

Protocolo Guía Manejo Cáncer de Endometrio

Consenso Rama Ginecología Oncológica de la Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología

Introducción

El cáncer de endometrio es la sexta neoplasia maligna más común entre las mujeres en todo el mundo, con una incidencia estimada de alrededor de 288 000 nuevos casos en el año 2008. En los países desarrollados, el cáncer de endometrio es el cuarto cáncer más común en las mujeres.

Más del 90% de los casos ocurren en mujeres mayores de 50 años, con una edad media de 63 años. En el Reino Unido, la incidencia en mujeres mayores (entre 60 y 79 años) aumentó en > 40% entre 1993 y 2007; este fue también el caso en la mayoría de los países europeos.

Se han identificado múltiples factores de riesgo: obesidad (índice de masa corporal > 30 aumenta el riesgo de tres a cuatro veces) hiperestrogenia endógena o exógena duradera (ovario poliquistico, terapia con tamoxifeno, anovulación, nuliparidad), hipertensión, diabetes mellitus. Además, hasta 5% de los cánceres endometriales están asociados con el síndrome de Lynch tipo II (conocido como síndrome de carcinoma colorrectal hereditario sin poliposis); aquellos con este síndrome tienen un riesgo de por vida de desarrollar cánceres de endometrio de 30% -60%. Cada vez hay más pruebas de que el uso de anticonceptivos orales combinados disminuye el riesgo de neoplasia endometrial, lo que reduce su incidencia en mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas.

El cáncer es la primera causa de carga de enfermedad en Chile (14%) por encima de las enfermedades cardiovasculares. Los tumores malignos son la segunda causa de muerte en Chile después de las enfermedades cardiovasculares, con 24.592 fallecidos en 2013 (25,6% del total de muertes) y una tasa de 139 por 100.000 habitantes. Son sin embargo, la primera causa de carga de enfermedad, con el 13,8% del total de Años de Vida Perdidos ajustados por Discapacidad (AVISA) en 2013.

En relación a cáncer de endometrio en nuestro país no existen datos de incidencia solo de mortalidad reportándose en el año 2013 297 defunciones con una tasa de 3,3 por 100000 mujeres. Sin embargo los cambios epidemiológicos favorecen su expresión especialmente el envejecimiento de la población y los altos índices de sobrepeso y obesidad.

Desde la década de los 50, la expectativa de vida en Chile aumentó desde 55 años a 80,5 en 2015 (83,4 en mujeres y 77,4 en hombres), es decir, en 25,5 años, y se proyecta que llegará a los 87,8 años en el 2050.

Según la ENAS 2016-17 un 39,8% de la población está en sobrepeso, un 32,1% son obesos y un 3,2% son obesos mórbidos; en mujeres estas cifras son aún más extremas con un 33,4% de sobrepeso y 33,7 y 4,7% de obesidad y obesidad mórbida respectivamente.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico debe ser histológico el cual se puede obtener por medio de:

- 1.-Biopsia aspirativa (Sensibilidad 96%, Tejido insuficiente 12.5%) Ambulatorio.
- 2.-Histeroscopia: (Gold Standard, Sensibilidad 98%, Especificidad 95%) necesario para la preservación de fertilidad
- 3.-Legrado uterino (en caso de no disponer de anteriores, idealmente evitar)

- Se debe diferenciar su histología en: Endometrioides y No endometrioides (Seroso, Células claras, Neuroendocrino u otro)

- Se debe informar el grado de diferenciación (G1, G2 o G3) cuando lo amerite.

De disponer con el material se puede utilizar la clasificación propuesta por The Cancer Genomic Atlas (TCGA), (TransPORTEC).

Se debe tener presente que no debe ser incluido aun en la toma de decisiones, pero debe registrarse y ser parte de proyectos de investigación.

Se clasifican en los siguientes 4 grupos, nombrados de mejor a peor pronóstico:

- (1) "POLE" Ultramutado.
- (2) Tumores con inestabilidad microsatelite. (MSI: Inestabilidad Microsatelite)
- (3) "NSMP" con bajo número de copias
- (4) "TP53 mutado" con alto número de copias (similar al seroso).

IMAGENES

a.-**Ecografía transvaginal:** Permite determinar grosor endometrial y necesidad de estudio. En manos expertas puede informar compromiso endometrial y miometrial.

b.-**TAC Abdomen y Pelvis:** Permite evaluación de diseminación local y regional.

c.-**TAC Tórax:** En caso de sospecha de metástasis a distancia en histologías desfavorables.

d.-**Resonancia Magnética:** En manos expertas se debe informar compromiso endometrial y miometrial, evalúa evidencia de diseminación local o regional. Indispensable en las pacientes con deseo de preservación de fertilidad

e.-**PET CT:** Su uso se justificaría en pacientes con riesgo de diseminación de la enfermedad para planificación de la cirugía etapificadora y en histologías desfavorables

EVALUACIÓN PREOPERATORIA

Debe adecuarse a cada caso según comorbilidades

ETAPIFICACION

La etapificación es quirúrgica. (Ver Tabla de etapificación Figo 2009)

En caso de contraindicación medica o quirúrgica se sugiere utilizar imágenes como alternativa a la etapificación quirúrgica

Vía abordaje

a.- Laparoscopia es el standard actual

b.-Laparotomía Media Infra y Supra umbilical solo en caso de no contar con posibilidad de laparoscopia

c.-Vaginal : Es una alternativa para el manejo sintomático en pacientes que presentan contraindicaciones medicas para una etapificación quirúrgica.

Manejo intraoperatorio:

- Evaluación de cavidad abomino pélvica
- **Citología o lavado peritoneal***
- Identificación de Ganglio Centinela (de contar con el recurso)
- Histerectomía Total Extrafacial. Biopsia rápida: Informe debe comprender tipo histológico invasión miometrial y grado de diferenciación
- Salpingooforectomia Bilateral.
- Linfadenectomía Pelviana y LumboAortica en caso de:
 - Siempre: Cuando no se dispone de biopsia rápida. Excepto carcinomas endometriodes G1.
 - Unilateral en caso de no identificación de ganglio centinela
 - Según grado de diferenciación e invasión miometrial
 - Riego Intermedio y Alto
- Omentectomia
 - En caso de histologías de alto riesgo
- Citoreducción en etapas avanzadas

* útil en caso de sincrónico con ovario

INFORME DE ANATOMIA PATOLOGICA DIFERIDO

Debe incluir:

- Macroscopía
- Tumor: Tamaño, ubicación, invasión miometrial, compromiso del estroma cervicalestromal, cuernos e istmo.
- Microscopia
- Tipo histológico
- Grado diferenciación; grado nuclear y mitótico
- Invasión miometrial (profundidad invasión y grosor de la pared)
- Presencia o ausencia de compromiso espacios vasculares y/o linfáticos

- Compromiso de cuello, istmo y anexos
- Ganglios linfáticos (recuento de ganglios y N^a de positivos)
- Ganglio Centinela: Idealmente con Ultrastaging* (Inmunohistoquímica)
- **Citológico o lavado peritoneal.**
- Conclusión del informe: tipo histológico, grado de diferenciación, tamaño tumor, grado de invasión miometrial, compromiso cervical y extrauterino
- De estar disponible utilizar clasificación: The Cancer Genomic Atlas (TCGA)

Etapificación FIGO 2009

Estadio	Características
I	Tumor confinado al cuerpo del útero
IA	Tumor confinado al endometrio o invasión miometrial $\leq 50\%$
IB	Invasión miometrial $> 50\%$
II	Compromiso cervical. Invasión del estroma cervical que no se extiende más allá del útero
III	Extensión extrauterina

Estadio	Características
IIIA	Tumor que invade serosa uterina y / o anexos
IIIB	Compromiso vaginal directo o metastásico
IIIC	Compromiso ganglionar pelviano o paraaórtico
IIIC1	Ganglios pelvianos positivos
IIIC2	Ganglios paraaórticos positivos con o sin ganglios pelvianos positivos
IV	Mayor extensión
IVa	Compromiso de la mucosa de la vejiga o del recto
IVb	Metástasis a distancia, compromiso de otros órganos abdominales o ganglios inguinales
	El grado de diferenciación (G) debe consignarse en cada estadio La citología positiva debe reportarse, pero ya no se incluye en la estadificación porque no se considera un factor de riesgo independiente.

GRUPOS DE RIESGO SEGUN GUIA ESMO, ESGO, ESTRO 2015

Grupo de Riesgo	Descripción
Riesgo Bajo	Etapa I, Endometrioide, G1-2, < 50% invasión miometrial. ILV negativa
Riesgo Intermedio	Etapa I, Endometrioide, G1-2, ≥ 50% de invasión miometrial. ILV negativa

Grupo de Riesgo	Descripción
Intermedio Alto	Etapa I, Endometrioide G3, < 50% de invasión miometrial . ILV independiente Etapa I Endometrioide, G1-2, ILV positivo, Independiente de invasión miometrial
Riesgo Alto	Etapa I, Endometrioide, G3 ≥ 50% de invasión miometrial. ILV independiente Etapa II Etapa III, Endometrioide, SIN enfermedad residual No Endometrioide (seroso, células claras, carcinoma indiferenciado, carsinosarcoma)
Avanzado	Etapa III con enfermedad residual Etapa IV
Metastásico	Etapa IV B

ILV: Invasión del espacio linfovascular

TRATAMIENTO SEGÚN GRUPO DE RIESGO

Bajo riesgo: Etapa I, endometrioide, G1-2, <50% invasión miometrial, ILV negativo

NO se recomienda tratamiento adyuvante

Riesgo Intermedio: Etapa I, endometrioide, G1-2, ≥ 50% invasión miometrial, ILV negativo

BRAQUITERAPIA, para disminuir riesgo de recurrencia vaginal.

En pacientes mayores de 60 años se puede omitir tratamiento adyuvante (cambiado)

Riesgo Intermedio Alto:

Etapa I, endometrioide G3 <50% invasión miometrial, independiente de ILV;

Etapa I Endometrioide, G1-2, ILV positivo, Independiente de invasión miometrial

1: Con Linfadenectomia. Si Ganglios Negativos

A: BRAQUITERAPIA, para disminuir riesgo de recurrencia vaginal

B: Se puede OMITIR tratamiento adyuvante (en mayores de 60 años)
C: Tratamiento Sistémico: No ha demostrado beneficio

2: Sin Linfadenectomía

A: RADIOTERAPIA EXTERNA, en pacientes con ILV POSITIVA, para disminuir riesgo de recurrencia pélvica

B: BRAQUITERAPIA, en pacientes G3 e ILV NEGATIVA, para disminuir riesgo de recurrencia vaginal

C: Tratamiento Sistémico: No ha demostrado beneficio.

Riesgo Alto:

* Etapa I, Endometrioides, G3, \geq 50% de invasión miometrial. ILV independiente

1: Con Linfadenectomía. Ganglios Negativos

A: RADIOTERAPIA EXTERNA, para disminuir riesgo de recurrencia loco regional

B: BRAQUITERAPIA: Se podría considerar como una alternativa para disminuir la recurrencia vaginal

C: Tratamiento sistémico está en investigación

2: Sin Linfadenectomía

A: RADIOTERAPIA EXTERNA, recomendada para control pélvico y control de la progresión libre de enfermedad

B: QUIMIOTERAPIA SECUENCIAL, podría ser considerada para mejorar la progresión libre de enfermedad y supervivencia global

C: QUIMIOTERAPIA + RADIOTERAPIA EXTERNA presenta mejor evidencia que alguno de los tratamientos aislados.

* Etapa II

1: Con linfadenectomía. Ganglios Negativos

A: G1-2, ILV Negativo: BRAQUITERAPIA, recomendada para control local

B: G3 o ILV Positivo:

i: RADIOTERAPIA EXTERNA

ii: BRAQUITERAPIA recomendada

iii: QUIMIOTERAPIA en investigación

2: Sin Linfadenectomía.

A: RADIOTERAPIA EXTERNA

B: BRAQUITERAPIA recomendada

C: G3 o ILV Positivo: QUIMIOTERAPIA SECUENCIAL debe ser considerada

* Etapa III, sin enfermedad residual R:0

A: RADIOTERAPIA EXTERNA: Disminuye recurrencia pélvica; Mejora progresión libre de enfermedad; Mejora supervivencia global

B: QUIMIOTERAPIA: Mejora progresión libre de enfermedad y supervivencia global.

C: RADIOTERAPIA y QUIMIOTERAPIA

i: IIIA: QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA PÉLVICA

ii: IIIB: QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA PÉLVICA

iii: IIIC1: QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA PÉLVICA

iv: IIIC2: QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA considerar CAMPO EXTENDIDO

* Alto grado NO Endometrioides

1: Seroso y Células Claras etapa I completa

A: Etapa IA, ILV Negativo: RADIOTERAPIA, SIN Quimioterapia

B: Etapa IA, ILV Positivo : Considerar QUIMIOTERAPIA

C: Etapa \geq IB: QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA PÉLVICA ***

2: Carcinosarcoma y tumores indiferenciados

A: Considerar QT/RT/QT

Avanzado o Recurrente:

Cirugía y Radioterapia

1: Cirugía: Solo recomendado si se puede obtener citorreducción óptima.

Casos seleccionados para alivio paliativo de síntomas

2: Exantelación: Tumores localmente avanzados y para recurrencia local central post radioterapia, solo si es posible obtener márgenes negativos

3: Resección completa de metástasis a distancia, pélvicas o retroperitoneales puede ser considerada si técnicamente es posible.

4: El tipo histológico no debe influir en la decisión de realizar o no una cirugía

5: RADIOTERAPIA curativa debe ser indicada en la paciente con recurrencia vaginal única posterior a una cirugía.

6: Para una recurrencia vaginal o pélvica ganglionar, se debe considerar el uso de Quimioterapia y Radioterapia

7: Uso de terapia sistémica o cirugía antes de Radioterapia puede ser considerado en algunas pacientes

8: Re irradiación puede ser considerado en algunas pacientes seleccionadas.

9: Radioterapia puede tener un rol paliativo para síntomas relacionados a recurrencia local o sistémica.

10: Radioterapia puede ser utilizada como tratamiento primario en tumores irresecables, o en pacientes con contraindicación quirúrgica.

Nota: Estas recomendaciones presentan nivel de evidencia IV o V, salvo la número 5 evidencia nivel III

Tratamiento Hormonal

- 1: Estaría indicado en pacientes con tumores avanzados o recurrencia de histología endometriode
- 2: Tratamiento hormonal sería más efectivo en tumores Endometrioides G1-2
- 3: Se debe evaluar la presencia de receptores hormonales, previo al inicio del tratamiento. Sería más efectivo en pacientes con receptores de Estrógeno y Progesterona positivos.
- 4: Se debe considerar tomar una nueva biopsia de la recurrencia ya que esta podría presentar cambios en la presencia de receptores hormonales
- 5: Hormonoterapia es el tratamiento de preferencia en las pacientes con receptores hormonales presentes y G1-2
- 6: El uso de Progestagenos es recomendado. Medroxiprogesterona 200mg o Acetato de Megestrol 160mg **LOS ESQUEMAS RECOMENDADOS SON SIN ABREVIACIONES**
- 7: Se puede considerar el uso de otros agentes hormonales posterior al uso de progestinas como: tamoxifeno, fulvestrant o inhibidores de la aromatasa.

Quimioterapia

- 1: El manejo optimo con quimioterapia corresponde al uso de 6 ciclos de carboplatino y paclitaxel
- 2: No hay un manejo optimo de quimioterapia de segunda linea.

Cuidados Complementarios

- 1.-Se debe referir a toda paciente post operada para evaluación y manejo
- 2.-Paciente que por condiciones clínicas o antecedentes médicos no es candidata a ningún tipo de tratamiento
- 3.-Paciente con enfermedad recurrente
- 4.-Paciente que rechace cualquier tipo de terapia especifica para su enfermedad
- 5.-Paciente con morbilidad asociada al tratamiento (Ej. neuropatía)
- 6.- Toda vez que una paciente lo solicite.

TRATAMIENTO CONSERVADOR DE LA FERTILIDAD (de excepción)

Solicitud de tratamiento conservador

Consentimiento informado

Pacientes menores de 40 años con deseos fundamentados de fertilidad

Histología endometrioides G1
Descartar enfermedad extrauterina
Confirmar Etapa I G1 (histeroscopia y legrado uterino)
Imprescindible la evaluación miometrial a través de resonancia magnética
Sin evidencia de síndrome de Lynch y consejería genética
Seguimiento estricto
Ausencia de várices y/o hipertensión no controlada

SEGUIMIENTO

Seguimiento debe ser clínico. Se debe realizar anamnesis y examen físico en cada control. Solo se solicitarán estudio de laboratorio o imágenes en caso de presentar signos clínicos de recurrencia.

Se realizará control cada 4 meses los primeros 2 años, luego cada 6 meses hasta completar 5 años de seguimiento.

Posteriormente la paciente se controlará en forma anual, el cual puede ser realizado fuera de la unidad de ginecología oncológica por ginecólogo general capacitado.

NOTA:

ESTE ES UN PROTOCOLO DE CONSENSO QUE SIRVE DE ORIENTACIÓN, PUEDE SER MODIFICADO DE ACUERDO CON LAS CARACTERÍSTICAS DE LA PACIENTE Y CONDICIONES DEL CENTRO PRESTADOR.

HAN PARTICIPADO EN LA CONFECCIÓN DE ESTE PROTOCOLO:

Dra. María Jesús Acuña

Dr. Roberto Altamirano

Dr. Raimundo Correa

Dr. Mauricio Cuello

Dr. Patricio Gayan

Dr. David Mayerson

Dr. Alfredo Nuñez

Dr. Omar Nazzari

Dr. Mateo Pierotti

Dr. Harald Riesle

Dr. Eugenio Suarez

Dr. Gonzalo Vesperinas