

MANEJO TERAPEÚTICO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO EN ANCIANAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

GRADO EN MEDICINA

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

CURSO ACADÉMICO 2021-2022

AUTORES:

JESÚS TRABADO CABRERA
JORGE VARGAS LLEDO

TUTOR:

DR. CLAUDIO FUENTES SÁNCHEZ
DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA HUNSC

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| RESUMEN y PALABRAS CLAVE..... | 2 |
| ABSTRACT AND KEY WORDS | 3 |
| INTRODUCCIÓN..... | 4 |
| 1. DEFINICIÓN DE ANCIANO Y ENVEJECIMIENTO..... | 4 |
| 2. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER..... | 4 |
| 3. PATOGENIA DEL CÁNCER EN ANCIANOS..... | 5 |
| 4. CÁNCER DE ENDOMETRIO..... | 6 |
| 0. CÁNCER DE ENDOMETRIO EN ANCIANAS | |
| 1. EPIDEMIOLOGÍA | |
| 2. FACTORES DE RIESGO | |
| 3. CLÍNICA | |
| 4. DIAGNÓSTICO Y CRIBADO | |
| 5. CLASIFICACIÓN | |
| 6. EXTENSIÓN PREOPERATORIA Y ESTADIFICACIÓN | |
| 7. FACTORES PRONÓSTICOS | |
| 8. TRATAMIENTO | |
| 5. ALGORITMO DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO..... | 15 |
| 6. ALGORITMO DE TRATAMIENTO ADYUVANTE..... | 16 |
| JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO..... | 17 |
| HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVO..... | 18 |
| MATERIAL Y MÉTODOS..... | 18 |
| RESULTADOS..... | 19 |
| DISCUSIÓN..... | 26 |
| CONCLUSIONES..... | 27 |
| LO QUE HEMOS APRENDIDOS DURANTE EL TFG..... | 28 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 29 |

RESUMEN

Introducción: El cáncer de endometrio es el cáncer más común en mujeres en los países desarrollados, con un predominio en mujeres de edad avanzada. Estudios previos sugieren que pacientes ancianas reciben cirugías y terapia adyuvante menos agresivas en comparación con mujeres más jóvenes a pesar de que una mayor edad al diagnóstico está asociada con unas características más agresivas del tumor. **Objetivo:** Comprobar si las pacientes ancianas con cáncer de endometrio están siendo tratadas de forma diferente en comparación con el tratamiento estándar que reciben mujeres más jóvenes y estadios similares. **Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional retrospectivo de 74 pacientes con cáncer de endometrio en el que se dividen según el estadio FIGO, grado y tipo histológico. Por otro lado, se evaluará que tipo de tratamiento se les realizó (cirugía, linfadenectomía, radioterapia, tratamiento sistémico). **Resultados:** Se realizó tratamiento quirúrgico en 32 de 46 pacientes en estadio I, 3 de 6 pacientes en estadio II, 6 de 9 pacientes en estadio III y 1 de 4 pacientes en estadio IV. Recibieron tratamiento radioterápico adyuvante 9 de las 32 pacientes en el grupo de riesgo alto y 5 de 16 pacientes de riesgo medio. 16 pacientes recibieron radioterapia paliativa y solo 3 fueron tratadas con quimioterapia sistémica. **Conclusiones:** Se aprecian diferencias entre los tratamientos que marcan las guías médicas y el tratamiento que reciben las pacientes ancianas lo que puede llevar a un infratratamiento.

PALABRAS CLAVE

Cáncer, endometrio, ancianas, tratamiento.

ABSTRACT

Introduction: Endometrial cancer is the most common cancer in women in developed countries and with a predominance in elderly women. Previous studies suggest that elderly patients receive less aggressive surgery and adjuvant therapy compared to younger women despite the fact that older age at diagnosis is associated with more aggressive tumor characteristics. **Objectives:** To see if elderly women with endometrial cancer are being treated differently compared to the standard treatment received by younger women of similar stages. **Material and methods:** A retrospective observational study of 74 patients with endometrial cancer was carried out, divided according to FIGO stage, grade and histological type. On the other hand, the type of treatment performed (surgery, lymphadenectomy, radiotherapy, systemic treatment) will be evaluated. **Results:** Surgical treatment was performed in 32 of 46 stage I patients, 3 of 6 stage II patients, 6 of 9 stage III patients, and 1 of 4 stage IV patients. 9 of 32 patients in the high-risk group and 5 of 16 medium-risk patients received adjuvant radiotherapy treatment. 16 patients received palliative radiotherapy and only 3 were treated with systemic chemotherapy. **Conclusions:** Differences are observed between the treatments established by the medical guidelines and the treatment received by elderly patients, which can lead to undertreatment.

KEY WORDS

Cancer, endometrium, elderly, treatment.

INTRODUCCIÓN

1. Definición de anciano y envejecimiento

La definición actual de anciano difiere según la fuente consultada. En el caso de la Organización Mundial de la Salud ¹ (OMS) se distingue entre adulto mayor/anciano joven (entre 60 a 74 años), anciano (entre 75 y 90 años) y anciano longevo (a partir de 90 años). En cambio, la Organización de las Naciones Unidas (ONU) considera anciano a toda persona mayor de 65 años en países desarrollados y 60 años en caso de países en desarrollo.

El envejecimiento se define como el resultado de la acumulación de una gran variedad de daños moleculares y celulares a lo largo del tiempo, lo que lleva a un descenso gradual de las capacidades físicas y mentales, a un mayor riesgo de enfermedad y, en última instancia, a la muerte. Por esto, la relación entre el envejecimiento y la edad no es lineal, pues influyen otros factores como la jubilación, el fallecimiento de familiares y amigos o el propio hecho de mudarse a domicilios más apropiados.

La velocidad de envejecimiento de la población es tan alta que se estima que en el año 2030 una de cada seis personas tendrá una edad de 60 años o más, siendo la población total de esta franja de edad de 1400 millones (frente a los 1000 millones actuales).

2. Epidemiología del cáncer

El cáncer se mantiene como una de las principales causas de morbilidad en el mundo. La IARC (International Agency for Research of Cancer) estimó que solo en 2018 se diagnosticaron 18, 1 millones de cánceres a nivel mundial, y 19,3 millones en 2019. Además, las estimaciones prevén un aumento del número de casos hasta 2040.

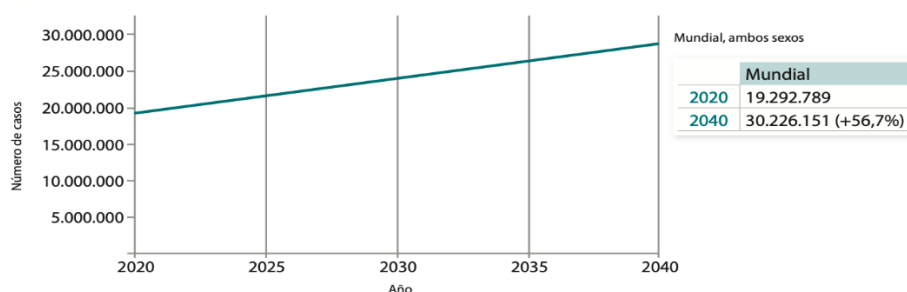


Figura 1. Gráfica de número de personas con cáncer a nivel mundial y estimación por años²

Con respecto al tipo de cáncer, los más frecuentes² son los de mama, pulmón, colon/recto, próstata y estómago. En el caso del cáncer endometrial se encuentra en el puesto 15 en frecuencia estimada en el año 2020, con un total de casos de 417.367.

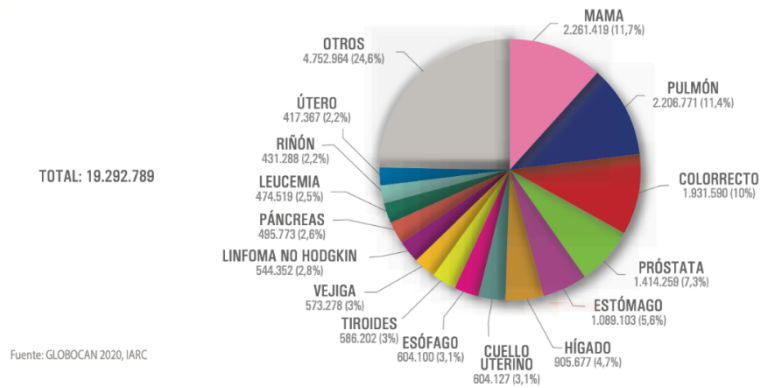


Figura 2. Diagrama de distribución por tipos de cáncer²

3. Patogenia del cáncer en ancianos

El envejecimiento es considerado el cancerígeno más importante ya que la incidencia de cáncer aumenta de forma exponencial en las décadas finales de la vida. El riesgo vital de desarrollar cáncer se estima en 1 de cada 2 hombres y en 1 de cada 3 mujeres. En este sentido, son responsables de dicho incremento los carcinomas epiteliales (principalmente entre los 40 y 80 años) puesto que otros tumores como los mesenquimales o los hematopoyéticos son menos frecuentes.

La acumulación de mutaciones espontáneas no es suficiente para explicar la carcinogénesis en el anciano, surgiendo por ello el concepto de “fenotipo mutador”. Esto se refiere a que a las mutaciones genéticas se ven aceleradas por el envejecimiento, pero, además, la pérdida o alteración en la función de los genes responsables del mantenimiento del genoma podrían favorecer los cambios carcinogénicos. Asociado al envejecimiento, se ha valorado una disminución de la capacidad para procesar los daños en el DNA inducidos por radiación ultravioleta en fibroblastos y líneas linfoblastoides.

El hecho de que la relación entre la tasa de mutaciones y el cáncer en ancianos no sea lineal parece justificar la existencia de otros mecanismos no estructurales que afecten a la regulación y expresión de los genes. En este grupo se encuentran los cambios

epigenéticos, que son fundamentalmente la metilación del ADN y las modificaciones en la cromatina. Por ejemplo, se ha demostrado³ que la hipermetilación de novo en las islas ricas en CpG (o secuencias ricas en dobletes citosina-guanina) en las regiones promotoras de los genes constituye una forma común de silenciamiento de los genes supresores tumorales. En este sentido, el hecho de que algunos genes metilados como el caso del receptor estrogénico se asocian a alteraciones oncogénicas apoya la teoría sobre la relación entre estos fenómenos epigenéticos y el aumento de incidencia de cáncer.

Otro aspecto importante son los telómeros⁴, complejos de nucleoproteínas presentes en los extremos de los cromosomas que son regulados por la transcriptasa inversa. Los telómeros son significativamente más cortos en las células cancerosas que en los tejidos normales. Esta inestabilidad genómica disfuncional inducida por telómeros (junto a la reactivación posterior de la telomerasa) podría permitir que grupos de células evolucionaran hacia un perfil genético favorable para la transformación maligna.

Finalmente, es ampliamente conocido que las interacciones entre el estroma y el epitelio son fundamentales para el crecimiento y supervivencia de las células neoplásicas. Así, se ha comprobado que las células estromales del microambiente tumoral pierden su capacidad de ejercer un control supresor sobre las células epiteliales neoplásicas. Por ello, la hipótesis⁵ en este sentido es que el acúmulo de células estromales senescentes junto a la alteración en la expresión y elaboración de proteasas y citoquinas generan un microambiente permisivo en lo que al crecimiento de células epiteliales neoplásicas se refiere.

Por todo esto, los distintos mecanismos patogénicos comentados favorecen la creación de un ambiente en el que se ven favorecidas la renovación epitelial y la acumulación de mutaciones somáticas.

4. Cáncer de endometrio

4.1 Cáncer de endometrio en ancianas

El cáncer de endometrio es la neoplasia maligna más común del tracto genital femenino en mujeres mayores de 65 años. La media de edad al diagnóstico es de 62 años. Esto es debido en gran medida a la exposición a estrógenos sin el balance que ejerce la progesterona para equilibrar los efectos mitogénicos de los estrógenos. Este proceso puede verse favorecido en mujeres postmenopáusicas por tratamientos sustitutivos con estrógenos o por la obesidad, ya que el exceso de tejido adiposo favorece la conversión de andrógenos a estrógenos por la vía de la aromatasa. El tratamiento del cáncer de endometrio en ancianas se presenta como un reto complejo⁶, donde se debe tener en cuenta el estado funcional, las comorbilidades y la esperanza de vida en ausencia de cáncer. A todo esto se le debe sumar que la histología suele ser con frecuencia más agresiva en ancianas; el tratamiento adyuvante puede ser difícil de tolerar, especialmente después de cirugías extensas ; y que la edad por sí misma es un factor pronóstico adverso. Sin embargo, las pacientes ancianas pueden beneficiarse de los tratamientos y no deben desestimarse solo por la edad.

4.2 Epidemiología

El cáncer endometrial constituye la segunda neoplasia ginecológica más frecuente tras el cáncer de cérvix.

Se estima que en el año 2018 se diagnosticaron⁷ en España 6784 nuevos casos, con una incidencia de 13,7 casos/100.000 mujeres/año (4º neoplasia más frecuente) y una mortalidad de 3,6 casos/100.000/año.

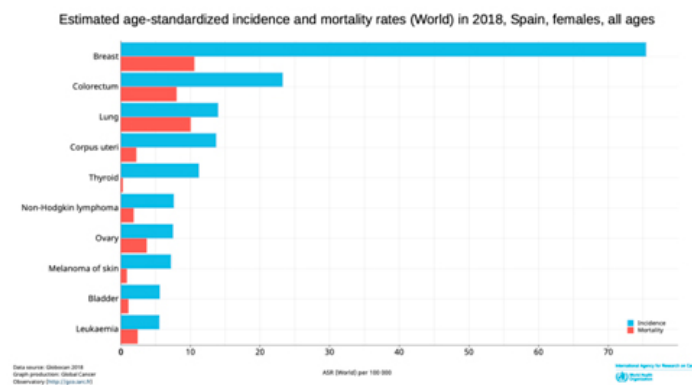


Figura 3. Gráfica de incidencia de cáncer por edad en mujeres en España en 2018⁷

En cuanto a la edad la mediana al diagnóstico es de 63 años, aunque hasta más del 90% de los casos se detectan en mujeres mayores de 50 años. Además, en torno al 80% de los diagnósticos de cáncer endometrial se realizan en estadio I con una tasa de supervivencia a 5 años en torno al 90%, mientras que en casos de diseminación regional o a distancia la supervivencia se reduce drásticamente a un 68 % y 17% respectivamente.

4.3 Factores de riesgo

En 2018 se llevó a cabo metaanálisis⁸ de 171 publicaciones donde se investigaba la asociación entre 53 factores de riesgo y el cáncer de endometrio para medir la fuerza de la evidencia entre la relación de dichos factores de riesgo y el cáncer de endometrio.

En dicho estudio destacaron 3 factores de riesgo. La **obesidad**, pues en dicha revisión se evidenció una fuerte relación entre el aumento del IMC y el cáncer de endometrio tanto en mujeres premenopáusicas como postmenopáusicas, donde parecen jugar un papel importante la hiperinsulinemia y el estado de inflamación crónica. Se encontró una reducción en la incidencia del cáncer de endometrio en aquellas mujeres con **partos previos** frente a las nulíparas, donde el aumento de la producción de progesterona conlleva un efecto protector del endometrio. También se observó una alta evidencia entre la **diabetes mellitus** y el riesgo de sufrir cáncer de endometrio debido a la hiperinsulinemia, ya sea a través de sus efectos mitógenos directos o por el incremento de los niveles de estrógenos biodisponibles.

Existen factores de riesgo adicionales que también han demostrado evidencia como el **consumo de tabaco**, donde en la mayoría de los estudios publicados muestran una reducción del cáncer endometrio en las fumadoras frente a las no fumadoras. Otros factores con evidencias en la disminución de la incidencia del cáncer de endometrio son la **actividad física**, el consumo moderado de **café**, el uso de **metformina** y la **edad tardía en el último parto**. Por otra parte, la **hipertensión** posee una relación importante con el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio, aunque el mecanismo biológico no está claro, parece que la hipertensión crónica promueve la senescencia celular y la inhibición de la apoptosis.

4.4 Clínica

El síntoma más frecuente es el sangrado genital anómalo, pues constituye el síntoma cardinal hasta en el 90% de los casos. Dicho sangrado implica que:

- En mujeres postmenopáusicas es necesario estudiar cualquier sangrado de origen ginecológico puesto que el cáncer endometrial puede estar implicado hasta en un 20% de los casos.
- En mujeres perimenopáusicas, es decir, entre los 45 y 55 años, se deben estudiar los casos de pérdidas intermenstruales, los casos de menstruación frecuentes y, especialmente, los sangrados abundantes y prolongados.
- En mujeres menores de 45 años se estudiarán las mujeres con sangrado persistente y factores de riesgo, o aquellas sometidas a tratamiento de larga duración con estrógenos sin gestágenos.

Además, existen otros síntomas que pueden indicar un cáncer endometrial como:

- Secreción vaginal purulenta (piometra)⁹
- Complicaciones de estadio avanzado tales como distensión abdominal o síndrome constitucional

Finalmente, puede ocurrir que la sospecha clínica se establezca a partir de hallazgos en la citología vaginal de una mujer asintomática. Estos hallazgos incluyen la presencia de adenocarcinoma, células glandulares atípicas y células endometriales en mujeres mayores de 45 años.

4.5 Diagnóstico y cribado

Ante la existencia de cualquier sospecha clínica, en primer lugar debe realizarse una correcta anamnesis, haciendo hincapié en la presencia de factores de riesgo para el cáncer endometrial.

A continuación, está indicada la realización de una ecografía transvaginal (o en su defecto transrectal) con el objetivo de descartar la presencia de patología orgánica (miomas o pólipos) y de medir el grosor del endometrio en un corte longitudinal. En este sentido, se recomienda emplear como punto de corte un grosor endometrial de 3 mm para la realización de una biopsia endometrial aspirativa en mujeres sintomáticas. En el caso de que no exista posibilidad de realizar ecografía y la mujer sea sintomática se puede realizar directamente una biopsia endometrial (si bien no es lo recomendable puesto que la atrofia endometrial es responsable de muchos casos de sangrado postmenopáusico).

En caso de que la biopsia arroje un resultado negativo o indeterminado, la recomendación actual¹⁰ es la realización de una histeroscopia diagnóstica con biopsia dirigida o con legrado uterino.

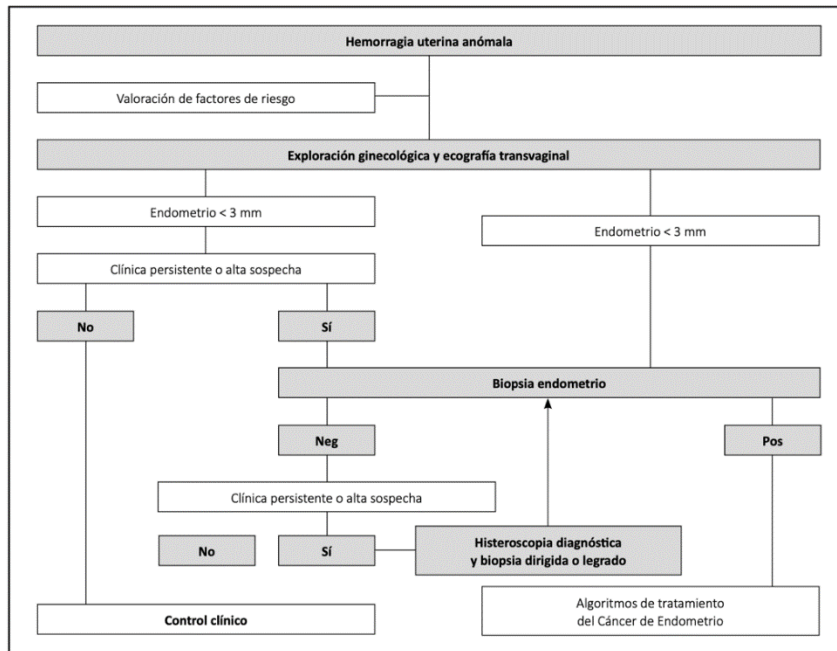


Figura 4. Algoritmo de actuación ante una hemorragia uterina anómala¹⁰

En la actualidad no existe cribado poblacional para el cáncer endometrial, por lo que es importante prestar especial atención a los signos y síntomas de sospecha. Ahora bien, como excepción se encuentran las pacientes con cáncer de colon no polipósico o síndrome de Lynch puesto que en estos casos el riesgo de cáncer endometrial es de hasta el 60%. Por ello, en estos casos se recomienda un cribado anual a partir de los 35 años (o ante la presencia de SUA: sangrado uterino anómalo) consistente en ecografía transvaginal y biopsia endometrial, recomendando histerectomía total una vez cumplido el deseo genésico.

4.6 Clasificación

Desde el punto de vista histológico se distinguen dos tipos de cáncer endometriales:

- **Tipo I o carcinoma endometriode:** relacionados con la exposición a estrógenos y siguen la secuencia hiperplasia-carcinoma. Son hormonodependientes y de buen pronóstico con lenta evolución.
- **Tipo II o carcinoma no endometriode:** no relacionado con estrógenos y, por tanto, más frecuentes durante la menopausia. Son tumores de alto grado con

escasa respuesta al tratamiento hormonal. Son diagnosticados habitualmente de forma tardía, lo que sumado a su agresividad los convierte en tumores de mal pronóstico.

| Diferencias epidemiológicas. Clínicas, endocrinas y morfológicas (criterios de Bokhman) | | |
|--|--------------------|------------------|
| | Tipo I | Tipo II |
| Proporción | 60 – 70% | 30 – 40% |
| Capacidad reproductiva | Disminuida | No afectada |
| Inicio menopausia | Después de 50 años | Antes de 50 años |
| Patología endometrial subyacente | Hiperplasia | Atrofia |
| Asociación a estrógenos | Sí | No |
| Asociación a obesidad, DM | Sí | No |
| Grado Tumoral | Bajo (grado 1-2) | Alto (grado 3) |
| Invasión miometrial | Superficial | Profunda |
| Potencial de diseminación ganglionar | Bajo | Alto |
| Pronóstico | Favorable | Desfavorable |
| Sensibilidad a progestágenos | Alta | Baja |
| Supervivencia a 5 años | 86% | 59% |

Tabla comparativa según tipo histológico

| | |
|-----------|---|
| G1 | Bien diferenciado (<5% tumor sólido) |
| G2 | Moderadamente diferenciado (6-50% tumor sólido) |
| G3 | Poco diferenciado (>50% tumor sólido) |

Tabla de clasificación según grado del cáncer de endometrio

Por otra parte, desde el punto de vista de la biología molecular, se distinguen varios tipos de cáncer de endometrio, importante para conocer el número de mutaciones lo que permite estimar la sensibilidad a la inmunoterapia y estimar también el pronóstico. La clasificación se realiza en base a tres técnicas inmunohistoquímicas y una técnica molecular.

| Tipo de tumor | Tasa de mutaciones | Tipo histológica | Mutaciones genéticas | Pronóstico |
|-------------------------|---------------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------|
| POLE/ultramutado | Muy alta | Endometrioide | POLE, PTEN, PIK3CA... | Bueno |
| MSI/ hipermutado | Alta | Endometrioide | PTEN, RPL22, KRAS... | Intermedio |

| | | | | |
|---|------|-----------------------------|-------------------------|------------|
| Número de copias bajo | Baja | Endometrioide | PTEN, CTNNB1,PIK3CA | Intermedio |
| Número de copias alto/ seroso-like | Baja | Endometrioide,serosoy mixto | TP53,PPP2R1A, PIK3CA | Malo |

Tabla comparativa del cáncer de endometrio según mutaciones

4.7 Extensión preoperatoria y estadificación

Una vez confirmado el diagnóstico es necesario decir si la paciente es candidata a cirugía para lo que se requiere determinar la extensión de la enfermedad. Para la valoración de los factores de riesgo uterinos (como el tamaño o la invasión miometrial) se recomienda la realización de una RM y una ecografía abdominopélvica. Por otra parte, para la valoración de afectación extrapélvica (como la presencia de adenopatías) se recomienda la realización de un TC abdomino-pélvica.

En el caso del PET-TC, no se recomienda de forma rutinaria en los estudios primarios de extensión, pero sí en las recidivas. Asimismo, la determinación analítica del marcador tumoral CA-125 no tiene utilidad para el diagnóstico, pero sí para el seguimiento y las recidivas (especialmente en el tipo II).

La estadificación está basada en la escala FIGO. Para valorar y estratificar el riesgo de las pacientes, la ESMO (Sociedad Europea de Oncología Médica) se basa en el estadio FIGO, el subtipo histológico, grado, profundidad de invasión miometrial, invasión del espacio linfovascular y la edad.

| Clasificación FIGO 2009 | |
|--------------------------------|---|
| Estadios | Definición |
| IA | Tumor confinado al endometrio o invade <50% del miometrio |
| IB | Tumor que invade >50% del miometrio |
| II | Extensión a estroma cervical |
| IIIA | Extensión a la serosa uterina y/o anejos |

| | |
|--------------|--|
| IIIB | Extensión vaginal y/o parametrio |
| IIIC1 | Extensión ganglionar en la pelvis |
| IIIC2 | Extensión ganglionar para-aórtica |
| IVA | Extensión a la vejiga y/o mucosa rectal |
| IVB | Metástasis a distancia incluyendo ganglios intraabdominales y/o inguinales |

Tabla de clasificación FIGO del cáncer endometrio (2009)

| Grupos de riesgo según la ESMO | |
|---------------------------------------|--|
| Grupo | Definición |
| Bajo riesgo | Estadio I endometrioide G1-2, <50% de invasión miometrial, invasión linfovascular negativa |
| Riesgo intermedio | Estadio I endometrioide G1-2, >50% de invasión miometrial, invasión linfovascular negativa Estadio I endometrioide G3, <50% de invasión miometrial independientemente de invasión linfovascular. Estadio I G1-2, invasión linfovascular positiva, independientemente de la profundidad de la invasión. |
| Riesgo Alto | Estadio I endometrioide G3, >50% de invasión miometrial independientemente de invasión linfovascular. Estadio II endometrioide. Estadio III endometrioide sin enfermedad residual. No endometrioide (seroso, células claras, indiferenciado, carcinosarcoma) |

Tabla de grupos de riesgo del cáncer endometrial según la ESMO

4.8 Factores pronósticos

Existen distintos factores pronósticos relacionados con el cáncer de endometrio. Entre ellos se encuentran:

- **Edad:** relacionada con una disminución de la supervivencia global y un aumento del riesgo de recurrencia.
- **Factores hormonales:** la obesidad, la nuliparidad y la menopausia tardía se asocian con la aparición del cáncer endometrial.
- **Tipo histológico:** las neoplasias tipo 1 suelen presentar una mayor diferenciación y tendencia a la ausencia de enfermedad metastásica que los de tipo 2.
- **Grado histológico:** a mayor grado, menores tasas de supervivencia.
- **Invasión endometrial e invasión vascular:** condicionan menor supervivencia y una mayor afectación linfática y a distancia.
- **Oncogenes:** la sobreexpresión del gen supresor p53 se correlaciona con menores tasas de supervivencia puesto que se le considera un importante predictor de supervivencia libre de enfermedad, de supervivencia relacionada con la enfermedad e, incluso, predictor de enfermedad metastásica. Además, la ausencia de mutación en PTEN se considera un indicador predictor de buen pronóstico.

4.9 Tratamiento

Cirugía: Todas las pacientes con un diagnóstico reciente deben ser consideradas para tratamiento quirúrgico. La técnica estándar en los tumores endometrioides en estadios iniciales es la histerectomía con anexectomía bilateral con o sin linfadenectomía. La decisión sobre realizar la linfadenectomía y su extensión debe basarse en los hallazgos preoperatorios o en el estudio intraoperatorio de la histerectomía. Los criterios que indican bajo riesgo de metástasis ganglionares son menos del 50% de invasión miometrial, tumor de menos de 2 cm o grado 1 y 2.

El mapeo del ganglio centinela proporciona información importante para adaptar la terapia adyuvante y reducir la morbilidad y secuelas a largo plazo relacionada con la linfadenectomía.

En los estadios iniciales de los tumores no endometrioides, debido a su alta posibilidad de diseminación hacia el abdomen, se recomienda un estadiaje completo incluyendo

revisión de la cavidad abdominal, anexectomía bilateral, linfadenectomía pélvica, para-aórtica hasta la vena renal, omentectomía y biopsias peritoneales.

En los de bajo riesgo no se recomienda la linfadenectomía. En los de riesgo medio y alto la linfadenectomía sirve para guiar el estadiaje quirúrgico y la terapia adyuvante. La técnica del ganglio centinela no está recomendada como tratamiento estándar.

En los estadios avanzados se recomienda¹¹ una estadificación completa con citorreducción quirúrgica máxima en los pacientes con un buen estatus funcional y siempre que el tumor sea resecable. Se puede considerar la cirugía paliativa en los pacientes con un buen estatus funcional y enfermedad diseminada.

Radioterapia adyuvante: Añadir radioterapia pélvica en los estadios I incrementa el control locorregional, pero no ha demostrado¹² tener impacto en la supervivencia media, ni en el periodo libre de enfermedad y se ha asociado a toxicidad gastrointestinal y urinaria. La radioterapia postoperatoria se ha considerado como tratamiento estándar en los tumores de alto riesgo.

Quimioterapia adyuvante: La quimioterapia ha demostrado reducir el riesgo de afectación a distancia en los tumores de alto riesgo sin incrementar la supervivencia media, y con un pobre control local de la enfermedad. La combinación de radioterapia y quimioterapia aumenta el periodo libre de enfermedad, así como un incremento de la supervivencia media¹³. En el cáncer endometrial avanzado o metastásico el tratamiento estándar se basa en carboplatino y paclitaxel.

Tratamiento hormonal: La terapia hormonal puede ser una opción en el tipo endometriode en la enfermedad avanzada o metastásica. La tasa de respuesta con progestágenos en primera línea es entorno al 25% mientras que los tratamientos con tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa rondan el 10%. La terapia endocrina se recomienda como alternativa para aquellos pacientes con tumores G1-2 con receptores de hormonas positivos sin progresión rápida de la enfermedad.

5. Algoritmo de tratamiento quirúrgico:

| | | |
|-----------------------|--|--|
| Estadio I | Endometrioide IA, G1-2 | Histerectomía simple Doble anexectomía en función de edad y riesgos individuales. |
| | Endometrioide IA, G3 o IB G1-2 | Histerectomía + doble anexectomía +/- linfadenectomía |
| | Endometrioide IB G3 o no endometrioide | Histerectomía + doble anexectomía + linfadenectomía |
| Estadio II | | Histerectomía + doble anexectomía + linfadenectomía |
| Estadio III-IV | Buen estado general Es posible la resección quirúrgica de toda la enfermedad visible | Cirugía citorreductora |
| | Mal estado general No es posible reseccionar quirúrgicamente toda la enfermedad | Plantear tratamiento neoadyuvante con quimioterapia y/o radioterapia o una 1ª línea para enf. metastásica. |

Tabla del algoritmo del tratamiento quirúrgico del cáncer de endometrio según estadio

6. Algoritmo de tratamiento adyuvante¹⁴

| | | |
|--------------------------|--|---------------------------|
| Riesgo bajo | | Sin tratamiento adyuvante |
| Riesgo intermedio | Estadio I endometrioide G1-2, >50% de invasión miometrial, invasión linfovascular negativa | Braquiterapia |

| | | |
|---|--|---|
| | Estadio I endometrioide G3, <50% de invasión miometrial independientemente de invasión linfovascular | Cirugía de estadificación ganglionar negativa: Braquiterapia vaginal adyuvante |
| | Estadio I G1-2, invasión linfovascular positiva, independientemente de la profundidad de la invasión | Sin cirugía de estadificación ganglionar Invasión linfovascular +: Radioterapia pélvica adyuvante G3 o invasión linfovascular -: Braquiterapia vaginal adyuvante |
| Riesgo Alto | Estadio I-II | Cirugía de estadificación ganglionar negativa Radioterapia adyuvante o Braquiterapia vaginal +/- Quimioterapia |
| | | Sin cirugía de estadificación ganglionar Radioterapia pélvica adyuvante +/- Quimioterapia |
| | Estadio III | Quimioterapia adyuvante seguido de Radioterapia pélvica |
| | No endometrioide | Estadio IA, invasión linfovascular - Braquiterapia vaginal adyuvante |
| Estadio IB-II Radioterapia pélvica adyuvante +/- Quimioterapia | | |

| | | |
|--|--|---|
| | | Estadio III Quimioterapia adyuvante seguido de Radioterapia pélvica |
|--|--|---|

Tabla comparativa del algoritmo de tratamiento adyuvante en el cáncer endometrial según grado y estadio

JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

En los últimos tiempos se está produciendo un aumento de la vida media con lo que cada vez se llega a edades avanzadas con buen estado general. No obstante, no existen muchos estudios sobre el tratamiento oncológico en pacientes ancianas. Este hecho se acentúa en los ancianos de más edad. El cáncer de endometrio es el cáncer ginecológico más frecuente en este grupo de edad.

En la actualidad más del 47% de las mujeres diagnosticadas con cáncer de endometrio tienen más de 70 años y se estima que para el año 2050 se duplica la población de personas mayores de 75 años. Paralelo a esto se estima que el número de personas ancianas con cáncer pasará de 90000 en 2005 a más de 130000 en 2025. Todo esto contribuye a la necesidad de conocer si el tratamiento del cáncer en personas ancianas, especialmente en las más ancianas, es el adecuado.

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

Hipótesis

Las pacientes ancianas diagnosticadas de cáncer de endometrio se tratan de manera distinta que pacientes más jóvenes acorde a lo que marcan las guías según el estadio y grado histológico tumoral.

Objetivo principal

Determinar si las pacientes ancianas son tratadas de manera diferente que pacientes más jóvenes acorde a lo que marcan las guías terapéuticas.

Objetivos secundarios

Analizar los tratamientos realizados y las diferencias con el tratamiento estándar que marcan las guías médicas.

Analizar los resultados de los tratamientos en base a la supervivencia global de las pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de un total de 74 pacientes diagnosticadas de cáncer de endometrio entre los años 2007 y 2019, con edad igual o superior a 80 años, obtenidas del Registro de Tumores del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria.

Se llevó a cabo una revisión sistemática de las historias clínicas, analizando informes de Ginecología, Oncología Radioterápica, Oncología Médica, Cuidados Paliativos, Anatomía Patológica y Radiología a través del sistema Drago.

Se empleó un formulario para la documentación de los datos que incluye:

- Datos de la paciente: número de historia clínica, fecha de nacimiento, edad y fecha del diagnóstico.
- Características del tumor: grado histológico, tipo histológico, estadio y grupo de riesgo.
- Tipo de tratamiento: cirugía, linfadenectomía, radioterapia, braquiterapia y tratamiento sistémico.
- Si presentó remisión completa, si se produjo recidiva, el tipo y la fecha.
- Estado actual de la paciente: fallecida o no, así como la fecha del fallecimiento.
- Fecha del último contacto de la paciente con el Servicio Canario de Salud.

Una vez obtenidos los datos, clasificamos a las pacientes en función del tipo histológico, del estadio, según el grupo de riesgo y del tipo de tratamiento recibido.

Para el estudio estadístico, a través de un análisis descriptivo y analítico de los datos utilizamos el programa G-Stat 2.0.

RESULTADOS

Edad al diagnóstico

Se analizaron un total de 74 pacientes con cáncer endometrial. La edad más frecuente se encuentra dentro del intervalo entre 80 y 84,3 años, siendo concretamente 84 años (valor de la moda). Por su parte, la media de edad de las pacientes de la muestra es de 84,6 años. Además, las edades mínima y máxima fueron de 80 y 93 años respectivamente.

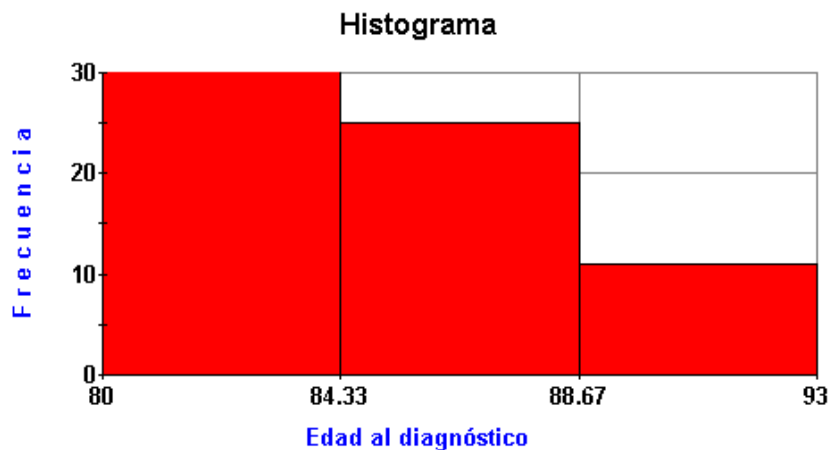


Imagen 5. Gráfica de distribución por edad del total de pacientes analizadas (N=74)

| <i>Distribución por edad al diagnóstico</i> | |
|---|------|
| N | 74 |
| Media | 84.6 |
| Moda | 81 |
| Mediana | 84 |
| Mínimo | 80 |
| Máximo | 93 |

Tabla de distribución por edad al diagnóstico en la muestra

Grado histológico, grupo de riesgo y tipo histológico

De la totalidad de pacientes, el mayor número de carcinomas endometriales correspondían a un grado 3 (39,1%). En el caso de los tumores de grado 1 y grado 2, estos presentaron una distribución similar, con un 30,4 % del total de carcinomas en cada uno de ellos.

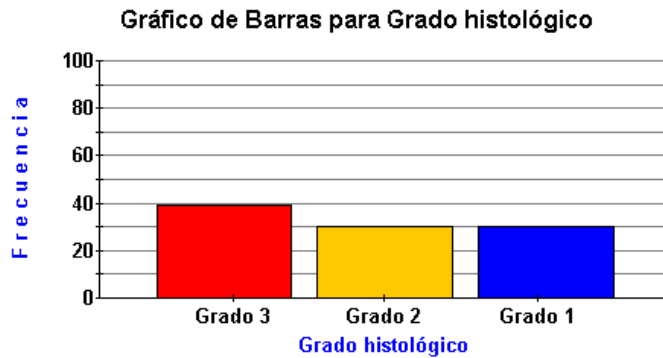


Imagen 6. Gráfica de distribución de la muestra por grado histológico

En lo que respecta a los grupos de riesgo, el más prevalente en la muestra fue el de alto riesgo con 36 casos (56,2%) El segundo lugar lo ocupa el de bajo riesgo con un total de 15 casos (24,4%). Por último, el carcinoma de riesgo medio con 13 casos (20,3%).



Imagen 7. Gráfica de distribución de la muestra por grupo de riesgo

Del total de casos de carcinoma endometrial, el tipo endometriode fue el más frecuente (67,5%). En este grupo la media de edad al diagnóstico fue de 84,74 años. Por su parte, el carcinoma no endometriode supuso el 32,4% con una edad media al diagnóstico de 84,5 años.

Tipo de tratamiento y comparación según riesgo y edad

Del total de pacientes analizadas 18 pacientes (24,3%) no recibieron ningún tipo de tratamiento, mientras que 56 pacientes sí fueron tratadas. Con respecto a estas últimas el tratamiento más empleado fue la cirugía como tratamiento único con un total de 26 casos (46,4%). El segundo tratamiento más empleado fue la combinación de cirugía y radioterapia con 16 pacientes (28,5%). Finalmente, a 14 pacientes (25%) se les trató exclusivamente con radioterapia.

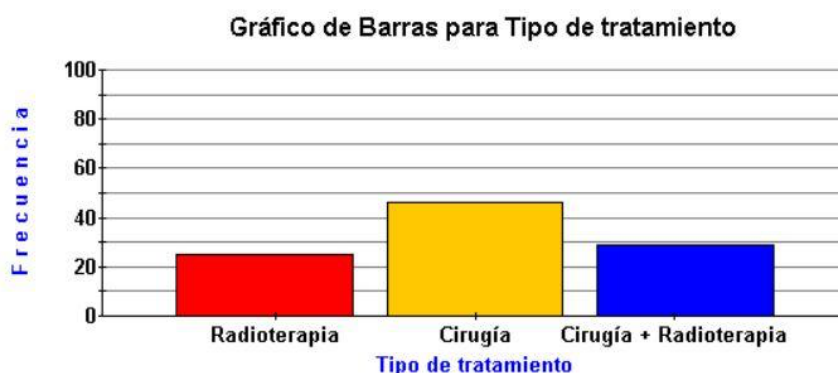


Imagen 8. Gráfica de distribución de la muestra por tipo de tratamiento recibido

En total 42 pacientes (56,7%) recibieron tratamiento con cirugía, ya fuera como tratamiento único o neoadyuvante a la radioterapia. En cuanto al tipo de cirugía, la técnica predominante fue la histerectomía con doble anexectomía (98%). Solo a 1 paciente (2%) se le realizó una histerectomía simple.

Además, a 8 pacientes (19%) del total que recibieron cirugía se les realizó también una linfadenectomía pélvica. Por tanto, 34 pacientes (80,9%) no recibieron ningún tipo de vaciamiento ganglionar.

En la siguiente tabla pueden verse la distribución por estadios de la FIGO y el tratamiento administrado. Se realizó tratamiento de cirugía o cirugía + RT (tratamientos curativos) en 32 pacientes de 46 (69,5%) con estadio I, 3 de 6 pacientes (50%) para el E-II, 6 de 9 pacientes (75%) para el estadio III y 1 de 4 (25%) para el E-IV. No recibieron tratamiento o únicamente tratamiento paliativo (solo RT) 23 pacientes (35,3%).

| Estadio | Tipos de tratamiento | | | | Total |
|--------------|----------------------|------------|----------------------|-----------------|------------|
| | Radioterapia | Cirugía | Cirugía+radioterapia | Sin tratamiento | |
| I | 8 (12,4%) | 21 (32,3%) | 11 (16,9%) | 6 (9,3%) | 46 (70,9%) |
| II | 3 (4,6%) | 0 | 3 (4,6%) | 0 | 6 (9,2%) |
| III | 1 (1,6%) | 3 (4,6%) | 3 (4,6%) | 2 (3%) | 9 (13,8%) |
| IV | 2 (3,1%) | 1 (1,5%) | 0 | 1 (1,5%) | 4 (6,1%) |
| Total | 14 (21,7%) | 26 (38,4%) | 16 (26,1%) | 9 (13,8%) | 65 (100%) |

Tabla comparativa de tratamiento en la muestra según estadio de la FIGO

Las siguientes tablas muestran la distribución por grupos de riesgo y el tratamiento recibido. Se realizó tratamiento de cirugía o cirugía + RT en 23 de 36 (64%) pacientes de alto riesgo, 9 de 13 pacientes (69,2%) de riesgo medio y 9 de 14 pacientes (64,2%) de bajo riesgo.

Respecto al tratamiento radioterápico según el grado recibieron tratamiento radical 11 de 36 pacientes (30,5%) de alto grado, 3 de 13 pacientes (23%) de grado medio y ninguna paciente de bajo grado recibió radioterapia radical.

| Grupo de riesgo | Tipos de tratamiento | | | | Total |
|-----------------|----------------------|-----------|----------------------|-----------------|------------|
| | Radioterapia | Cirugía | Cirugía+radioterapia | Sin tratamiento | |
| Alto | 8 (12,7%) | 9 (14,3%) | 14 (22,3%) | 5 (8%) | 36 (57,3%) |
| Medio | 1 (1,6%) | 6 (9,4%) | 3 (4,7%) | 3 (4,7%) | 13 (20,4%) |
| Bajo | 3 (4,7%) | 9 (14,3%) | 0 | 2 (3,3%) | 14 (22,3%) |
| Total | 12 (19%) | 24 (38%) | 17 (27%) | 10 (16%) | 63 (100%) |

Tabla comparativa tratamiento en la muestra según grupo de riesgo

| Grupo de riesgo | Tipo de tratamiento radioterápico | | | Total |
|-----------------|-----------------------------------|-------------------|------------------|------------------|
| | Radical | Paliativo | Sin radioterapia | |
| Alto | 11 (17,5%) | 11 (17,5%) | 14 (22,3%) | 36 (57,3%) |
| Medio | 3 (4,7%) | 1 (1,6%) | 9 (14,3%) | 13 (20,4%) |
| Bajo | 0 | 3 (4,7%) | 11 (17,4%) | 14 (22,3%) |
| Total | 14 (22,3%) | 15 (23,7%) | 34 (54%) | 63 (100%) |

Tabla comparativa del tratamiento radioterápico en la muestra según grupo de riesgo

De las 14 pacientes sometidas a tratamiento radioterápico, la braquiterapia fue la elección en 13 pacientes.

En cuanto al tratamiento sistémico, solo 3 pacientes recibieron quimioterapia, todas ellas englobadas dentro de las pacientes de riesgo alto.

Remisión completa y recidiva

Se analizó si tras el tratamiento las pacientes alcanzaban la remisión completa de la enfermedad. De 73 pacientes de las que se obtuvo información en este aspecto, 39 (53,4%) sí alcanzaron la remisión completa de la enfermedad. De las 39 pacientes que alcanzaron remisión completa de la enfermedad, 12 pacientes (30,7%) presentaron recidiva. En este sentido, la mitad de las recidivas se produjeron a nivel local (6 casos), frente a otros 6 casos que se produjeron a distancia.

Supervivencia

Se analizó la supervivencia de 74 pacientes. La media de supervivencia fue de 34,2 meses con un máximo de 134 meses. La mediana de supervivencia fue de 29,5 meses.

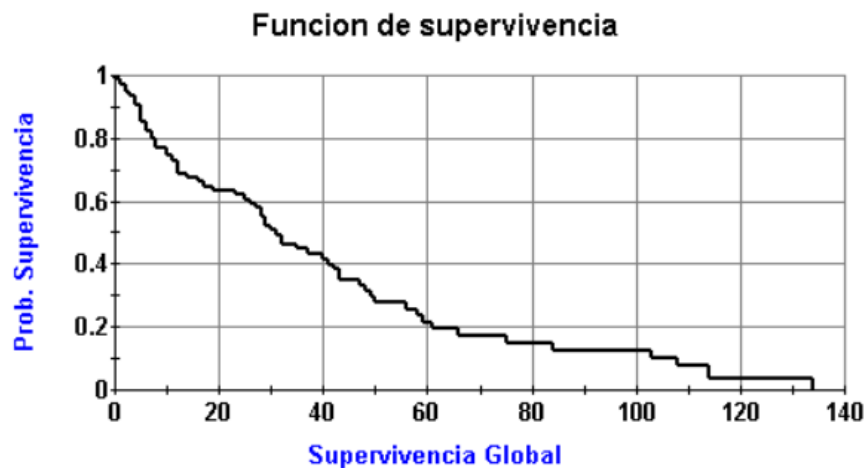


Imagen 9. Gráfica de supervivencia global

Se comparó la supervivencia según habían recibido tratamiento quirúrgico o no. En el grupo de las pacientes que recibieron cirugía, la mediana de supervivencia fue de 43 meses. En las pacientes que no recibieron cirugía la mediana de supervivencia fue de 16 meses. Sin embargo, no se puede rechazar la hipótesis de que las curvas de supervivencia sean iguales puesto que $p > 0,05$ (0.1593)

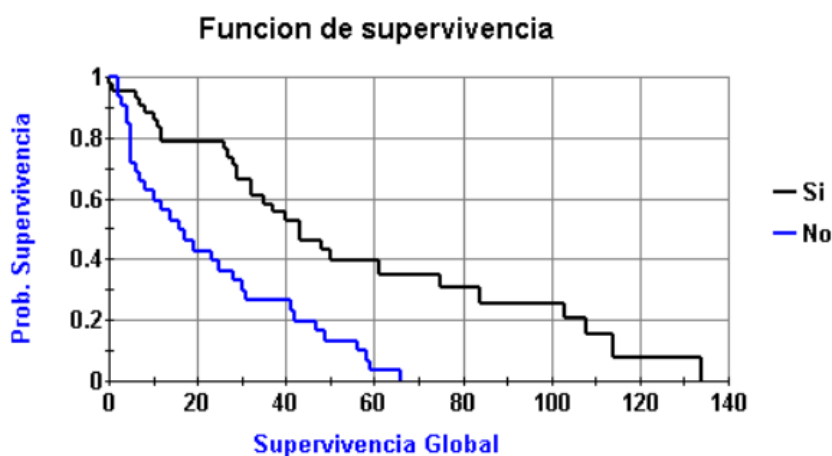


Imagen 10. Gráfica supervivencia según tratamiento quirúrgico

Se analizó la supervivencia de las 31 pacientes según el tipo de radioterapia que recibieron. En las pacientes que recibieron radioterapia paliativa la mediana de supervivencia fue de 16 meses frente a los 43 meses de las pacientes que recibieron radioterapia radical. Se planteó como hipótesis nula que ambas curvas de supervivencia eran iguales, sin embargo, se obtuvieron diferencias significativas ($p=0,0036$) por lo que se puede concluir en que existe diferencia de supervivencia entre ambas modalidades de tratamiento.

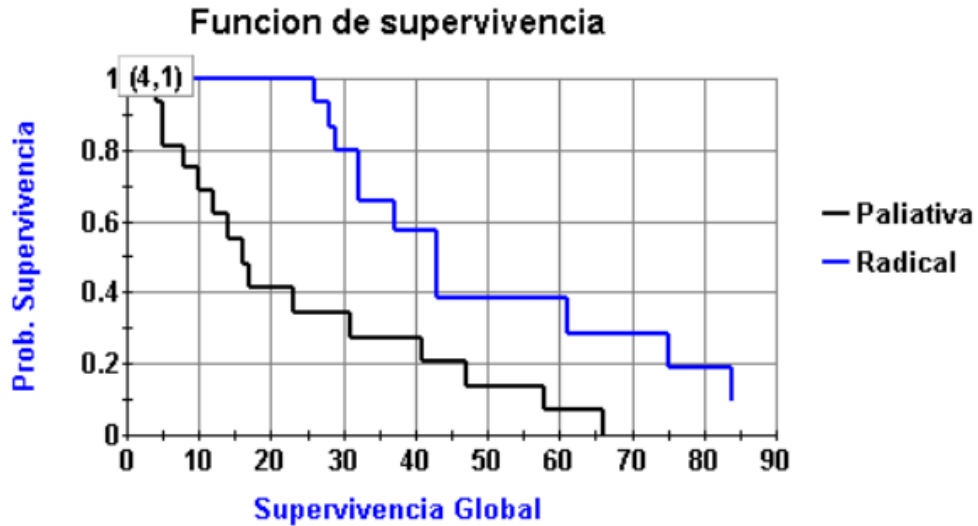


Imagen 11. Gráfica de supervivencia según intensidad del tratamiento radioterápico.

Finalmente se analizó la supervivencia de 63 pacientes según grupo de riesgo. En el grupo de riesgo bajo la mediana de supervivencia fue de 48 meses. En el grupo de riesgo medio la mediana de supervivencia fue de 39,5 meses. Por último, en el grupo de alto riesgo la mediana de supervivencia fue de 24,5 meses.

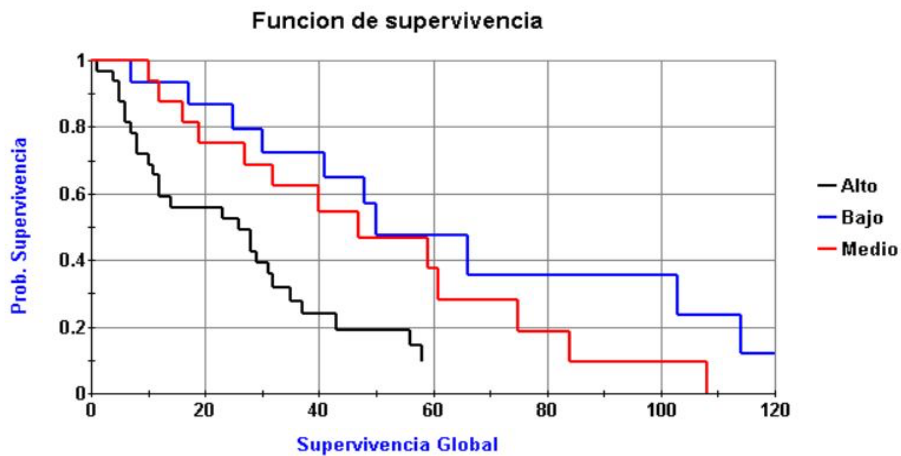


Imagen 12. Gráfica de supervivencia según grupo de riesgo.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos durante este estudio son compatibles con lo esperable antes de la realización del mismo.

La mayoría de nuestras pacientes eran grado 3 (39,1%) y grado 2 (30,4%), alcanzando un 69,5% entre ambos. Este dato es similar a los reportados por Bellino et al¹⁵, en la que el grado 3 y 2 es mayor en pacientes ancianas que en pacientes más jóvenes.

En nuestro estudio la mayoría de las pacientes presentan tipo endometriode (67%). Este dato similar a lo reportado por Aremdaroglu et al¹⁶, donde el tipo endometriode es el predominante, pero en un porcentaje menor que en pacientes más jóvenes (84%).

En base al estadio FIGO observamos que, a pesar de estar indicado el tratamiento quirúrgico en los estadios I y II, solo 32 (69,5%) de 46 pacientes en estadio I y 3 (50%) de 6 en estadio II recibieron tratamiento quirúrgico. Se observa como 19 (41,3%) pacientes en estadio I y 6 (100%) pacientes en estadio II recibieron radioterapia, ya sea en monoterapia o en combinación con cirugía. En estadios avanzados (III-IV), 7 (54%) pacientes recibieron tratamiento quirúrgico y 6 (46%) pacientes fueron tratadas con radioterapia, ya fuera en monoterapia o en combinación con cirugía. El porcentaje de tratamientos radicales es inferior a lo recomendado por las sociedades europeas de Oncología Médica y Radioterápica y Ginecología Oncológica¹⁴, en las que se recomienda cirugía +radioterapia en estos estadios I y II. Posiblemente las pacientes con estadios I y II que no recibieron tratamiento radical fue por comorbilidades asociadas, en nuestro estudio se introdujo la variable de performance status ECOG/I de Karnofsky, pero fue imposible de analizar por ausencia en la mayoría de las historias.

En estadio I, 6 (13%) pacientes no recibieron ningún tratamiento, 2 (22,2%) pacientes en estadio III y 1 (25%) paciente en estadio IV.

En cuanto al tratamiento complementario en función del grupo de riesgo observamos que, en las pacientes de alto riesgo, pese a estar indicado el tratamiento complementario¹⁴ (la radioterapia pélvica es el tratamiento adyuvante estándar para estas pacientes), fueron mayoritarias las pacientes que no recibieron radioterapia, 14 (38,9%) de 36 pacientes, mientras que se dividieron por igual aquellas que recibieron tratamiento radioterápico, 11 (30,5%) pacientes tratamiento radical y otras 11 paliativo. En las pacientes de riesgo

medio, 9 (69,2%) de 13 pacientes no recibieron radioterapia complementaria, 3 (23%) pacientes radioterapia radical (braquiterapia) y 1 (7,8%) recibió radioterapia paliativa, difiriendo de lo que marcan las guías europeas de Oncología médica y Radioterápica que recomiendan la braquiterapia como tratamiento adyuvante para las pacientes en este grado. En las pacientes de bajo riesgo 11 (78,5%) no recibieron radioterapia complementaria, siendo solo 3 (21,5%) pacientes las que recibieron radioterapia, siendo esta paliativa.

La realización de linfadenectomía en el estadiaje del cáncer de endometrio es un tema controvertido, en revisión sistemática de Cochrane¹⁷ se concluye que no es necesario su uso rutinario, fundamentalmente en estadio I. En nuestro estudio, el número total de linfadenectomías pélvicas fue considerablemente inferior al esperable al aplicarse solo a 8 pacientes (19%) del total que recibieron tratamiento quirúrgico, especialmente teniendo en cuenta que el 39,1 % de las pacientes de este estudio presentaban un cáncer endometrial de grado 3, siendo en el centro del presente estudio parte rutinaria del estadiaje principalmente en pacientes de alto riesgo como ya se ha dicho previamente.

En cuanto a la supervivencia observamos que las pacientes que fueron sometidas a cirugía tuvieron una mediana de supervivencia 27 meses superior a las que no recibieron cirugía. Comparando la supervivencia según el tipo de radioterapia recibida se observó que, al igual que en el tratamiento quirúrgico, las pacientes tratadas con radioterapia con intención radical tuvieron una mediana de supervivencia 27 meses superior a las que se trataron con intención paliativa, con una $p=0,0036$, por lo que se puede concluir que existen diferencias significativas en la supervivencia según el tratamiento recibido.

Las principales limitaciones de nuestro estudio fueron el tamaño muestral puesto que dificultó la obtención de conclusiones estadísticamente significativas, y la ausencia de datos fiables con respecto al estado general de las pacientes que supuestamente es el condicionante para la elección del tratamiento. El hecho de que todas las pacientes sean de 80 años o mayores, constituye una fortaleza ya que la mayoría de los estudios están realizados sobre pacientes mayores de 70 años.

CONCLUSIONES

Existe una tendencia a tratar de manera diferente a las pacientes ancianas, especialmente a las de más edad, respecto a lo que marcan las guías clínicas, posiblemente debido a la existencia de comorbilidades. Si el estado de la paciente lo permite pueden conseguirse largas supervivencias con tratamientos radicales.

Si bien la cirugía es la técnica de elección mayoritaria, hay un número considerable de pacientes que no reciben tratamiento radical (subóptimo) o solo se administra tratamiento paliativo posiblemente por comorbilidades asociadas como se ha mencionado previamente.

Se deben realizar estudios clínicos adicionales en esta población para definir escalas predictivas para morbilidades quirúrgicas y establecer pautas de tratamiento específicas que podrían mejorar el pronóstico.

LO QUE HEMOS APRENDIDO DURANTE EL TFG

En primer lugar, hemos aprendido a planificar un trabajo de investigación, desde plantear el tema a organizar el tiempo para obtener todos los datos necesarios.

Por otra parte, hemos tenido contacto con el sistema DRAGO para la obtención de los datos relacionadas con las pacientes incluidas en este trabajo que, pese a que nos resulta familiar tras varios años de prácticas, no habíamos tenido aún la oportunidad de movernos libremente por él.

También, hemos recordado y afianzado la búsqueda de bibliografía científica a través de páginas como Pubmed o de revistas científicas. Esto último es relevante de cara a la obtención de información actual sobre el tema, pero siempre desde la seguridad de estar ante informaciones contrastadas.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
- ² <https://seom.org/publicaciones/el-cancer-en-espanyacom>
- ³ Issa JP, Ottaviano YL, Celano P, et al. Methylation of the oestrogen receptor CpG island links ageing and neoplasia in human colon. *Nature Genet.* 7, 536–540 (1994).
- ⁴ de Lange, T. Activation of telomerase in a human tumor. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 91, 2882–2885 (1994).
- ⁵ Shelton DN, Chang E, Whittier PS, et al. Microarray analysis of replicative senescence. *Curr. Biol.* 9, 939–945 (1999).
- ⁶ Mackenzie, Amy. (2014). Endometrial Cancer in the Elderly. *Current Geriatrics Reports*. 3. 10.1007/s13670-014-0088-3.
- ⁷ <https://gco.iarc.fr/today>
- ⁸ Raglan O, Kalliala I, Markozannes G, et al. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature. *Int J Cancer*. 2019 Oct 1;145(7):1719-1730. doi: 10.1002/ijc.31961. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30387875.
- ⁹ Kerimoglu OS, Pekin A, Yilmaz SA, et al. Pyometra in elderly post-menopausal women: a sign of malignity. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2015;36(1):59-61. PMID: 25872336.
- ¹⁰ https://sego.es/documentos/progresos/v60-2017/n3/15_GAP_Endometrio.pdf
- ¹¹ Santaballa A, Matías-Guiu X, Redondo A, et al. SEOM clinical guidelines for endometrial cancer (2017) [published correction appears in *Clin Transl Oncol*. 2018 Feb 7;:]. *Clin Transl Oncol*. 2018;20(1):29-37. doi:10.1007/s12094-017-1809-9
- ¹² Kong A, Johnson N, Kitchener HC, et al. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Mar 14;(3):CD003916. doi: 10.1002/14651858.CD003916.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(4):CD003916. PMID: 22419290.

¹³ Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. *Eur J Cancer*. 2010 Sep;46(13):2422-31. doi: 10.1016/j.ejca.2010.06.002. Epub 2010 Jul 7. PMID: 20619634; PMCID: PMC3552301.

¹⁴ Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Jan;27(1):16-41. doi: 10.1093/annonc/mdv484. Epub 2015 Dec 2. Erratum in: *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv167-iv168. PMID: 26634381.

¹⁵ Bellino R, Arisio R, D'Addato F, et al. Pathologic features of endometrial carcinoma in elderly women. *Anticancer Res*. 2001 Sep-Oct;21(5):3721-4. PMID: 11848551

¹⁶ Alemdaroglu S, Dogan Durdag G, Yilmaz Baran S, et al. Prognostic factors of endometrial cancer in elderly patient group and their effects on survival. *North Clin Istanbul* 2021;8(4):345–353

¹⁷ Frost_JA, Webster_KE, Bryant_A, et al. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 10. Art. No.: CD007585. DOI: 10.1002/14651858.CD007585.pub4.)