



ALCANCE Y OBJETIVOS DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO ESTADIO I TIPO HISTOLÓGICO ENDOMETRIOIDE

1. TÍTULO DE LA GUÍA:

Guía de práctica clínica (GPC): Tratamiento del cáncer de endometrio en estadio I tipo histológico endometriode.

1.1 Título abreviado:

Tratamiento de cáncer de endometrio en estadio I tipo endometriode

2. ANTECEDENTES

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) en 1988, introdujo la clasificación quirúrgica del cáncer de endometrio, en respuesta a la publicación de los resultados del Protocolo 33 de la *Gynecologic Oncology Group* (GOG) que demostró la utilidad de la clasificación por este medio, en el cual el 22% de las pacientes tenían compromiso extrauterino, incluyendo 9% de pacientes con compromiso ganglionar pélvico y 5% con compromiso ganglionar para-aórtico (1). En Colombia, el cáncer de endometrio es la segunda causa de cáncer ginecológico y de acuerdo al anuario estadístico del Instituto Nacional de Cancerología del 2007, se presentaron un total de 87 casos para ese año (2,8%) y de esos el 62.1% correspondieron al subtipo histológico endometriode, siendo el grupo de mujeres mayores de 50 años las más afectadas (2).

Existe controversia sobre el manejo quirúrgico inicial para lograr una adecuada clasificación y definir la necesidad de un tratamiento complementario con el fin de ofrecer las mejores oportunidades para la supervivencia global y período libre de enfermedad.

El Instituto Nacional de Cancerología (INC), como entidad líder en el manejo de la patología oncológica y organismo consultor del Ministerio de la Protección Social de Colombia, en asocio con el grupo de Gineco-oncólogos, radioterapeutas, oncólogos clínicos y patólogos-oncólogos de esta Institución y las sociedades científicas que los mismos representan, decidieron abordar el tema con el fin de proporcionar recomendaciones basadas en la mejor evidencia clínica disponible en este grupo de pacientes.



3. JUSTIFICACIÓN DE UNA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA EN CÁNCER DE ENDOMETRIO

El adenocarcinoma de endometrio es uno de los cánceres ginecológicos más frecuentes en el mundo occidental y su tendencia al incremento de la incidencia esta asociada de manera estrecha a la epidemia de obesidad que se presenta a nivel mundial (1).

En Colombia, el adenocarcinoma de endometrio ocupa el segundo lugar en frecuencia entre las enfermedades malignas ginecológicas, después del carcinoma de cuello uterino y el cáncer de ovario. Según datos de Globocan 2002, la tasa de incidencia en Colombia es de 6,6 X 100.000 mujeres con una mortalidad de 4,1 X 100.000 mujeres; presentándose 1.114 casos nuevos al año (3).

El enfoque terapéutico inicial del cáncer de endometrio es eminentemente quirúrgico (1), procedimiento que además de ser parte fundamental del tratamiento permite la clasificación del tumor a partir de las recomendaciones de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) (1). Adicionalmente, permite establecer los factores pronósticos de la enfermedad tales como el grado de diferenciación del tumor, la penetración del mismo dentro del miometrio y el compromiso extrauterino dentro de la cavidad pélvica y los ganglios linfáticos.

Recientemente la FIGO revisó la estadificación del cáncer de endometrio (4). Los cambios en los criterios de clasificación de cáncer de endometrio en estadios tempranos (limitados al útero) corresponden a dejar solo dos subclasificaciones en el estadio I: IA y IB y una sola en el estadio II. Bajo esta definición el cáncer de endometrio estadio IA es el cáncer que compromete el endometrio o presenta invasión miometrial menor al 50% y el estadio IB es el que compromete el 50 % o más de la pared miometrial. En el estadio II, desaparece el IIA (compromiso exclusivo de la mucosa endocervical), pasando a ser parte de los estadios I dependiendo de la profundidad de la invasión miometrial. El otro cambio adoptado por la FIGO, corresponde a los estadios IIIC en donde los subclasifica en IIIC1 cuando el compromiso linfático está limitado a ganglios pélvicos y IIIC2 cuando el compromiso linfático compromete ganglios para-aórticos. Por otra parte, las células positivas en líquido ascítico o lavados peritoneales no son un determinante para la clasificación y se deben informar de forma independiente en los diferentes estadios.(5). (Ver Tabla 1).



Tabla 1. Estadios del cáncer de Endometrio (FIGO, 2009)

ESTADIO I	Tumor confinado al cuerpo uterino
<ul style="list-style-type: none"> • IA * • IB* 	<p>No invasión o invasión menor al 50% del miometrio.</p> <p>Invasión mayor o igual al 50% del miometrio</p>
ESTADIO II*	El tumor invade el estroma cervical pero no se extiende más allá del útero**
ESTADIO III*	Extensión local o regional del tumor
<ul style="list-style-type: none"> • IIIA* • IIIB* • IIIC* 	<p>Invade la serosa del cuerpo uterino y/o los anexos #</p> <p>Invasión vaginal y/o de los parametrios #</p> <p>Metástasis a la pelvis y/o a ganglios linfáticos paraaórticos #</p> <ul style="list-style-type: none"> • IIIC1 * Ganglios pélvicos positivos • IIIC2* Positivo para ganglios linfáticos paraaórticos con o sin ganglios linfáticos pélvicos
ESTADIO IV*	Tumor que invade la vejiga y/o mucosa intestinal, y/o metástasis a distancia
<ul style="list-style-type: none"> • IVA* • IVB* 	<p>Tumor invade vejiga y/o mucosa intestinal</p> <p>Metástasis a distancia, incluyendo metástasis intraabdominales y/o ganglios linfáticos inguinales</p>

* Cualquiera G1, G2 G3** El compromiso glandular endocervical solo se debe considerar en Estadio I y no en Estadio II # Citología positiva ha sido reportada separadamente sin cambiar el estadio. Adaptada de: *Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium International Journal of Gynecology and Obstetrics 105 (2009) 103–104*. Fuente: Mariani A, Dowdy SC, Podratz KC. New surgical staging of endometrial cancer: 20 years later. *International Journal of Gynecology and Obstetrics 105 (2009) 110–111*.

Históricamente, se han reconocido grupos de riesgo en mujeres con este tipo de tumor, clasificándose en grupos de riesgo bajo, intermedio y alto (6) y otros estudios han subdividido el riesgo en intermedio e intermedio alto (7). Estas clasificaciones han buscado establecer la necesidad de algún otro tipo de intervención en los grupos con riesgo alto o intermedio alto con el fin de realizar tratamientos complementarios (Ej. radioterapia y/o quimioterapia), tratando de mejorar el periodo libre de enfermedad y la supervivencia global en las pacientes. Sin embargo, estos estudios han demostrado que la radioterapia complementaria puede mejorar el período libre de enfermedad local sin impactar en la supervivencia global y aumentar los efectos adversos relacionados con



esta terapia generando una gran controversia sobre la pertinencia de las terapias adyuvantes, encontrando grupos que propenden por la radioterapia en el postoperatorio y otros grupos que solamente la indican en caso de que se diagnostique la recidiva local(8).

El otro punto de controversia en el estadio temprano es la pertinencia de la linfadenectomía sistemática pélvica y para-aórtica, con el fin de mejorar supervivencia. Algunos estudios descriptivos, inicialmente apoyaron esta conducta, sin embargo los ensayos clínicos recientemente publicados no han demostrado la efectividad de la misma (9), por lo que algunos expertos opinan que la linfadenectomía no tiene impacto en la supervivencia. En nuestro medio es evidente que en la práctica diaria no existe consenso respecto a la realización de linfadenectomía sistemática ni respecto al tratamiento complementario con radioterapia en las mujeres con estadio I dado que no se encuentra una conducta unificada a nivel institucional ni nacional, por lo que esta Guía pretende homogenizar la práctica clínica de las pacientes con este tipo de cáncer y hacer un uso más racional de los recursos terapéuticos adyuvantes (quimioterapia y radioterapia).

4. OBJETIVO GENERAL

Realizar una GPC de alcance nacional que cubra los aspectos del tratamiento (cirugía, hormonoterapia, quimioterapia y radioterapia) de las mujeres con cáncer de endometrio en estadio temprano con tipo histológico endometrioides.

5. LA GUÍA

5.1 Población

5.1.1 Grupos que se consideran

En esta guía se considerarán los siguientes grupos:

- a) Mujeres con cáncer de endometrio estadio I (incluida la citología positiva en el lavado pélvico durante el acto quirúrgico).
- b) Diagnóstico histológico: endometrioides (tipo histológico más común a nivel nacional e internacional). Solo será considerado este tipo histológico, dado que los otros tipos tienen una biología y comportamiento clínico diferente del seleccionado.

5.1.2. Grupos que no se toman en consideración

Los siguientes grupos de pacientes no se consideran en esta GPC: estadios mayores al I, pacientes en recaída ó con enfermedad metastásica.



5.1.3 Aspectos clínicos que no están cubiertos

Las estrategias de prevención primaria o tamización en la población general no están consideradas así como el seguimiento postratamiento.

5.2 Ámbito asistencial

a) La guía dará recomendaciones para el manejo de las mujeres con esta patología en instituciones prestadoras de salud (IPS) que presenten competencia para el tratamiento de cáncer de endometrio.

b) La guía recogerá áreas que requieren la colaboración entre los grupos de ginecología oncológica, ginecólogos generales, oncólogos clínicos, patólogos oncólogos y médicos especialistas en radioterapia

5.3 Proceso asistencial

Esta guía examinará las intervenciones para el tratamiento: cirugía, hormonoterapia, quimioterapia y radioterapia de las mujeres con cáncer de endometrio en estadio I.

5.4 Población objeto

Esta guía esta dirigida primariamente a Ginecólogos-oncólogos, Ginecólogos generales, Radioterapeutas y Oncólogos clínicos.

6. TIPOS DE INTERVENCIÓN

Abordará los siguientes aspectos del tratamiento:

a) Estudio prequirúrgico: Se considerarán los métodos mínimos necesarios para un adecuado diagnóstico y aproximación de la extensión de la enfermedad así como los métodos con alta tecnología disponibles en la actualidad.

b) Estadificación y manejo quirúrgico: La estadificación de este tipo de tumor es quirúrgica y la extensión de la cirugía hace parte del tratamiento de las mujeres con este tipo de cáncer.

c) Radioterapia: El impacto clínico de la radioterapia externa (teleterapia) o local (braquiterapia) adyuvante en el tratamiento de las pacientes con este tipo de tumor, que hasta el momento ha sido considerado fundamental en el manejo complementario de las mujeres con este cáncer.



d) Quimioterapia: La quimioterapia adyuvante puede hacer parte del tratamiento de las mujeres con este tumor en estadios tempranos, sin embargo existe controversia sobre su impacto clínico y aplicabilidad.

d) Hormonoterapia: Su aplicación en estadios tempranos ha sido limitada a mujeres jóvenes con deseos de fertilidad en donde el cáncer de endometrio generalmente es parte de un síndrome metabólico.

e) Terapias alternativas: Cada vez más pacientes refieren haber sido sometidos a terapias alternativas para el tratamiento de su cáncer, con resultados clínicos en la mayoría de los casos inciertos posterior a esta terapia, por lo que esta GPC explorará cuales terapias pueden tener algún papel en tratamiento.

La GPC actualizará y ampliará la base de recomendaciones de guías publicadas anteriormente en Colombia sobre este tema.

7 .RESULTADOS

Los resultados esperados en la GPC corresponden a la supervivencia global y libre de enfermedad (local o a distancia) en las mujeres con este tipo de tumor. Adicionalmente, se evaluarán los efectos adversos de las intervenciones y la calidad de vida. Para el estudio prequirúrgico será descrita la sensibilidad y la especificidad de los métodos a utilizar.

7.1 Definiciones de los resultados esperados (tomado de <http://www.cancer.gov/diccionario>):

7.1.1 Supervivencia global: Período de tiempo después del tratamiento de una enfermedad específica durante el cual un paciente sobrevive.

7.1.2 Supervivencia libre de enfermedad: Período de tiempo después del tratamiento de una enfermedad específica durante el cual un paciente sobrevive sin signos de la enfermedad (local o a distancia)

7.1.3 Efecto adverso relacionado con el tratamiento: Problema médico inesperado que sucede durante el tratamiento con un medicamento u otra terapia. Los efectos adversos pueden ser leves, moderados o graves.

7.1.4 Calidad de vida: Efecto funcional de una enfermedad y su consecuente terapia sobre el paciente, como lo percibe el mismo paciente



7.1.5 Rendimiento de las pruebas diagnósticas: Capacidad de los métodos diagnósticos para realizar un adecuado diagnóstico y clasificación, en términos de sensibilidad y especificidad.

7.2 Efectos adversos al tratamiento adyuvante

7.1.1 Radioterapia:

La radioterapia es un pilar fundamental en el manejo de tumores ginecológicos. Se estima que cerca del 41% de todos los pacientes con cáncer de endometrio tendrán que ser tratadas con radioterapia en algún momento de su enfermedad (10). La radioterapia a nivel pélvico ya sea en la modalidad de teleterapia o braquiterapia produce una serie de efectos agudos, subagudos y crónicos. Los efectos agudos y subagudos ocurren antes de los seis meses e incluyen radiodermatitis, cistitis, rectitis, astenia y adinamia. El implante de braquiterapia se asocia además con complicaciones derivadas del implante como perforación uterina y desgarro vaginal. Los efectos crónicos de la terapia incluyen fibrosis, cambios en la piel, cistitis crónica, rectitis crónica, estrechez vaginal, disfunción ovárica, infertilidad, disfunción sexual, fístulas, fracturas por insuficiencia a nivel sacro y lumbar, plexopatía lumbar y segundos primarios.

Cerca del 14% de las pacientes que reciben manejo con radioterapia a nivel pélvico tendrán complicaciones crónica graves 20 años después de recibir la terapia. El riesgo de desarrollar complicaciones graves del tracto urinario es de 0,7 durante los primeros tres años, descendiendo a 0,25 dentro de los 25 años siguientes; el riesgo de complicaciones rectales graves es mayor; cerca de 1% anual durante los dos primeros años y luego de 0,06% los siguientes 18 años (11). Aunque no está muy bien documentado, varios reportes informan que prácticamente la totalidad de las pacientes tienen un impacto negativo de la terapia en su salud sexual (12) (13). La frecuencia y repercusión de los efectos adversos agudos y crónicos asociados con la terapia es alta, por lo que se considera que la guía para manejo de pacientes con cáncer de endometrio debe ser integral e incluir una evaluación de las intervenciones orientadas a la prevención y el manejo de los efectos adversos a nivel sexual, rectal y urinario.

7.1.2. Quimioterapia:

Los agentes de quimioterapia para el cáncer de endometrio tienen su mayor utilidad en estadios avanzados. En general, los agentes quimioterapéuticos pueden causar efectos



en células sanas de igual forma que en las células enfermas. Las células más susceptibles de lesión son las de crecimiento rápido: médula ósea, folículo piloso, mucosas y sistema reproductivo. Existen otros efectos adversos para otros tipos celulares relacionadas con el agente empleado en particular.

Los efectos adversos pueden ser agudos, autolimitados y leves o crónicos, permanentes y severos. Algunos de ellos pueden afectar en forma importante la calidad de vida. (14). En los últimos 15-20 años se han tenido avances en la prevención y manejo de estos efectos adversos.

Los regímenes más comúnmente usados en el tratamiento de cáncer de endometrio son mielotóxicos y deben suministrarse concomitantemente con factores de crecimiento(15).Otros efectos adversos frecuentes son los gastrointestinales.

La literatura reporta mielotoxicidad hasta en un 80% de las pacientes siendo la neutropenia uno de los efectos más frecuentes que sucede en un 18%, 31% y 4% en grados 2, 3 y 4 respectivamente. La anemia se observa hasta en un 29% y la trombocitopenia hasta en un 4%. Entre los efectos gastrointestinales, la incidencia de náuseas y vómito es de un 24%(16).

8. PAPEL EN EL SISTEMA GENERAL DE SEGURIDAD SOCIAL (SGSS)

Se espera que esta GPC no solo tenga un impacto en la supervivencia de las pacientes con cáncer de endometrio, sino que permita optimizar y racionalizar el uso de los recursos destinados para el tratamiento de estas pacientes.

9. ESTATUS

9.1 Guía

Ver cronograma anexo.

9.2 Definición del líder del proceso

Los líderes temáticos del proceso son los doctores Mauricio González, Jesús Acosta y Oscar Suescún, ginecólogos oncólogos del Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. y el apoyo de los grupos de investigación clínica (líderes metodológicos: Licet Villamizar y Felipe Zamora), oncología y de radioterapia (Dra. Rosalba Ospino) de la misma Institución. Adicionalmente, la Sociedad Colombiana de Ginecología Oncológica, la Asociación Colombiana de Radioterapia Oncológica (ACRO), participaran en el desarrollo de esta GPC.



República de Colombia
MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO
NIT. 899.999.092-7



10. INFORMACION ADICIONAL

Esta información está disponible como archivos en formato PDF en el sitio Web del INC (www.incancerologia.gov.co). La información del progreso de la guía también estará disponible en el sitio Web.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Benedet JL, Bender H, Jones H, III, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2000 Aug; 70(2):209-62.
- (2) Anuario estadístico 2007 Instituto Nacional de Cancerología. Instituto Nacional de Cancerología; 2008.
- (3) GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase No. 5 [computer program]. Version 2.0. Lyon: IARCPress; 2004.
- (4) Mariani A, Dowdy SC, Podratz KC. New surgical staging of endometrial cancer: 20 years later. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2009; 105:110-1.
- (5) Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105(2):103-4.
- (6) Scholten A, van Putten W, Beerman H, Smit V, Koper P, Lybeert M, et al. Postoperative radiotherapy for Stage 1 endometrial carcinoma: long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(3):834-8.
- (7) Creutzberg C. GOG-99: ending the controversy regarding pelvic radiotherapy for endometrial carcinoma? *Gynecol Oncol* 2004; 92(3):740-3.
- (8) Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, Lukka H, et al. 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. *Lancet* 2009 Jan 10; 373(9658):137-46.
- (9) ASTEC study group, Kitchener H, Swart A, Qian Q, Amos C, Parmar M. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009; 373(9658):125-36.
- (10) Delaney G, Jacob S, Barton M. Estimation of an optimal radiotherapy utilization rate for gynecologic carcinoma: part II--carcinoma of the endometrium. *Cancer* 2004; 101(4):682-92.
- (11) Eifel P, Levenback C, Wharton J, Oswald M. Time course and incidence of late complications in patients treated with radiation therapy for FIGO stage IB carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32(5):1289-300.
- (12) Donovan K, Taliaferro L, Alvarez E, Jacobsen P, Roetzheim RG WR. Sexual health in women treated for cervical cancer: characteristics and correlates. *Gynecol Oncol* 2007; 104(2):428-34.
- (13) Cull A, Cowie VJ, Farquharson D, Livingstone J, Smart G, Elton R. Early stage cervical cancer: psychosocial and sexual outcomes of treatment. *Br J Cancer* 1993; 68(6):1216-20.



República de Colombia
MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO
NIT. 899.999.092-7



- (14) Skeel R. Handbook of cancer chemotherapy. 7 ed. 2007.
- (15) Bakkum-Gamez JN, Gonzalez-Bosquet J, Laack NN, Mariani A, Dowdy SC. Current issues in the management of endometrial cancer. Mayo Clin Proc 2008 Jan; 83(1):97-112.
- (16) Maggi R, Lissoni A, Spina F, Melpignano M, Zola P, Favalli G, et al. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. Br J Cancer 2006 Aug 7; 95(3):266-71.

