

Título: Traducción y comentarios sobre el artículo "Factores de riesgo para la metástasis en ganglios linfáticos en mujeres obesas con carcinomas endometriales"

Nombre revisor: Tamara Pradillo Aramendi. Hospital Universitario Infanta Elena

1. - Artículo Original:

Risk factors for lymph nodes involvement in obese women with endometrial carcinomas.

Wissing M, Mitric C, Amajoud Z, Abitbol J, Yasmeen A, López-Ozuna V, How J, Kessous R, Eisenberg N, Lau S, Salvador S, Gotlieb WH, Kogan L.

Gynecol Oncol. 2019 Oct;155(1):27-33. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.07.016. Epub 2019 Jul 24.

PMID: 31349997

2.- Resumen del Artículo:

2.1 Introducción:

El cáncer de endometrio es la neoplasia maligna ginecológica más prevalente en

América del Norte, y sus tasas de incidencia y mortalidad están aumentando,

La obesidad es un factor de riesgo establecido para la carcinogénesis endometrial, re

relacionado con el exceso de estrógeno producido en el tejido adiposo.

La piedra angular del tratamiento de pacientes con cáncer de endometrio es la estadificación

quirúrgica, que consiste en histerectomía y salpingooforectomía bilateral. El

valor de la linfadenectomía sigue siendo controvertido: mientras que la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos es un importante factor pronóstico, la linfadenectomía no mejora la supervivencia en todos los pacientes con cáncer de endometrio, y ha sido asociado con un aumento del riesgo de linfedema y lesión vascular.

Se han publicado resultados prometedores con respecto a la Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela (BSGC). Sin embargo, la tasa de detección del centinela

disminuye con el aumento del índice de masa corporal (IMC). Además, pacientes obesos presentan desafíos perioperatorios específicos, ya que sus comorbilidades aumentan la probabilidad de resultados adversos. Se ha asociado un IMC más alto con edad más joven y cánceres endometriales de menor grado.

Teniendo en cuenta las dificultades quirúrgicas y los cánceres de menor grado de los cánceres de endometrio en pacientes obesos, podríamos cuestionarnos si debe realizarse linfadenectomía en pacientes con obesidad mórbida si los ganglios centinelas no se detectan o son negativos. El objetivo del presente estudio fue identificar factores de riesgo para metástasis de ganglios linfáticos en mujeres obesas con cáncer de endometrio, y evaluar si el fracaso en el mapeo de los ganglios (centinela) afecta a los resultados clínicos en estas pacientes.

2.2 Metodología

Se realizó un análisis retrospectivo de pacientes obesas diagnosticadas de cáncer de endometrio entre 2007 y 2015, tratado en un solo centro en Montreal.

Entre estas fechas, 544 pacientes con cáncer uterino se sometió a estadificación quirúrgica en nuestra institución. Se excluyeron pacientes con sarcomas (n = 32), neoplasia intraepitelial endometrial (n = 34), pacientes que recibieron terapia neoadyuvante (n = 6), pacientes que no fueron seguidos en nuestro hospital (n = 2) y pacientes cuya masa corporal El índice (IMC) estaba por debajo de 30.0 kg / m² (n = 237) o cuyo IMC era desconocido (n = 3).

Todos los pacientes que cumplieron con los criterios anteriores se sometieron a estadificación quirúrgica asistida por robot, que incluyó histerectomía total, salpingooforectomía bilateral y linfadenectomía. El enfoque para la disección de ganglios linfáticos en nuestro centro cambió con los años: los pacientes inicialmente siempre tuvieron una disección completa de ganglios linfáticos pélvicos, pero la disección de ganglios linfáticos centinela se introdujo gradualmente desde 2010. Durante el primer año, se realizó linfadenectomía centinela y total. Posteriormente, la linfadenectomía completa se realizó solo si no se identificó un ganglio centinela bilateralmente y / o si un paciente tenía cáncer de alto grado. Para el mapeo centinela durante el período de investigación, utilizamos una combinación de verde de indocianina, tecnecio y azul.

Las variables preoperatorias evaluadas fueron edad, IMC, paridad y puntaje ASA preoperatorio, grado, CA-125 e histología. Odds ratios (OR) y ratios de riesgo (HR) y sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC del 95%) se

calcularon mediante modelos de regresión logística multivariable de riesgo proporcional de Sion y Cox.

Las variables quirúrgicas recopiladas fueron histología y grado quirúrgicos, tamaño del tumor, estadificación, incluido el estado de los ganglios linfáticos, así como la presencia de compromiso peritoneal, anexial, miometrial, uterino inferior y cervical, y la presencia de metástasis a distancia. Las pacientes fueron estadificadas siguiendo la clasificación de la Federación Internacional de Oncólogos Ginecológicos (FIGO) 2009 para el cáncer de endometrio. Después de la operación, se realizaron exámenes de seguimiento de rutina cada cuatro meses durante los primeros dos años, seguidos de exámenes cada seis meses hasta cinco años después de la cirugía, y exámenes anuales a partir de entonces. La supervivencia libre de progresión (SLP) se definió como el tiempo transcurrido desde la cirugía hasta la fecha de recurrencia. Las recurrencias se diagnosticaron clínicamente y se confirmaron mediante imágenes mediante tomografía computarizada (TC) o tomografía por emisión de positrones (PET) y biopsia cuando fue apropiado. La supervivencia general (SG) se definió como el tiempo desde el diagnóstico hasta la muerte o la última fecha en que se sabía que estaban vivos (censurados). Se suponía que los pacientes habían muerto por su enfermedad si tenían enfermedad avanzada en el último seguimiento, mientras que se suponía que los pacientes habían muerto por otras causas si tenían su último seguimiento menos de un año antes de la muerte y estaban libres de enfermedad en esta visita

2.3 Resultados:

De las 544 mujeres operadas por cáncer de endometrio en nuestro servicio entre diciembre de 2007 y enero de 2015, 230 pacientes cumplieron los criterios de inclusión del estudio. Respecto a las características basales de la población de estudio, la media de edad fue 62 años, el IMC promedio fue de 37 kg/m². 85, 58 y 87 pacientes tenían un IMC de 30.0–34.9, 35.0–39.9 y ≥ 40.0 , respectivamente. La gran mayoría de los pacientes tuvieron un ASA de 2 o 3. En las biopsias preoperatorias, la mayoría de los pacientes tenían tumores endometrioides (86.5%) que estaban bien diferenciados (60.0%). Comparando pacientes de diferentes grupos de IMC, pacientes con un IMC ≥ 40 eran más jóvenes y tenían una puntuación ASA más alta ($P < 0.001$ para ambas variables). Finalmente, los pacientes con un IMC superior a 35 parecían tener tumores más bien diferenciados (65.5%) en comparación con pacientes con un IMC de 30–35 (50,6%), pero esta diferencia no alcanza significación estadística ($P = 0,12$).

La BSGC se realizó en la mayoría de los pacientes (61,2%). En el análisis multivariable, el IMC tuvo con mayor frecuencia un fallo en la detección de ganglios linfáticos centinela (18.5% de pacientes con un IMC ≥ 40.0 versus 3.8% de pacientes con un IMC de 30.0–34.9; OR ajustado por incremento de 1 kg/m² 0,86; IC del 95%: 0,76 a 0,97). Del mismo modo, la disección de los ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos (ya sea centinela o completa) se

hicieron con menos frecuencia con IMC creciente (OR ajustados de 0,76 (IC del 95%: 0,59 a 0,96) y 0,90 (IC del 95%: 0,83 a 0,96) por incremento de 1 kg/m², respectivamente). En 7 pacientes no se extirpó ningún ganglio linfático pélvico, de los cuales 5 tenían un IMC \geq 40.0. Las dificultades técnicas relacionadas con la obesidad impidieron la disección de ganglios linfáticos en 5 pacientes, así como dificultades con la ventilación en posición de Trendelenburg; para un paciente ya se había determinado que recibiría terapia adyuvante debido a un tumor seroso de alto grado profundamente invasivo; un informe quirúrgico no mencionó la razón de no realizar linfadenectomía. De las pacientes con linfadenectomía pélvica, el 18.8% de las que tenían un IMC de 30.0–34.9 tuvo afectación de los ganglios linfáticos pélvicos, en comparación con el 4.9% con un IMC \geq 40.0 kg (probabilidades ajustadas relación 0,88 por incremento de 1 kg/m², IC del 95%: 0,79 a 0,99). Aunque si significación estadística, se observaron hallazgos similares para la invasión ganglionar en linfadenectomía paraaórtica (OR ajustado 0,69 por incremento de 1 kg/m², IC 95% 0,41–1,18).

Evaluamos si otros resultados quirúrgicos diferían según su IMC. En el análisis univariable, un IMC creciente fue inversamente asociado con peor grado de diferenciación de la pieza quirúrgica (OR 0.96, IC del 95%: 0,93–0,99, por incremento de 1kg/m²) y estadio (OR 0,96; IC del 95%: 0,92 a 1,00). Los pacientes con un IMC más alto fueron seleccionados de forma menos frecuente para terapia adyuvante (OR 0.94, IC 95% 0,90-0,98). Sin embargo, una vez que se ajustó para otras discrepancias al inicio del estudio, como las diferencias en la clasificación preoperatoria en la biopsia, el IMC no predijo ningún resultado quirúrgico que no sea la invasión de los ganglios linfáticos pélvicos.

En vista de la asociación inversa entre el IMC y la invasión ganglionar pélvica en pacientes obesos, evaluamos los factores de riesgo preoperatorio para positividad de ganglios linfáticos pélvicos / paraaórticos en la cirugía (Tabla 3). En un análisis univariable, el IMC (OR 0.91, IC 95% 0,83–0,99, por incremento de 1 kg/m²), CA-125 preoperatorio (OR) 2.76, IC 95% 1.69–4.50, por incremento de cuartil) y grado de diferenciación tumoral preoperatorio (cáncer poco diferenciado: OR 2.68, intervalo de confianza del 95% 1.07–6.68) predijeron ganglios linfáticos positivos. En el modelo multivariable, solo IMC (OR ajustado 0.87, IC 95% 0.78–0.98) y el CA-125 preoperatorio (OR 2.77, IC 95% 1.62–4.73) predijeron de forma independiente los ganglios linfáticos positivos.

Dado que los pacientes con más obesidad tenían un menor riesgo de compromiso de los ganglios linfáticos, evaluamos si su resultado clínico fue mejor. La media del tiempo de seguimiento fue de 72 meses (IC 95% 51–93 meses). La supervivencia libre de recurrencia fue similar entre los pacientes de diferentes grupos de IMC (prueba de log-rank: P = 0.57; Figura 2), con una tasa de supervivencia sin recurrencia anual del 87,1% (IC del 95%: 81,7 a 91,1%). Sin embargo, las tasas de supervivencia general mejoraron significativamente al aumentar el IMC (prueba de log-rank, P = 0.02; Fig. 3).

Las tasas de supervivencia a cinco años fueron 87.3% (IC 95% 77.6–92.9%), 86.0% (IC 95% 72.9–93.1%) y 91.0% (IC 95% 82.0-95.6%) para pacientes con un IMC de 30-35, 35-40 y 40 o superior, respectivamente. Al limitarse a muertes específicas por enfermedad, se observó una tendencia similar, pero pocos pacientes habían muerto por cáncer y la diferencia entre los grupos no alcanzó significación estadística ($P = 0.29$).

Teniendo en cuenta que la extirpación de ganglios linfáticos fue menos exitosa en pacientes con un IMC más alto, nos preocupaba que los ganglios linfáticos metastásicos pudieran haber permanecido in situ en dichos pacientes. Sin embargo, al comparar pacientes a los que se les extirparon ganglios linfáticos pélvicos y a los que no se les extirpó, no vimos ninguna diferencia en la supervivencia libre de recurrencia o en general (pruebas logrank: $P = 0,80$ y $P = 0,31$, respectivamente), y todos los pacientes sin extirpación de ganglios linfáticos pélvicos estaban vivos al final del seguimiento.

3.- Comentario:

En el estudio actual, evaluamos los resultados quirúrgicos y clínicos en pacientes obesas sometidas a estadificación quirúrgica para cáncer de endometrio en un Centro en Canadá.

En nuestro estudio, la disección de ganglios linfáticos pélvicos se completó en el 97.0% de los pacientes, ya que dos pacientes con obesidad de clase II y cinco pacientes con obesidad de clase III no tenían ningún ganglio centinela identificado y no se realizó disección, principalmente debido a los desafíos perioperatorios asociados con la obesidad. Esto está en línea con otros estudios que demostraron una disminución del mapeo centinela con un aumento del IMC en pacientes con cáncer de endometrio o de mama.

La tasa general de invasión de ganglios linfáticos pélvicos en la población obesa fue del 11,6%; la incidencia fue de 18.8%, 10.7% y 4.9% en pacientes con un IMC de 30.0-34.9, 35.0-39.9 y ≥ 40.0 kg / m², respectivamente. Estas incidencias son similares a las reportadas por un estudio previo que realizó estadificación quirúrgica completa, y aquellas reportadas en los datos auxiliares de GOG LAP 2. En nuestro estudio, un IMC más alto se asoció con una edad más baja y un grado y estadio postoperatorio más bajos, lo cual está en concordancia con los datos existentes en la literatura.

La asociación inversa entre la afectación ganglionar y el IMC podría explicarse potencialmente por diferencias en los niveles de expresión génica en los tumores. Recientemente, Roque et al. informó que el IMC de los pacientes difería significativamente cuando los pacientes estaban agrupados por los patrones de expresión génica de su cáncer de endometrio como se identifica en The Cancer Genome Atlas (TCGA). Con el aumento del IMC,

los genes relacionados con la obesidad aumentaron en los cánceres de endometrio endometrioides.

Otra posible explicación para la asociación inversa entre el compromiso de los ganglios linfáticos y el IMC es que los pacientes obesos tienen altos niveles de estrógenos endógenos debido a la conversión de androstenediona en estrona y la aromatización de los andrógenos a estradiol en el tejido adiposo periférico. Por lo tanto, las mujeres severamente obesas pueden desarrollar cáncer de endometrio sensible al estrógeno, que generalmente tiene un subtipo histológico menos agresivo.

En tercer lugar, la disminución de la tasa de invasión de ganglios linfáticos con el aumento del IMC podría haber sido causada por una disminución del drenaje del flujo linfático entre las mujeres obesas (mórbidas). Los estudios in vivo han informado que los ratones obesos tienen ganglios linfáticos de un tamaño más pequeño y con flujo linfático disminuido en comparación con los ratones delgados.

Si bien la valoración de los marcadores tumorales no se realiza de manera rutinaria antes de la cirugía para el cáncer de endometrio, las revisiones retrospectivas encontraron que es un factor de riesgo independiente para la enfermedad extrauterina y la afectación de los ganglios linfáticos. O que llevó a nuestro grupo a evaluar los niveles de CA-125 preoperatorios. Dado que el umbral óptimo para CA-125 aún no se ha determinado en pacientes con cáncer de endometrio y CA-125 no se distribuye normalmente, utilizamos los percentiles 25, 50 y 75 para crear cuartiles del mismo tamaño. Al hacerlo, el IMC y el CA-125 preoperatorio predijeron independientemente los ganglios linfáticos positivos en pacientes obesos. Mientras que solo el 3.3% de los pacientes con un IMC superior a 40.0 y un CA-125 inferior a 28 kU / L tenían ganglios linfáticos pélvicos positivos, el 10.2% de los pacientes con un IMC de 30.0– 34,9 y un CA-125 similar tiene ganglios positivos, y el 27,6% de los pacientes con un CA-125 por encima de 28 kU / L (independientemente del IMC). Cuando se realizó un análisis de subgrupos que solo incluía a los pacientes con histología endometriode en la biopsia, esta asociación entre IMC, CA-125 y LN se mantuvo significativa.

Las limitaciones del estudio son entre otros su naturaleza retrospectiva con potencial de sesgo inherente (incluyendo sesgo de selección y sesgo de tiempo de espera) y datos faltantes, aunque incluyó a todos los pacientes tratados en nuestro centro, y la información se almacena en registros médicos electrónicos recopilados prospectivamente. Además, debido al bajo número de eventos, nuestro poder estadístico puede haber sido limitado para la significación estadística, particularmente al comparar la supervivencia específica de cáncer entre los grupos. Este estudio no pudo responder si el mapeo fallido de los ganglios linfáticos centinela afectó a la supervivencia debido al bajo número de pacientes en este grupo. Además, la interpretación de los datos de supervivencia global, particularmente para los cánceres endometriales en

estadío temprano requeriría un mayor número de pacientes que los que hay en nuestra cohorte. Finalmente, se deben tener en cuenta las tasas de detección y disección más bajas en pacientes con IMC más altos al interpretar los datos sobre la afectación ganglionar, ya que los datos de supervivencia pueden ser un indicador imperfecto de la información sobre el estado ganglionar.

La fuerza principal de este estudio fue que los datos se recopilaron en un solo centro terciario con el 96,9% de los pacientes sometidos a estadificación completa con disección de ganglios linfáticos pélvicos. Además, la categorización grupal se realizó utilizando los criterios estandarizados de la OMS, los participantes tenían índices de masa corporal distribuidos de manera relativamente uniforme, y los datos de seguimiento se recopilaron prospectivamente.

CONCLUSIÓN

En conclusión, en este estudio se evaluó a mujeres obesas con cáncer de endometrio, observamos que un IMC más bajo y un CA-125 preoperatorio creciente se asociaron con la afectación de los ganglios linfáticos.

Si bien la disección de los ganglios linfáticos pélvicos se omitió cada vez más cuando los pacientes tenían un IMC más alto, esto no afectó negativamente sus resultados clínicos. Los datos no respaldan la omisión de linfadenectomía para pacientes de alto riesgo con obesidad mórbida, incluidos aquellos con tumores de grado 3, en caso de mapeo fallido. Los estudios futuros deben validar si la disección de los ganglios linfáticos se puede omitir de manera segura en pacientes seleccionados de bajo riesgo con un IMC alto. Quizás el CA-125 podría ser útil según lo sugerido por nuestros hallazgos, pero en última instancia, los marcadores moleculares probablemente representan el mejor enfoque, específicamente en pacientes con un alto riesgo quirúrgico.