

Título: Traducción y comentarios sobre el artículo "El cáncer de endometrio no aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso en 30 días después de histerectomía en comparación con la enfermedad benigna. Un estudio de cohorte nacional danés"

Nombre revisor: Tamara Pradillo Aramendi. Hospital Universitario Infanta Elena

1. - Artículo Original:

Endometrial cancer does not increase the 30-day risk of venous thromboembolism following hysterectomy compared to benign disease. A Danish National Cohort Study. Henriette Strøm Kahr, Ole Bjarne Christiansen, Claus Høgdall, Anni Grove, Rikke Nørmark Mortensen, Christian Torp-Pedersen, Aage Knudsen, Ole Thorlacius-Ussing. *Gynecologic Oncology* 155 (2019) 112–118. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.07.022. Epub 2019 Aug 1.

2.- Resumen del Artículo:

2.1 Introducción:

El tromboembolismo venoso (TEV) es una complicación común en los pacientes con cáncer y se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad. El riesgo de TEV aumenta tras cirugía abdominal y pélvica por cáncer. Ensayos controlados aleatorios, recomiendan la tromboprofilaxis extendida en estos pacientes, pero estos ensayos no consideran las diferencias en el riesgo de TEV según el tipo de cáncer. La mayoría de los pacientes con cáncer de endometrio se diagnostican en estadio temprano. El tratamiento primario es la histerectomía y el salpingooforectomía bilateral, que se puede realizar mediante laparotomía abierta o cirugía mínimamente invasiva (MIS) por laparoscopia (convencional o robótica) o vía vaginal. Un gran estudio de cohorte retrospectivo con 9948 pacientes con cáncer de endometrio describe una incidencia global de TEV en 30 días de 1.3% con un riesgo significativamente menor después de MIS en comparación con la laparotomía (odds ratio (OR) ajustado 0.36, IC 95%, 0.24-0.53). Considerando el bajo riesgo de TEV postoperatorio después de MIS para cáncer de endometrio se ha cuestionado si la profilaxis farmacológica de TEV es necesaria en estos pacientes. La utilidad limitada de las herramientas de evaluación de riesgos de TEV recomendado por el American College of Chest Physicians (ACCP) en cirugía oncológica ginecológica, es abordada por Barber et al. en una reciente

revisión . Proponen un enfoque individualizado para la profilaxis del TEV, ya que los sistemas de puntuación recomendados clasifican la mayoría de los pacientes oncológicos ginecológicos con alto riesgo de TEV postoperatorio.

La incidencia de TEV tras histerectomía por patología benigna es muy baja, especialmente después de MIS y profilaxis farmacológica del TEV durante la hospitalización. Con hallazgos similares en cirugía de cáncer de endometrio es cuestionable si la profilaxis de TEV extendida es necesaria para todos los pacientes.

El objetivo del presente estudio es identificar los factores de riesgo y estimar la diferencia en la tasa de TEV entre pacientes sometidas a histerectomía por patología benigna en comparación con pacientes sometidas a histerectomía por cáncer de endometrio al cáncer de endometrio.

2.2 Metodología

Estudio de cohorte basado en el registro a nivel nacional entre 2005 y 2014, las pacientes sometidas a histerectomía por cáncer de endometrio patología benigna. Seguimiento de 30 días después de la cirugía. La base de datos danesa de cáncer ginecológico (DGCD) y el Registro Nacional de Pacientes de Dinamarca (DNPR) se vincularon con otros cuatro registros administrativos para describir la población y recuperar datos sobre tromboembolismo venoso y mortalidad.

Se excluyeron las pacientes con histerectomía por un cáncer que fuera de endometrio y las pacientes con otro cáncer concomitante o con diagnóstico dentro de los 3 años previos o 3 meses posteriores a la histerectomía.

Las directrices danesas para el tratamiento quirúrgico del cáncer de endometrio no recomiendan linfadenectomía de rutina en pacientes de bajo riesgo, que incluyen carcinomas endometrioides, grado 1–2 e invasión miometrial de <50%. La decisión del tratamiento se basa en la biopsia preoperatoria y la evaluación intraoperatoria del grado de invasión del miometrio. La biopsia selectiva del ganglio centinela fue introducida en Dinamarca posteriormente a este estudio.

Se utilizaron modelos de regresión logística multivariable para estimar los odds ratios (OR) para el TEV postoperatorio de 30 días.

2.3 Resultados:

Identificamos 45.825 pacientes sometidas a histerectomía por patología benigna

y 5513 pacientes que tuvieron una histerectomía debido a un cáncer de endometrio

en el período de enero de 2005 a diciembre de 2014.

Los pacientes se dividieron en cuatro grupos según la ruta de vía de abordaje de la histerectomía (abierta versus MIS) y la indicación (benigna versus cáncer de endometrio)

Las características basales se muestran en la tabla 1. La edad media de las pacientes con cáncer de endometrio fue mayor que las de patología benigna.

La linfadenectomía fue comparable para el grupo de cirugía abierta y MIS

en cáncer de endometrio (28.4 vs. 25.9%). La comorbilidad fue mayor en pacientes con cáncer de endometrio.

Table 1
Characteristics of the study population (N = 51,338).

Variable*	Open benign hysterectomy (n = 22,401)	MIS benign hysterectomy (n = 23,424)	Open malign hysterectomy (n = 3377)	MIS malign hysterectomy (n = 2136)	Totals (n = 51,338)
Median age, years	47.5 (43-52)	48.0 (43-59)	66.8 (60-75)	67.0 (60-74)	48.7 (44-59)
Median BMI	25.4 (23-29)	25.1 (23-29)	27.1 (24-32)	27.9 (24-32)	25.4 (23-29)
BMI > 40	392 (2.2)	292 (1.6)	232 (7.5)	205 (11.1)	1121 (2.7)
Missing	4431	4729	271	297	9728
Median length of stay, days	2 (2-3)	1 (1-2)	3 (2-5)	1 (1-2)	2 (1-3)
Median operating time, minutes	75 (60-95)	70 (52-97)	80 (60-115)	90 (61-123)	75 (57-100)
Lymphadenectomy	-	-	958(28.4)	554(25.9)	1512(2.9)
Route of MIS					
Laparoscopic	-	8905 (38.0)	-	933 (43.7)	9838 (19.2)
Vaginal	-	14,317 (61.1)	-	88 (4.1)	14,405 (28.0)
Robotic	-	202 (0.9)	-	1115 (52.2)	1317 (2.6)
ASA > 1	4661 (20.8)	5549 (23.7)	2013 (59.6)	1200 (56.2)	13,423 (26.1)
Smoking	4786 (21.4)	4797 (20.5)	497 (14.7)	244 (11.4)	10,324 (20.1)
Previous VTE	402 (1.8)	378 (1.6)	81 (2.4)	59 (2.8)	920 (1.8)
FIGO classification					
Stage I	-	-	2423 (72.6)	1821 (86.3)	4244 (77.9)
Stage II	-	-	404 (12.1)	168 (8.0)	572 (10.5)
Stage III	-	-	409 (12.3)	113 (5.3)	522 (9.6)
Stage IV	-	-	99 (3.0)	8 (0.4)	107 (2.0)
Missing	-	-	42	26	68
Tumor grade					
Grade 1	-	-	1705 (60.9)	841 (71.3)	2546 (64.0)
Grade 2	-	-	693 (24.8)	241 (20.4)	934 (23.5)
Grade 3	-	-	401 (14.3)	98 (8.3)	499 (12.5)
No grading/missing	-	-	578	956	1534
Histopathology					
Endometrioid adenocarcinoma	-	-	2674 (82.1)	1794 (88.7)	4468 (70.1)
Non-endometrioid	-	-	562 (17.3)	192 (9.5)	754 (11.8)
Hyperplasia with atypia	440 (73.6)	371 (73.9)	-	-	811 (12.7)
Hyperplasia without atypia	158 (26.4)	131 (26.1)	-	-	289 (4.5)
Other	-	-	20 (0.6)	36 (1.8)	56 (0.9)
Missing	-	-	121	114	235

Abbreviations: MIS, minimally invasive surgery; BMI, body mass index; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; ASA score, American Society of Anesthesiologists (ASA) score classification.

* Data are expressed as n (column %), median (interquartile range).

Durante el seguimiento de 30 días después de la cirugía, 103 pacientes (0.2%) desarrollaron

TEV postoperatorio, se observaron 30 casos en el grupo de pacientes con cáncer de endometrio ($30/5513 = 0.5\%$) y 73 casos en el de patología benigna ($73 / 45,825 = 0.16\%$). Hubo 26 muertes (0.5%) en el grupo de cáncer de endometrio y 29 (0.06%) en pacientes con patología benigna.

Se calculó la incidencia acumulada de TEV en los cuatro grupos (figura 2A). La mayor incidencia de TEV se observó en el grupo de cirugía abierta por cáncer de endometrio.

El grupo de cirugía abierta por cáncer de endometrio tuvo la mayor incidencia de muerte (Figura 2 B)

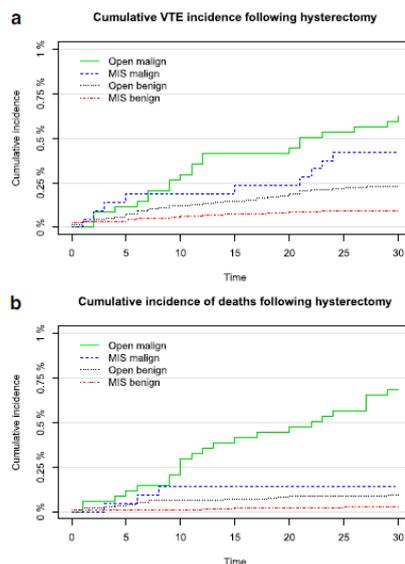


Fig. 2. A. Cumulative incidence of venous thromboembolism 30 days following hysterectomy regarding approach and endometrial cancer vs benign disease. B. Cumulative incidence of death 30 days following hysterectomy regarding approach and endometrial cancer vs benign disease.

La Tabla 2 muestra los resultados del análisis univariable, mientras que la Fig. 3 muestra los resultados del análisis de regresión logística multivariable.

La incidencia de TEV en pacientes mayores de 60 años fue de 0.3% vs 0.2% en los más jóvenes, no hubo diferencia en el OR ajustado (1.04; IC 95%, 0.62–1.74; $p = 0,89$). La incidencia de TEV en estadios iniciales de FIGO (I – II) fue 0.5% versus 1.0% en estadios III-IV, pero el estadio no se asoció significativamente con un OR más alto cuando se ajusta por otros factores de riesgo.

La inclusión de comorbilidades en el análisis multivariable no tuvo efecto sobre las estimaciones de los OR. La comparación de pacientes con cirugía por patología benigna con cirugía por cáncer de endometrio no mostró diferencias estadísticamente significativas en OR ajustada (1.47; IC 95%, 0.74–2.91; $p = 0.27$) (Fig. 3).

La incidencia de TEV fue de 0.1% con cirugía mínimamente invasiva en comparación

a 0.3% con cirugía abierta y el OR ajustado fue 0.46 (95% CI, 0,30–0,71; $p < 0,001$). La incidencia de TEV fue de 0.2% en pacientes con $IMC \leq 40$ en comparación con 0.7% con un $IMC > 40$, el OR ajustado fue 2.34; (IC 95%, 1.10–5.01; $p = 0.03$). Los pacientes con histerectomía más linfadenectomía tuvieron una incidencia de TEV del 1,1% en comparación con 0.2% en histerectomía sola (OR ajustado = 4.00; IC 95%, 1.89–8.46; $p < 0,001$). La historia previa de TEV fue el predictor más fuerte de riesgo de TEV en los

30 días tras la cirugía con una incidencia del 4,3% en comparación con el 0,1% en pacientes sin TEV previo y OR ajustado 34,1 (IC 95%,22,7–51,3; $p < 0,001$).

Table 2
Univariable associations between different exposures and venous thromboembolism.

Variable ^a	No VTE (n = 51,235)	VTE (n = 103)	Total (n = 51,338)	p-Value
Age ≤ 60	39,215 (76.5)	68 (66.0)	39,283 (76.5)	
Age > 60	12,020 (23.5)	35 (34.0)	12,055 (23.5)	0.016
BM ≤ 40	40,418 (97.3)	71 (89.9)	40,489 (97.3)	
BMI > 40	1113 (2.7)	8 (10.1)	1121 (2.7)	<0.001
Median length of stay, days	2 (1–3)	2 (1–4)	2 (1–3)	<0.001
Median operating time, min	75 (57–100)	80 (60–128)	75 (57–100)	0.009
Cancer surgery				
Benign	45,752 (89.3)	73 (70.9)	45,825 (89.3)	
Cancer	5483 (10.7)	30 (29.1)	5513 (10.7)	<0.001
Route of surgery				
Open	25,705 (50.2)	73 (70.9)	25,778 (50.2)	
Minimally invasive	25,530 (49.8)	30 (29.1)	25,560 (49.8)	<0.001
Lymphadenectomy				
No LND	49,740 (97.1)	86 (83.5)	49,826 (97.1)	
LND	1495 (2.9)	17 (16.5)	1512 (2.9)	<0.001
Non-smoking	40,926 (79.9)	88 (85.4)	41,014 (79.9)	
Smoking	10,309 (20.1)	15 (14.6)	10,324 (20.1)	0.199
No previous VTE	50,355 (98.3)	63 (61.2)	50,418 (98.2)	
Previous VTE	880 (1.7)	40 (38.8)	920 (1.8)	<0.001
FIGO classification				
Benign	45,752 (89.4)	73 (71.6)	45,825 (89.4)	
Stage I–II	4793 (9.4)	23 (22.5)	4816 (9.4)	
Stage III–IV	623 (1.2)	6 (5.9)	629 (1.2)	<0.001
Histopathology				
Endometrioid	4442 (85.5)	26 (89.7)	4468 (85.6)	
Non-endometrioid	751 (14.5)	3 (10.3)	754 (14.4)	0.716
Tumor grade				
Grade 1–2	3464 (87.5)	16 (84.2)	3480 (87.5)	
Grade 3	496 (12.5)	3 (15.8)	499 (12.5)	0.935

Abbreviations: MIS, minimally invasive surgery; BMI, body mass index; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics.

^a Data are expressed as n (column %), median (interquartile range). Column n does not add up to the total n in case of missing data.

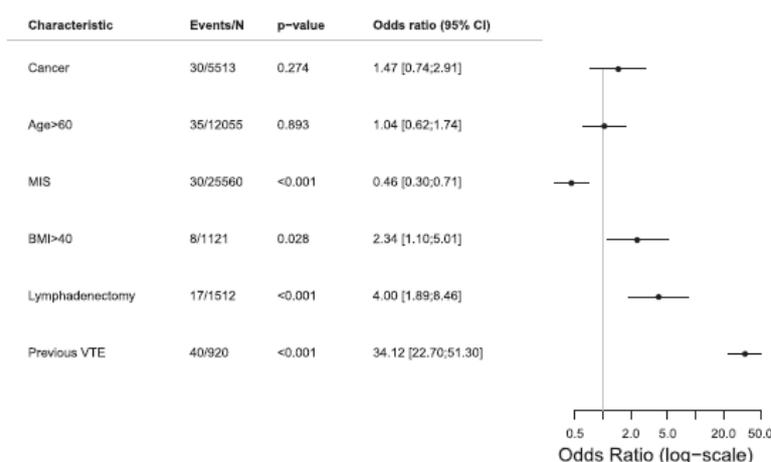


Fig. 3. Odds ratios of venous thromboembolism associated with cancer disease, age, approach to hysterectomy, BMI, lymphadenectomy and previous venous thromboembolism.

3.- Comentario:

De acuerdo con estudios previos, encontramos una baja incidencia de TEV postoperatorio en los primeros 30 días de 0.2%. El riesgo fue mayor en cirugía abierta por cáncer de endometrio 0.6%, 0.4% en MIS por cáncer de endometrio, 0.2% en cirugía abierta por patología benigna, y 0.1% en MIS por patología benigna.

Los pacientes con cáncer de endometrio tenían más probabilidades de tener comorbilidad, lo que era de esperar ya que estos pacientes eran mayores. Además el IMC y la diabetes son factores de riesgo reconocidos para el cáncer de endometrio. La mayor comorbilidad no influyó en el OR para TEV.

White demostró previamente un aumento dramático en el riesgo de TEV después de los 60 años y esto se usa comúnmente como límite cuando se habla de la incidencia de TEV relacionada con la edad. En el presente estudio, la edad no se asoció con TEV en el modelo multivariable.

Al ajustar por factores de riesgo conocidos, encontramos un OR de 1.47 (95% CI, 0,74–2,91; $p = 0.27$) en histerectomía por cáncer de endometrio vs patología benigna. Aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa, no se puede rechazar que un estudio con mayor potencia pueda detectar un mayor riesgo. Sin embargo, el presente estudio muestra de manera convincente que el riesgo de TEV después de la histerectomía por cáncer de endometrio es baja y, al menos, no mucho mayor que la histerectomía por patología benigna.

Nick et al. observó que la MIS de alta complejidad (incluidos pacientes sometidos a linfadenectomía) se asocia con un mayor riesgo de TEV. Nosotros identificamos la linfadenectomía como un factor de riesgo significativo para TEV.

Al igual que en otros estudios, observamos que los pacientes con antecedentes de TEV tenían un alto riesgo de desarrollar un nuevo TEV tras la cirugía. De acuerdo con los hallazgos de Barber et al. nosotros observamos que MIS estaba asociada con una menor incidencia de TEV, y que un IMC superior a 40 aumenta el riesgo de TEV.

Rauh-Hain y col. observó una mayor tasa de TEV en carcinomas no endometrioides y carcinomas endometrioides de grado 3 en una gran cohorte de 23,122 pacientes con cáncer de endometrio seguidos hasta 24 meses después Diagnóstico. Si embargo en nuestro estudio, tipo de tumor y grado de diferenciación no se asoció con OR de TEV en el análisis univariable y el estadio FIGO no influyeron significativamente en las estimaciones en un análisis multivariable.

La baja incidencia de TEV tras cirugía por cáncer de endometrio podría explicarse por un menor efecto sistémico de los cánceres de endometrio de bajo riesgo en comparación con otros con una biología tumoral más agresiva, como pancreático y ovárico. Algunos estudios han observado una tasa de incidencia para TEV mayor en estadios avanzados de cáncer de útero, así como en tumores endometrioides e invasión miometrial >50%, que apoya la teoría de un efecto sistémico en la enfermedad metastásica y con tumores de alto riesgo

Limitaciones. La naturaleza observacional de este estudio nos permite solo informar casos de TEV sintomáticos y el sesgo podría surgir de una clasificación errónea de ambos enfermedad y tratamiento. Otra limitación del estudio es que no podemos concluir si es necesaria alguna profilaxis después de un MIS en pacientes con factores de riesgo, ya que la mayoría de los pacientes en el presente estudio recibieron doble profilaxis durante toda la estancia hospitalaria (medias de compresión + heparina de bajo peso molecular).

CONCLUSIÓN

El riesgo de TEV después de la cirugía por cáncer de endometrio fue muy bajo y no significativamente diferente al riesgo después de la histerectomía por patología benigna. Los factores de riesgo en el presente estudio fueron cirugía abierta, índice de masa corporal superior a 40, linfadenectomía y TEV previo. Con base en nuestros resultados, encontramos que la profilaxis de trombosis extendida podría no ser necesaria en todos los pacientes después de la cirugía por cáncer de endometrio. Sugerimos que las herramientas de evaluación de riesgos se desarrollen para poder tomar decisiones individuales sobre la tromboprofilaxis en oncología ginecológica.