meses.

Las pacientes que presentaban enfermedad metastásica o invasión miometrial objetivada por TAC o RMN fueron excluidas para manejo conservador.

Las pacientes fueron controladas mediante la realización de biopsia de endometrio cada 3 meses durante el primer año. Posteriormente el seguimiento fue cada 3/6 meses. El DIU LNG fue reemplazado en aquellas pacientes que continuaban con la terapia más de 5 años. Los estudios de imagen no se indicaron de forma rutinaria para el seguimiento.

El punto clave primario del estudio fue la respuesta al DIU LNG a los 6 meses de la inserción, basándose en las recomendaciones del National Comprehensive Cancer Network para el manejo conservador.

- La respuesta completa al tratamiento conservador de la HCA y Ca. Endometrio se define en ambos casos como la ausencia de hiperplasia o hiperplasia sin atipia en estudios AP.
- Se define para el Ca Endometrio:
  - Respuesta parcial si la enfermedad regresa a Hiperplasia compleja atípica.
  - Enfermedad estable si la AP demuestra persistencia de algún foco de Ca.
  - No respuesta si la AP demuestra ausencia de cambios o progresión de la enfermedad.

- Progresión si se objetiva en AP un estadio más avanzado de Ca.
- Se define para la HCA:
- Progresión si se objetiva la presencia de cualquier grado de Ca.

Otros puntos clave del estudio incluyen la respuesta en otros momentos del tiempo (3,9 y 12 meses, no a los 6 meses basados en las recomendaciones del National Comprehensive Cancer Network para el manejo conservador.), las complicaciones y la asociación de variables clinicopatológicas en los casos sin respuesta al DIU LNG.

Basándose en la literatura es de esperar una tasa de respuesta del 80-90% en los casos de HCA y del 50-60% en el Ca. Endometrio.

Comparan las tasas de respuesta según factores clínicos y patológicos como la edad, IMC, tamaño uterino y la presencia de efectos de progesterona exógena.

Dado el pequeño tamaño muestral (46) el estudio tiene sus limitaciones por lo que los hallazgos negativos no deben generalizarse.

## RESULTADOS

Durante el período de estudio, 2.292 pacientes fueron diagnosticadas de Ca. Endometrio o HCA. 55 pacientes fueron tratadas con DIU LNG pero 9 de ellas fueron posteriormente excluidas por no cumplir criterios de elegibilidad.

La primera causa de no elegibilidad fue la implantación del DIU tras la resolución de la HCA o Ca. Endometrio en pacientes que habían sido tratadas previamente con otra progesterona (6 casos). Dos pacientes fueron excluidas por tratamiento concomitante con DIU LNG y otra progesterona y una paciente fue excluida por diagnóstico AP incorrecto.

El tiempo medio de seguimiento fue de 4.2 años (3 años y 7 meses- 12 años)

En las 46 pacientes que siguieron el estudio no se objetivó ninguna complicación en el momento de la inserción del DIU. No se administraron fármacos adicionales. Se describieron las características clínicas y demográficas de las pacientes. El IMC medio fue de 45 y la edad media 47 años. La duración media del tratamiento con el DIU fue de 24 meses.

Las indicaciones para la elección del tratamiento conservador incluyen la presencia de múltiple patología médica, obesidad mórbida (IMC>40), deseos genésicos no cumplidos o preferencia de la paciente.

- De las 8 pacientes con Ca. Endometrioide G2 las indicaciones fueron comorbilidad médica (1), deseos fertilidad (1), obesidad y fertilidad (3) y obesidad y comorbilidad (3)
- De las 15 pacientes que decidieron tratamiento conservador por motivos de fertilidad sólo 5 intentaron gestación y sólo una logró gestación exitosa con niño vivo en casa.

El número de pacientes que respondieron fue de 24 (52%), 16 respuesta completa y 8 respuesta parcial. De las 46 pacientes incluidas en el estudio, 32 realizaron biopsia a los 6 meses para primera evaluación:

- 15 pacientes (47%) tenían HCA
- 9 pacientes (28%) Ca. Endometrio G1
- 8 pacientes (25%) Ca. Endometrio G2

- 3 pacientes presentaron progresión de la enfermedad.
- La 1ª paciente presentaba HCA estable a los 6 meses, presentó Ca. Endometrio G1 a los 9 meses pero a los 15 meses de tratamiento con DIU LNG presentó remisión completa.
- La 2ª paciente presentaba HCA y Ca. Endometrio G1 que fue tratada con Depot Progevera durante 1 año presentó progresión a Ca. Endometrio G2 a los 3 meses de tratamiento con DIU LNG sin embargo los estudios de imagen preoperatorio eran negativos y la AP tras histerectomía fue negativa para Ca residual.
- La 3ª paciente del estudio con diagnóstico de Ca. Endometrio G1 presentaba enfermedad estable con progresión a los 43 meses a Ca. Endometrio G2. Los estudios de imagen no aportaban información por IMC de 74. La histerectomía realizada demostró Ca. Endometrio G2 con invasión de 13 mm. Recibió posteriormente BT y 5 años después está libre de enfermedad.

Para observar la tendencia inicial a la respuesta en el tiempo estudian la proporción de nuevas respondedoras cada 3 meses observando que la máxima respuesta se obtiene a los 3 y 6 meses.

Así mismo observan la asociación de la respuesta a los 6 meses con varios factores clínicos:

- Pacientes no respondedoras presentan una Histerometría mayor de 9 cm.
- No diferencias en función de IMC, edad, paridad o raza.
- Las pacientes respondedoras tienen mayor efecto por la progesterona exógena a los 3 y 6 meses.
- 13 pacientes que inicialmente fueron tratadas con progesterona previo a DIU LNG no hubo diferencias en la respuesta.
- El uso concomitante de Metformina (29% respondedoras y 37% no respondedoras) no se asocia a modificaciones en la respuesta.

#### DISCUSIÓN:

En general, el DIU LNG alcanza una tasa de respuesta del 75% en pacientes con HCA y Ca endometrio endometriode en estadios iniciales.

Se observa una tasa alta de respuesta en pacientes con Ca endometrio endometriode G1 (67%) y G2 (75%) a pesar de la alta proporción de pacientes con tratamiento previo con progesterona.

Los resultados fueron superiores a lo esperado en cuanto a la respuesta al tratamiento conservador. Es preciso tener presente la selección cuidadosa de las pacientes candidatas al tratamiento así como los posibles sesgos inherentes a los estudios retrospectivos.

No hubo mayor tasa de complicaciones o efectos adversos en la terapia de DIU LNG asociados a la suspensión o incumplimiento del tratamiento. Las pacientes que continuaron con el tratamiento más de 23 meses demostraron alta tolerancia al mismo.

Las tasas de respuesta al DIU LNG del estudio son consistentes con las tasas reportadas para tratamientos con Progesterona vía oral con un rango de respuesta entre 60 y 80%

según la literatura. Llama la atención el bajo número de pacientes con enfermedad progresiva en el estudio.

La identificación temprana de las pacientes no respondedoras tiene importancia clínica. Se supone que un elevado IMC o un tamaño uterino elevado se asocian a menor efectividad del tratamiento local con progesterona. Se ha comprobado en el estudio que los úteros aumentados de tamaño se asocian a no respuesta a la terapia con DIU LNG, debido posiblemente a una subóptima implantación del DIU en la cavidad o a dosis inadecuadas de progesterona en esos úteros lo que provoca resistencia de los tejidos a la progesterona. Sin embargo esto no ha sido reportado por la literatura y requiere mayor investigación.

Inversamente no se ha encontrado asociación entre IMC elevados y ausencia de respuesta al tratamiento. Estos hallazgos también fueron reportados por Gonthier notificando ausencia de diferencia en la tasa de respuesta o recurrencia entre pacientes obesas y no obesas.

En el estudio, el uso previo de progesterona no parece afectar a la respuesta al DIU LNG. La transición de las pacientes tratadas previamente con progesterona oral a DIU LNG puede ser una opción en aquéllas reacias a cirugía.

En el estudio se encuentra una asociación entre los efectos de la progesterona exógena y la ausencia de respuesta a los 6 meses. Se encuentra en la línea de los hallazgos preliminares de un estudio prospectivo que demuestra asociación entre ausencia de efectos de progesterona exógena a los 3 meses y no respuesta a los 12 meses.

La validación externa del estudio es potente. Las limitaciones del estudio son las propias de un análisis retrospectivo. Como consecuencia del reducido número de pacientes del estudio cabe la posibilidad de infra o sobreestimar los resultados. Adicionalmente el estudio está sujeto a sesgo de selección.

Así mismo el estudio se fortalece dado que la revisión de la anatomía patológica fue realizada por un patólogo especialista en ginecología.

El manejo óptimo de las pacientes con HCA y Ca endometrio que desean fertilidad en un futuro es desconocido. En la cohorte algunas pacientes intentaron gestación tras completar el tratamiento. Las pacientes del centro fueron tratadas con progesterona tras normalizar la biopsia durante un año, retirando el DIU cuando la paciente desea intentar gestación. Una vez cumplidos los deseos genésicos la paciente es sometida al mismo seguimiento que el resto de pacientes prestando atención a los síntomas indicativos de recurrencia. La decisión de realizar histerectomía queda a elección de la paciente y el médico.

### 3.- Comentario:

El tratamiento conservador con DIULNG para el manejo de HCA y Ca endometrio en estadios precoces resulta en un retorno a la normalidad histología en la mayoría de las pacientes.

