



Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
**EFFECTO DE NIVELES DE GLUCOSA, SOBREPESO Y OBESIDAD EN EL
PRONÓSTICO DE PACIENTES CON CÁNCER DE ENDOMETRIO.**

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN RADIO-ONCOLOGÍA

PRESENTA
DRA. MÓNICA BLAKE CERDA

TUTOR
DRA. AIDA MOTA GARCÍA

MÉXICO, D. F. 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN RADIO-ONCOLOGÍA

TÍTULO:

**EFFECTO DE NIVELES DE GLUCOSA, SOBREPESO Y OBESIDAD EN EL
PRONÓSTICO DE PACIENTES CON CÁNCER DE ENDOMETRIO.**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
RADIO-ONCOLOGÍA**

PRESENTA:

DRA. MÓNICA BLAKE CERDA

TUTOR:

DRA. AIDA MOTA GARCÍA

GENERACIÓN

2008-2011

MÉXICO D.F.

AGOSTO 2010

AUTOR

DRA. MÓNICA BLAKE CERDA

RESIDENTE TERCER AÑO RADIO-ONCOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

TUTOR

DRA. AIDA MOTA GARCÍA

SUBDIRECCIÓN DEL DEPARTAMENTO RADIO-ONCOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

DRA. SYLVIA VERÓNICA VILLAVICENCIO VALENCIA

SUBDIRECTORA DE EDUCACIÓN MÉDICA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

AGRADECIMIENTOS.

Es muy difícil mencionar a todas las personas que quiero agradecerles el poder llegar a esta etapa de mi vida ya que cada una de ellas ha contribuido de alguna u otra forma a cada paso que he dado...

Zael, gracias por recorrer este camino a mi lado, apoyándome cuando lo necesité, has sido mi motor, mi fortaleza, mi equilibrio y mi alegría de vida, te amo.

Mama, has sido mi mayor ejemplo de lucha, siempre alegre; gracias por darme la vida, gracias por ser mi mamá, te adoro.

Papa, gracias por darme las armas para cada prueba que la vida me ha puesto, tus consejos, siempre atinados, me han ayudado a levantarme tras cada caída, gracias por estar ahí para mí SIEMPRE.

A todos mis maestros por todas sus enseñanzas, sus consejos, su amistad... Gracias de verdad!

A todos mis amigos, compañeros y familia que siempre me apoyaron, en las buenas y malas, los quiero mucho...

A mis pacientes ya que cada día me enseñan a ser mejor persona.

Síplemente gracias...

INDICE

Resumen	6
Marco Teórico	8
Justificación	10
Hipótesis	10
Objetivos	11
Material y Métodos	12
Resultados	13
Discusión	15
Conclusiones	17
Figuras y Tablas	18
Bibliografía	22

RESUMEN

Antecedentes: El cáncer de endometrio es la cuarta causa de cáncer en Estados Unidos de América y es la neoplasia ginecológica más frecuente. En México, de acuerdo al Reporte Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM) 2003 se reportaron 9227 casos correspondiendo al 8.38% de los tumores malignos y 248 muertes correspondiendo al 0.81% de las muertes por cáncer. Aproximadamente 15% de las muertes relacionadas al cáncer se atribuyen al sobrepeso y obesidad, siendo esta un factor de riesgo conocido para cáncer de endometrio. Los niveles de glucosa postprandiales son factor pronóstico importante en algunos tumores ginecológicos, probablemente como consecuencia del hiperinsulinismo que podría actuar como factor de crecimiento.

Objetivo: Determinar la asociación entre alteraciones a niveles de glucosa preprandial, sobrepeso y obesidad con histología, estadio, toxicidad relacionada al tratamiento, supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes con cáncer de endometrio tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología en 2007.

Material y métodos: Se realizó un análisis retrospectivo de expedientes de 80 pacientes con diagnóstico histológico de cáncer de endometrio, incluyendo niveles preprandiales de glucosa, talla, peso y otros factores como edad, tipo histológico, invasión a anexos, estadio y tipo de tratamiento. Se calculó la supervivencia libre

de progresión y supervivencia global, toxicidad temprana y tardía en aquellas pacientes tratadas con braquiterapia o radioterapia externa.

Resultados: La mediana de edad fue 55 años. Del total de pacientes el 71% presentaron OB y SP. El estadio I, II, III, IV se encontró en 46.1, 16.9, 23.9, y 13.8% respectivamente. Las pacientes con sobrepeso y obesidad presentaron con mayor frecuencia invasión a los anexos en comparación con las pacientes no obesas (60% vs 40% $p=0.02$). La toxicidad temprana y tardía igual o mayor a grado 2 asociada a radioterapia fue de 6.25 y 8.75 % respectivamente, la toxicidad no fue asociada a sobrepeso o niveles de glucosa. La mediana de seguimiento fue de 24 ± 8 meses. La supervivencia libre de progresión a 2 años fue 80.3 % (IC 95% 70.9-89.7%) y SVG a 2 años fue del 87.6% (IC 95% 87.01-88.1%). No se encontró relación adversa en cuanto a supervivencia global y libre de progresión con el grado de obesidad. La variable independiente para mejor supervivencia libre de progresión fue el estadio temprano ($p= 0.011$) y para supervivencia global fueron el estadio temprano ($p= 0.007$) y los niveles séricos de glucosa < 110 mg/dL ($p= 0.013$).

Conclusión: El sobrepeso y la obesidad no fueron asociados a pronóstico adverso o toxicidad, sin embargo, alteraciones en los niveles de glucosa preprandial (≥ 110 mg/dL) fue un factor asociado independiente a supervivencia global así como también el uso de braquiterapia. Hacen falta estudios prospectivos con curvas de tolerancia a la glucosa en pacientes no conocidas como diabéticas.

MARCO TEÓRICO.

El cáncer de endometrio es la cuarta causa de cáncer en Estados Unidos de América, después del cáncer de mama, pulmón y colon, y es la neoplasia ginecológica más frecuente. En el 2009 se estimaron 42,160 casos nuevos y 7,780 muertes con un riesgo de desarrollar cáncer en la vida de 2.48%.¹ En México, de acuerdo al Reporte Histopatológico de Neoplasias malignas 2003 se reportaron 9227 casos correspondiendo al 8.38% de los tumores malignos y 248 muertes correspondiendo al 0.81% de las muertes por neoplasias.² En los últimos años se ha observado un incremento en la incidencia y mortalidad asociado a esta neoplasia.³ Se ha reportado múltiples factores de riesgo en relación al desarrollo del cáncer de endometrio, como la obesidad; pacientes con cáncer de endometrio tipo 1, dependiente de estrógeno presentaron obesidad en un 70-90%.³ En el año 2000 dos terceras partes de los adultos eran obesos y se estimó la cifra de 300 millones de obesos a nivel mundial⁴, dato que podría estar en relación al incremento de incidencia de esta neoplasia ya que aproximadamente del 15-20% de las muertes relacionadas al cáncer se atribuyen al sobrepeso y obesidad.⁵ El cáncer de endometrio fue el primero en relacionarse con la obesidad, incrementando el riesgo de dicha neoplasia hasta en 4.5 veces.⁶ Se han identificado varios factores etiológicos como el exceso de estrógenos producto de la conversión de androstenediona a estrona y de la aromatización de los andrógenos a estradiol en el tejido adiposo periférico y los estados de hiperinsulinemia asociado a la diabetes tipo 2, esta última actuando como factor de crecimiento.⁷ También se ha descrito que los niveles de glucosa en ayuno elevados se asocian a incremento del riesgo de desarrollo de cáncer de páncreas,

endometrio, vía urinaria, y melanoma de manera estadísticamente significativa, con un riesgo relativo de 2.49, 1.86, 1.69 y 2.16 respectivamente.⁸ También se ha demostrado que los niveles de glucosa postprandiales son factor pronóstico importante en algunos tumores ginecológicos, ya que niveles elevados de glucosa se asociaron a menor supervivencia.⁹

La obesidad y sobrepeso han sido estudiada desde varios puntos de vista en el terreno oncológico, Von Gruenigen reportó los porcentajes de recurrencia, supervivencia y toxicidad en pacientes obesas con diagnóstico de cáncer de endometrio. Los autores encontraron que la obesidad no tuvo impacto en las recurrencias locales ni tampoco en supervivencia global, sin embargo observaron que las pacientes con mayor IMC tuvieron menos toxicidad gastrointestinal pero mayor toxicidad cutánea en pacientes que recibieron radioterapia adyuvante.¹⁰ Los datos en cuanto a la toxicidad se corroboraron en el estudio de Modesitt et al, quien reportó que entre mayor era el índice de masa corporal, menor fue la toxicidad reportada en pacientes con cáncer de endometrio recurrente.¹¹

JUSTIFICACIÓN

El cáncer de endometrio es la cuarta causa de cáncer en Estados Unidos de América y es la neoplasia ginecológica más frecuente. En México, de acuerdo al Reporte Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM) 2003 se reportaron 9227 casos nuevos. La obesidad es un factor de riesgo ya conocido para esta neoplasia. Actualmente México se encuentra en los primeros lugares de obesidad a nivel mundial, conociendo la relación de la obesidad y sobrepeso con el cáncer de endometrio es importante evaluar su impacto en cuanto a supervivencia, control oncológico y toxicidad. También es importante evaluar los niveles de glucemia ya que estos se han asociado a pronóstico adverso en estas pacientes.

HIPÓTESIS

Las pacientes que tienen sobrepeso y obesidad tienen menor supervivencia global que las pacientes con índice de masa corporal total dentro de parámetros normales. Los niveles de glucosa preprandiales elevados se correlacionarán con pronóstico adverso en este grupo de pacientes.

OBJETIVOS

- I. Objetivo primario: Determinar la asociación entre alteraciones de niveles de glucosa preprandial, sobrepeso y obesidad con supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes con Cáncer de endometrio tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología en 2007.

- II. Objetivo secundario: evaluar la relación de sobrepeso y obesidad, así como niveles preprandiales de glucosa con histología, invasión a anexos, estadio y toxicidad relacionada al tratamiento,

MATERIAL Y MÉTODOS.

Esta es una revisión retrospectiva de 80 pacientes con confirmación histológica de Cáncer de endometrio tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología en el periodo comprendido de enero a diciembre del 2007, se incluyeron estadíos clínicos I-IV. Se evaluó la edad, peso, talla, índice de masa corporal, antecedente de hipertensión arterial sistémica o diabetes mellitus tipo 2, nivel de glucosa en ayuno, histología, invasión al miometrio, infiltración a cérvix, invasión a anexos, permeación linfovascular, invasión ganglionar, tipo de tratamiento y se asociaron con la supervivencia libre de progresión y Supervivencia global. La recolección de datos se realizó en el expediente electrónico del Instituto Nacional de Cancerología (INCAnet). Para fines descriptivos, las variables continuas fueron resumidas como medias aritméticas, medianas y desviación estándar, mientras que las variables categóricas fueron expresadas como proporciones e intervalo de confianza. Las comparaciones indiferenciales entre las características basales y los grupos (Sobrepeso/obesidad) fueron analizadas con la prueba T de student o U de Mann-Whitney de acuerdo al tipo de distribución determinado por la prueba de Kolmogorov-Smirnov o Chi cuadrada. La supervivencia libre de progresión y supervivencia global fueron analizadas con Kaplan-maier y comparadas con log rank. Las variables potencialmente confusoras fueron significativas o cercano a serlas ($p < 0.1$) fueron incluidas en un análisis de proporciones de Cox. La significancia estadística fue determinada como $p \leq 0.05$ con dos colas y se utilizo SPSS versión 17 para analizar los datos.

RESULTADOS

Las características de los pacientes se muestran en la tabla (1). La mediana de edad fue 55 años. El 87.5% de las pacientes fue llevado a cirugía, mientras que el resto no se operó debido a comorbilidades. De las 80 pacientes solo 65 se pudieron etapificar de inicio, correspondiendo a estadio I el 46.1 % (30 pacientes), estadio II el 16.9% (11 pacientes), estadio III, el 23.97% (15 pacientes) y estadio IV el 13.8% (9 pacientes). El 33.8 % (27 pacientes) tenían diagnóstico de hipertensión arterial sistémica y el 26.3 % (21 pacientes) de Diabetes Mellitus tipo 2. Se clasificaron las pacientes en cuanto a grado de obesidad, de toda la cohorte, 57 pacientes se encontraron con sobrepeso y obesidad (71.25%), 30 pacientes (37.5%) tenían obesidad grado 1, 22 pacientes (27.5%) obesidad grado 3 y 5 pacientes (6.3%) obesidad grado 4. El 60% de las pacientes recibió radioterapia adyuvante (56.2% recibió braquiterapia y 61.2% radioterapia externa). Las pacientes obesas presentaron con mayor frecuencia invasión a los anexos en comparación con las pacientes no obesas (60% vs 40% $p=0.02$), sin embargo no existió una correlación con el tipo histológico u obesidad. La mediana de seguimiento fue de 24 meses (SD 8.39), La supervivencia libre de progresión a 2 años fue 80.3 % (IC 95% 70.9-89.7%) (Fig 1.) y la supervivencia global a 2 años fue del 87.6% (Fig 2) (IC 95% 87.01-88.1%). No se encontró relación adversa en cuanto a supervivencia global y libre de progresión con el grado de obesidad.

En cuanto a la supervivencia libre de progresión a 2 años hubo impacto adverso en cuanto al estadio avanzado, histología no adenocarcinoma, invasión a

anexos y permeación linfovascular (Tabla 2). En cuanto a los niveles de glucemia se encontró una relación directa con la supervivencia global, siendo mayor para las pacientes con glucemia en ayuno inferior a 110 mg/dL en comparación con las que tenían una cifra mayor a este rango ($p=0.013$) (Tabla 3).

También hubo una asociación en cuanto al uso de braquiterapia y el incremento en la supervivencia global a 2 años (97.7% vs 76.8% p 0.018) solo en el análisis univariado. (Fig 3)

DISCUSIÓN.

México ocupa el segundo lugar en obesidad mórbida según las estadísticas del Instituto Mexicano del Seguro Social, esto no solo es importante en cuanto a las repercusiones bien conocidas de la obesidad como la diabetes Mellitus, la hipertensión y la dislipidemia, sino que la obesidad y el sobrepeso son importantes factores de riesgo para varios tipos de cáncer, entre ellos el cáncer de endometrio, mama, colon, páncreas, riñón y esófago (adenocarcinoma).^{11,12} Se estima que el sobrepeso y la obesidad actualmente contribuyen como agente causal en uno de cada 7 cánceres.¹³ La obesidad y el sobrepeso se definen en términos del índice de masa corporal (IMC), este se utiliza para clasificar la obesidad en 4 grados de la Organización mundial de la salud (WHO).¹⁵ La obesidad, diabetes mellitus, la exposición a estrógenos sin oposición, la terapia de reemplazo hormonal, ciclos anovulatorios y nuliparidad se han descrito como factores de riesgo para cáncer de endometrio. En cuanto al tratamiento, este estudio arroja resultados equiparables con la literatura, esto en relación a que el uso de radioterapia externa y braquiterapia no se ha relacionado con incremento en la supervivencia global, únicamente en el control locorregional y disminución de las recurrencias vaginales. Sin embargo nosotros encontramos que la braquiterapia mejoró lo SV a 2 años en el análisis multivariado. El estudio PORTEC 1¹⁴, reportó los resultados de pacientes con cáncer de endometrio estadio I con factores de riesgo para recurrencia (invasión >50% del miometrio, G2 con cualquier grado de invasión y G3), quienes posterior a la cirugía se aleatorizaron a observación vs Radioterapia adyuvante, la recurrencia locorregional para el grupo tratado con RT fue del 4% a

5 años vs 14% del grupo en observación ($p < 0.001$), no hubo diferencia significativa en supervivencia global, las complicaciones en el grupo con adyuvancia fueron del 35% vs 6% del grupo en observación. También encontraron que las pacientes mayores de 60 años tenían mayor riesgo de recurrencia. Otro estudio reportado por el Grupo Ginecológico Oncológico¹⁵ fue realizado con pacientes con cáncer de endometrio quienes posterior a la cirugía se aleatorizaron a recibir radioterapia externa vs observación. Se observó disminución importante de recurrencias locales, especialmente en el grupo de alto riesgo para recurrencia (tumores moderado a pobremente diferenciados, permeación linfovascular, mayores de 70 años, por lo que recomiendan esta práctica en este grupo específico de pacientes. Un estudio más reciente¹⁶, demostró que en pacientes con cáncer de endometrio estadio I-IIA el uso de braquiterapia adyuvante es igualmente efectivo que el uso de radioterapia externa en pacientes con alto riesgo para recurrencia con estadio I-IIA y que este tratamiento se asoció a menor toxicidad gastrointestinal. En cuanto al tratamiento se ha descrito antes que el uso de radioterapia externa o braquiterapia incrementa el control locorregional por lo que su uso debe ser estándar en pacientes con factores de riesgo para recurrencia.^{14,15,16} El resultado de nuestro estudio coincide con lo previamente reportado, ya que no encontramos diferencia significativa en supervivencia en las pacientes tratadas con radioterapia externa y braquiterapia.

Un dato importante que arrojó este estudio es que la obesidad como tal no es un factor asociado a mal pronóstico pero si se relacionó con mayor porcentaje de factores histológicos adversos, como invasión a anexos. Por otro lado la hiperglucemia se ha visto relacionada previamente como factor predictivo para

menor supervivencia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, estómago, pulmón, ovario y leucemia linfocítica aguda.^{17,18,19} La relación que ha mantenido el cáncer y el metabolismo de la glucosa fue descrita por Otto Warburg en 1930, el hizo la observación que las células neoplásicas tienen incremento de la glucólisis,²⁰ declaración, que a la fecha, se mantiene vigente. Otros estudios recientes sugieren que las células neoplásicas incrementan el consumo de glucosa para producir NADPH (Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato) y ayudar a detoxificar a las células del metabolismo oxidativo aberrante propio de las células neoplásicas.²¹ Este mecanismo pudiera explicar el pronóstico adverso que se ha descrito en los pacientes con cáncer e hiperglucemia. En nuestro estudio la hiperglucemia > 110 mg/dL se asoció a menor SV a 2 años en las pacientes, dato que apoya lo antes descrito.

CONCLUSIONES:

El sobrepeso y la obesidad no fueron asociados a pronóstico o toxicidad al tratamiento, sin embargo, alteraciones en los niveles de glucosa preprandial (≥ 110 mg/dL) fue un factor independientemente asociado a supervivencia global. Hacen falta estudios prospectivos con estricto control de la glucemia y con curvas de tolerancia a la glucosa en pacientes no conocidas como diabéticas para corroborar el impacto en la SV que tiene la hiperglucemia en cáncer de endometrio.

FIGURAS Y TABLAS

Tabla 1. Características generales de los pacientes.

Características generales	No (%)
Edad	
Mediana	55 (+/-)12.61 SD
Media	54.5
Rango	29-81
Peso	
Mediana	67
Media	68.9
Rango	38-120
IMC	
Mediana	27.4
Media	29.2
Rango	18.33-54.05
HAS	
Si	27 (33.8%)
No	53 (66.3%)
DM 2	
Si	21 (26.3%)
No	59 (48.4%)
Qx	
Si	70 (87.5%)
No	10 (12.5%)
QT	
Si	27 (33.8%)
No	53 66.3%)
Histología	
Adenocarcinoma	62 (77.5%)
Carcinosarcoma	5 (6.3%)
Mülleriano	3 (3.8%)
Células claras	2 (2.5%)
Seroso papilar	5 (6.3%)
% Invasión al miometrio	
0%	13 (22%)
<50%	20 (34%)
>50%	26 (44%)
Permeación linfovascular (N=31)	
Si	7 (22.6%)
No	24 (77.4%)
Estadio (N=65)	
I	30 (46.1%)
II	11 (16.9%)
III	15 (23.97%)
IV	9 (13.8%)

Figura 1. Supervivencia libre de progresión a 2 años.

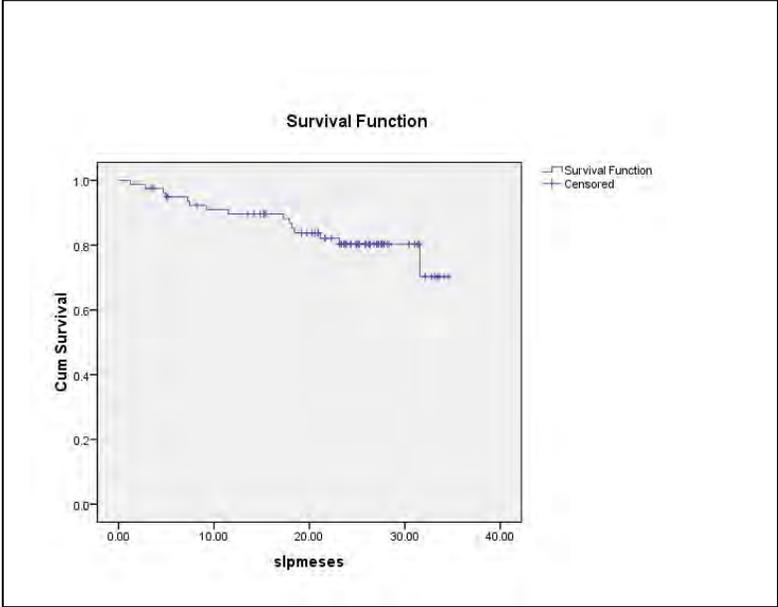


Figura 2. Supervivencia global a 2 años.

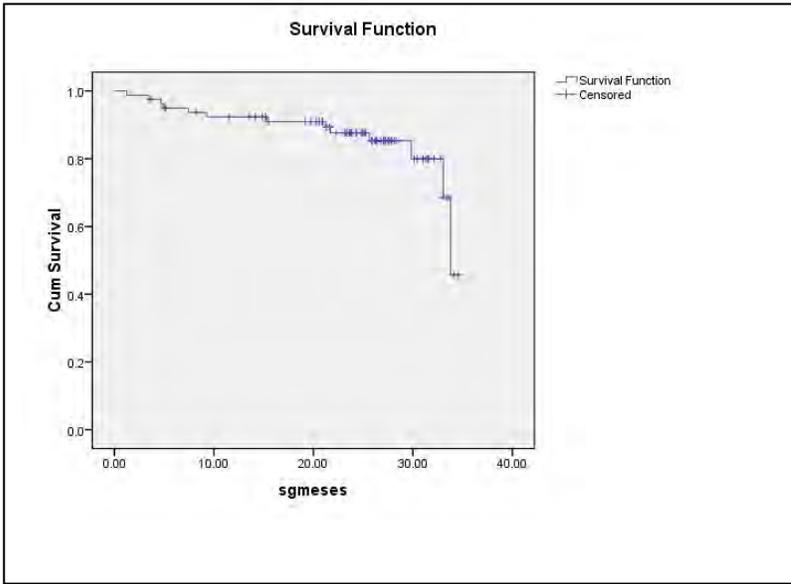


Tabla 2. Supervivencia libre de progresión a dos años

Factor	SLP (%) 2 ^a ± EE	Análisis Univariado <i>p</i>	Análisis multivariado	
			HR (95% CI)	<i>P</i>
Edad ≤55 >55	75± 5.9 84.6 ± 7.3	0.553		
HAS No HAS	80.8 ± 8.4 79 ±5.8	0.987		
No DM DM	79 ±5.9 66 ± 7.5	0.209		
Garrow 0 1 2 3	80.1 ± 9.1 80.4 ± 8.2 76.2 ± 9.3	0.715		
Histología Adenocarcinoma Otros	83.5±5.2 62 ± 10.7	0.02	1.03 (0.22-4.8)	0.97
Estadio I-II III-IV	94± 4.1 59± 10.6	0.001	0.12 (0.02- 0.61)	0.011
Inv. Anexos Sin invasion	50 ± 15.8 85.1 ± 4.6	0.002	0.6 (0.14-2.5)	0.43
PLV Sin PLV	53.6 ± 20 95.8 ± 4.8	0.04	1.1 (0.8-1.5)	0.5
Glucosa > 110 Glucosa < o = 110	79.1 ± 8.4 82.6± 5.5	0.58		

Tabla 3. Supervivencia global a dos años.

Factor	SVG 2 años (%) EE	Análisis Univariado <i>p</i>	Análisis Multivariado	
			HR (95% CI)	<i>P</i>
Edad ≤55 >55	90.8 ± 5.1 74.5 ± 7.1	0.047	0.32 (0.09-1.1)	0.073
HAS No HAS	84.3 ± 7.2 81.1 ± 5.7	0.804		
No DM DM	82.7 ± 5.3 68.9 ± 13	0.44		
Garrow 0 1 2 3	85.2 ± 8 79.2 ± 8.8 90.5 ± 6.4	0.332		
Histología Adenocarcinoma Otros	91.7 ± 4.9 60 ± 11.5	0.001	2.19 (0.6-8.1)	0.23
Estadio I-II III-IV	95.2 ± 4.4 73.6 ± 10	0.002	0.18 (0.05-0.6)	0.007
PLV Sin PLV	85.7 ± 13.2 95.8 ± 4.1	0.13		
Invasión a anexos Sin invasión a anexos	58.3 ± 16 85.7 ± 4.5	0.01	2.2 (0.2-24.2)	0.55
Braquiterapia Sin braquiterapia	93.8 ± 4.4 76.8 ± 7.8	0.018	1.2 (0.18-7.8)	0.87
Radioterapia externa Sin radioterapia	90.3 ± 83 ±	0.357		
QT Sin QT	75.1 ± 9 85.8 ± 5	0.424		
Glucosa >110 Glucosa ≤110	68.6 ± 9.5 90.9 ± 4.5	0.005	0.2 (0.05-0.7)	0.013

Referencias:

1. Ahmedin Jemal, Rebecca Siegel, Elizabeth Ward, Yongping Hao, Jiaquan Xu and Michael J. Thun Cancer Statistics, 2009, CA Cancer J Clin 2009;59:225-249
2. Reporte histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM). Dirección general de epidemiología / Secretaria de Salud. 2003
3. Von Gruenigen VE, Gil KM, Frasure HE, Jenison EJ, Hopkins MP. The impact of obesity and age on quality of life in gynecologic surgery. Am J Obstet Gynecol 2005;193:1369-75
4. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, JAMA 2003;289:76-9.
5. Calle et al, Overweight, obesity and cancer, epidemiological evidence and proposed mechanisms. Nat Rev Cancer 2004;4:8:579-591
6. Shouten LJ, Goldman RA, Van den Brandt PA. Anthropometry, physical activity and endometrial cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study. J Natl Cancer Institute,2004;96:1635:213-5.
7. Nickles A, Arriba L, Frasure H, Von Gruenigen. Endometrial cancer and obesity: Epidemiology, biomarkers, preventions and survivorship. Gynecologic Oncology,2009;114:121-127.
8. Par Statin, Ove Björ, Pietro Ferrari, Annekatrin Lukanova, Per Lenner, Bernt Lindahl, Göran Hallmans, Rudolf Kaas. Prospective Study of Hyperglycemia and Cancer Risk. Diabetes Cancer 2007;30:561-567

9. Lamkin Donald M MA, Spitz Douglas PhD, Shahzad Mian MD, Zimmerman Bridget MD, Lenihan Daniel MD, DeGeest Koen MD, Lubaroff David M PhD, Shinn Eileen H PhD, Sood Anil MD, Lutgendorf Susan K PhD. Glucose as Prognostic Factor in Ovarian Carcinoma. *Cancer* 2009;115:1021-7.
10. Von Gruenigen VE, Tian C, Frasure H, Waggoner S, Keys H, Barakat RR. Treatment effects, disease recurrence, and survival in obese women with early endometrial carcinoma : a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006;107:2786-2791
11. Modesitt SC, Tian C, Kryscio R, Thigpen JT, Randall ME, Gallion HH, Fleming GF; Gynecologic Oncology Group. Impact of body mass index on treatment outcomes in endometrial cancer patients receiving doxorubicin and cisplatin: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2007;105:59-65
12. Lane Geoffrey, Obesity and gynecological cancer, *Menopause International*;2008;14:33-37.
13. Calle Eugenia E y Thun Michael J, Obesity and cancer, *Oncogen*, 2004;23:6365-6378
14. Creutzberg CL, van Putten WLJ, Koper PCM, et al, for the PORTEC Study Group. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; **355**: 1404–11.
15. Scholten AN, van Putten WL, Beerman H, 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**: 834–38.
16. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; **92**: 744–51.
17. Park SM, Lim MK, Shin SA, et al. Impact of prediagnosis smoking, alcohol, obesity, and insulin resistance on survival in male cancer patients: National health insurance corporation study. *J Clin Oncol*. 2006;24:5017-5024.
18. Ali NA, O'Brien JM, Blum W, et al. Hyperglycemia in patients with acute myeloid leukemia is associated with increased hospital mortality. *Cancer*. 2007;110:96-102.
19. Weiser MA, Cabanillas ME, Konopleva M, et al. Relation between the duration of remission and hyperglycemia during induction chemotherapy for acute lymphocytic leukemia with a hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone/methotrexate-cytarabine regimen. *Cancer*. 2004;100:1179-1185.
20. Warburg O. *The Metabolism of Tumors*. London: Constable Press; 1930.
21. Spitz DR, Sim JE, Ridnour LA, et al. Glucose deprivation induced oxidative stress in human tumor cells: a fundamental defect in metabolism? *Ann NY Acad Sci*. 2000;899:349-362.