

Estudio randomizado sobre la eficacia de la linfadenectomía pelviana en el cáncer de endometrio

The writing committee on behalf of the ASTEC study group. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. The Lancet 2009-16 2009; 373(9658):125-136.

JUAN PABLO ANCHÉZAR

Grupo Médico Gi Ben

Ginecólogo Oncólogo acreditado por la Asociación Argentina de Ginecología Oncológica

Para aquellos a quienes nos interesa la Ginecología Oncológica, el número 9658 del 10 de enero de este año de *The Lancet* es, sin duda, un ejemplar para leer con atención. En esta Revista dos estudios de alto nivel de evidencias fueron publicados con respecto al tratamiento del cáncer de endometrio. Los estudios ASTEC nos impulsan a repensar nuestras estrategias terapéuticas tanto a nivel quirúrgico como en las indicaciones del tratamiento radiante.

Mi objetivo es realizar un análisis del primero de los estudios¹ que evalúa la eficacia terapéutica de la linfadenectomía pélvica sistemática en pacientes con cáncer de endometrio limitados al cuerpo del útero.

Antes de iniciar el análisis debo decir que es un difícil desafío esta tarea, ya que mi postura previa es en favor de la linfadenectomía sistemática basada en los trabajos que, con menores niveles de evidencia, nos indicaban que la linfadenectomía tendría un rol terapéutico²⁻³, además de un rol en la estadificación aceptado por el conjunto de sociedades de ginecología oncológica tanto internacionales como nacionales, como las Guías de la Asociación Argentina de Ginecología Oncológica⁴ que se expresan en favor de la linfadenectomía en algunas pacientes con estadios iniciales de cáncer de endometrio.

El trabajo ASTEC consistió en un estudio multicéntrico en el cual participaron 85 centros de cuatro países (Inglaterra, Sudáfrica, Polonia y Nueva Zelanda).

Fueron aleatorizadas en dos grupos 1408 mujeres con carcinoma de endometrio limitado al cuerpo uterino. El primer grupo recibió lo que llamaron tratamiento quirúrgico estándar, que consistió en una anexohisterectomía total, lavados peritoneales y exploración palpatoria de los ganglios paraaórticos, en el caso en que el cirujano encontrara ganglios sospechosos, estos podían ser resecados; el grupo de linfadenectomía recibió, además del tratamiento anterior, la disección sistemática de los ganglios ilíacos y obturadores. Los investigadores tuvieron en cuenta también si la cirugía se realizaba por vía laparotómica o laparoscópica (lo cual estaba autorizado).

Todas las pacientes fueron clasificadas en tres grupos distintos. El primero, estadios iniciales de bajo riesgo (FIGO IA o IB G1 o G2); el segundo, estadios iniciales de

riesgo intermedio y alto (FIGO IA o IB G3, seroso papilar o células claras o cualquier G con FIGO IC o IIA) y el tercer grupo, estadios avanzados (FIGO IIB en adelante).

Es de destacar que, posterior a esta primera randomización, las pacientes del segundo grupo (estadios iniciales de riesgo intermedio y riesgo alto) fueron nuevamente aleatorizadas para el estudio ASTEC de radioterapia posoperatoria sin tener en cuenta el estado de los ganglios pelvianos⁵. Esta decisión fue muy lúcida ya que permitió lograr dos objetivos, el primero tener evidencia de nivel adecuado con respecto a la utilidad o no de la radioterapia en este grupo de pacientes, tema para ser analizado en otra oportunidad y además permitir que los tratamientos posoperatorios no estuvieran desbalanceados lo cual habría invalidado el análisis de resultados de la linfadenectomía.

La randomización de las 1408 pacientes ubicó 704 en cada rama de tratamiento quirúrgico. Las características de los dos grupos fueron parecidas con respecto al performance status, técnica quirúrgica (laparotomía o laparoscopia) e índice de masa corporal (IMC).

En el grupo linfadenectomía, la media de ganglios resecados fue de 12 y la duración de la cirugía fue 50% mayor que en el grupo estándar, 90 y 60 minutos respectivamente.

En el grupo estándar 35 (5%) pacientes fueron sometidas a algún tipo de disección linfática cuando el cirujano lo consideró oportuno.

Las complicaciones detectadas fueron pocas; sin embargo, más frecuentes en el grupo linfadenectomía (Tabla I).

Tabla I. Complicaciones específicas

	Grupo linfadenectomía	Grupo estándar
Íleo	18 (3%)	8 (1%)
Trombosis venosa	6 (1%)	1 (0,1%)
Linfocele	10 (1%)	2 (0,3%)
Dehiscencia de herida	10 (1%)	2 (0,3%)

La distribución de radioterapia en los dos grupos fue similar, tanto para aquellas pacientes que fueron incluidas en el estudio ASTEC de radioterapia (pacientes con estadios iniciales grupo de riesgo intermedio y alto) como aquellas de los otros dos grupos (estadios iniciales bajo riesgo y estadios avanzados).

Luego de 37 meses de seguimiento promedio 191 (14%) pacientes habían fallecido. Las curvas de sobrevida global de ambos grupos no mostraron diferencias significativas. La sobrevida a 5 años fue de 81% (IC 95% 77-85) y de 80% (IC 95% 76-84) para los grupos estándar y linfadenectomía respectivamente. Tampoco hubo diferencias en la sobrevida global específica (muertes relacionadas con el cáncer de endometrio) ni en la sobrevida libre de enfermedad.

Este estudio es uno de los mayores trabajos aleatorizados que fueron realizados en análisis de tratamientos quirúrgicos en ginecología oncológica. Sus resultados son similares a otro estudio aleatorizado presentado recientemente por el grupo del Dr. Benedetti Panici⁶ en el que se muestra que la linfadenectomía no mejoró la sobrevida de las pacientes con cáncer de endometrio, inclusive en este estudio el promedio de ganglios resecados fue 20, en comparación con 12 del ASTEC.

Se deben hacer algunas consideraciones respecto de la extensión de la linfadenectomía, ya que en el ASTEC ésta fue solo pelviana y la mayor parte de las guías internacionales recomiendan la linfadenectomía pelviana y lumboaórtica.

¿La falta de linfadenectomía lumboaórtica invalida los resultados del ASTEC?

Nadie puede responder más que con hipótesis esta pregunta.

¿La correcta estadificación con linfadenectomía de los estadios iniciales a pesar de no ser terapéutica, puede modificar conductas?

Si consideramos que la inclusión de alguna terapia adyuvante puede mejorar la sobrevida de los estadios IIIC ocultos (pacientes con aparentes estadios I con metástasis linfáticas detectadas en la estadificación) la linfadenectomía sistemática puede ser necesaria.

Parte de la respuesta a esta pregunta está en el estudio ASTEC de radioterapia⁵ donde el tratamiento radiante posoperatorio no demostró mejorar la supervivencia en pacientes con estadios iniciales de riesgo intermedio y alto hayan o no hayan recibido linfadenectomía pelviana.

La linfadenectomía sistemática no parece tener un rol terapéutico en el tratamiento de los estadios limitados al cuerpo uterino; sin embargo, su utilidad en la estadificación y en forma selectiva en el *debulking* de ganglios sospechosos sigue siendo hasta hoy una herramienta estándar

en el manejo quirúrgico del carcinoma de endometrio en sus estadios iniciales.

Sin dudas debemos saber que este estudio es relevante para la práctica clínica y abre nuevos caminos de investigaciones futuras en el cáncer de endometrio.

Como muchas veces encontramos en medicina, y afirma sobre este tema Michael Höckel⁶ en su editorial en la misma revista de la aparición del ASTEC, en muchas ocasiones nuestra práctica clínica tiene esta gran duda: **“is less more?”**

REFERENCIAS

1. The writing committee on behalf of the ASTEC study group. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *The Lancet* 2009; 373(9658):125-136.
2. JK Chan, MK Cheung, WK Huh et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometroid corpus cancer. *Cancer* 2006; 107:1823-1830.
3. N Abu-Rustum, A Iasonos, Q Zhou et al. Is there a therapeutic impact to regional lymphadenectomy in the surgical treatment of endometrial carcinoma? *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:457e1-e6.
4. A. Aldini, J Bayo, A Humphreys, A Torres. Guías Clínicas para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer genital femenino. Asociación Argentina de Ginecología Oncológica. Ed. Ascune, 2007.
5. The ASTEC/EN.5 writing committee on behalf of the ASTEC/EN.5 Study Group Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *The Lancet*, 2009; 373(9658):137-146.
6. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100(23):1707-16. Epub 2008 Nov 25.
7. Michael Höckel, Nadja Dornhöfer. Treatment of early endometrial carcinoma: is less more? *The Lancet*, 2009; 373(9658):97-99.