

ARTÍCULO ORIGINAL

1. Profesor Asistente, Departamento de Oncología Ginecológica, Facultad de Medicina, Universidad de Sakarya, Sakarya, Turquía. ORCID 0000-0001-5656-6853
2. Profesor Asociado, Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Sakarya, Sakarya, Turquía. ORCID 0000-0002-2232-4538
3. Profesor Asociado, Clínica de Obstetricia y Ginecología, Hospital de Formación e Investigación Marmara, Estambul, Turquía. ORCID 0000-0002-7420-1484
4. Profesor Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de Sakarya, Sakarya, Turquía. ORCID 0000-0002-4776-6244
5. Profesor Asistente, Clínica de Obstetricia y Ginecología, Hospital de Formación e Investigación Sakarya, Sakarya, Turquía. ORCID 0000-0002-7830-5002
6. Doctor en Medicina (MD), Clínica de Bioquímica Médica, Hospital de Formación e Investigación Sakarya, Sakarya, Turquía. ORCID 0000-0002-4825-4611
7. Profesor, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de Yeditepe, Estambul, Turkey. ORCID 0000-0002-2525-2461

Declaración financiera: No se ha recibido apoyo financiero de ninguna otra institución.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Aprobación del comité de ética: Este estudio fue aprobado por el Comité Local de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sakarya (ID de protocolo: 11.10.2019-183).

Consentimiento informado: Los formularios de consentimiento informado fueron firmados por todas las pacientes que participaron en el estudio.

Disponibilidad de los datos: Los datos del estudio presentados están disponibles a través del autor correspondiente previa solicitud razonable.

Contribución de los autores:

Osman Köse: Concepción, diseño, interpretación o análisis de los datos, preparación del manuscrito, revisión del contenido intelectual importante, supervisión

Elif Köse: Diseño, revisión del contenido intelectual importante, supervisión, interpretación o análisis de los datos

Koray GÖK: Concepción, preparación del manuscrito, supervisión

Mehmet Süzha Bostancı: Concepción, diseño, preparación del manuscrito, supervisión

Mehmet Musa Aslan: Interpretación o análisis de los datos, revisión del contenido intelectual importante

Sezen Irmak Gözükar: Interpretación o análisis de los datos, revisión del contenido intelectual importante

Orhan Ünal: Diseño, revisión del contenido intelectual importante

Recibido: 28 septiembre 2023

Aceptado: 20 noviembre 2023

Publicación en línea: 13 diciembre 2023

Correspondencia:

Asst. Prof. Osman Köse ORCID No: 0000-0001-5656-6853

📍 Sakarya University Faculty of Medicine, Department of Gynecological Oncology Sakarya, Turkey

Şirinevler Mh Adnan Menderes Cd. Sağlık Sokak No: 195 Adapazarı/Sakarya zip code: 54100

☎ +90 505 464 79 47 - Fax: 0 264 888 00 00

✉ koseo@sakarya.edu.tr

Cita como: Köse O, Köse E, Gök K, Bostancı MS, Aslan MM, Gözükar İS, Orhan Ü. Netrina-1 en sangre como biomarcador para la detección del cáncer de endometrio. Rev peru ginecol obstet. 2023;69(4). DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v69i2580>

Netrina-1 en sangre como biomarcador para la detección del cáncer de endometrio

Serum Netrin-1 as a biomarker for Endometrium Cancer detection

Osman Köse¹, Elif Köse², Koray Gök³, Mehmet S. Bostancı⁴, Mehmet M. Aslan⁵, Irmak Sezen Gözükar⁶, Orhan Ünal⁷

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v69i2580>

RESUMEN

Objetivo. Investigar la relación de la netrina-1 preoperatoria con factores clinicopatológicos y pronósticos importantes y los niveles de corte adecuados en pacientes con cáncer de endometrio. **Material y Métodos.** En este estudio prospectivo y observacional, el grupo de casos y el de controles se seleccionaron entre las pacientes que acudieron a la Clínica de Oncología Ginecológica. Se extrajeron 4 mL de sangre venosa en un tubo de bioquímica de cada paciente durante el período preoperatorio. Los valores de netrina para predecir la presencia de malignidad se analizaron mediante el análisis de la curva ROC (receiver operating characteristics). El valor de corte se calculó según el índice de Youden. **Resultados.** En el estudio, el valor de corte de malignidad según el nivel de netrina fue determinado en 645,50 mg/dL en el análisis ROC (utilizando el índice de Youden). La probabilidad de malignidad en individuos con valores de netrina superiores a este punto de corte fue del 78,2% (IC 95%: 0,680 a 0,884). La sensibilidad de la netrina para mostrar la probabilidad de malignidad en este valor de corte fue del 87,5% y la especificidad del 63,6%. **Conclusiones.** La netrina-1 puede ser un biomarcador potencial para la detección del cáncer de endometrio y la evaluación de su pronóstico.

Palabras clave. Netrina-1, Neoplasias de endometrio, carcinoma, Biomarcadores, Hemorragia uterina, Apoptosis

ABSTRACT

Objective: To investigate the relationship of preoperative netrin-1 with important clinicopathological and prognostic factors and appropriate cut-off levels in patients with endometrial cancer. **Material-Methods:** In this prospective, observational study, the case and control group were selected among patients who applied to the Gynecological Oncology Clinic. Four mL of venous blood was drawn into a biochemistry tube from each patient during the preoperative period. Netrin values in predicting the presence of malignancy were analyzed using ROC (receiver operating characteristics) curve analysis. The cut-off value was calculated according to the Youden index. **Results:** In the study, the cut-off value of malignancy according to the netrin level was determined as 645.50 mg/dL in the ROC analysis (using the Youden index). The probability of malignancy in individuals with Netrin values above this cut-off was 78.2% (95% CI 0.680-0.884). The sensitivity of netrin in showing the probability of malignancy at this cut-off value was 87.5%, and the specificity 63.6%. **Conclusion:** Netrin-1 can be a potential biomarker for endometrial cancer detection and prognosis evaluation.

Key words: Netrin-1, Endometrial neoplasms, carcinoma, Biomarkers, Uterine hemorrhage, Apoptosis

INTRODUCCIÓN

El cáncer de endometrio (CE) es la sexta causa de muerte por cáncer entre las mujeres de los Estados Unidos y es la neoplasia ginecológica maligna más frecuente en el mundo⁽¹⁾. Aunque los desenlaces del cáncer de endometrio son mejores que los de otras neoplasias malignas ginecológicas debido a presentar síntomas precoces como la hemorragia vaginal anormal y a que las pacientes acuden a una institución sanitaria con esta dolencia. Por ello, estas mujeres tienen la oportunidad de diagnóstico y tratamiento precoces. Como resultado, la tasa de supervivencia a 5 años llega al 95% en pacientes con cáncer de endometrio diagnosticado en estadio I, mientras que la supervivencia a 5 años disminuye a 69% y 17% para los estadios III y IV, respectivamente⁽¹⁾. La



biopsia endometrial, patrón de oro en la evaluación diagnóstica del síntoma esencial hemorragia uterina anormal, a veces puede pasar por alto patologías focales en los casos de cáncer de endometrio⁽²⁾.

En la actualidad, los tratamientos estándar para el cáncer de endometrio incluyen la histerectomía y la salpingoforectomía bilateral, ampliamente utilizados⁽³⁾. Cuando se investiga en términos de cribado del cáncer, se observa que actualmente no existe alguna prueba de cribado aceptada para el cáncer de endometrio en la población general. Dado que la obesidad constituye el factor de riesgo más crítico entre los factores de riesgo del cáncer de endometrio, muchos de los biomarcadores utilizados para detectar y monitorizar el desarrollo del cáncer de endometrio parecen estar asociados a cambios metabólicos y endocrinos⁽⁴⁾. La disponibilidad de un marcador tumoral en sangre para predecir la afectación linfática, la enfermedad avanzada o la invasión miometrial antes de la cirugía en pacientes con cáncer de endometrio sería útil para individualizar el tipo de cirugía para las pacientes. Además, el uso de biomarcadores sanguíneos con capacidad para predecir la presencia de invasión miometrial profunda y linfovascular antes de la intervención quirúrgica proporciona mejores resultados al aplicar la linfadenectomía y evita morbilidades adicionales que puedan producirse⁽⁵⁾. No se ha validado ninguna prueba o resultado molecular como marcador pronóstico preoperatorio del cáncer de endometrio.

El grupo de la familia de proteínas netrinas desempeña un papel esencial en la migración de células y axones durante la embriogénesis⁽⁶⁾. Se ha demostrado que la netrina-1, que pertenece a esta familia de proteínas, tiene varias funciones en el sistema no neural, por ejemplo, contribuye a la inflamación⁽⁷⁾, migración celular y adhesión⁽⁸⁾, progresión tumoral y angiogénesis⁽⁹⁾. Además, cuando se la evaluó en tumores, netrina-1 actuó como un oncogén que se sobreexpresa en muchos tipos de cáncer, como el cáncer colorrectal⁽¹⁰⁾, el cáncer hepático⁽⁸⁾, el cáncer de pulmón⁽¹¹⁾ y el cáncer de mama⁽¹²⁾. Netrina-1 se encuentra sobreexpresada en más del 80% de los casos de cáncer de endometrio⁽¹³⁾. Además, se sabe que los receptores DCC y UNC5 de netrinas desempeñan un papel activo en el desarrollo del cáncer de endometrio^(14,15).

En la actualidad, el papel de la netrina-1 como marcador tumoral útil en el plan de tratamiento y en la evaluación prequirúrgica para el tratamiento del cáncer sigue siendo controversial.

Este estudio tuvo como objetivo investigar la relación de la netrina-1 preoperatoria con importantes factores clinicopatológicos y pronósticos, así como, los niveles de corte adecuados en las pacientes objeto de estudio.

METODOLOGÍA

En este estudio prospectivo y observacional, el grupo de casos y el grupo control se seleccionaron de aquellas mujeres que solicitaron atención en la Clínica de Oncología Ginecológica del Hospital de Formación e Investigación de Sakarya, afiliado a la Universidad de Sakarya, Turquía, entre diciembre de 2019 y diciembre de 2020. Treinta y nueve mujeres que presentaron sangrado uterino anormal y tenían cáncer de endometrio por patología fueron incluidas en el grupo de casos, sin aleatorización. A todas las pacientes con CE se les realizó un análisis de secciones congeladas al momento de la cirugía, así como disección linfática sistémica pélvica o pélvica y paraaórtica en función del diámetro del tumor y de la presencia de invasión miometrial y cervical y según los resultados de la sección congelada. Una vez completado el grupo de estudio, se incluyeron como grupo de control 47 mujeres con hemorragia uterina anormal similar a las características demográficas del grupo de estudio y con resultados de patología benigna. Se tuvo cuidado de evitar la repetición para los grupos de casos y de control. Se excluyeron del estudio las pacientes con cardiopatías, enfermedades cerebrovasculares, pacientes menores de 40 y mayores de 80 años, mujeres fumadoras y pacientes con antecedentes de cáncer distinto del cáncer de endometrio. En la figura 1 se presenta el diagrama de flujo relacionado a la selección de la población de estudio. Se obtuvo el permiso del Comité de Ética de la Universidad de Sakarya para realizar el estudio. Además, se consiguió el consentimiento por escrito de todas las pacientes incluidas en los grupos de casos y controles.

A todas las participantes se les extrajo sangre venosa en ayunas en las 24 horas siguientes al registro. Se extrajeron 4 mL de sangre venosa en un tubo bioquímico de cada paciente durante el periodo preoperatorio. Una vez recogidas, las



muestras se dejaron a temperatura ambiente durante 30 minutos y se centrifugaron durante 5 min a 4,000 rpm. A continuación, el suero se repartió en tubos Eppendorf y se las almacenó a -80 °C hasta el momento del ensayo. Todas las muestras se descongelaron y se incluyeron en el estudio el día del estudio en el mismo mes. Los niveles séricos de netrina-1 se midieron por el método ELISA utilizando kits del Laboratorio de Tecnología de Bioensayo (Zhejiang, China). El coeficiente de variación (CV) intramedida del kit fue <8% y el coeficiente de variación entre medidas fue <10%. Los niveles de netrina-1 de las muestras estudiadas con el método ELISA manual se leyeron y calcularon utilizando el lector ELISA Biotek ELX800 (EE. UU.), de acuerdo con los protocolos del fabricante. El grupo de todos los parámetros bioquímicos estudiados en los pacientes casos y controles fueron fijados a ciegos por el personal del laboratorio. El personal del laboratorio desconocía a qué grupo pertenecían los resultados.

Los análisis estadísticos se realizaron con el programa informático SPSS 21.0. Las variables se investigaron mediante métodos analíticos (prueba de Kolmogorov-Smirnov) para determinar su distribución. El análisis descriptivo se presentó utilizando medias y desviaciones estándar si las variables tenían una distribución normal y se utilizaron medianas y rangos intercuartílicos si las variables no tenían una distribución normal. Las variables categóricas se especifican como números y porcentajes.

Los análisis univariantes se investigaron con la prueba chi-cuadrado, la prueba t de Student, la prueba U de Mann Whitney y la prueba de Kruskal Wallis, cuando procedía. Para el análisis multivariante, los posibles factores identificados con el análisis univariante se introdujeron además en el análisis de regresión logística para determinar predictores independientes de malignidad.

Los valores de netrina para predecir la presencia de malignidad se analizaron mediante el análisis de la curva ROC (receiver operating characteristics). El valor de corte se calculó según el índice de Youden. En consecuencia, se determinaron los valores de especificidad y sensibilidad. Se utilizó un nivel de error tipo 1 del 5% para inferir la significación estadística.

RESULTADOS

En la tabla 1 se proporciona una comparación de algunos marcadores y parámetros bioquímicos de los pacientes y el grupo control. No hubo diferencias estadísticas en edad, estado de embarazo, paridad, índice de masa corporal (IMC), marcador tumoral Ca 125 y valores de recuento sanguíneo en el grupo de pacientes de casos y controles. Sin embargo, se encontró que los valores de netrina-1 en la sangre del grupo de casos eran estadísticamente significativamente más altos que los del grupo control (tabla 1).

La distribución de los niveles de netrina con diferencias estadísticamente significativas en los grupos de casos y controles también se ve en el gráfico de caja (figura 2).

En el estudio, el valor de corte de malignidad según el nivel de netrina se determinó en 645,50 mg/dL en el análisis ROC (utilizando el índice de Youden). La probabilidad de malignidad en individuos con valores de netrina por encima de este límite fue del 78,2% (IC del 95%: 0,680 a 0,884). La sensibilidad de netrina para mostrar la probabilidad de malignidad en este valor de corte fue del 87,5% y la especificidad del 63,6% (figura 3).

El aumento en el nivel de netrina-1 provocó un aumento en la probabilidad de malignidad ($p < 0,005$). En este modelo, los valores de Ca 125 del recuento de glóbulos blancos no tuvieron un efecto estadístico en la detección de malignidad (tabla 2).

TABLA 1. DISTRIBUCIÓN Y COMPARACIÓN DE ALGUNOS MARCADORES Y PARÁMETROS BIOQUÍMICOS DE LOS GRUPOS DE CASOS Y CONTROLES.

Variables	Casos (n=39)	Controles (n=47)	p
Edad	60,82±9,50	58,28±7,19	0,173*
Paridad			
1 a 2	16	19	
3 a 4	17	21	0,995**
≥5	6	7	
IMC (kg/m ²)	34,28±5,05	33,78±4,20	0,630*
Ca 125 (U/mL)	18,40 [11,40 a 28,00]	17,60 [14,15 a 27,32]	0,760‡
CA 19-9 (U/mL)	12,00 [7,08 a 24,30]	11,60 [8,50 a 16,75]	0,356‡
ACE (ng/mL)	1,54 [1,00 a 2,25]	2,73 [1,45 a 3,74]	0,003‡
Netrina-1 (pg/mL)	775,00 [680,00 a 1024,00]	588,00 [541,50 a 697,50]	<0,00‡

IMC= índice de masa corporal, *prueba t de Student, **prueba chi-cuadrado, ‡prueba U de Mann Whitney, ACE= antígeno carcinoembrionario



FIGURA 1. DIAGRAMA STARD QUE REPRESENTA EL DISEÑO DEL ESTUDIO Y LA CLASIFICACIÓN DE LAS PARTICIPANTES EN EL MISMO.

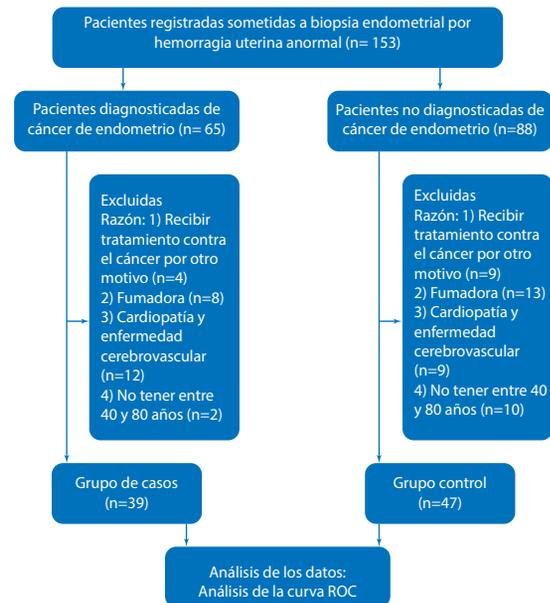


TABLA 2. COMPARACIÓN DE ALGUNOS PARÁMETROS DEL CÁNCER Y NIVELES DE NETRINA-1 SEGÚN LAS PUNTUACIONES DE ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER.

	Netrina-1	Ca 125	ACE
IM (%)	752,50 (662,50 a 884,00)	20,55 (12,70 a-30,25)	2,15 (1,27 a 3,30)
<50	895,50 (708,25 a 1,040,50)	18,20 (9,80 a 23,97)	3,00 (2,23 a 13,53)
≥50			
p	0,101*	0,558*	0,092*
Invasión cervical	1053,50 (1029,50 a 1221,50)	26,40 (9,03 a 31,10)	3,06 (2,33 a 41,43)
Sí	763,00 (670,25 a 939,00)	18,20 (11,70 a 24,27)	2,70 (1,41 a 3,65)
No			
p	0,012*	0,660*	0,266*
FIGO	765,00 (667,00 a 957,00)	18,00 (11,40 a 24,30)	3,00 (1,45 a 3,74)
≤1B	1046,00 (862,00 a 1168,00)	22,50 (13,35 a 31,00)	2,73 (1,62 a 28,75)
>1B			
p	0,042*	0,542*	0,705*
Histología	794,00 (685,25 a 1024,00)	20,55 (12,30 a 28,70)	2,86 (1,43 a 3,48)
1	637,50 (542,00--)	13,55 (8,70--)	11,36 (1,62--)
2			
p	0,181*	0,279*	0,566*
Grado	761,00 (664,00 a 895,50)	17,70 (11,20 a 22,75)	2,40 (1,22 a 5,36)
1	965,50 (721,75 a 1076,75)	24,25 (14,97 a 31,15)	2,86 (2,07 a 3,35)
2	733,00 (542,00--)	18,40 (8,70--)	3,00 (1,62-)
3			
p	0,096**	0,219**	0,830**

ACE= antígeno carcinoembrionario, FIGO= Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia, IM= invasión miometrial, *prueba U de Mann Whitney, **prueba Kruskal Wallis

El nivel de netrina-1 fue mayor en pacientes con cáncer con invasión cervical que en casos sin invasión cervical. Esta diferencia también fue es-

FIGURA 2. GRÁFICO DE DISTRIBUCIÓN DEL NIVEL DE NETRINA-1 EN LOS GRUPOS DE CASOS Y CONTROLES.

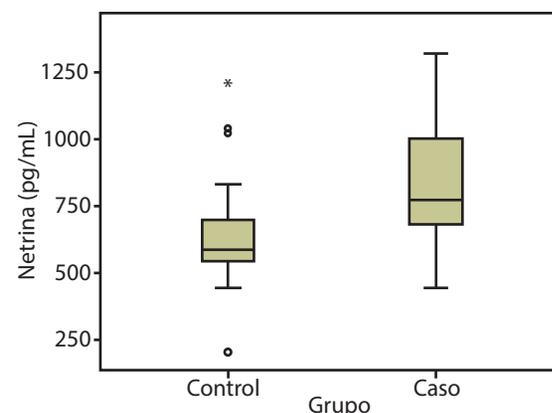
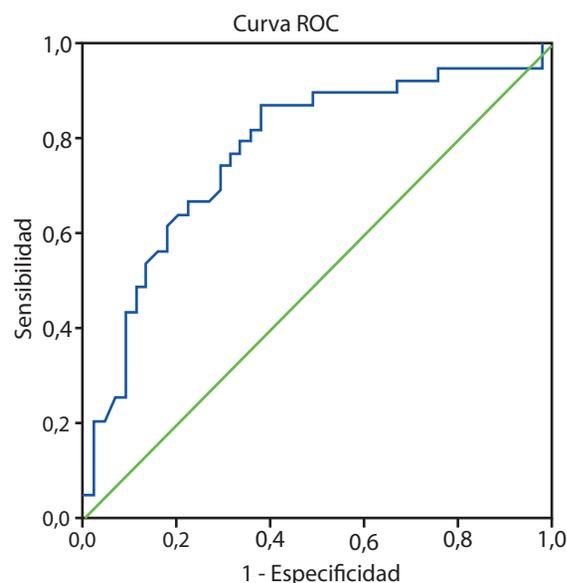


FIGURA 3. CURVA ROC PARA LOS DATOS DE NETRINA-1.



Los segmentos diagonales se producen mediante lazos

tadísticamente significativa. En la estadificación de la FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia), se encontró que el nivel de netrina en la sangre era estadísticamente significativamente mayor en los casos de malignidad con un grado superior a 1B que en los casos con 1B e inferiores.

Por otro lado, la extensión de invasión miometrial, la histología o la estadificación del grado en los casos malignos no causaron una diferencia en los niveles de netrina en sangre (tabla 2).

DISCUSIÓN

Nuestro estudio tuvo como objetivo mostrar si existe un vínculo entre los niveles séricos de



netrina-1 y el cáncer de endometrio. A pesar de los avances recientes, no existe un biomarcador esencial que pueda usarse en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de endometrio⁽¹⁶⁾. Se espera que un marcador ideal esté directamente relacionado con la expresión tisular del nivel del marcador en sangre y que sea eficaz para predecir el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad a evaluar⁽¹⁷⁾. Se han descrito y evaluado en términos de sus resultados varios métodos y tecnologías de muestreo ginecológico no invasivos (enfoques genómicos, epigenómicos y proteómicos) para detectar el cáncer de endometrio. Debido a los resultados no concluyentes de estos métodos, sigue siendo necesario encontrar biomarcadores proteicos adecuados que revelen posibles objetivos no solo para el diagnóstico del cáncer de endometrio sino también para futuras modalidades de tratamiento.

Por lo tanto, el objetivo principal de nuestro estudio fue evaluar los niveles séricos preoperatorios de netrina-1 en pacientes con cáncer de endometrio planificadas para cirugía, para evaluar si ayuda a la reducción quirúrgica en el contexto de los hallazgos posoperatorios y para predecir si se necesita linfadenectomía para la etapa clínica.

Desde su descubrimiento se ha demostrado que la familia de genes de netrina contribuye a la organización de múltiples tejidos, además del desarrollo neuronal, donde se encuentra principalmente⁽¹⁸⁾. Se ha revelado que la señalización netrina-1/suprimida en el cáncer colorrectal (DCC, por sus siglas en inglés) desempeña un papel crucial en el desarrollo del sistema nervioso. Inicialmente se demostró que DCC desempeñaba un papel candidato en la supresión de tumores asociados con el cáncer de colon humano. Estudios recientes han determinado que la netrina-1 está asociada con el crecimiento y el potencial metastásico de muchos tipos de cáncer, incluidos el cáncer colorrectal y de mama^(12,19). Cuando se suprime el DCC en células no neuronales, participa en el programa de apoptosis y, en consecuencia, exhibe actividades supresoras de tumores. Al evaluar las proteínas netrina, se halló que el DCC se encontraba entre los receptores utilizados en los tejidos⁽¹⁸⁾.

Las glándulas endometriales que funcionan normalmente expresan tanto DCC como netrina-1 en las fases de proliferación y secretora tem-

prana, pero la expresión de DCC se detiene en las células glandulares en la fase secretora tardía⁽²⁰⁾. La restauración de DCC en líneas celulares cancerosas en ausencia de netrina-1 indica inducción de apoptosis⁽²⁰⁾. El silenciamiento de la expresión de DCC puede contribuir a que las células cancerosas resultantes escapen del programa apoptótico regulado por esta expresión y al mismo tiempo conduzcan al desarrollo de propiedades metastásicas e invasivas.

Muchos estudios han encontrado que la netrina-1 desempeña un papel en la inflamación, la adhesión celular, la migración, los tumores y la angiogénesis en diferentes niveles de tejido (8,10). Zhan y col. descubrieron que la netrina-1 estaba significativamente regulada positivamente en todas las muestras obtenidas de tumores renales⁽²¹⁾. Yin y col. afirmaron que la netrina-1 es un regulador de la vía PI3K/AKT que modula la proliferación y la invasividad de las células de cáncer gástrico⁽²²⁾.

La netrina-1, que se asocia con la modulación y la invasión de células cancerosas a través de la vía PI3K/AKT en otros tipos de cáncer, muestra eficacia en el cáncer de endometrio utilizando la misma vía. Los niveles tisulares de netrina-1 afectan los niveles séricos. En nuestro estudio, el valor de corte de netrina-1 sérica fue de 645,50 mg/dL. Esto sugiere que la netrina-1 puede usarse como un marcador esencial en la predicción y evaluación prequirúrgica de pacientes con cáncer de endometrio cuando lo corroboren otros estudios.

Un estudio con un anticuerpo antinetrina-1 (NP137) en un modelo de ratón de CE demostró su eficacia para reducir la progresión tumoral. Además, en un estudio comparativo de NP137 + carboplatino-paclitaxel y carboplatino-paclitaxel solo en ratones con CE, el grupo antinetrina-1 tuvo mejores resultados⁽²³⁾. En el mismo estudio, una serie de 14 pacientes tratados con NP137 en combinación con carboplatino-paclitaxel mostró estabilización de la enfermedad en una proporción significativa de pacientes⁽²³⁾.

La sobreexpresión de netrina-1 aumenta significativamente la fosforilación de la quinasa regulada por señales extracelulares y la quinasa de adhesión focal (FAK)⁽²⁴⁾. Se ha observado una regulación positiva de FAK tanto en la hiperplasia endometrial como en el carcinoma de endome-



trio, lo que implica que FAK puede desempeñar un papel vital en la transición epitelial-mesenchimatoso. FAK es esencial en la señalización de integrinas y se expresa altamente en el cáncer de endometrio⁽²⁵⁾. Se sabe que el potencial de metástasis en el cáncer de endometrio está relacionado con la vía de señalización β 1/FAK en líneas celulares de cáncer de endometrio. Por este motivo, pensamos que el aumento de los niveles de netrina-1 está relacionado con la invasión previa a la metástasis debido a la relación entre netrina-1 y FAK, y el aumento del nivel sérico de netrina-1 se debe a esta situación.

El aumento de la expresión del gen netrina-1, la gran dimensión del tumor y la edad son predictores positivos asociados con una mayor probabilidad de recurrencia local del tumor de vejiga⁽²⁶⁾. Esto plantea la posibilidad de utilizar la expresión del gen netrina-1 en muestras de tejido como marcadores de pronóstico para la recurrencia local del tumor de vejiga⁽²⁶⁾. Dado que la netrina 1, que se asocia con la recurrencia en otros tipos de cáncer, utiliza las mismas vías, se puede pensar que también puede estar asociada con la recurrencia del cáncer de endometrio. Sin embargo, para llegar a esta conclusión, en el futuro será necesario realizar estudios exhaustivos en grupos de pacientes relevantes.

Nuestros hallazgos muestran asociación entre los niveles séricos de netrina-1 y el potencial maligno de los pacientes con cáncer de endometrio. Como resultado, se necesitan estudios más completos con un mayor número de casos para que el nivel sérico de netrina-1 pueda usarse en la evaluación del pronóstico del cáncer de endometrio.

CONCLUSIÓN

Netrina-1 puede ser un biomarcador potencial para la detección y evaluación del pronóstico del cáncer de endometrio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics 2021. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(1):7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
2. Sundar S, Balega J, Crosbie E, Drake A, Edmondson R, Fotopoulou C, et al. BGCS uterine cancer guidelines: Recommendations for practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Jun;213:71-97. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.04.015
3. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet*. 2016;12;387(10023):1094-108. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00130-0
4. Fader AN, Arriba LN, Frasure HE, von Gruenigen VE. Endometrial cancer and obesity: epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship. *Gynecol Oncol*. 2009 Jul;114(1):121-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.03.039
5. Prueksaritanond N, Angsathapon S, Insin P. The Utility of Pre-operative Serum CA125 Combined with HE4 to Predict Lymph Node Metastasis in Endometrial Cancer. *Gynecol obstet invest*. 2023;88(1):53-60. <https://doi.org/10.1159/000528851>
6. Tam SJ, Watts RJ. Connecting vascular and nervous system development: angiogenesis and the blood-brain barrier. *Ann rev neurosci*. 2010;33:379-408. doi: 10.1146/annurev-neuro-060909-152829
7. Tadavavadi RK, Wang W, Ramesh G. Netrin-1 regulates Th1/Th2/Th17 cytokine production and inflammation through UNC5B receptor and protects kidney against ischemia-reperfusion injury. *J Immunol*. (Baltimore, Md : 1950). 2010;185(6):3750-8. doi: 10.4049/jimmunol.1000435
8. Han P, Fu Y, Liu J, Wang Y, He J, Gong J. Netrin-1 promotes cell migration and invasion by down-regulation of BVES expression in human hepatocellular carcinoma. *Am J Cancer Res*. 2015 Mar 15;5(4):1396-409.
9. Zhang X, Cui P, Ding B, Guo Y, Han K, Li J, et al. Netrin-1 elicits metastatic potential of non-small cell lung carcinoma cell by enhancing cell invasion, migration and vasculogenic mimicry via EMT induction. *Cancer Gene Ther*. 2018 Feb;25(1-2):18-26. doi: 10.1038/s41417-017-0008-8
10. Li B, Shen K, Zhang J, Jiang Y, Yang T, Sun X, Ma X, Zhu J. Serum netrin-1 as a biomarker for colorectal cancer detection. *Cancer Biomark*. 2020;28(3):391-6. doi: 10.3233/CBM-190340
11. Zhao Y, Song J, Ding X, Hao Y, Cao L. Detection of netrin-1 as a novel biomarker for diagnosis and chemotherapeutic monitoring of lung cancer. *J Int Med Res*. 2022 Jun;50(6):3000605221105364. doi: 10.1177/03000605221105364
12. Yuan M, Xie F, Xia X, Zhong K, Lian L, Zhang S, et al. UNC5C-knockdown enhances the growth and metastasis of breast cancer cells by potentiating the integrin α 6/ β 4 signaling pathway. *Int J Oncol*. 2020 Jan;56(1):139-50. doi: 10.3892/ijo.2019.4931
13. Rousset-Rouviere S, Rochigneux P, Chrétien AS, Fattori S, Gorvel L, Provansal M, et al. Endometrial Carcinoma: Immune Micro-environment and Emerging Treatments in Immuno-Oncology. *Biomedicine*. 2021 Jun 2;9(6):632. doi: 10.3390/biomedicine9060632
14. Kato H, Zhou Y, Asanoma K, Kondo H, Yoshikawa Y, Watanabe K, et al. Suppressed tumorigenicity of human endometrial cancer cells by the restored expression of the DCC gene. *Br J Cancer*. 2000 Jan;82(2):459-66. doi: 10.1054/bjoc.1999.0943
15. Thiebault K, Mazelin L, Pays L, Llambi F, Joly MO, Scoazec JY, et al. The netrin-1 receptors UNC5H are putative tumor suppressors controlling cell death commitment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Apr 1;100(7):4173-8. doi: 10.1073/pnas.0738063100
16. Costas L, Frias-Gomez J, Guardiola M, Benavente Y, Pineda M, Pavón MÁ, et al. New perspectives on screening and early detection of endometrial cancer. *Int J Cancer*. 2019 Dec 15;145(12):3194-206. doi: 10.1002/ijc.32514



17. Townsend MH, Ence ZE, Felsted AM, Parker AC, Piccolo SR, Robison RA, et al. Potential new biomarkers for endometrial cancer. *Cancer Cell Int.* 2019 Jan 21;19:19. doi: 10.1186/s12935-019-0731-3
18. Lai Wing Sun K, Correia JP, Kennedy TE. Netrins: versatile extracellular cues with diverse functions. *Development (Cambridge, England).* 2011;138(11):2153-69. doi: 10.1242/dev.044529
19. Yin K, Dang S, Cui L, Fan X, Wang L, Xie R, et al. Netrin-1 promotes metastasis of gastric cancer by regulating YAP activity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018 Jan 29;496(1):76-82. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.12.170
20. Kato HD, Kondoh H, Inoue T, Asanoma K, Matsuda T, Arima T, et al. Expression of DCC and netrin-1 in normal human endometrium and its implication in endometrial carcinogenesis. *Gynecol Oncol.* 2004 Nov;95(2):281-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.07.050
21. Frees S, Zhou B, Han KS, Tan Z, Raven P, Wong A, et al. The role of netrin-1 in metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Oncotarget.* 2018 Apr 27;9(32):22631-41. doi: 10.18632/oncotarget.25201
22. Yin K, Wang L, Zhang X, He Z, Xia Y, Xu J, et al. Netrin-1 promotes gastric cancer cell proliferation and invasion via the receptor neogenin through PI3K/AKT signaling pathway. *Oncotarget.* 2017 May 10;8(31):51177-89. doi: 10.18632/oncotarget.17750
23. Cassier PA, Navaridas R, Bellina M, Rama N, Ducarouge B, Hernandez-Vargas H, et al. Netrin-1 blockade inhibits tumour growth and EMT features in endometrial cancer. *Nature.* 2023 Aug;620(7973):409-16. doi: 10.1038/s41586-023-06367-z
24. Mohamed R, Liu Y, Kistler AD, Harris PC, Thangaraju M. Netrin-1 Overexpression Induces Polycystic Kidney Disease: A Novel Mechanism Contributing to Cystogenesis in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Am J Pathol.* 2022;192(6):862-75. doi:10.1016/j.ajpath.2022.03.004
25. Alowayed N, Salker MS, Zeng N, Singh Y, Lang F. LEFTY2 Controls Migration of Human Endometrial Cancer Cells via Focal Adhesion Kinase Activity (FAK) and miRNA-200a. *Cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology.* 2016;39(3):815-26. doi: 10.1159/000447792
26. El-Gamal R, Mokhtar N, Ali-El-Dein B, Baiomy AA, Aboazma SM. Netrin-1: A new promising diagnostic marker for muscle invasion in bladder cancer. *Urol oncol.* 2020;38(7):640.e1-e12. doi: 10.1016/j.urolonc.2020.02.006