

Título: Traducción y comentarios sobre el artículo “Is sentinel lymph node assessment useful in patients with a preoperative diagnosis of endometrial intraepithelial neoplasia?”

¿Es útil la evaluación del ganglio centinela en pacientes con diagnóstico preoperatorio de neoplasia intraepitelial endometrial?

Nombre revisor: Tamara Pradillo Aramendi. Hospital Universitario Infanta Elena

1. - Artículo Original:

Matanes E, Amajoud Z, Kogan L, Mitric C, Ismail S, Raban O, Knigin D, Levin G, Bahoric B, Ferenczy A, Pelmus M, Lecavalier-Barsoum M, Lau S, Salvador S, Gotlieb WH. Is sentinel lymph node assessment useful in patients with a preoperative diagnosis of endometrial intraepithelial neoplasia? Gynecol Oncol. 2023 Jan;168:107-113. doi: 10.1016/j.ygyno.2022.10.023. Epub 2022 Nov 21. PMID: 36423445.

2.- Resumen del Artículo:

2.1 Introducción:

La hiperplasia atípica compleja, también conocida como neoplasia intraepitelial endometrial (NIE), se considera una lesión precursora del carcinoma endometrial (CE) tipo I con hasta un 29 % de progresión a CE invasivo cuando no se trata. Además, se informó que la prevalencia de cáncer de endometrio concomitante en muestras de histerectomía en mujeres sometidas a tratamiento quirúrgico por NIE llegó al 53 %.

Aunque el riesgo de implicación de los ganglio linfáticos en la NIE es bajo, múltiples consideraciones avalan la inclusión del ganglio centinela (GC) en el procedimiento de estadificación de esta enfermedad: 1- la información que aporta el análisis del GC mejora la decisión de tratamiento adyuvante, 2- la biopsia selectiva del GC (BSGC) tiene baja morbilidad, alto valor predictivo negativo y tiempo de procedimiento corto y 3- Completar la cirugía en presencia de carcinoma en patología final es un desafío dada la interrupción linfática posterior a la histerectomía.

En nuestra institución, después de la introducción de la cirugía robótica en 2007 y la implementación de la BSGC en 2010, la cirugía robótica que incluye BSGC se ha convertido en el estándar de atención para pacientes con NIE. En este estudio, buscamos determinar el riesgo subyacente de cáncer de endometrio de riesgo intermedio-alto y

alto riesgo en pacientes con diagnóstico preoperatorio de NIE y evaluar el impacto de la información recuperada del ganglio linfático centinela en la terapia adyuvante y por lo tanto evaluar la justificación de la BSGC de rutina como un procedimiento de estadificación en estos pacientes.

2.2 Metodología

Estudio de cohorte retrospectivo de mujeres sometidas a histerectomía, salpingooforectomía bilateral opcional y evaluación de ganglios linfáticos para NIE entre diciembre de 2007 y agosto de 2021. Se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas de 2257 pacientes que fueron remitidas a nuestro servicio de oncología ginecológica en este tiempo. Se diagnosticaron 162 casos de NIE mediante biopsia endometrial en el consultorio, dilatación y legrado o histeroscopia, sin deseo de preservación de la fertilidad que se incluyeron en este estudio. Durante el período de estudio, nuestra institución pasó de usar principalmente colorante azul con micro-sulfurcoloide de tecnecio-99 a ICG con imágenes de fluorescencia. Se realizó una ultraestadificación en todos los GC desde septiembre de 2011 hasta agosto de 2021. Para los ganglios que no se mapean, cuando la histología preoperatoria es NIE, no realizamos una linfadenectomía completa.

Todos los pacientes con CE en patología final siguieron el protocolo institucional para la terapia adyuvante y estaban de acuerdo con las pautas de práctica clínica de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN).

El resultado primario de este estudio fue la aparición de CE de riesgo intermedio-alto y alto riesgo en el momento de la histerectomía, así como el riesgo de metástasis de ganglios linfáticos en mujeres con un diagnóstico preoperatorio de NIE. Los resultados secundarios incluyeron la evaluación del impacto del GC en la terapia adyuvante, las tasas de detección unilateral y bilateral de intentos de mapeo del GC y la identificación de predictores de cáncer subyacente y específicamente de alto grado, etapa avanzada y riesgo intermedio-alto a alto riesgo.

Se utilizaron las herramientas estadísticas pertinentes con significación $p < 0,05$.

2.3 Resultados:

En total, se incluyeron en el análisis 162 casos de NIE en el muestreo endometrial preoperatorio. 101 pacientes (62,3%) tuvieron un diagnóstico final de NIE mientras que 61 pacientes (37,7%) tenían carcinoma en la muestra de histerectomía. No se observaron diferencias significativas en edad, IMC, paridad, puntuación ASA y comorbilidades entre ambos grupos (cáncer versus NIE persistente en patología final). La mayoría de las pacientes tenían su diagnóstico obtenido por biopsia endometrial en consulta (66,0%), y algunas por histeroscopia/ legrado (24,1%), sin diferencias entre los 2 grupos. Entre los 15 pacientes con CA-125 elevado (>35 U/ml) en el momento del diagnóstico, 10 tenían CE y 5 tenían NIE en la patología final (16,3% vs 4,9%, $p = 0,023$, respectivamente).

59 de las 61 pacientes con CE tenían adenocarcinoma endometriode en la histología final (96,8 %), 1 paciente tenía carcinoma seroso (1,6 %) y 1 paciente tenía carcinoma mixto seroso con adenocarcinoma endometriode grado 3 (1,6%). La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados con enfermedad en estadio IA (77,1%). Una paciente tuvo afectación cervical (1,6%) y se encontró diseminación extrauterina en 3 pacientes: 2 pacientes con afectación de ganglios linfáticos pélvicos (3,3%) y 1 paciente con metástasis ovárica (1,6%). Si bien la mayoría de los pacientes tenían enfermedad de grado 1 (78,7 %) y de riesgo bajo a intermedio bajo (75,4 %), se encontró que el 21,3 % tenía grado 2-3 y el 24,6 % tenía enfermedad de riesgo intermedio-alto a alto riesgo según el GOG99 clasificación, respectivamente. Además, se encontró invasión miometrial profunda en el 19,7% de las pacientes con carcinoma.

De 162 pacientes con NIE, 15 pacientes (9,3 %) tenían riesgo intermedio-alto a alto y 2 pacientes (1,2%) tenían metástasis de ganglios. De 15 pacientes con enfermedad de riesgo intermedio-alto a alto, 12 tenían CE de grado 2-3, incluidos 8 con >50 % invasión miometrial, 2 pacientes tenían subtipo seroso, 1 invasión cervical y 2 afectación de ganglios linfáticos pélvicos. De los 3 pacientes con CE de grado 1, un paciente tenía una enfermedad que afectaba los anexos y 2 pacientes tenían un tumor que invadía >50 % del miometrio y había ILV presente. El tamaño del tumor fue ≥ 2 cm en todos los pacientes y las células malignas estaban presentes en los lavados peritoneales de 3 pacientes.

No hubo conversión a cirugía abierta ni complicaciones relacionadas con la BSGC. No hubo diferencias significativas entre las dos cohortes en cuanto al tiempo quirúrgico (176 min (108-371) vs 190 min (115-395), $p = 0,9$) y la pérdida de sangre (20 ml (2-300) vs 20 ml (3-800), $p = 0,2$). La BSGC se intentó en 157 pacientes (96,9 %) y fue seguida de disección de ganglios linfáticos pélvicos en 36 pacientes (22,2 %). Se utilizó colorante verde de indocianina (ICG) en la mayoría de los pacientes (76,8%). Se identificó al menos un ganglio centinela en el 91,1% de los pacientes y el mapeo del GC bilateral fue exitoso en el 71,9%.

Se detectaron GC malignos en 2 pacientes (1,2%), ambos eran micrometástasis (< 2 mm) y se confirmaron mediante ultraestadificación mediante inmunohistoquímica para citoqueratinas. En un análisis multivariable ajustado por edad, IMC, CA125 preoperatorio y tiempo de espera para la cirugía, no se encontró que ninguno de estos factores clínicos preoperatorios estuviera asociado con carcinoma concurrente, estadio avanzado o > enfermedad de riesgo de intermedio-alto en la patología final.

3.- Comentario:

En este estudio de cohorte de una sola institución, se detectó un carcinoma invasivo en el espécimen de histerectomía final en el 37,7 % de las pacientes con NIE, incluidas 15 pacientes con enfermedad de riesgo intermedio-alto a alto riesgo (9,25 % de todas las NIE). El 21,3 % de las pacientes con cáncer tenían enfermedad grado 2-3, la invasión miometrial profunda estaba presente en el 18,3 % y 2 pacientes tenían metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos. La prevalencia de CE concurrente y específicamente enfermedad de alto riesgo (grado 2-3/ \geq estadio IB) en estudios anteriores oscila entre

28 % y 53 % y 15 a 25% respectivamente), lo que se correlaciona estrechamente con nuestros hallazgos. Estos estudios encontraron una baja incidencia de metástasis en ganglios linfáticos y sugirieron que el empleo de la evaluación de ganglios linfáticos para todas las mujeres que se someten a tratamiento quirúrgico para NIE tendría un beneficio limitado debido a la enfermedad generalizada de bajo riesgo asociada con esta entidad. Sin embargo, la evaluación de los ganglios linfáticos se realizó en una minoría de los casos en estos estudios y no hay información sobre el efecto de la ausencia de información de los ganglios linfáticos en la decisión de tratamiento adyuvante.

En el presente estudio, todos los pacientes con NIE se sometieron a una evaluación de ganglios linfáticos y solo 2 de 162 pacientes tenían enfermedad en estadio IIC1. Sin embargo, de 61 pacientes con cáncer en nuestro estudio, se encontró que el 24,6% tenía una enfermedad de riesgo intermedio-alto a alto riesgo según los factores uterinos. También, cuando la información de los ganglios linfáticos fue negativa, tuvo un impacto fundamental en el tratamiento adyuvante de estos pacientes. El uso de la BSGC impactó específicamente en el tratamiento de 14 pacientes (8,3%). Saber que los GC estaban libres de metástasis permitió que a 10 pacientes se les ofreciera braquiterapia vaginal adyuvante, en lugar de radioterapia pélvica de haz externo. En ausencia de información sobre el GC, sería un desafío manejar a estas pacientes, ya que tienen múltiples factores de riesgo de compromiso ganglionar: 7 pacientes tenían grado 2 con >50 % de invasión miometrial y un riesgo de compromiso de ganglios pélvicos y paraaórticos de hasta al 19% y 14% respectivamente.

Para la única paciente que tenía una enfermedad que afectaba a los anexos y fue tratada con quimioterapia, radioterapia de haz externo y braquiterapia, la información del GC no cambiaría el tratamiento adyuvante; sin embargo, esta paciente tenía un tumor de 2,6 cm con >50 % de invasión miometrial y siguiendo los criterios de Mayo a esta paciente se le debió haber realizado una evaluación de ganglios linfáticos. En cuanto a los 2 pacientes con subtipo seroso, la BSGC cambió el abordaje terapéutico. Si el GC no se hubiera evaluado en la cirugía primaria, estos pacientes podrían haber sido candidatos para ser llevados nuevamente al quirófano para realizar una linfadenectomía completa en el contexto de la estadificación quirúrgica por histología de alto riesgo. La información obtenida de los ganglios ayudó a minimizar la radioterapia adyuvante ya que, a la luz del GC negativo, estas pacientes finalmente recibieron braquiterapia vaginal más quimioterapia según GOG249, y no fueron tratadas con radiación de haz externo ya que las pacientes con estado desconocido de los ganglios deberían ser tratadas.

Además, 2 pacientes tenían un tumor de grado 1 que invadía >50 % del miometrio con ILV. Estas pacientes serían tratadas con radioterapia de haz externo adyuvante, lo que representaría un sobretratamiento, o necesitarían una cirugía de reevaluación de los ganglios linfáticos, que probablemente sea más desafiante debido a la interrupción de los vasos linfáticos después de la histerectomía y la ausencia del cuello uterino como lugar de inyección, lo que lleva a una cirugía completa con disección de los ganglios linfáticos y un mayor riesgo de morbilidad asociada. Además, 2 pacientes tuvieron BSGC positiva y fueron tratados con quimioterapia sistémica seguida de braquiterapia vaginal y radioterapia de haz externo. La estadificación quirúrgica incompleta en estas

pacientes habría resultado en una cirugía de reestadificación quirúrgica en una paciente de acuerdo con los factores uterinos y en un tratamiento insuficiente de la otra paciente (solo braquiterapia vaginal) ya que los factores uterinos no habrían justificado la reoperación (grado 2, ausencia de LVSI y <50% de invasión miometrial). Por estas razones, la inclusión de la toma de muestras del GC en la cirugía de pacientes con NIE como práctica habitual puede orientar mejor la terapia adyuvante, evitando tanto el infratratamiento como el sobretatamiento. Dicho esto, la mayoría de los pacientes (91,7%) se sometieron a una disección del GC que no agregó valor a su atención y podría estar asociada con morbilidad como mayor tiempo quirúrgico, lesión de vasos/nervios, formación de linfocitos y linfedema, así como un mayor costo.

La distinción entre NIE y cáncer en las biopsias preoperatorias puede ser un desafío para los patólogos, lo que destaca la necesidad de mejorar la capacidad de predecir una neoplasia maligna subyacente. Con suerte, las firmas moleculares pronto permitirán mejores predicciones y contribuirán a estrategias de tratamiento individualizadas. Mientras tanto, los predictores de cáncer concurrente incluyen edad ≥ 65 , línea endometrial ≥ 20 mm y diagnóstico realizado mediante una biopsia endometrial ambulatoria. Realizamos múltiples análisis multivariados ajustados por edad, IMC, CA125 preoperatorio y tiempo de espera para la cirugía; sin embargo, ninguno de estos factores clínicos preoperatorios se asoció con cáncer de endometrio concurrente ni con enfermedad de grado 2-3 ni > enfermedad de riesgo de intermedio-alto.

Una práctica común para NIE es enviar el útero para una sección congelada y evaluar los ganglios linfáticos según los criterios de Mayo. La recomendación de la junta de tumores en nuestra institución es no enviar el útero o BSGC para sección congelada. Los resultados de GC en la sección congelada no cambiarán el manejo, ya que no se realiza linfadenectomía en caso de GC positivo debido a la falta de valor terapéutico de la linfadenectomía. El único valor conocido del estado de los ganglios linfáticos es definir mejor quién necesita terapia adyuvante, y esto se logra mediante la BSGC. El útero no se envía para sección congelada por las siguientes razones: 1- después de la histerectomía, es difícil realizar la BSGC y la linfadenectomía tradicional se asocia con una mayor morbilidad intraoperatoria y posoperatoria, sin valor terapéutico. 2- La BSGC mapea áreas, que normalmente no se incluyen en la linfadenectomía tradicional, como las áreas presacra, vena hipogástrica y parametrial. Anteriormente publicamos que el 13,3% de los pacientes con CE tenían ganglios positivo en estas áreas, lo que se habría pasado por alto si se les hubiera realizado una linfadenectomía estándar sin GC. 3- La confiabilidad de la sección congelada aún es controvertida, y algunos estudios han encontrado que no se correlaciona bien con la patología final. En base a todo lo anterior, realizamos BSGC de forma rutinaria antes de la histerectomía y no enviamos muestras a la sección de congelación.

Existen varias limitaciones en nuestro estudio. Esta es una evaluación retrospectiva con el potencial de sesgos inherentes y de selección. Sin embargo, incluye todos los casos consecutivos y se realizó sobre información recolectada prospectivamente. Otro punto de preocupación es el bajo número de eventos, se necesitan más estudios prospectivos con mayor tamaño de muestra para evaluar si la BSGC está justificado en pacientes con diagnóstico preoperatorio de NIE e identificar predictores de cáncer de alto riesgo en la

patología final. Además, en este estudio no se analizó la rentabilidad, pero Lim et al. informó recientemente que, aunque el costo de la histerectomía + BSGC es ligeramente más alto que la histerectomía sola (histerectomía + BSGC - \$5354 versus histerectomía - \$4383), la efectividad de agregar la BSGC a la cirugía, definida como la recepción del tratamiento apropiado basado en la etapa, es notablemente mayor (94,7 % para histerectomía + BSGC versus 89 % para histerectomía sola. Por último, la tasa de CE de riesgo intermedio-alto y CE de alto riesgo concurrentes en el momento de la histerectomía es ligeramente más alta en esta cohorte en comparación con la mayoría de los estudios anteriores. Somos un centro de derivación terciario que recibe derivaciones de muchos centros diferentes, y es posible que esto no refleje el "mundo real" de toda la atención ginecológica.

Esta serie es la más grande que incluye pacientes con NIE sometidos a evaluación de ganglios. En conclusión, La información del GC, incluso cuando es negativa, puede ser útil en el manejo de pacientes con CE después de NIE preoperatoria, ya que se encuentra que algunos pacientes tienen enfermedad de riesgo intermedio-alto a alto riesgo en la patología final. Estos pacientes requerirían cirugía de reestadificación o radioterapia de haz externo adyuvante, ambas podrían ser evitarse con una puesta en escena adecuada.