

Nº referencia IIS La Fe:

Fecha entrada:

MEMORIA DE SOLICITUD: PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PROPIO¹

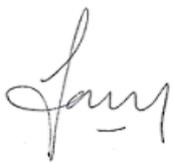
Título del proyecto: “*Estudio retrospectivo en la valoración del uso del Movilizador Uterino en el Cáncer de Endometrio estadio Inicial: estudio **MUCEI**”*

Datos del Investigador principal:

Nombre y apellidos: Pablo Padilla Iserte

Grupo de investigación: Unidad de Ginecología Oncológica. HUP La Fe

Valencia a 28 de Enero de 2019



Pablo Padilla Iserte

Firma Investigador Principal

¹Modelo para presentar proyectos de Investigación básica-clínica (no equiparables a ensayos clínicos), por iniciativa de los grupos de investigación del IIS La Fe

EQUIPO INVESTIGADOR QUE LLEVARÁ A CABO EL PROYECTO

	Nombre y apellidos	DNI	¿Ha presentado al IIS La Fe su CVN actualizado (año en vigor)? *	
Investigador Principal	<u>Raquel Quintana Bertó</u>		<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Miembros del equipo investigador	<u>Santiago Domingo del Pozo</u>		<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
	<u>Víctor Lago Leal</u>		<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
	<u>Luís Matute Tobías</u>		<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
	<u>Pablo Padilla Iserte</u>		<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
	<u>_____</u>		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
	<u>_____</u>		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
	<u>_____</u>		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
	<u>_____</u>		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
	<u>_____</u>		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
	<u>_____</u>		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
	<u>_____</u>		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
	<u>_____</u>		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
	<u>_____</u>		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
	<u>_____</u>		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO

* El IIS La Fe archivaré los CVN (currículo vitae normalizado) de los investigadores para facilitar el registro de nuevos proyectos; sin embargo, para garantizar la vigencia de la información, el investigador deberá presentar su CVN actualizado todos los años naturales.

En caso de **NO haberlo adjuntado el CVN con anterioridad** deberá enviarlo junto con este documento.

Si para **alguno de los miembros del equipo** este es el PRIMER proyecto de investigación presentado en el IIS La Fe, por favor cumplimente la siguiente información:

RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO

(máximo 1 página, antecedentes / justificación, hipótesis/objetivos y metodología):

Antecedentes/Justificación

El cáncer de endometrio es la neoplasia ginecológica más frecuente en los países desarrollados, representando el 6% de todos los cánceres en la mujer. Se diagnostica habitualmente en estadios iniciales, con enfermedad confinada a cavidad uterina (67% de las ocasiones).

La vía típica de abordaje es la cirugía laparoscópica, realizándose como primer gesto quirúrgico la oclusión tubárica bilateral y posteriormente la histerectomía con doble anexectomía como tratamiento primario, apoyada en el uso de manipulador uterino para facilitar la intervención. La necesidad de estadificación quirúrgica viene recogida en consenso ESMO-ESGO-ESTRO, en función de los datos obtenidos en la valoración preoperatoria, tipo histológico y estatus basal de la paciente.

El manipulador o movilizador uterino es un instrumento que se introduce vía vaginal hasta el interior del útero permitiendo una mejor movilización de éste durante la cirugía. En la actualidad todavía existen controversias sobre el empleo del manipulador en las cirugías onco-ginecológicas al no demostrarse un peor resultado oncológico derivado de su uso y la creencia de que, hipotéticamente, podría haber una siembra de células tumorales en el espacio linfvascular y en cavidad abdomino-pélvica si es empleado.

Hipótesis/Objetivos

Está demostrado que la introducción del manipulador uterino genera una presión positiva sobre la cavidad endometrial facilitando un hipotético paso de células tumorales a cavidad peritoneal a través de las trompas, sin empeorar pronóstico oncológico. A su vez, no es infrecuente la rotura del útero con las maniobras quirúrgicas durante el uso del manipulador, creando una solución de continuidad entre el tumor y la pelvis, habitualmente confinado a cavidad uterina, con exposición del tumor durante el acto quirúrgico.

El objetivo principal de este estudio es valorar de forma retrospectiva dos series de grupos: pacientes intervenidas por aparente neoplasia de endometrio inicial por estudio de imagen preoperatorio en las que se haya usado manipulador uterino y un segundo grupo en los que no se ha realizado manipulación uterina (cirugía con torunda o cazoleta para la colpotomía), valorando a su vez vía de abordaje. Con todo ello se recogerá de manera retrospectiva, la tasa de recaídas locales, locorregionales y a distancia en estas pacientes, relacionándolo con el uso o no de manipulador uterino en la cirugía.

Secundariamente también se evaluará la existencia de factores de riesgo que contraindiquen el uso del movilizador uterino, tales como histología, tamaño tumoral, infiltración linfvascular, infiltración miometrial así como terapia adyuvante (quimioterapia, radioterapia externa, braquiterapia).

El objetivo final de este estudio es valorar, de manera retrospectiva, una gran serie de pacientes intervenidas por neoplasia de endometrio, para poder correlacionar la seguridad del uso del manipulador uterino y vía de

abordaje. Se intenta abarcar todas las histologías (tanto patología oncológica endometrial como miometrial) para poder encontrar, si existen, factores prequirúrgicos que contraindiquen el uso del manipulador uterino. Para ello va a ser recogidas de forma retrospectiva:

- datos preoperatorios: edad, ECOG, comorbilidades, forma diagnóstico, tipo histológico.
- datos intraoperatorios: tipo de cirugía, vía de abordaje, manipulador uterino (tipo), tiempo quirúrgico
- datos anatomía patológica: tipo y grado histológico, tamaño tumoral, infiltración espacio linfovascular, infiltración miometrial, numero de ganglios extraídos
- estadificación final según FIGO 2009, catalogando en IA,IB, II, IIIA, IIIB, IIIC1 y IIIC2
- tratamiento adyuvante: Radioterapia (RT externa, braquiterapia), QT
- datos de recaída: tiempo transcurrido, tipo de recaída, tratamiento realizado
- obtención de PFS y OS

Metodología

Se presenta un estudio retrospectivo multicéntrico en el que se realizará una revisión de todas aquellas pacientes sometidas a cirugía por neoplasia de endometrio de aparente estadio inicial, clasificándose en función de si se ha empleado movilizador uterino o no. Analizando las características prequirúrgicas de la paciente, el acto quirúrgico, datos histológicos, afectación ganglionar si se hubiese realizado la estadificación quirúrgica, tratamiento adyuvante, recaídas (PFS) y tratamiento, tasa de recaídas y supervivencia global (OS).

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

(Incluyendo bibliografía, máximo 2 páginas):

El cáncer de endometrio es la neoplasia ginecológica más frecuente en los países desarrollados, representando el 6% de todos los cánceres en la mujer. Es una patología típica de la menopausia (edad media 62 años), con incidencia en aumento debido a la mayor esperanza de vida y al incremento de la obesidad en la población occidental. El diagnóstico más habitual es en estadios iniciales (67% ocasiones).

El tratamiento en estadios iniciales es quirúrgico – salvo que la paciente presente contraindicación por patología asociada a alto riesgo quirúrgico – y la necesidad de tratamientos adyuvantes vendrá marcada por los factores de riesgo determinados en el estudio definitivo de la pieza quirúrgica.

La estadificación quirúrgica propuesta por la clasificación FIGO 2009 incluye la histerectomía total con doble anexectomía, linfadenectomía pélvica y aorto-cava, cuando ésta se requiera.

Al no existir una definición estándar de cuáles son los estadios iniciales del cáncer de endometrio, en este estudio tendrán tal consideración los tumores limitados a útero o con extensión locoregional del mismo en el

estudio preoperatorio, siendo susceptibles de tratamiento quirúrgico primario sin necesidad de técnicas quirúrgicas que excedan de las recomendadas en la estadificación: estadios I y II. En relación, al estadio III, se recogerán tanto los estadios catalogados como III por afectación microscópica tras estudio histológico: IIIA (afectación de serosa y/o anexos), IIIB (afectación vaginal y/o parametrial) y los IIIC1 (afectación ganglionar pélvica) y IIIC2 (afectación ganglionar paraórtica). Se intentará buscar correlación entre estadios avanzados, manipulador uterino y tasas de recaídas, al no existir nada publicado en relación a este tipo de tumores, intentando valorar si la tasa de recidiva en este grupo con uso de manipulador uterino es diferente, como por ejemplo, por el hecho de presentar afectación ganglionar.

El empleo del manipulador uterino en la cirugía del cáncer de endometrio se encuentra en entredicho actualmente a pesar de que en varios estudios y metaanálisis presentados por diversos grupos de estudio no se haya evidenciado un peor resultado oncológico.

Con la reciente publicación de los primeros datos del estudio *LACC* (Locally advanced cancer of the cervix) fase III en los que cuestionan no sólo el uso del manipulador en las histerectomías por cáncer de cérvix, si no también el tipo de vía de abordaje (laparotomía vs laparoscopia), se ha puesto en tela de juicio el empleo de estos dispositivos también en otros tipos de cánceres ginecológicos como, en el caso que nos ocupa, el de endometrio. La hipótesis principal sería que por presión positiva en la cavidad uterina creada por el manipulador se produciría una siembra de células tumorales hacia peritoneo y el espacio linfovascular que conllevaría a un peor resultado oncológico y una mayor tasa hipotética de recaídas locorregionales. Actualmente, sin embargo, no se ha aclarado si dicha siembra empeora el pronóstico oncológico en las pacientes. Aprovecharemos a su vez este estudio retrospectivo para valorar la seguridad en vía de abordaje.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27:16-41
- 2) Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;95 Suppl 1:S105-43.
- 3) Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, Bowser R, Chivukula M, Edwards RP et al. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. *Cancer Causes Control.* 2010;21:1851-6.
- 4) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Uterine Neoplasms. Versión 1.2019.
- 5) Oncoguía SEGO: Cáncer de Endometrio 2016. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Febrero 2016.
- 6) Padilla-Iserte, Santaballa, Domingo. Ginecología oncológica: manual práctico. Editorial Médica Panamericana 2018. ISBN: 978-84-9119-267-2
- 7) Querleu D, Planchamp F, Narducci F, Morice P, Joly F, Genestie C, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with endometrial cancer in France: recommendations of the Institut National du Cancer and the Société Française d'Oncologie Gynécologique. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21:945-50.
- 8) Ramirez P T, Frumovitz M, Pareja R. Phase III Randomized Trial of Laparoscopic or Robotic vs. Abdominal Radical Hysterectomy in Patients with Early-Stage Cervical Cancer: LACC Trial. SGO Annual Meeting on Women's Cancer. New Orleans, 24.-27.3.2018
- 9) SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group, Burke WM, Orr J, Leitao M. Endometrial cancer: A review and current management strategies: Part I. *Gynecol Oncol* 2014;134:385-92.
- 10) Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66:7-30.
- 11) Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65:87-108.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

La introducción del manipulador uterino genera una presión positiva sobre la cavidad endometrial que, hipotéticamente, facilitaría el paso de células tumorales a cavidad peritoneal a través de las trompas. Dicho de otro modo, ayudaría a la extensión de la enfermedad a otras regiones gracias al acceso de dichas células a otros órganos intraabdominales. También se asocia a mayor tasa de rotura uterina durante su uso, rompiendo la integridad uterina, exponiendo células tumorales a cavidad pélvica y/o vagina.

Pese a ello, no se ha logrado demostrar un peor resultado oncológico derivado del uso o no del manipulador uterino, tras la revisión de la literatura actual.

Por tanto, la hipótesis del proyecto sería valorar mediante un estudio retrospectivo y multicéntrico si, efectivamente, existe un peor resultado oncológico en centros que emplean el manipulador uterino en la cirugía del cáncer de endometrio con respecto a los que no lo emplean. A su vez se valoraría patrón de recurrencia si existe diferencias entre vía abordaje y movilizador uterino.

OBJETIVOS CONCRETOS DE LA INVESTIGACIÓN PROPUESTA

Objetivo PRIMARIO

1.- Valorar de forma retrospectiva la tasa de: recaídas locales, locorregionales y a distancia en pacientes que han recibido tratamiento quirúrgico primario de cáncer de endometrio, relacionándolo con el uso o no de manipulador uterino, vía de abordaje, histología, tipo de cirugía así como tratamiento adyuvante realizado.

Objetivos SECUNDARIOS

- 1.- Evaluar la influencia de posibles factores de riesgo que contraindiquen el uso del movilizador uterino.
- 2.- Realizar un estudio epidemiológico de las características prequirúrgicas de las mujeres con cáncer de endometrio.
- 3.- Recabar y analizar las características del acto quirúrgico, los datos histológicos y el tratamiento adyuvante recibido.
- 4.- Calcular la tasa de recaídas, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global de dichas pacientes. Así como tratamiento de la recaída.

JUSTIFICACION DEL INTERES DE LA INVESTIGACION PROPUESTA (máximo 1 página):

El cáncer de endometrio presenta una importante prevalencia en nuestro medio. Es el tumor ginecológico más frecuente en los países desarrollados (6% de todos los cánceres de la mujer); en España se diagnosticaron más de 5.000 casos en 2018 (datos SEOM). Además, durante los últimos años, la incidencia ha experimentado un considerable aumento, en parte, por el incremento de la esperanza de vida de la población (es una neoplasia que afecta característicamente a la mujer en la menopausia) y de los factores de riesgo asociados (obesidad).

La estadificación quirúrgica propuesta por la FIGO incluye la histerectomía total con doble anexectomía, linfadenectomía pélvica y aorto-cava si se precisa. Para ello, la vía de abordaje habitual es la laparoscópica puesto que presenta ventajas con respecto a la vía laparotómica: menor estancia hospitalaria, mejores resultados estéticos, menor requerimiento de analgésicos opiáceos fuertes tras la intervención, etc. Una de las desventajas de la laparoscopia es el incremento del tiempo quirúrgico necesario para completar la intervención, es por ello, en ocasiones, se empleen movilizadores uterinos para facilitar dicha tarea y mejorar los tiempos.

El uso del movilizador para la manipulación uterina sigue siendo objeto de debate entre los cirujanos oncoginecológicos. Muchos defienden su empleo con la premisa de que mejora la exposición de los planos anatómicos y, por tanto, permitiría una cirugía más efectiva, segura y rápida. No obstante, para otros, no estaría justificado su uso debido al riesgo de siembra de células malignas y la posibilidad de invasión de otras estructuras extrauterinas con lo que aumentaría el estadio de la enfermedad, por lo tanto, supondría un peor resultado oncológico.

Actualmente está demostrada la dispersión de células tumorales apareciendo citologías positivas del líquido peritoneal, no obstante, no se ha logrado demostrar un peor resultado oncológico. De hecho, el significado clínico de hallar una citología positiva en líquido peritoneal en el cáncer de endometrio confinado a útero es controvertido hasta la fecha.

El principal interés del presente proyecto es valorar si el uso del manipulador uterino presenta peores resultados oncológicos que no emplearlo en el tratamiento quirúrgico del cáncer de endometrio y, por tanto, si puede resultar factible utilizarlo o no su uso con nivel de evidencia con esta base retrospectiva multicéntrica (no cirujano dependiente).

METODOLOGÍA:

Por favor, indicar uno por uno todos los puntos que procedan según el tipo de proyecto.

a) Diseño del estudio:

Estudio multicéntrico observacional, retrospectivo y no aleatorizado de tipo descriptivo y analítico en el que se estudiarán tanto las características de las pacientes, los detalles asociados a la cirugía y la supervivencia de éstas en función del empleo o no del manipulador uterino.

b) Contexto:

Este proyecto se realizará en la unidad de Oncología Ginecológica del Hospital Universitari i Politècnic La Fe; dicha unidad cuenta con la experiencia suficiente en el manejo del cáncer de endometrio así como de su abordaje quirúrgico laparoscópico sin el empleo de manipulador.

También contará con la participación de otros centros, que cuentan con la misma experiencia en el seguimiento de estas pacientes, tanto los que empleen manipulador uterino para la cirugía como los que no. Recogida de datos por parte del Investigador Principal mediante sistema electrónico (Excel, Acces), siguiendo las directrices y cumplimiento, según lo dispuesto en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD) y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y de garantía de los derechos digitales.

c) Participantes:

Método de selección de pacientes y seguimiento.

Toda paciente mayor de 18 años sometida a la cirugía por aparente estadio inicial del cáncer de endometrio propuesta por la FIGO: histerectomía total con doble anexectomía, linfadenectomía pélvica y aorto-cava, cuando ésta se requiera. Seguimiento de manera retrospectiva recabando la información necesaria ya descrita en apartados anteriores.

Criterios de inclusión

- 1.- Mujeres con cáncer de endometrio diagnosticado aparente estadio inicial en estudio preoperatorio, incluyendo estadios I, II y III tras estudio histológico.
- 2.- Biopsia previa prequirúrgica con diagnóstico de cáncer de endometrio o alta sospecha de patología oncológica a nivel miometrial y/o endometrial.

- 3.- Se haya realizado la cirugía y consten datos completos de cirugía, anatomía patológica y seguimiento
- 4.- Seguimiento de al menos 2 años desde la cirugía.

Crterios de exclusión

- 1.- Mujeres con cáncer de endometrio y estadio avanzado (evidencia de patología extrauterina y afectación cervical extensa).
- 2.- Uso vía vaginal
- 3.- Ausencia de datos de seguimiento o pérdida de la paciente
- 4.- Seguimiento menor a 2 años

d) Variables (*definir todas las variables, de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras de efecto y si procede proporcionar los criterios diagnósticos*)

Se adjunta modelo Excel de variables a recoger en este estudio (contraseña HUG2015): **ANEXO I**

Datos demográficos de la paciente (edad, IMC, comorbilidades). Datos oncológicos (tamaño tumoral, tipo y grado histológico). Datos quirúrgicos (tiempo de cirugía, abordaje, uso de manipulador uterino, procedimientos). Complicaciones intraoperatorias. Tratamiento adyuvante (RT y modalidad, QT). Seguimiento. Recaída (tipo de recaída, tratamiento), con cálculo de PFS y OS.

e) Sesgos derivados de variables

Los sesgos propios de un estudio retrospectivo y del manipulador empleado

f) Fuentes de datos/medidas (*para cada variable indicar fuente de datos y detalles de los métodos de medida. En el caso de más de un grupo especificar la comparabilidad de los procesos de medida*)

Recogida de historia clínica a través de programa ORION CLINIC o MIZAR (Luna) a partir del listado de pacientes aportadas por el Servicio de Documentación de todas aquellas pacientes con diagnóstico desde 2009-2016 de: Cáncer de endometrio, Neoplasia de endometrio, cirugía de estadificación.

Los investigadores se comprometen a tratar los datos de manera confidencial según lo dispuesto en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD) y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y de garantía de los derechos digitales. El investigador o persona designada será responsable de registrar y verificar con exactitud los datos de los pacientes. Los pacientes incluidos en el estudio serán identificados únicamente mediante un código numérico. El procedimiento de disociación será realizado por los investigadores participantes en el estudio, los cuales crearán un listado en el que se relacionen los datos personales de los pacientes con el código asignado que identificará al paciente durante el estudio. Los datos generados durante

el estudio, serán protegidos de usos no permitidos por personas ajenas a la investigación y, por tanto, serán considerados estrictamente confidenciales. Se generará un archivo con toda la documentación del estudio que será custodiado por el investigador.

g) Tamaño muestral (*explicar además cómo se determinó*)

El tamaño muestral estimado, para lograr una diferencia del 15% en la supervivencia libre de enfermedad entre los dos grupos, con una potencia del 95%, error alfa del 5% e IC al 95% y 10% de pérdidas se precisan 526 por grupo, con un total de al menos 1052 casos.

h) Métodos estadísticos (*en el protocolo de investigación los investigadores deben determinar por anticipado al menos los análisis para los objetivos primarios del estudio*)

El análisis estadístico se realizará mediante el programa SPSS (versión 20.0). Se realizará un análisis descriptivo de los datos obtenidos. Se llevará a cabo un test no paramétrico de Friedmann para determinar la homogeneidad o tendencia lineal de la variable categórica; así también se realizará un análisis multivariante para minimizar el sesgo de confusión. El nivel de significación será del 5% y se considerará un intervalo de confianza del 95%. Se adjunta tablas propuestas para cálculo estadístico.

i) Calendario y plan de trabajo

El estudio se realizará de conformidad con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki y con las normas de Buenas Prácticas Clínicas.

El estudio comenzará una vez haya sido aprobado por el actual Comité.

- Recopilación de datos de este y otros centros:
Abril 2019 a Agosto 2019 **5 meses**
- Análisis de datos y elaboración manuscrito:
Septiembre 2019 a Diciembre 2019 **3 meses**

Publicación esperable de los resultados Enero 2020

TÍTULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:

*“Estudio retrospectivo en la valoración del uso del **Movilizador Uterino** en el **Cáncer de Endometrio** estadio **Inicial: estudio MUCEI**”*

MEMORIA ECONÓMICA

1. Coste que la realización del proyecto puede suponer (*detallar*):

- Recogida de datos, análisis estadístico, redacción manuscrito

2. Tipo de Financiación:

Fondos Propios: (*Cantidades preexistentes en otros Proyectos – Fondos activos en La Fundación, donaciones y convenios*).

- Cantidad a asignar a este Proyecto: 0 euros

Otras fuentes de financiación (*pendientes de formalizar*)

-Especificar:



Pablo Padilla Iserte

Firma del Investigador Principal.