

Título: Traducción y comentarios sobre el artículo “Sentinel lymph node mapping in patients with endometrial hiperplasia: A practice to preserve or abandon?”

Mapeo de ganglio centinela en pacientes con hiperplasia endometrial:
¿una práctica a conservar o abandonar?

Nombre revisor: Tamara Pradillo Aramendi (Hospital Universitario Infanta Elena)

1. - Artículo Original:

Mueller JJ, Rios-Doria E, Park KJ, Broach VA, Alektiar KM, Jewell EL, Zivanovic O, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Leitao MM Jr, Gardner GJ. Sentinel lymph node mapping in patients with endometrial hiperplasia: A practice to preserve or abandon? Gynecol Oncol. 2023 Jan;168:1-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2022.10.017. Epub 2022 Nov 2. PMID: 36334496.

2.- Resumen del Artículo:

2.1 Introducción:

En los últimos años, la nomenclatura de la patología endometrial premaligna ha cambiado de hiperplasia con y sin características complejas o atipia a la neoplasia intraepitelial endometrial (NEI). EIN tiene la ventaja de un sistema más claro y reproducible, que diferencia las lesiones premalignas y malignas. Esto puede ayudar a adaptar el tratamiento y parece ser más pronóstico que la nomenclatura de la Organización Mundial de la Salud (OMS); sin embargo, la nomenclatura de la OMS aún se usa más ampliamente. Longacre et al. introdujo una nomenclatura que diferenciaba la hiperplasia atípica de la hiperplasia atípica bordeando un cáncer de endometrio bien diferenciado, pero este enfoque no se ha incorporado a los sistemas formales de clasificación. Las mujeres con lesiones endometriales premalignas tendrán un diagnóstico de cáncer concurrente el 40 % de las veces, pero la tasa puede ser tan baja como el 30 % para hiperplasia atípica y hasta el 66 % para hiperplasia atípica que bordea un cáncer de endometrio bien diferenciado. La mayoría de los cánceres de endometrio concurrentes serán de bajo grado; sin embargo, se encontrará una lesión de alto grado hasta en el 10 % de las veces, o se identificarán factores de riesgo uterinos como la invasión del espacio linfovascular (LVSI) o la mioinvasión profunda, lo que aumenta la preocupación por la enfermedad ganglionar oculta.

Las estrategias de manejo más recientes basadas en guías, de la opinión de un comité conjunto del American College of Obstetricians and Gynecologists/ Society of Gynecologic Oncologists (ACOG/SGO), recomiendan una histerectomía como un tratamiento y estrategia efectivos para descartar cáncer concurrente. La consideración de una ooforectomía debe basarse en la edad de la paciente, con preferencia para retener los ovarios en mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas para la salud ósea y cardíaca. La preocupación por la afectación ganglionar oculta puede abordarse con una evaluación de sección congelada en el quirófano o patología final para determinar si se justifica el muestreo ganglionar, ya que evitar el muestreo ganglionar extenso puede minimizar el riesgo de desarrollo de linfedema.

Aquí, comparamos los resultados de pacientes con patología endometrial premaligna que se sometieron a histerectomía con o sin mapeo y biopsia selectiva ganglio centinela (BSGC), incluidos los eventos adversos quirúrgicos, la sobreestadificación a cáncer en la patología final, el tratamiento posoperatorio y los perfiles de riesgo molecular.

2.2 Metodología

Utilizamos nuestra base de datos mantenida prospectivamente de quejas endometriales para identificar a todas las pacientes diagnosticadas con patología premaligna en la biopsia endometrial preoperatoria (incluidos EIN, hiperplasia atípica compleja e hiperplasia cercana a carcinoma) entre el 01/01/2017 y el 31/12/2021. Todas las biopsias endometriales preoperatorias y la patología quirúrgica fueron revisadas por nuestros patólogos ginecológicos institucionales.

Las pacientes se dividieron en las que se sometieron a histerectomía sin BSGC (cohorte HIST) y aquellas que se sometieron a histerectomía con BSGC (cohorte SLN). No se requirió ooforectomía. Los pacientes que se sometieron a BSGC pero no se les extrajo el GC o el mapeo falló se incluyeron en la cohorte HIST para los fines del análisis del estudio. Es de destacar que a 2 pacientes se les extirparon los ganglios linfáticos en el momento de la cirugía después de que falló la BSGC debido a los ganglios clínicamente agrandados observados en el momento de la cirugía. Se encontró que ambos pacientes tenían cánceres en etapa IA sin ILV en la patología final y, por lo tanto, se incluyeron en el grupo HIST. Los GC se sometieron a ultraestadificación patológica de acuerdo con nuestro protocolo institucional y se consideraron positivos si había enfermedad macro o micrometastásica. Los pacientes con células tumorales aisladas en un GC se consideraron con ganglios negativos al calcular la tasa de positividad de GC.

A los pacientes con datos de perfiles moleculares disponibles se les asignó un subgrupo molecular. 3. El algoritmo para la asignación de subgrupos moleculares se basa en las directrices actuales de la NCCN. Los eventos adversos perioperatorios, calificados de acuerdo con nuestro sistema de calificación objetivo publicado previamente.

En el análisis estadístico se utilizaron las herramientas pertinentes considerando significación estadística $p < 0,05$.

2.3 Resultados:

Paciente y características clínicas

De 221 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio, 161 (73 %) se sometieron a histerectomía con mapeo y extracción del GC (grupo GC) y 60 (27 %) se sometieron a histerectomía sin extracción del GC (grupo HIST). Cinco pacientes no pudieron mapear, 13 se sometieron a una inyección de verde de indocianina (ICG) y se mapearon, pero no se les extrajo un GC (no se observó carcinoma en la evaluación de la sección congelada del útero), y 6 pacientes tuvieron una visualización limitada en el mapeo, lo que impidió eliminación de GC; estos 24 pacientes se incluyeron entre los 60 pacientes que componen el grupo HIST. La mediana de edad y el índice de masa corporal fueron similares entre los grupos.

La tasa de mapeo de GC, definida como al menos un GC unilateral extirpado en pacientes inyectados con ICG, fue del 87 % (161/185); la tasa de mapeo bilateral fue del 85% (158/185). La mediana de los tiempos operatorios fue de 136 min en el grupo HIST y de 130 min en el grupo GC ($p = 0,6$). Veintiún (35 %) de los 60 pacientes del grupo HIST y 8 (5 %) de los 161 pacientes del grupo GC se sometieron a un análisis de sección congelada ($p \leq 0,001$). De las 21 (35 %) de 60 pacientes en el grupo HIST que se sometieron a una sección congelada del útero para guiar el manejo, 8 (13 %) se sometieron a una sección congelada del útero sin inyección de ICG o intento de mapeo/extracción del BSGC y 13 (22 %) se sometió a una sección congelada del útero después de un mapeo exitoso de BSGC sin exéresis de GC (sin cáncer en el análisis de sección congelada). La sección congelada del útero no se realizó en el contexto de un mapeo GC fallido. En el grupo GC, se realizó un análisis de sección congelada en hallazgos peritoneales en 4 pacientes, hallazgos anexiales en 3 pacientes y un ganglio linfático en 1 paciente. Cincuenta y uno (85%) de 60 pacientes en el grupo HIST en comparación con 157 (98%) de 161 pacientes en el grupo SLN se sometieron a cirugía mínimamente invasiva ($p < 0,001$).

Eventos adversos

Entre los 221 pacientes de toda la cohorte, 23 pacientes (10 %) experimentaron 25 complicaciones quirúrgicas. Hubo 22 complicaciones de grado 1 o 2, tres complicaciones de grado 3 y ninguna complicación de grado 4 o 5.

Las tasas de complicaciones posoperatorias a los 30 días fueron del 13 % (8/60) en el grupo HIST y del 9 % (15/161) en el grupo GC ($p = 0,9$). No hubo complicaciones documentadas relacionadas con la inyección de ICG o la BSGC/disección retroperitoneal en ningún paciente de nuestra cohorte.

Sobrestadificación tras cirugía

Noventa y nueve (45%) de 221 pacientes con un diagnóstico preoperatorio de patología premaligna tenían un diagnóstico de cáncer en la histerectomía final. Un paciente tenía un adenosarcoma; las 98 restantes tenían cáncer de endometrio endometriode.

Los pacientes sobrestadificados fueron 17 en el grupo HIST y 81 en de BSGC. Un paciente (<6 %), en el grupo HIST, tenía enfermedad en estadio II; las 16 pacientes restantes con sobreestadificación en el grupo HIST tenían enfermedad en estadio IA, y todas menos una tenían enfermedad confinada al endometrio. No hubo pacientes en el grupo HIST con enfermedad de grado 2 o 3, mioinvasión de la mitad externa o ILV. Tres (4 %) de los 81 pacientes en el grupo GC fueron elevados a estadio IB o enfermedad superior, incluido un paciente que era GC positivo. Catorce (17%) de los 81 pacientes tenían tumores con mioinvasión, incluidos 2 con mioinvasión de la mitad externa; 4 (5%) tenían histología de grado 2 y 2 (2%) tenían ILV.

Tratamiento postoperatorio

Diez (10%) de las 98 pacientes con cáncer de endometrio endometriode recibieron tratamiento postoperatorio; todos estaban dentro del grupo BSGC. Ocho pacientes recibieron radioterapia intravaginal (RTIV) sola: 3 pacientes que cumplieron con los criterios de riesgo intermedio alto más 4 pacientes adicionales con patrón de invasión microquístico, alargado y fragmentado (MELF) mayores de 60 años (3 de los cuales tenían enfermedad), que fueron factores de riesgo considerados a efectos de la planificación del tratamiento.

Hubo un paciente de 40 años con afectación de la mucosa cervical que también recibió RTIV. Hubo un paciente con enfermedad en estadio IIIA que recibió carboplatino intravenoso y paclitaxel solos, y un paciente con enfermedad en estadio IIIC1 que recibió una combinación de quimioterapia intravenosa y RTIV. A un paciente con enfermedad en estadio II en el grupo HIST se le recomendó tratamiento adyuvante, que el paciente rechazó.

No hubo recurrencias ni muertes por cáncer de endometrio entre las 221 pacientes incluidas en este estudio. La mediana del tiempo de seguimiento para toda la cohorte fue de 13,8 meses (rango, 0,4 a 52 meses).

La mediana de los tiempos de seguimiento fue de 11,5 meses (rango, 0,8 a 52 meses) para el grupo HIST y de 14,2 meses (rango, 0,4 a 51 meses) para el grupo BSGC.

Datos de perfil molecular

Entre todos los pacientes, de 33 (15 %) con datos de clasificación molecular, 27 (82 %) tenían un número de copias bajo, 3 (9 %) inestabilidad de microsatélites alta, 2 (6 %) POLE ultramutado y 1 (3 %) enfermedad de número de copias alto.

Una paciente de los grupos de perfil POLE y CNH y las 3 pacientes con tumores MSI-H fueron reclasificadas a cáncer de endometrio endometriode en estadio IA de FIGO en la anatomía patológica final. A todos se les extrajo GC; no se observaron GC positivos. Ningún paciente recibió tratamiento adyuvante.

Hubo 27 tumores CN-L, 24 de los cuales se diagnosticaron como cáncer de endometrio endometrioides en la patología de histerectomía. Los GC se eliminaron en 24 de 27 pacientes. Entre los 24 pacientes a los que se les extrajo el GC, uno tenía un GC micrometastásico y otro tenía células tumorales aisladas. Cinco pacientes del grupo CN-L recibieron tratamiento adyuvante; 3 recibieron RTIV posoperatoria (2100 cGy, 3 fracciones), 1 paciente con enfermedad en estadio IIIA de FIGO recibió 6 ciclos de carboplatino/paclitaxel por vía intravenosa, y 1 paciente con enfermedad en estadio IIIC1 de FIGO fue tratado con carboplatino/paclitaxel por vía intravenosa más RTIV.

3.- Comentario:

Comparamos pacientes que se sometieron a histerectomía sola versus histerectomía con mapeo de SLN más escisión y no mostramos diferencias significativas en la mediana de los tiempos operatorios o eventos adversos. Un artículo reciente de Dioun et al. utilizaron datos operativos para el informe de eventos adversos de la Premier Perspective Database y observaron una tasa general de complicaciones del 5,2 % para los pacientes que se sometieron a una BSGC, 6,9% para pacientes a los que se les realizó disección de ganglios linfáticos y 6,8% para pacientes a los que no se les extirparon ganglios ($p = 0,28$). El estudio excluyó a todas las pacientes con NEI/hiperplasia atípica que tenían cáncer de endometrio en la patología final, posiblemente introduciendo un sesgo de selección dentro de la muestra del estudio y haciendo que las estimaciones de eventos adversos fueran potencialmente inexactas. La tasa de complicaciones en nuestro estudio fue del 10 % en general, sin diferencias significativas entre los grupos HIST y BSGC ($p = 0,9$). Nuestros datos de eventos adversos incluyeron a todas las pacientes tratadas durante el período de tiempo del estudio, ya sea que fueran diagnosticadas con cáncer de endometrio o hiperplasia en su patología final de histerectomía. Cabe destacar que la extracción del GC no pareció aumentar los eventos adversos en ninguno de los estudios, aunque no exploramos si la exploración retroperitoneal sin extracción del GC (como con mapeo fallido) aumenta el riesgo de complicaciones. Además, nuestros eventos adversos se informaron utilizando un sistema de notificación validado y, por lo tanto, nuestra tasa de complicaciones puede ser un reflejo más preciso en esta población de pacientes.

Cuarenta y cinco por ciento de los pacientes en nuestro estudio fueron diagnosticados de cáncer en la patología final, lo que refleja la literatura publicada en general. Es de destacar que la tasa de sobreestadificación a cáncer en la patología final fue mayor en el grupo GC (51 %) en comparación con el grupo HIST (28 %).

Esto puede reflejar variables como imágenes que sugieran una lesión medible o una revisión patológica que sugiera una lesión premaligna cercana al carcinoma. Aunque los grupos de investigación han tratado de predecir el riesgo de sobreestadificación en función de múltiples factores, que van desde la biopsia preoperatoria hasta la sección congelada intraoperatoria del útero, la literatura es inconsistente entre los estudios.

Se encontró que <1% de nuestros pacientes tenían enfermedad ganglionar oculta. En general, el 10% de nuestra cohorte de estudio cumplió con los criterios para la terapia adyuvante. Entre las pacientes con cáncer de endometrio confinado al útero, el 8 % alcanzó el umbral para considerar la terapia adyuvante en función de los factores de riesgo uterinos, como la mioinvasión, la ILV y la afectación del cuello uterino o serosa. A todos los pacientes con estos factores de riesgo adicionales se les había realizado un mapeo y escisión del GC. Ningún paciente se sometió a una segunda cirugía para la escisión de los ganglios linfáticos para ayudar a adaptar el tratamiento adyuvante. Esto plantea la pregunta de si el mapeo y la BSGC están justificados en esta población de pacientes.

La sección congelada de pieza de histerectomía tiene una escasa reproductibilidad y una mala concordancia entre la evaluación intraoperatoria y la patología final. La BSGC proporciona un plan de manejo más sencillo para estos pacientes y no muestra morbilidad adicional ni un aumento significativo en el tiempo operatorio.

Sin embargo, la BSGC en comparación con la histerectomía sola aumenta el costo de la atención. Dioun et al. examinó los eventos adversos, así como el costo de las pacientes con diagnóstico de NIE/hiperplasia atípica que se sometieron a una evaluación del GC, disección de ganglios linfáticos o ausencia de disección de ganglios linfáticos en el momento de la histerectomía. El abordaje más costoso fue la histerectomía abierta con muestreo de ganglios linfáticos. El abordaje quirúrgico más económico fue la histerectomía laparoscópica sin ganglios muestreados, con un aumento del costo del 28 % cuando se agregó la BSGC.

Los costos adicionales incluyen el tratamiento posoperatorio para pacientes con factores de riesgo uterino, el regreso a la sala de operaciones para la escisión de los ganglios linfáticos, el manejo potencial para pacientes que desarrollan linfedema crónico y pruebas de diagnóstico adicionales. Los honorarios de consulta también se deben considerar cuando los pacientes requieren referencias a oncólogos ginecológicos cuando se diagnostican de cáncer de endometrio, patología para segundas opiniones, oncología radioterápica y oncología médica. También debemos considerar los costos psicológicos potenciales de la estadificación incompleta, el arrepentimiento de la decisión y la satisfacción del paciente con la forma en que se desarrolla su plan de tratamiento del cáncer. Aunque son más difíciles de cuantificar, son tan significativos como los puntos finales de costo, que se miden más fácilmente. La investigación futura debe centrarse en qué pacientes pueden beneficiarse más de un procedimiento de BSGC dadas las preocupaciones sobre el costo adicional y la experiencia para realizar este procedimiento.

La práctica actual basada en guías permite que un oncólogo ginecológico o un ginecólogo manejen las lesiones premalignas, lo que puede conducir a una conversación desafiante con los pacientes dadas las múltiples estrategias de manejo razonables, que van desde una histerectomía (con o sin ooforectomía) sola, con todo el manejo futuro pendiente de la patología, al uso de la evaluación macroscópica intraoperatoria, el análisis de secciones congeladas para guiar la linfadenectomía y la opción emergente de evaluación del GC. La BSGC puede ayudar a los pacientes a evitar una segunda cirugía

para linfadenectomía si la patología congelada o final respalda la evaluación de los ganglios. Sin embargo, el análisis de cortes congelados no es confiable en todas las instituciones y los cirujanos no pueden realizar un mapeo preciso del GC después de la extirpación del útero. La BSGC es una opción segura y razonable entre una histerectomía sola y una histerectomía con linfadenectomía basada en patología congelada o final. Recomendamos que estos pacientes sean derivados a oncólogos ginecológicos para esta discusión siempre que sea posible.

Nuestros datos respaldan la BSGC como una opción segura que se puede incorporar fácilmente en la cirugía definitiva para NIE y detectará al paciente raro con enfermedad ganglionar oculta y simplificará las preguntas de manejo para hasta el 10% de los pacientes que tienen cáncer de endometrio con características de alto riesgo. Abogamos por algoritmos de atención institucional para estandarizar el asesoramiento y la gestión, incorporando la BSGC como una opción para los pacientes.

¿Podemos incorporar perfiles de riesgo molecular con factores de riesgo clínicos y patológicos para identificar pacientes con EIN que deberían ser considerados para evaluación ganglionar? A partir de nuestra pequeña muestra, no se puede determinar si las pacientes con NIE tienen un mayor riesgo de compromiso ganglionar oculto o factores de riesgo uterino como ILV, mioinvasión profunda o alto grado según el subtipo molecular. La literatura disponible sobre este tema es escasa, y solo unos pocos estudios publicados han analizado pacientes con BSGC en patología endometrial premaligna. Conocemos las limitaciones de la subtipificación molecular en esta población de pacientes desde el punto de vista de la asignación de costos y recursos. Esta sigue siendo un área de investigación, y nuestros datos se presentan como generadores de hipótesis.

También abogamos por una investigación adicional centrada en el paciente, centrada en el arrepentimiento de la decisión, la calidad de vida y la satisfacción del paciente cuando a los pacientes se les da la opción de cirugía con o sin BSGC, ya que esto no existe en la literatura.

La mayoría de las métricas consideran los costos financieros, pero no las preferencias de los pacientes, los matices de la toma de decisiones compartida y los riesgos y beneficios emocionales y psicológicos de incorporar la BSGC en el manejo de estos pacientes.

