



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**SECRETARIA DE SALUD**

HOSPITAL DE LA MUJER

**“PREVALENCIA DE LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A  
CÁNCER DE ENDOMETRIO TIPO 1 EN MUJERES MENORES DE  
40 AÑOS”**

**T E S I S**

**Que para obtener el título de  
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**PRESENTA**

Dr. Iván Aguirre Noriega

**ASESORES**

Dr. Miguel Ángel Valencia Torres

Ciudad de México, 2022



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.

## **NOMBRAMIENTO**

---

**DR. MANUEL CASILLAS BARRERA**  
DIRECTOR DEL HOSPITAL DE LA MUJER

---

**DR. BLASS ESCALONA GARCIA**  
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

---

**DR. MIGUEL ANGEL VALENCIA TORRES**  
ASESOR CLINICO Y METODOLOGICO DE TESIS

## CARTA DE CESIÓN DE DERECHOS

Quien suscribe **Med. Iván Aguirre Noriega**, residente de la especialidad en ginecología y obstetricia del Hospital de la Mujer, residente inscrito de la Universidad Nacional Autónoma de México, en la Ciudad de México, el día 25 de agosto de 2022. Autor intelectual del presente trabajo de tesis, con asesoriamiento de **Med. Esp. Miguel Angel Valencia Torres**. Cede los derechos del trabajo titulado “PREVALENCIA DE FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A CÁNCER DE ENDOMETRIO TIPO 1 EN MUJERES MENORES DE 40 AÑOS” al Hospital de la Mujer para su difusión con fines académicos.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y/o de los asesores del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección electrónica: [iaguirre9201@gmail.com](mailto:iaguirre9201@gmail.com) si el permiso se otorga el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente.

Atentamente

---

**MED. IVÁN AGUIRRE NOREIGA**  
**RESIDENTE DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

## **AGRADECIMIENTOS**

### **A mis padres**

Por su apoyo incondicional, a pesar de la distancia y las adversidades, a pesar de que perdí a mi padre, se que me apoyo desde el cielo y ahorita les estoy cumpliendo lo que mas quisieron para ellos con orgullo, jamas me desalentaron ni en el peor momento que siempre estuvieron al pie del cañon conmigo. Gracias por la educacion que me brindaron durante toda mi formacion como medico, los valores, actitudes y el carácter que forjaron en mi persona. Gracias por que sin ellos no estuviera escribiendo estas palabras de éxito, en especial a mi madre que a pesar de la perdida de mi padre, nunca se rindió y siguió velando y luchando por cumplir mi sueño, siendo mi gran guerrera y ejemplo a seguir como la excelente persona que es y que siempre estuvo conmigo desde niño al frente en el estudio, que en este momento soy el fruto de ese gran esfuerzo que hizo y que me inculcó ella.

### **A mi hermano**

Fracisco, gracias por que a pesar de que eres ajeno a la medicina siempre me apoyaba con sus palabras, me decia que “así es como se forja el carácter” lo cual en la carrera y en la especialidad es crucial para mi formacion como medico. que a pesar de que es ajeno a la medicina siempre me aconsejó a su manera de como el veia las cosas y me hacia aplicarlas en mi ambito medico.

### **A todos mis maestros del Hospital de la Mujer**

Sin ustedes, jamas habria adquirido el concimiento y habilidad para resolucion de un problema o caso clínico, contribuyeron total mente en mi formacion haciendolo realidad para mi, porque día a día forjaron tambien ese carácter de superarme día a día y seguir adelante exigiendome lo maximo siempre a pesar de las adversidades, estoy orgulloso y agradecido totalmente con ustedes maestros.

### **A mi asesor de tesis**

A usted que viendo la desesperación y la ansiedad por la que pasaba en ese momento de cuestiones de salud de mi madre, me extendio su mano y me brindo el apoyo y conocimiento, de tal manera que encuentre la tranquilidad y aclaré mis ideas para sacar adelante todo lo que consistia este trabajo de tesis, no tengo dudas de a pesar de que es un excelente medico especialista y muy habil cirujano es una excelente persona y amigo, sin usted tampoco habria sido posible realizar esta meta con éxito, gracias por apoyarme cuando realmente mas lo necesitaba y saber que formó parte de esto.

# ÍNDICE

<b>Parte</b>	<b>Página</b>
Título	1
Nombramiento	2
Carta de cesión de derechos	3
Agradecimientos	4
Índice	5
Abreviaturas, siglas y acrónimos	6
Lista de tablas	7
Lista de figuras	8
Síntesis del proyecto	9
Marco Teórico	12
Planteamiento del problema	54
Justificación	55
Objetivos	56
Hipótesis	57
Metodología	58
Implicaciones éticas	61
Resultados	62
Discusión	65
Conclusiones	69
Referencias	70

## ABREVIATURAS, SIGLAS, Y ACRÓNIMOS

<b><i>Siglas</i></b>	<b><i>Descripción</i></b>
<b>CPP</b>	Coeficiente de Correlación de Pearson
<b>SPSS</b>	Statistical Package for Social Sciences
<b>X<sup>2</sup></b>	Chi cuadrado de Pearson

## ÍNDICE DE TABLAS

<b><i>Tabla</i></b>	<b><i>Descripción</i></b>	<b><i>Página</i></b>
<b>Tabla 1</b>	Resumen de los criterios FIGO y AJCC para estadificar el cáncer de endometrio	43
<b>Tabla 2</b>	Características demográficas de los pacientes	60



## ÍNDICE DE FIGURAS

<b><i>Figura</i></b>	<b><i>Descripción</i></b>	<b><i>Página</i></b>
<b>Figura 1</b>	Frecuencia de factores de riesgo no modificables para cáncer de endometrio tipo I entre las pacientes menores de 40 años	61
<b>Figura 2</b>	Frecuencia de factores de riesgo modificables para cáncer de endometrio tipo I entre las pacientes menores de 40 años.	62

## 4.2 SÍNTESIS DEL PROYECTO

### 4.2.1 Introducción

El cáncer de endometrio se considera el sexto cáncer más frecuente en mujeres y al menos 380.000 mujeres fueron diagnosticadas con cáncer de endometrio en todo el mundo para 2018. Se ha reportado que la tasa de recurrencia del cáncer de endometrio está entre el 13 % al 17 % en diferentes estudios, sin embargo, la enfermedad se limita al útero en casi el 80 % de las mujeres con cáncer endometrial en donde además se ha observado una tasa de supervivencia favorable a los 5 años. Por su parte, la enfermedad extra pélvica está presente en más del 70 % de los pacientes con recurrencia con características de alto riesgo. <sup>1</sup>

El cáncer de endometrio es el cuarto cáncer más común entre las mujeres en los Estados Unidos y es la neoplasia maligna ginecológica diagnosticada con mayor frecuencia. Se estimó para 2011 que 46,470 mujeres estadounidenses fueron diagnosticadas con la enfermedad, lo que representó el 6 % de los nuevos casos de cáncer.<sup>2</sup> Complementariamente, en Latinoamérica, se estima una incidencia del 3,2 % y una mortalidad cercana al 2,3 %. Aunque sea una diferencia pequeña en cuanto al comportamiento epidemiológico descrito para los Estados Unidos y Latinoamérica, se ha detallado que, en los países subdesarrollados, las poblaciones no presentan con tanta frecuencia factores de riesgo para desarrollar la enfermedad, por lo cual el cáncer endometrial representa una enfermedad de baja prevalencia, sin embargo, es de alta mortalidad. <sup>3</sup>

El cáncer endometrial comúnmente se divide en dos grandes categorías, a saber, los carcinomas endometrioides o tipo 1 y los serosos o tipo 2 <sup>4</sup> Los tipo 1, que suelen tener un comportamiento más benigno, se asocian principalmente con las influencias hormonales de altos niveles de estrógenos o los bajos niveles de progesterona.<sup>5,6,7,8,9,10</sup> Este cáncer ocurre en mayor frecuencia entre mujeres jóvenes que presentan hipertensión arterial, nuliparidad <sup>11,12,13</sup> aunque es controvertida la evidencia <sup>14</sup>, menarquia temprana <sup>15,16,17,18</sup> y obesidad. <sup>19,20,21,22,23,24</sup> siendo este último uno de los factores de riesgo que representa mayor importancia para presentar la enfermedad puesto que se descrito que puede ser fuente de las alteraciones hormonales relacionadas con los estrógenos y progestágenos <sup>25</sup>

además de la historia familiar. Genéticamente, se ha descrito que este cáncer se relaciona con mutaciones de los genes PTEN<sup>26,27,28</sup> y KRAS2.<sup>29,30</sup>

Por su parte, los carcinomas tipo II tienen un comportamiento clínico que es mucho más agresivo que los tipo I<sup>31,32</sup> y con menor tasa de supervivencia a los 5 años<sup>33,34</sup>, se presentan con mayor frecuencia entre las mujeres afroamericanas con respecto a las mujeres blancas y de otros grupos étnicos.<sup>34,35,36</sup> Además, las mujeres con estas neoplasias se presentan más comúnmente en la edad adulta avanzada y no suele asociarse la presencia de obesidad como factor de riesgo para desarrollar la enfermedad o al menos su impacto no es tan significativo.<sup>37</sup> Otros factores de riesgo a nivel genético se relacionan con las mutaciones en TP53 con pérdida de heterocigosidad que comúnmente son identificadas por secuenciación de ADN o expresión inmunohistoquímica aberrante de p53 las cuales están presentes en aproximadamente el 90 % o más de los carcinomas serosos endometriales<sup>38</sup>. También se han asociado alteraciones de ERBB-2/Her-2<sup>39,40</sup> y del gen PTEN.<sup>41</sup>

Se considera actualmente que, en su mayoría, los cánceres endometriales surgen de los estímulos estrogénicos excesivos que dan pie a una proliferación continua del tejido del endometrio con posterior progresión a distintas formas simples o complejas de hiperplasia endometrial.<sup>42,43,44</sup> Luego, cuando ya se han instaurado las lesiones premalignas atípicas que pueden ser reconocidas histológicamente como neoplasia intraepitelial endometrial<sup>45,46,47</sup>, estas a su vez pueden migrar al carcinoma endometriode que invade el estroma<sup>48,49</sup> o el miometrio.<sup>50,51,52</sup>

Clínicamente, las alteraciones fisiopatológicas de la enfermedad se traducen generalmente con la presentación de sangrado uterino anormal, que su incidencia del 90 % le hace el síntoma más frecuente del cáncer de endometrio y de la hiperplasia endometrial atípica compleja. Aunque en mujeres postmenopáusicas también se presenta este signo, tan solo el 10 % de los casos de sangrado corresponden al cáncer endometrial.<sup>53</sup> Este síntoma puede afectar a las mujeres de todas las edades, pero más comúnmente se presenta en las mujeres mayores de 45 años. Por lo anterior, el estudio del sangrado uterino da la dirección primordial para diagnosticar el cáncer de endometrio y realizar el diagnóstico diferencial de otras enfermedades ginecológicas<sup>54,55,56</sup>, pero el análisis histológico continúa

siendo el patrón de oro diagnóstico definitivo dada la ausencia de marcadores biológicos validados.<sup>57</sup>

La elección terapéutica que se ofrece a las pacientes con cáncer de endometrio está fuertemente condicionada por el grado y el estadio de la enfermedad, sin embargo, el estándar de oro es quirúrgico, lo que implica el someter a las pacientes a histerectomía total y salpingooforectomía bilateral, con o sin linfadenectomía pélvica y paraaórtica. En la mayoría de las ocasiones, la cirugía es el único tratamiento en las etapas tempranas de la enfermedad y tanto la radiación adyuvante como la braquiterapia vaginal son terapias que se reservan para mejorar el control pélvico y prevenir la recaída local del cáncer con riesgo intermedio a alto de recurrencia. Aunque este panorama sugiere que la mayoría de las intervenciones que se realizan a las pacientes son quirúrgicas y altamente invasivas<sup>58,59</sup>, todavía se encuentran en estudio numerosos blancos farmacológicos que potencialmente puedan ser suministrados en las distintas etapas de la enfermedad.<sup>60</sup>

Las investigaciones del cáncer de endometrio han generado cambios en la concepción clínico-fisiopatológica de la enfermedad al igual que de los recursos diagnósticos y terapéuticos para identificar y tratar la enfermedad, respectivamente.

## MARCO TEÓRICO

Al endometrio, que comprende el revestimiento más interno del útero, se le considera actualmente como uno de los tejidos más cambiantes del cuerpo humano. Este tejido se encuentra inmiscuido entre otras capas del útero, las cuales comprenden: la pared, compuesta por el miometrio o capa media; una subsecuente capa muscular que está compuesta fundamentalmente de músculo liso uterino; y una capa serosa que es la más externa del órgano, también denominada perimetrio, que recubre el útero. A nivel morfológico, el endometrio humano se clasifica en dos capas: la funcional y la basal.<sup>61,62,63</sup> La primera capa funcional, engloba dos tercios del grosor del endometrio y se relaciona con diferentes componentes celulares, incluyendo:

- Epitelio glandular.
- Células del estroma endometrial.
- Fibroblastos.
- Células inmunocompetentes y los compartimentos vasculares.

El ensamblaje correcto de todos estos componentes genera un tejido dinámico, controlado principalmente por las interacciones hormonales estrogénicas y de la progesterona, lo cual hace que este tejido constantemente experimente cambios cíclicos complejos durante la vida reproductiva de la mujer en preparación para la implantación embrionaria para el posterior desprendimiento y regeneración en el ciclo. Sin embargo, estos ciclos no se mantienen constantes a lo largo de la vida normal, y eventualmente se desarrolla la menopausia.<sup>63</sup>

La menopausia, es caracterizada por la insuficiente estimulación del endometrio en respuesta a la insuficiencia ovárica primaria y por la disminución drástica de los estrógenos circulantes. Como resultado de estos niveles bajos de estrógeno persistentes, el endometrio se torna más delgado, por lo cual usualmente se le describe como atrófico. Un proceso relevante de este discurrir fisiológico es la autofagia, que se ha descrito como un mecanismo molecular potencialmente responsable de la atrofia endometrial por la inducción del retiro del estímulo estrogénico. La evidencia compilada sugiere que la autofagia se activa en las

células del epitelio uterino, tanto de ratas ooforectomizadas como de mujeres peri menopáusicas, lo cual se correlaciona con la apoptosis celular. Lo anterior, se ha complementado con evidencia experimental en la que, después de la ooforectomía, el endometrio uterino en modelos murinos se torna atrófico de manera en un aspecto temporal. Así, el estrés del receptor de estrógeno precede a esta respuesta fisiológica al inactivar la vía de señalización AKT serina/treonina quinasa-MTOR, que es blanco molecular mecanicista de la rapamicina quinasa in vitro e in vivo a través de la inhibición del eje ácido araquidónico-prostaglandina E2.<sup>64,65</sup>

Estos eventos dan como resultado un aumento de autofagosomas y autofagia dependiente de LC3 en el endometrio atrófico. Similarmente, la exposición de las células epiteliales primarias al letrozol, un inhibidor de estrógenos conduce a la elevación del flujo autofágico y de la respuesta apoptótica que se caracteriza por el aumento de los niveles de proteína BAX, BCL2 y CASP3 activa, sin embargo, es importante destacar que la administración exógena de 17- $\beta$ -estradiol, prostaglandina E2 o salubrinal y el silenciamiento de ATG5 y BECN1 contrarrestan estos efectos. Complementariamente, las investigaciones han relevado que, a nivel tisular, se ha demostrado que en las células del epitelio uterino en el contexto de la premenopausia, presentan bajos niveles de autofagia y muerte mientras que la apoptosis en las células epiteliales uterinas posmenopáusicas es concomitante con la autofagia. De esta manera, estos hallazgos apuntan a que la autofagia y la falta de estímulo estrogénico como regulador de la atrofia endometrial, sugieren que la autofagia puede inducir la muerte celular por apoptosis.<sup>65-67</sup>

A pesar de los finos mecanismos moleculares que respaldan la fisiología endometrial, estos no siempre logran controlar la evolución celular, como se ha evidenciado en la hiperplasia endometrial, que se define por el engrosamiento anormal del endometrio y se caracteriza por la proliferación irregular de glándulas del endometrio al igual que por el aumento de la relación glándula-estroma con respecto al endometrio proliferativo. La hiperplasia endometrial comprende lesiones tanto benignas como premalignas, ya que ciertas formas atípicas se consideran lesiones precursoras del cáncer de endometrio. Por lo tanto, un diagnóstico preciso que pueda discriminar entre estas dos situaciones es esencial para un manejo óptimo de las pacientes.<sup>65</sup>

Se utilizan dos sistemas de clasificación basados en criterios histológicos y morfológicos diferentes, aunque superpuestos, para clasificar las lesiones endometriales premalignas: I) el sistema de la Organización Mundial de la Salud de hiperplasia endometrial con o sin atipia, que diferencia un alto riesgo de un bajo riesgo de adenocarcinoma sincrónico o subsiguiente en función de la presencia o ausencia de atipia citológica y II) el sistema de neoplasia intraepitelial endometrial definido como una proliferación clonal de glándulas endometriales alteradas arquitectónica o citológicamente. Independientemente de los mecanismos de clasificación, las investigaciones sugieren que la autofagia se altera en la hiperplasia endometrial atípica, al igual que el cáncer de endometrio.<sup>65</sup>

El cáncer de endometrio es la neoplasia maligna genital más frecuente en las mujeres de los países industrializados. Los síntomas típicos son sangrado posmenopáusico o metrorragia. Tras la anamnesis, el examen clínico y la ecografía transvaginal, se obtiene la confirmación histológica mediante dilatación y legrado. La histerectomía, la salpingooforectomía bilateral y según el estadio del tumor la linfadenectomía pélvica y paraaórtica son el pilar del tratamiento quirúrgico que se realiza cada vez más por vía laparoscópica. Si está indicado, se agrega radioterapia pélvica externa adyuvante o braquiterapia vaginal. En determinadas situaciones es necesaria la quimioterapia adyuvante. El seguimiento mediante exploración clínica y ecografía transvaginal es razonable durante los primeros años del postoperatorio.

68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78

La edad media de presentación del adenocarcinoma de endometrio es de 61 años, y la mayoría de los casos se diagnostican en mujeres de entre 50 y 60 años, sin embargo, la estadística indica que el 90 % de los casos ocurren en mujeres mayores de 50 años siendo el patrón histológico endometriode el más común. Aproximadamente el 20% de las mujeres tienen el diagnóstico antes de la menopausia y aproximadamente el 5% de las mujeres desarrollan la enfermedad antes de los 40 años. Además, cerca del 72 % de los casos de cáncer de endometrio se encuentran en etapa I, mientras que el 12 %, 13 % y 3 % corresponden a las etapas II, III y IV, respectivamente.<sup>70,71,75</sup>

El cáncer de endometrio comúnmente se ha clasificado en tres tipos. El tipo I comúnmente está relacionado con el estrógeno y ocurre en mujeres jóvenes,

obesas o peri menopáusicas. Estos tumores suelen ser de bajo grado y surgen en un contexto de hiperplasia. La enfermedad de tipo I representa la mayoría de los cánceres de endometrio. El endometrio es la histología más común. Estos tumores pueden mostrar inestabilidad de microsatélites y mutaciones en PTEN, PIK3CA, K-ras y CTNNB1. No se ha establecido con certeza si la obesidad es conductual, social, genética o una mezcla, sin embargo, una predisposición genética a la obesidad puede aumentar el riesgo de cáncer de endometrio. El cáncer de endometrio tipo II representa cerca del 10 % de los casos, aunque su perfil epidemiológico no es tan claro como el tipo I. Generalmente relaciona tumores de alto grado de histología de células claras o serosas, y suele ocurrir con mayor frecuencia entre las mujeres de mayor edad que el tipo I y es más común en mujeres negras. Estos tumores pueden exhibir mutaciones p53 en aproximadamente 10 % a 30 % de los casos.<sup>70,71,75</sup>

Por su parte, la enfermedad hereditaria o genética puede tener una asociación familiar o puede ser parte del síndrome de Lynch, cáncer colorrectal hereditario sin poliposis. La enfermedad genética puede representar hasta el 10% de los casos, de los cuales el 5% son síndrome de Lynch. Se debe tomar una historia de todas las mujeres con cáncer de endometrio para determinar si hay un componente hereditario. Si la mujer está en riesgo de padecer una enfermedad hereditaria, entonces se le puede ofrecer asesoramiento genético y se debe considerar la realización de pruebas genéticas. Otros miembros de la familia pueden estar en riesgo de cánceres hereditarios y también pueden ser candidatos para asesoramiento genético.<sup>70,71,75</sup> Sin embargo, en algunos estudios, la deficiencia del sistema de reparación de mismatch o los carcinomas de células claras asociados con el síndrome de Lynch se han correlacionado con una supervivencia inesperadamente larga, y esto puede reflejar la inmunogenicidad del tumor con potencial para la inmunoterapia en tales casos.<sup>68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78</sup>

## **Histopatología**

Históricamente, la primera clasificación del carcinoma de endometrio, propuesta por Bokhman en 1983, reconocía los cánceres de endometrio tipo I (tipo endometriode) y tipo II (tipo seroso) según las características clínicas y endocrinas. Sin embargo,



la clasificación de Bokhman no pudo dar cuenta de la alta heterogeneidad morfológica y molecular del carcinoma de endometrio, y nunca se definió el lugar correcto de algunos histotipos en dicha clasificación.<sup>79</sup> En razón de lo anterior, se han generado nuevas consideraciones histopatológicas mucho más amplias.

### **Carcinoma endometriode**

El carcinoma endometriode es el histotipo más común de carcinoma endometrial, el cual a menudo surge de una hiperplasia endometrial atípica/neoplasia intraepitelial endometriode, que es su lesión precancerosa reconocida. Este término se refiere por la simulación del endometrio en el ciclo menstrual en la fase proliferativa que está compuesta y se caracteriza por la presencia de estructuras glandulares revestidas por células columnares con núcleos pseudoestratificados redondos y una superficie luminal lisa. Sin embargo, la atipia nuclear suele ser de bajo grado. Las diferenciaciones alteradas, como mucinosa, escamosa y morular, son comunes y se utilizan como características confirmatorias del histotipo endometriode. Presenta una relación con hiperplasia endometrial de un 33 % de las piezas de patología.<sup>79,80</sup>

Los carcinomas endometriodes se subdividen en "bajo grado" (FIGO grado 1-2) y "alto grado" (FIGO grado 3), según el porcentaje de patrón de crecimiento sólido (< o  $\geq 50$  % respectivamente), pero además se añade un grado en el caso de atipia nuclear marcada. El carcinoma endometriode de bajo grado se ha definido como el carcinoma prototípico de Bokhman tipo I y se ha asociado con un buen pronóstico. Por otro lado, se ha debatido el lugar del carcinoma endometriode de alto grado en la clasificación de Bokhman, ya que muestra características tanto del carcinoma tipo I como del tipo II.<sup>79,80</sup>

De acuerdo con la clasificación del Atlas del Genoma del Cáncer, la mayoría de los carcinomas endometriodes de bajo grado (>60 %) se encuentran en el grupo sin perfil molecular específico; alrededor de un cuarto cae en el grupo deficiente en reparación de errores de emparejamiento, mientras que los grupos POLEmut y p53abn son poco comunes. En cambio, los carcinomas endometriodes de alto grado muestran una proporción significativamente mayor en el grupo deficiente en

reparación de errores de emparejamiento, el grupo p53mut y el grupo POLEmut. Se considera de bajo riesgo a todo carcinoma endometriode POLEmut hasta el estadio II, independientemente de otros factores patológicos que indiquen que estos casos no necesitan tratamiento adyuvante ya que se ha evidenciado que se presenta un 0 % de riesgo de metástasis ganglionares en los carcinomas POLEmut. <sup>79</sup>

El comportamiento biológico del carcinoma endometriode POLEmut en estadio FIGO >II aún no está claro, dada la rareza de estos casos. Todos los carcinomas endometrioides p53abn agrupados junto con los carcinomas no endometrioides. Es así que se consideran de riesgo intermedio en ausencia de invasión miometrial y de alto riesgo en el caso de enfermedad mioinvasiva. Esta clasificación se basa en el mal pronóstico del grupo p53abn, que es significativamente peor que el de los otros grupos de The Cancer Genome Atlas. Por último, no está claro si el carcinoma endometriode p53abn y el carcinoma seroso tienen el mismo pronóstico, ya que los resultados a este respecto parecen contradictorios. <sup>79</sup>

Macroscópicamente es uniformemente exofítico, puede ser focal o difusa, y puede aparecer compuesto de masas polipoides, la superficie es peluda, brillante. La necrosis es variable en carcinomas bien diferenciados, aunque en algunos tumores poco diferenciados se puede observar. <sup>80</sup>

Histológicamente este carcinoma muestra una arquitectura glandular o velloglandular que se encuentra revestida por epitelio cilíndrico estratificado con ramificaciones complejas y densas. Presentan un citoplasma es eosinofilo y granular, la atipia es leve a moderada con nucléolos visibles. La diferencia entre el carcinoma endometriode y la hiperplasia atípica es la presencia de invasión del estroma, el cual se define por la pérdida del estroma intermedio, alteración del estroma endometrial que se puede observar una reacción desmoplásica o una arquitectura papilar. <sup>80</sup>

### **Carcinoma mucinoso**

Se define como un carcinoma endometrial en el cual más del 50% de la neoplasia está compuesta de mucina intracitoplasmática o en las luces de las glándulas. Es una neoplasia bien diferenciada. Este tipo de carcinoma representa un 10 % de los

carcinomas endometriales. La localización del tumor se presenta en la zona de transición, así como una frecuente relación con hiperplasia endometrial, esto permite el adecuado diagnóstico del origen. Cuadro clínico se presenta usualmente como el carcinoma endometroide, el rango de edad es entre los 47 y 89 años con sangrado transvaginal.

Histológicamente se muestra una arquitectura glandular o velloglandular en donde van a estar revestidas por células cilíndricas mucinosas uniformes con estratificación mínima. La mucina se va a reconocer por la presencia de glóbulos basófilos o citoplasma granular pálido, con diferenciación escamosa presente, con atipia nuclear leve a moderada y baja actividad mitótica, con una invasión del miometrio a la mitad.<sup>80</sup>

En las biopsias de endometrio de mujeres menopáusicas y perimenopáusicas las lesiones mucinosas proliferativas suelen ser difíciles de distinguir de la hiperplasia atípica y del carcinoma endometrial bien diferenciado por la falta de estroma endometrial.<sup>80</sup>

## **Carcinoma endometrial tipo II**

### **Carcinoma seroso**

El carcinoma seroso es el carcinoma prototípico de Bokhman tipo II, es decir, surge principalmente en mujeres posmenopáusicas, no está asociado con estrógenos y muestra un mal pronóstico. Está asociado con un endometrio atrófico y la transformación neoplásica *in situ* de la mucosa, siendo más común en multíparas, fumadoras, oclusión tubárica bilateral, antecedente de carcinoma y/o uso de tamoxifeno.<sup>80</sup> Un modelo propuesto para la carcinogénesis del carcinoma seroso comienza con la mutación TP53 en el endometrio en reposo y evoluciona hacia el carcinoma intraepitelial seroso a través de una fase precancerosa definida como "displasia glandular endometrial".<sup>79,81</sup>

El carcinoma seroso puede mostrar patrones de crecimiento papilar, glandular o sólido y sus características distintivas del carcinoma seroso son:

- Superficie epitelial festoneada con exfoliación de células tumorales.

- Falta de polarización con atipia nuclear llamativa.
- Índice mitótico alto.

Los carcinomas serosos han mostrado un fondo molecular bastante homogéneo caracterizado por mutaciones en TP53, que pueden detectarse mediante inmunohistoquímica de p53 y es útil para el diagnóstico diferencial en casos difíciles. Consistentemente, los carcinomas serosos caen casi invariablemente en el grupo p53abn de The Cancer Genome Atlas, que de hecho se ha denominado el grupo "similar a seroso".<sup>79,80,81</sup>

De manera similar a los otros histotipos no endometrioides, el carcinoma seroso se ubica en la categoría de alto riesgo en el caso de enfermedad mioinvasiva y en la categoría de riesgo intermedio cuando hay ausencia de invasión miometrial. Aunque el carcinoma seroso aparece como el histotipo de carcinoma endometrial más homogéneo desde el punto de vista pronóstico y molecular, hay algunas excepciones que deben señalarse. Por ejemplo, el carcinoma endometriode POLEmut puede mostrar características morfológicas de tipo seroso con atipia nuclear llamativa. Además, el carcinoma endometriode mixto y el carcinoma seroso no raramente muestran POLEmut o firma de reparación deficiente de desajuste, especialmente en mujeres <60 años. En estos casos, puede ocurrir un patrón de expresión anormal de p53 como consecuencia de la alta tasa de mutación.<sup>79,81</sup>

Macroscópicamente como se presenta en mujeres postmenopáusicas, el útero se encontrará pequeño, aunque puede estar aumentado por el tumor. la cavidad uterina se puede encontrar distendida por tumoración.<sup>80</sup>

Histológicamente se desarrolla sobre un pólipo o en un endometrio atrófico, cuando la lesión se encuentra localizada al epitelio se denomina "carcinoma intraepitelial seroso". Arquitectura papilar compleja es característico o puede presentarse como un patrón de crecimiento sólido y una glándula. Las papilas pueden ser ramificadas, hialinizadas, largas, cortas y delgadas. Cada papila fibrovascular se encuentra revestida de células epiteliales con nucléolos prominentes y citoplasma escaso,

mitosis numerosas, hiperchromasia y pleomorfismo. Cuando el tumor invade el tejido miometrial, mostrara glándulas abiertas.<sup>80</sup>

### **Carcinoma de células claras**

El carcinoma de células claras se ha agrupado tradicionalmente como carcinoma seroso en la categoría de Bokhman tipo II. El carcinoma de células claras se caracteriza por células cuboidales/poligonales con citoplasma claro dispuestas en estructuras túbulo-quísticas, papilares o sólidas. La presencia de áreas de células claras puede observarse con poca frecuencia en el carcinoma endometriode y en el carcinoma seroso. No se han identificado precursores unívocos de carcinoma de células claras, aunque se han descrito supuestas lesiones precancerosas con morfología heterogénea.<sup>79,80,81,82</sup>

Es el menos común de los carcinomas endometriales hasta 2%, dentro de los factores de riesgo se encuentra multiparidad, fumadoras, mientras que la obesidad y diabetes mellitus son menos frecuentes en este tipo de carcinoma, se presenta alrededor de los 60 años.<sup>80</sup>

El inmunofenotipo típico del carcinoma de células claras se caracteriza por positividad para Napsin-A, HNF-1 $\beta$  y AMACR y negatividad para receptores de estrógeno y progesterona. Es así pues que el carcinoma de células claras ha demostrado ser una entidad molecularmente heterogénea, que comparte alteraciones genómicas tanto con el carcinoma endometriode como con el carcinoma seroso.<sup>79,80,81,82</sup>

De acuerdo con la clasificación The Cancer Genome Atlas, casi la mitad de los carcinomas de células claras se encuentran en el grupo p53abn, en consonancia con el mal pronóstico general de este histotipo. Una proporción cercana al 40 % es clasificada en el grupo de perfil molecular no específico. Los carcinomas de células claras POLEmut son raros, mientras que se ha demostrado que el porcentaje de carcinoma de células claras deficiente en la reparación de errores de emparejamiento varía entre diferentes estudios.<sup>79,80,81,82</sup>

Mientras el pronóstico del carcinoma de células claras p53abn se considera malo, el pronóstico del carcinoma de células claras sin perfil molecular específico y deficiente en la reparación de errores de apareamiento está menos definido. Aunque el pronóstico de los grupos POLEmut y deficiente en reparación de desajustes parecía similar, no es razonable concluir que el carcinoma de células claras deficiente en reparación de desajustes merece una clasificación de "riesgo bajo". De hecho, el carcinoma endometriode deficiente en la reparación de errores de emparejamiento se caracteriza por un pronóstico intermedio, y parece poco probable que el carcinoma de células claras del mismo grupo tenga un mejor pronóstico. En cambio, el carcinoma de células claras deficiente parece que puede ser agrupado en la reparación del desajuste junto con el carcinoma endometriode deficiente en la reparación del desajuste. <sup>79,80,81,82</sup>

Con respecto al carcinoma de células claras sin perfil molecular específico, se ha evidenciado un peor pronóstico que el carcinoma de células claras con deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento, pero un mejor pronóstico que el carcinoma de células claras p53abn. En ausencia de evidencia adicional, parece apropiado tratar los carcinomas de células claras sin perfil molecular específico de la misma manera que los carcinomas de células claras p53abn. Los carcinomas de células claras POLEmut se consideran de bajo riesgo, al igual que todos los demás carcinomas endometriales POLEmut, independientemente del histotipo. <sup>79,80,81,82</sup>

## **Carcinoma mixto**

Este cáncer indica la presencia de dos componentes diferentes de carcinoma endometrial, siendo uno de ellos el carcinoma seroso o el carcinoma de células claras, y el componente menor representa al menos el 5 % del área tumoral. Cada componente típicamente muestra un inmunofenotipo que se puede superponer al histotipo puro correspondiente. Dada la presencia de un componente de carcinoma seroso o carcinoma de células claras, los carcinomas mixtos se consideran de alto grado por definición y se agrupan junto con los carcinomas no endometrioides.<sup>79,83</sup> Otras investigaciones han mostrado una proporción significativa de firmas POLEmut deficientes en la reparación de errores de coincidencia en carcinomas mixtos que contienen un componente de carcinoma endometrioide, especialmente en mujeres más jóvenes. Por esta razón, podría ser apropiado considerar los carcinomas mixtos deficientes en reparación de desajustes como análogos al carcinoma endometrioide deficiente en reparación de desajustes en términos de estratificación de riesgo.<sup>79,83</sup> En ausencia de POLEmut y firmas deficientes en la reparación de errores de emparejamiento, sigue siendo apropiado considerar todos los carcinomas mixtos de manera análoga al carcinoma seroso, dado el pronóstico general desfavorable de estos tumores. Un punto de preocupación puede ser la posibilidad de diferentes firmas de The Cancer Genome Atlas en los diferentes componentes de un carcinoma mixto.<sup>79,83</sup>

Se ha documentado que la presencia de la mutación POLE se limita al componente de carcinoma seroso de una mezcla de carcinoma endometrioide/carcinoma seroso. En estos casos, el pronóstico podría estar determinado por el componente con la peor firma molecular, lo cual plantea la preocupación de que una mutación POLE detectada por secuenciación podría no ser compartida por todos los clones neoplásicos. Sin embargo, dado el pronóstico consistentemente excelente demostrado por los carcinomas POLEmut, se puede suponer que la condición es muy rara.<sup>79,83</sup>

## **Carcinoma no diferenciado**

El carcinoma indiferenciado/desdiferenciado es una variante recientemente descrita del carcinoma endometrial. De acuerdo con la clasificación de la OMS de tumores ginecológicos, el carcinoma indiferenciado se caracteriza por láminas de células discohesivas monótonas de tamaño mediano con ausencia de cualquier arquitectura glandular, anidada o trabecular evidente. El carcinoma indiferenciado se asocia con frecuencia a un componente de carcinoma endometriode de bajo grado, configurando el denominado “carcinoma desdiferenciado”.<sup>79,84</sup>

El carcinoma indiferenciado puede mostrar células gigantes epitelioides, fusiformes, rabdoides o extrañas, a veces con estroma mixoide. El componente diferenciado del carcinoma desdiferenciado puede ser un carcinoma endometriode de alto grado o incluso un carcinoma seroso. Además, este carcinoma indiferenciado/desdiferenciado puede confundirse con el endometriode de alto grado; el carcinoma seroso con un patrón de crecimiento sólido; el carcinoma endometriode; el carcinosarcoma o los sarcomas, y es probable que no se reconozca en la práctica habitual. La mayoría de los carcinomas indiferenciados/desdiferenciados muestran una pérdida de la expresión de las proteínas del complejo SWI/SNF, que parece estar asociada con la desdiferenciación. Se le ha considerado a este cáncer como una entidad agresiva, por su heterogeneidad molecular.<sup>79,84</sup>

Los cuatro grupos del Atlas del genoma del cáncer están representados en el carcinoma indiferenciado/desdiferenciado, con una distribución similar a la del carcinoma endometriode de alto grado. El grupo deficiente en reparación de desajustes es el más representado puesto que representa cerca de la mitad de los casos. En concordancia con lo observado en los otros histotipos, los carcinomas indiferenciados/desdiferenciados POLEmut han mostrado un excelente pronóstico, ameritando la inclusión en la categoría de riesgo de bajo grado del sistema ESGO/ESTRO/ESP.<sup>79,84</sup>

Se ha surgido que la pérdida de la expresión de ciertas proteínas del complejo SWI/SNF, es decir, ARID1B, SMARCA4 y SMARCB1, se asocia con un pronóstico



muy pobre, incluso peor que el de los carcinosarcomas, por lo cual se ha pensado en redefinir el pronóstico del carcinoma indiferenciado/desdiferenciado de tipo salvaje POLE y SWI/SNF competente. En estos casos, es posible que los casos deficientes en la reparación del desajuste puedan tener un mejor pronóstico. En este sentido, se ha sugerido que los carcinosarcomas deficientes en la reparación de errores de emparejamiento pueden tener un mejor pronóstico en comparación con los carcinosarcomas convencionales.<sup>79,84</sup>

En base a lo observado en otros histotipos, se espera que el pronóstico de los casos p53abn sea pobre, mientras que el pronóstico de los casos sin perfil molecular específico es difícil de predecir.<sup>79,84</sup>

### **Carcinosarcoma uterino**

El carcinosarcoma uterino es una neoplasia bifásica agresiva compuesta por un componente carcinomatoso y otro sarcomatoso. Anteriormente clasificado entre los sarcomas uterinos o entre los tumores müllerianos mixtos, el carcinosarcoma uterino ahora se incluye entre los histotipos de carcinoma endometrial. Se acepta que el carcinosarcoma uterino tiene una derivación epitelial que es típicamente de alto grado y más comúnmente es un carcinoma seroso y un componente sarcomatoso que se desarrolla de forma secundaria. El componente carcinomatoso del carcinosarcoma uterino, aunque se puede encontrar cualquier histotipo.<sup>79,85</sup>

El componente sarcomatoso también es de alto grado y puede ser homólogo o heterólogo, el cual es definido por la presencia de diferenciación hacia tejidos mesenquimales extrauterinos como el rhabdomyosarcoma, condrosarcoma, osteosarcoma y liposarcoma. Al adoptar la clasificación molecular del Atlas del Genoma del Cáncer, más del 70 % de los carcinosarcomas uterinos pertenecen al grupo p53abn, en consonancia con el linaje seroso frecuente y el mal pronóstico.<sup>79,85</sup>

Existe evidencia que respalda que el carcinosarcoma uterino p53abn podría ser más agresivo que el carcinoma seroso, sin embargo, el grupo sin perfil molecular específico representa el 10-15% de los casos y parece tener un pronóstico similar

al del grupo p53abn. Los raros carcinomas uterinos POLEmut han mostrado un excelente pronóstico, al igual que los carcinomas POLEmut de otros histotipos mientras que el grupo de reparación deficiente de errores ha mostrado la prevalencia más variable entre los grupos TGCA en el carcinosarcoma uterino. <sup>79,85</sup>

### **Carcinoma neuroendócrino**

El carcinoma neuroendocrino es un histotipo raro de carcinoma endometrial, que representa menos del 1% de todos los casos. El carcinoma neuroendocrino se caracteriza por la expresión de al menos un marcador neuroendocrino como cromogranina, sinaptofisina y CD56 en al menos el 10% de las células tumorales; sin embargo, esta característica no es específica y debe correlacionarse con la histomorfología. <sup>79,86</sup> El carcinoma neuroendocrino se puede subdividir en carcinoma neuroendocrino de células pequeñas, caracterizado por:

- Núcleos hipercromáticos con una alta relación nuclear-citoplasmática.
- Artefactos de moldeo y aplastamiento

Y carcinoma neuroendocrino de células grandes, caracterizado por:

- Citoplasma apreciable.
- Cromatina nuclear gruesa con nucleolos prominentes.
- Crecimiento con empalizada nuclear periférica.

El carcinoma neuroendocrino endometrial a menudo se encuentra mezclado con otros componentes, especialmente el carcinoma endometriode. El pronóstico de los carcinomas neuroendocrinos ginecológicos Carcinomas se describe como pobre. Dada su rareza, el fondo molecular del carcinoma neuroendocrino está menos estudiado que otros histotipos. El más representado fue el grupo deficiente en reparación de desajustes, que representó más del 40% de los casos; este porcentaje fue consistente con los datos publicados previamente. <sup>79,86</sup>

Curiosamente, todos los carcinomas neuroendocrinos deficientes en la reparación de errores de emparejamiento eran carcinoma endometriode/carcinoma neuroendocrino mixto (excepto un caso que era carcinosarcoma uterino con un

componente de carcinoma de carcinoma neuroendocrino). Ningún carcinoma neuroendocrino de perfil molecular específico incluyó tanto el carcinoma neuroendocrino de células grandes puro como el carcinoma endometriode mixto/carcinoma neuroendocrino de células grandes; la mitad de estos pacientes fallecieron a causa de la enfermedad. <sup>79,86</sup>

Parece que POLEmut y carcinoma neuroendocrino deficiente en reparación de errores de emparejamiento El carcinoma incluía principalmente casos (ya sea de células pequeñas o grandes) mezclados con un componente de carcinoma endometriode; estos casos podrían tener un pronóstico similar al de su contraparte del carcinoma endometriode, aunque se necesitan más estudios para aclarar este punto. sin perfil molecular específico El carcinoma neuroendocrino incluye tanto el carcinoma neuroendocrino puro como el mixto, en su mayoría de tipo de células grandes, y parece estar asociado con un mal pronóstico. El carcinoma neuroendocrino de células pequeñas, al igual que su contraparte pulmonar, parece relacionarse con p53abn y tiene un mal pronóstico. <sup>79,86</sup>

### ***Carcinoma mesonéfrico-like***

El carcinoma mesonéfrico similar es una enfermedad rara que presenta características morfológicas e inmunohistoquímicas que se superponen con el carcinoma mesonéfrico cervical. El carcinoma de tipo mesonéfrico puede mostrar diferentes patrones de crecimiento, como tubular, glandular, retiforme, de cordón sexual, papilar, en uña, glomeruloide y en tamiz, y puede diagnosticarse erróneamente fácilmente con otros histotipos. <sup>79,87</sup> El inmunofenotipo típico incluye positividad para los marcadores mesonéfricos que incluyen:

- Expresión luminal de CD10, expresión de GATA3 y TTF1.
- Negatividad o positividad débil/focal para el receptor de estrógeno y progesterona.
- Positividad parcheada de p16.
- Patrón de expresión de p53 de tipo salvaje.

### ***Carcinoma de tipo gástrico***

El carcinoma de tipo gástrico es una neoplasia mucinosa infrecuente que se asemeja al adenocarcinoma de tipo gástrico endocervical dado el espectro de diferenciación gástrica e intestinal que se puede encontrar en estas lesiones. Mientras que el carcinoma mucinoso se considera como un tipo de diferenciación del carcinoma endometriode, el carcinoma de tipo gástrico se considera como una enfermedad separada. Así, el carcinoma de tipo gástrico parece estar asociado a una metaplasia mucinosa del endometrio de tipo gástrico, que podría ser su lesión precursora. <sup>79,88</sup>

Los criterios de diagnóstico propuestos para el carcinoma de tipo gástrico incluyen:

- Citoplasma voluminoso, pálido, eosinofílico o claro con bordes celulares definidos y/o células caliciformes, en ausencia de otros sitios primarios.
- Positividad para al menos focal para uno o más tumores gastrointestinales marcadores como CK20, CDX2, MUC6.
- Ausencia de un componente endometriode.
- Expresión del receptor de estrógeno <5 %.
- Exclusión de compromiso cervical.

Sin embargo, se ha informado de una amplia heterogeneidad morfológica en el carcinoma de tipo gástrico, lo que puede afectar su identificación. En el carcinoma de tipo gástrico endocervical, el perfil genómico mostró una mutación cercana del 40 % en TP53, aunque con un bajo nivel de alteraciones del número de copias somáticas e inestabilidad ocasional de microsatélites en ausencia de una alta carga mutacional. <sup>79,88</sup>

Es importante señalar que los carcinomas de endometrio con características mucinosas se han considerado tradicionalmente como carcinomas tipo I; en cambio, el carcinoma de tipo gástrico parece ser una entidad agresiva, que a menudo se presenta con afectación anexial y parece no ser dependiente de estrógenos. Por lo tanto, parece apropiado considerar el carcinoma de tipo gástrico junto con los carcinomas no endometrioides en términos de manejo del paciente. <sup>79,88</sup>

## **Factores de riesgo**

Existe controversia en la literatura sobre los factores de riesgo y los factores de protección del cáncer de endometrio <sup>4,14,15,17-20,23,37,89,90</sup>, sin embargo, se han detallado algunas características que parecen ser claves para aumentar el riesgo de presentación de la enfermedad.

Dentro de los factores de riesgo, existen los modificables y no modificables, los modificables implican que las pacientes pueden hacer cambios en su estilo de vida para disminuir el riesgo de presentar la enfermedad. Por otro lado los factores de riesgo no modificables son los que la paciente no puede controlar o modificar en su vida por ejemplo edad, sexo, menarquia, etc.

### **Factores de riesgo que influyen en padecer. <sup>91</sup>**

1. Edad
2. Factores hormonales (ej. Estrógenos después de la menopausia, píldoras anticonceptivas, tamoxifeno, embarazo y síndrome de ovario poliquístico)
3. Paridad
4. Fertilidad
5. Dieta
6. Obesidad
7. Diabetes mellitus tipo 2
8. Antecedente de diagnóstico de cáncer de mama o cáncer de ovario
9. Antecedente de hiperplasia endometrial
10. Antecedentes familiares
11. Tratamiento con radioterapia a pelvis para tratamiento de otro tipo de cáncer

La edad temprana de la menarquia es un factor de riesgo establecido para las neoplasias de endometrio, pero su efecto en la incidencia de estas neoplasias es modesto además de que su papel es aparentemente más fuerte en la premenopausia, además de que se ha mostrado una relación directa entre la edad tardía de la menopausia y el riesgo de neoplasias de endometrio. <sup>90</sup> Los hallazgos

de Gong et al.<sup>15</sup> respaldan la hipótesis de que la menarquia tardía se asocia inversamente con el riesgo de cáncer de endometrio, sin embargo, se hace meritorio la realización de más estudios prospectivos o combinados más amplios que permitan ajustar los posibles factores de confusión y distinguir entre las potenciales asociaciones que difieren según los subtipos histológicos de cáncer de endometrio.  
15.

El equilibrio hormonal que presenta una mujer desempeña una parte para desarrollar cáncer de endometrio, muchos de estos factores hormonales de riesgo para padecer cáncer de endometrio afectan los niveles de estrógenos. Antes de presentarse la menopausia la fuente principal las dos hormonas principales como son el estrógeno y progesterona son los ovarios.<sup>91</sup>

El equilibrio de estas hormonas fluctúa cada mes en cada ciclo menstrual, produciendo la menstruación mensual en la mujer con la finalidad de mantener al endometrio de manera sana. Un desequilibrio entre estas hormonas que se presente una mayor producción de estrógenos aumenta el riesgo de presentar cáncer de endometrio.<sup>91</sup>

Cuando se presenta la menopausia, se dejan de producir hormonas por parte de los ovarios, aunque de manera natural el tejido adiposo produce una pequeña cantidad de estrógeno. Este estrógeno producido por el tejido adiposo presenta mayor impacto después de la menopausia a diferencia de si fuera antes de la menopausia.  
91

La terapia con estrógenos para tratar los síntomas de la menopausia se usan hormonas como terapia de restitución hormonal, siendo el estrógeno el principal del tratamiento, reducen los sofocos, mejoría en sequedad vaginal, previene osteoporosis, que son cambios que se pueden presentar en la menopausia.<sup>91</sup>

El usar estrógenos sin progesterona puede llevar a padecer cáncer endometrial siempre y cuando este preservado el útero. Para poder disminuir este riesgo, utilizar una progestina se debe de administrar junto con el estrógeno, lo cual esto conforma la terapia hormonal combinada.<sup>91</sup>

Si bien el utilizar esta terapia hormonal combinada en pacientes con síntomas de menopausia no presentar mayor riesgo de cáncer de endometrio, por otro lado, esta

puede aumentar el riesgo de padecer cáncer de mama con esta terapia hormonal combinada.<sup>91</sup>

El embarazo durante este periodo, el equilibrio de hormonas presenta una mayor producción de progesterona, por lo tanto, al presentar mayor número de embarazos beneficia protegiendo contra el cáncer de endometrio. Lo contrario a esto mujeres que no se han embarazado hay mayor riesgo por estímulo del estrógeno.<sup>91</sup>

El uso de Tamoxifeno para prevenir y/o tratar el cáncer de mama, actuando como antiestrógeno a nivel de tejido mamario, pero como estrógeno a nivel endometrial. Mujeres que ya se encuentren en la menopausia y que utilicen este medicamento aumenta el riesgo de padecer cáncer de endometrio.<sup>91</sup>

Se ha reportado que en mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico presentan niveles hormonales alterados, presentando elevación de niveles de andrógenos y estrógenos con los consiguientes niveles de progesterona bajos. Este aumento de estrógeno más que la progesterona aumenta el riesgo de padecer cáncer de endometrio.<sup>91</sup>

Complementariamente, se ha detallado que el número de ciclos menstruales durante toda la vida también se ha asociado con el riesgo de las neoplasias de endometrio, lo que sugiere que la ovulación está implicada en el proceso de carcinogénesis de ovario, pero la contribución de la paridad y los anticonceptivos orales parece ser mayor que la de otros factores<sup>92</sup>. Por su parte, el uso de la terapia de reemplazo hormonal, en particular el uso de estrógeno sin oposición, tibolona y terapia combinada secuencial se ha asociado con el riesgo de cáncer de endometrio, mientras que la terapia combinada continua parece libre de riesgos, pero posiblemente no cuando se usa progesterona micronizada.<sup>93</sup>

Con respecto a aspectos de la dieta, se han reportado algunos estudios que han dado asociación de la calidad de la dieta con el riesgo de cáncer de endometrio.<sup>94</sup>

Se ha sugerido que el consumo de alimentos proinflamatorios, en particular aquellos de origen animal, parece aumentar los niveles de la proteína C reactiva, la cual a su vez puede causar inflamación subclínica crónica que puede conducir a un aumento de la resistencia a la insulina, potencialmente generando una estimulación de la

proliferación celular y la inhibición de la apoptosis, promoviendo así el desarrollo del cáncer de endometrio, pero aún es controvertida esta clase de afirmación.

Aunque la asociación general entre la ingesta dietética de carbohidratos totales y el riesgo de cáncer de endometrio no se ha establecido como significativa en estudios como el de Sadeghi et al.<sup>95</sup> se ha encontrado una asociación positiva significativa en pacientes con una duración de seguimiento mayor a 10 años. Además, se reporta que se ha encontrado una relación dosis-respuesta de carácter no lineal a este respecto después de considerar las estimaciones de los estudios de cohortes. La combinación de los tamaños del efecto de los estudios de casos y controles mostró una asociación positiva significativa entre el índice glucémico dietético y el riesgo de cáncer de endometrio en el sentido que el aumento de 10 unidades en el índice glucémico se asocia con un riesgo 4 % mayor de cáncer de endometrio al igual que también se registró una asociación positiva significativa entre la carga glucémica dietética.<sup>95</sup>

Se ha investigado la posibilidad de que la leche, la lactosa o sus metabolitos tengan algún efecto el cáncer de endometrio. Sin embargo, se considera que la ingesta total de lácteos no se asocia significativamente con el riesgo de cáncer de endometrio preinvasivo. Sin embargo, se ha observado una asociación general estrecha pero significativa entre la ingesta de lácteos y el cáncer de endometrio y una asociación más fuerte entre las mujeres posmenopáusicas que no usaban hormonas que contienen estrógeno.<sup>96</sup>

Con respecto al sobrepeso y la obesidad, se reconoce actualmente que estas condiciones contribuyen con el aumento del riesgo de cáncer de endometrio en el útero posmenopáusico por el aumento de la adiposidad que aumenta la actividad de la aromatasa que a su vez conduce a la conversión de andrógenos en estrógenos que promueven directamente la proliferación endometrial y la transcripción de genes proliferativos. Es así que la inflamación crónica asociada con la adiposidad visceral está mediada por adipocinas proinflamatorias que llevan a la hiperinsulinemia, aumentos en el factor de crecimiento similar a la insulina 1 e hiperglucemia, que favorecen la proliferación endometrial.<sup>97</sup>



También se ha supuesto la presencia de relaciones entre la estatura y el índice de masa corporal con respecto al cáncer endometrial, sin embargo, investigaciones como la de Kawachi et al.<sup>98</sup> sugieren que no hay asociación estadísticamente significativa entre la altura y el riesgo de cáncer de endometrio, pero si hay riesgo de cáncer de endometrio elevado en mujeres con un índice de masa corporal de al menos 27,0 kg/m<sup>2</sup> en particular con el subtipo histológico de cáncer de endometrio tipo 1, pero no con el tipo 2.

Finalmente, en la investigación de Win et al.<sup>99</sup> donde se incluyeron 16 estudios que relacionaron más de 3800 mujeres con cáncer de endometrio, realizaron un metaanálisis en el cual se estimó el riesgo relativo del cáncer de endometrio asociado con antecedentes familiares de primer grado de cáncer de endometrio, colorrectal, de mama, de ovario y de cuello uterino los cuales fueron de 1,82; 1,17; 0,96; 1,13 y 1,19 respectivamente. De esta estadística, se ha concluido que las mujeres con antecedentes familiares de primer grado de cáncer de endometrio o cáncer colorrectal tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de endometrio que aquellas sin antecedentes familiares.

En algunas familias el cáncer de endometrio puede llegar a ser hereditario, así como presentar riesgo de cáncer de colon llamado cáncer de colon hereditario no polipósico o Síndrome de Lynch, estos se ven afectados por defecto en genes de reparación de discordancias *MLH3* o el gen *MSH2*. Al presentarse una copia anómala de cualquiera de estos genes, disminuye la capacidad del organismo para reparar el daño a su ADN o controlar el crecimiento celular. Se presenta un riesgo de hasta 70% de padecer cáncer de endometrio en mujeres con este síndrome.<sup>91</sup>

El antecedente de hiperplasia endometrial en el cual se trata de una proliferación excesiva del endometrio, el más común es la hiperplasia leve o simple con riesgo mínimo de presentar cáncer. Puede llegar a desaparecer después de un tratamiento con hormonas. Si la hiperplasia fuera “atípica” el riesgo de presentar cáncer es mayor. La hiperplasia atípica puede ser simple con un 8 % de presentar cáncer si no se trata contra un 29 % de una hiperplasia atípica compleja no tratada.<sup>91</sup>

Algunas pacientes que se someten a radioterapia a nivel de pelvis para tratar otros tipos de cáncer, dañan el ADN de las células, aumentando el riesgo de presentar otro cáncer diferente como el de endometrio.<sup>91</sup>

Wise et.<sup>100</sup> al mostraron que los factores de riesgo principales para pacientes premenopausicas menores de 40 años donde mencionan que el índice de masa corporal es el principal y consistente factor de riesgo tanto para hiperplasia endometrial compleja o para cáncer endometrial, aumentando hasta 4 veces con un IMC mayor de 25, hasta 20 veces con IMC de 40, la Sociedad de Ginecólogos y Obstetras de Canadá recomienda biopsia endometrial en mujeres jóvenes con el factor de riesgo de IMC mayor de 30 kg/m<sup>2</sup> o nulíparas.

Por otro lado Lau HY et al.<sup>101</sup> estudiaron la comparación de las características clínico patológicas y supervivencia donde mencionan que la nuliparidad el IMC menor o igual de 24 kg/m<sup>2</sup>, el carcinoma tipo endometroide, el tumor de bajo grado, el cáncer de ovario primario sincrónico y la supervivencia favorable es más común en mujeres jóvenes sin embargo la edad de corte era menor de 50 años.

Comparado con lo que menciona Schmeler KM et al.<sup>102</sup> Donde determinan que las mujeres jóvenes con peso normal y con cáncer de endometrio los factores de riesgos y las características clínicas eran únicas en comparación con mujeres con sobrepeso y cáncer de endometrio en el cual incluyeron que los factores hormonales y posiblemente el Síndrome de Ovario Poliquístico pueden contribuir al desarrollo de cáncer de endometrio en mujeres jóvenes con peso normal, estas mujeres se encontraban en una edad media de 44 años.

Soliman PT et al.<sup>103</sup> Revisaron las conductas clínicas y patológicas en mujeres premenopáusicas jóvenes menores de 50 años diagnosticadas con cáncer endometrial para identificar los factores de riesgo en este subgrupo donde se demostró que el 12% de las pacientes con adenocarcinoma endometrial eran menor de 50 años con una edad media en el momento del diagnóstico fue de 41 años, el principal IMC fue de 34 kg/m<sup>2</sup>, el 58% tenían un IMC de 30 o más, el 55 % eran nulíparas y hasta un 39 % se reportó ciclos menstruales irregulares, encontrando que la mayoría de las pacientes diagnosticadas con cáncer endometrial en una edad

joven fueron obesas y nulíparas, así como alta incidencia de cáncer de ovario primario sincrónico.

Son J. et al.<sup>104</sup> Investigaron los factores clínicos y patológicos asociados con cáncer endometrial en mujeres menores de 40 años y su impacto en la sobrevida, en donde se evaluaron 551 pacientes de los cuales el 18.7% fueron menores de 40 años, en ellas se asociaron a un IMC elevado, cáncer no invasivo, compromiso del segmento uterino inferior y menor invasión al espacio linfovascular, el 19% de las pacientes menores de 40 años se sometieron a terapia de preservación de la fertilidad, todo este estudio demostró que el grado, el estadio, la invasión del miometrio, la invasión del espacio linfovascular y el estado de los ganglios linfáticos se asociaron con la supervivencia y esto se presentó en las pacientes menores de 40 años pero tenían rangos más altos de tumores sincrónicos, por otro lado la terapia de conservación de fertilidad afectó negativamente presentando altos rangos de recurrencia a las pacientes de esta edad. Por otro lado, Biler A et al.<sup>105</sup> Revisaron las características clínico-patológicas en pacientes menores de 40 años en donde la edad media fue de 38 años, encontrándose tumores en estadios tempranos, de bajo grado y de tipo endometroide.

La mayor parte de los estudios con relación a cáncer de endometrio en mujeres menores de 40 años, mencionan la obesidad como uno de los factores asociados a edad enfermedad, otros mencionan la asociación de exceso de estrógenos y cáncer de endometrio, así como carcinomas endometroide de bajo grado, presentando resultados clínicos favorables<sup>106,107</sup>. Pacientes de 25 años o menos con IMC superior a 30 fue estadísticamente más común en pacientes con cáncer o neoplasia intraepitelial endometroide.<sup>108</sup>

### **Factores protectores**

Se ha sugerido por Njoku et al.<sup>109</sup> la lactancia materna protege contra el cáncer endometrial para lo cual resalta el estudio de metaanálisis desarrollado por el “Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium” en el cual la lactancia materna se asoció con la disminución del 11 % del riesgo del cáncer endometrial. Similarmente, se resaltan otras investigaciones por Njoku et al.<sup>109</sup> donde se observó

una disminución del riesgo hasta del 1,2 % por cada mes de lactancia materna. Por lo anterior, los esfuerzos que se realizan para promover la lactancia materna para toda la población mundial, pueden contribuir indirectamente a la reducción del riesgo de presentación el cáncer endometrial.

Con respecto a la aspirina, aunque la evidencia es menos extensa que para los cánceres gastrointestinales, se ha sugerido una reducción del riesgo de presentación del cáncer de endometrio, pero de manera no estadísticamente significativa. Los datos sugieren un posible efecto inhibitorio de la aspirina sobre el desarrollo de cáncer de endometrio, particularmente en mujeres obesas, sin embargo, actualmente no hay datos suficientes para respaldar el uso de aspirina como tratamiento adyuvante para cánceres ginecológicos, ni siquiera en el de ovario que tiene más evidencia que el de endometrio.<sup>110</sup>

El uso de bifosfonatos durante más de 1 año antes del diagnóstico de cáncer de ovario se ha asociado con una disminución significativa del riesgo de presentar cáncer de endometrio con OR de 0,39. La asociación con el cáncer de ovario es estadísticamente significativa cuando se ajusta al uso de estatinas con OR de 0,46 pero no para otros modificadores. De esta manera, se postula que hay una fuerte asociación negativa en un modelo ajustado para el uso de bisfosfonatos o estatinas durante más de 1 año con respecto al desarrollo de cáncer de endometrio.<sup>111</sup>

Con respecto a los agentes alimentarios, Njoku et al.<sup>109</sup> mencionan que se ha considerado que tanto el café como el té y la soja, se asocian con reducción del riesgo de cáncer de endometrio. Por su parte, los hallazgos de algunos estudios epidemiológicos han demostrado una relación inversa entre las isoflavonas dietéticas y el riesgo de cáncer de endometrio puesto que, en un estudio con 1,5 millones de sujetos junto con más de 10000 casos de cáncer de endometrio, de donde se informó de una disminución dependiente de la dosis en el riesgo de cáncer de endometrio con la ingesta de café, pero particularmente mayor con el café con cafeína, aunque sin limitarse a él.<sup>112</sup>

Se ha informado de una reducción del riesgo del 7 % por taza de café con cafeína por día en el cáncer de endometrio en comparación con una reducción del riesgo del 4 % por taza de café descafeinado por día. Njoku et al.<sup>109</sup> resaltan los hallazgos

de un metaanálisis en el que se demostró que un aumento en la ingesta de té de 2 tazas por día se asoció con una reducción del 25% en el riesgo de cáncer de endometrio. Mientras que las isoflavonas de los productos de soya reducen el riesgo de cáncer de endometrio al interferir con la síntesis, el metabolismo y la transducción de señales de las hormonas de estrógeno, los polifenoles y la cafeína en el té y el café actúan eliminando los radicales libres, mejorando la sensibilidad a la insulina, inhibiendo la inflamación y reduciendo los niveles de estradiol libre.

Es así pues que si bien los estudios que relacionan la soja, el café y el té con el cáncer de endometrio y la reducción del riesgo de presentación, estos han sido desarrollados desde una base observacional los cuales se limitan por el sesgo de selección como mencionan Njoku et al.<sup>109</sup> por ello, se plantea que se necesitan estudios prospectivos más grandes para proporcionar evidencia de mejor calidad con respecto a las influencias dietarías.

Por otra parte, algunos estudios realizados con poblaciones de Italia sugirieron que las grasas monoinsaturadas de la dieta mediterránea pueden ser favorables. Sin embargo, el papel de varios aspectos de la dieta en las tasas y tendencias de incidencia y mortalidad por cáncer de ovario sigue sin cuantificarse, pero es poco probable que tenga impacto importante en cuanto a incidencia y mortalidad por neoplasias de endometrio se refiere.<sup>113</sup>

Complementariamente, se ha descrito en la literatura que el consumo de cigarrillos es un factor protector contra el cáncer endometrial, aunque con énfasis en las mujeres posmenopáusicas. A pesar de estos hallazgos, no se recomienda el consumo de cigarrillos como estrategia para la prevención de este cáncer. Lo anterior, ha sido soportado en estudios prospectivos donde se ha registrado que aquellas mujeres con antecedentes de tabaquismo tuvieron reducciones hasta del 29 % en el riesgo de presentar cáncer endometrial con respecto a las mujeres que no incurrían en tabaquismo. Para este escenario, se ha sugerido que existen varios mecanismos moleculares cuya finalidad se relaciona con la producción y metabolismo de estrógenos alterados que finalmente generan toxicidad ovárica directa que a su vez es la responsable de la menopausia temprana. Sin embargo,

Njoku et al.<sup>109</sup> concluyen que los riesgos para la salud asociados con fumar superan con creces el beneficio que esta conducta otorga.

Finalmente, Njoku et al.<sup>109</sup> mencionan que la histerectomía profiláctica y la salpingooforectomía bilateral son estrategias viables para prevenir el cáncer de endometrio siempre y cuando ya no se requiera de la fertilidad en mujeres con alto riesgo de presentar la enfermedad, aunque esta estrategia proviene de grupos de expertos. Por otro lado, no hay evidencia suficiente para justificar el uso de estas estrategias en aquellas mujeres portadoras de variantes patogénicas de BRCA1 y BRCA2 o entre aquellas mujeres usuarias de tamoxifeno para prevenir el cáncer endometrial. Igualmente, es relevante destacar que la cirugía no está exenta de riesgos, especialmente en mujeres obesas que son aquellas que presentan alto riesgo por morbilidad intraoperatoria y posoperatoria elevada que afecta a una minoría significativa. Por ello, existe la necesidad de intervenciones preventivas alternativas no quirúrgicas en aquellas con mayor riesgo.<sup>109</sup>

## **Factores pronósticos**

### **Edad**

se ha observado que las mujeres mayores tienen un peor pronóstico con una supervivencia a 5 años mucho más baja que las mujeres más jóvenes. En este sentido, se ha recalcado la importancia de la evaluación de si esta diferencia se basa únicamente en la edad u otras características de mal pronóstico asociadas con la edad. Para ello, se analizó un estudio de más de 15 000 pacientes con cáncer de endometrio de lo cual se mostró que las mujeres mayores de 40 años tienen menos probabilidad de tener enfermedad en estadio I y tumores de grado I, sin embargo, se encontró que estas mujeres presentan mayor probabilidad de tener histología serosa papilar uterina que las mujeres de 40 años o menos.<sup>114</sup>

Además, se ha observado que las mujeres mayores de 40 años tienen peor supervivencia a los 5 años estadísticamente significativa menor al estratificar la población y su comportamiento epidemiológico por edad al igual que por el ajuste por histología y terapia adyuvante. Similarmente, se ha descrito de la identificación

del aumento de la edad como un factor asociado con un mayor riesgo de recurrencia con respecto a las pacientes en etapa temprana y se ha sugerido que las mujeres en el intervalo de edades de <50, 50–70 y >70 años presentan riesgo intermedio alto de recurrencia de cáncer de endometrio. <sup>114</sup>

## **Etnia**

Se ha observado entre las poblaciones de los Estados Unidos, que la población blanca, en comparación las poblaciones afroamericanas, hispanas, isleñas del Pacífico asiático y las nativas americanas o de Alaska, presenta mayor riesgo de por vida en orden ascendente de ser diagnosticada con cáncer de endometrio. Es así pues que se ha documentado que el riesgo de mortalidad es más bajo entre los indios americanos y nativos de Alaska con un riesgo de 0,32, mientras que este riesgo de mortalidad para pacientes blancas, hispanas e isleñas del Pacífico alcanza valores de 0,52, 0,50 y 0,45, respectivamente. <sup>114</sup>

## **Tipo histológico**

Se ha descrito por parte de Bokhman desde una perspectiva histórica la diferenciación entre los dos tipos patogénicos de cáncer de endometrio que surgen en dos subgrupos de pacientes clínicamente diversos en investigaciones que se realizaron en 1983 en las cuales se observó de manera prospectivamente a una cohorte de alrededor de 360 mujeres con cáncer de endometrio la cual fue comparada con los factores pronósticos entre los dos subtipos histológicos. <sup>114</sup> Es así pues que se discriminó que el subtipo conocido actualmente como tipo 2 II se encontró en el 35 % de los cánceres de endometrio y el cual fue asociado con:

- Alto grado nuclear.
- Diferenciación tumoral deficiente.
- Invasión miometrial profunda.
- Alta frecuencia de metástasis en los ganglios linfáticos.
- Sensibilidad disminuida a los progestágenos.

- Pobre tasa de supervivencia a 5 años (58,8%).

Como se ha descrito en la literatura, este tipo de cáncer se encuentra en mujeres que tienden a ser delgadas pero que carecen de trastornos endocrinos y metabólicos que conducen a la obesidad, la hiperlipidemia y un estado hiperestrogénico. En contraposición, la histología tipo I se presentó en el 65 % de los casos, de manera más común, entre las mujeres obesas con trastornos endocrinos y metabólicos, con alta sensibilidad a los progestágenos y tenían factores pronósticos quirúrgicos-patológicos favorables con una tasa de supervivencia a los 5 años cercana al 85 %. <sup>114</sup>

Las investigaciones planteadas desde esta perspectiva permitieron encontrar que el cáncer de endometrio en estadio clínico I se asocia con una supervivencia a los 5 años significativamente menor para la histología de células claras y serosas con respecto al endometriode con y sin diferenciación escamosa. Se ha descrito que la mayoría de los tumores con estos patrones histológicos tienen una mayor extensión de la enfermedad extrauterina junto con una mayor frecuencia de recurrencia a pesar de que se aplique radioterapia. Complementariamente, se ha descrito que para los cánceres en estadio quirúrgico IA con histología papilar serosa y de células claras, la supervivencia a los 5 años puede ser tan baja como del 57 % con respecto al 90 % o más para los cánceres homólogos endometrioides; además, al realizar ajustes por etapa de la enfermedad, la tendencia descrita continúa. <sup>114</sup>

### **Estadificación de la enfermedad**

Antes de la década de 1990, el cáncer de endometrio se clasificaba según el tamaño uterino y la extensión clínica de la enfermedad. Dado que los informes de la década de 1970 mostraron que la supervivencia del cáncer de endometrio clínico en etapa inicial no era tan alta como se esperaba, se realizaron otras investigaciones con las cuales se analizaron los factores pronósticos patológicos para la recurrencia y la supervivencia, de los cuales se encontró una discrepancia sustancial entre la predicción del estadio clínico y la extensión real de la enfermedad basada en la



revisión patológica de muestras de la estadificación quirúrgica. En 1988, la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia cambió de estadificación clínica a quirúrgica para el cáncer de endometrio y en 2009 se realizó una combinación y eliminación de varias etapas al igual que se incorporaron variables pronósticas importantes con respecto a la afectación del parametrio y el estado de los ganglios linfáticos en la etapa III. <sup>114</sup>

En este sentido, se ha sugerido que el estadio quirúrgico es la variable pronóstica más significativa para el cáncer de endometrio <sup>115</sup>. Los datos analizados en investigaciones sobre factores quirúrgicos y patológicos se han asociado principalmente con la enfermedad extrauterina, la afectación de los ganglios linfáticos y la recurrencia en la enfermedad clínica en etapa inicial. Se ha detallado en análisis de múltiples variables que la profundidad de la invasión miometrial y la enfermedad extrauterina se asocian con metástasis en los ganglios linfático. Además, el grado de invasión del miometrio es uno de los factores pronósticos más importantes relacionados con la recurrencia en pacientes con cáncer de endometrio en etapa temprana, la cual, a su vez, también depende en una importante proporción del estado de los ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos. El contexto anterior, se ha asociado entonces con metástasis extrauterinas en el cuello uterino, los anexos y el peritoneo. Las implicaciones de estos hallazgos fueron importantes para confirmar la importancia de la estadificación quirúrgica y la clasificación de los pacientes en grupos de pronóstico para proporcionar un tratamiento adyuvante adecuado. <sup>114</sup>

### **Grado histológico**

La observación del grado histológico ha permitido encontrar que la mala diferenciación tumoral se asocia con mayor profundidad de invasión, lo cual se ha soportado mediante análisis multivariantes en el cual se relacionó el grado del tumor de manera independiente y significativa con la metástasis en los ganglios linfáticos. A largo plazo, las mismas pacientes analizadas con enfermedad en estadio I confirmada mediante un procedimiento quirúrgico exhibieron que el mayor

determinante de la recurrencia fue la histología de grado 3, siendo el riesgo relativo de grado 3 tres veces mayor que el grado 1. <sup>114</sup>

### **Invasión del espacio linfovascular**

Es importante mencionar que la invasión del espacio linfovascular, al igual que el grado histológico, es otro abordaje para tratar el pronóstico, ya que la presencia de células malignas en el espacio capilar aumenta el riesgo de afectación de los ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos cuatro y seis veces, respectivamente. Se ha observado que el riesgo relativo de recurrencia para los pacientes con invasión del espacio linfovascular en comparación con los que no la tienen es de 2,4. Se ha registrado a partir de revisiones de casos de cánceres de endometrio endometrioides muestra que la presencia del riesgo relativo de recurrencia está altamente asociada con la metástasis en los ganglios linfáticos mediante análisis univariados junto con una supervivencia libre de progresión significativamente reducida al igual que una supervivencia general en un análisis multivariado. <sup>116</sup>

Finalmente, es importante destacar que hay marcadores moleculares que están siendo evaluados para identificar a aquellas pacientes en etapa temprana, pero con alto riesgo de recurrencia, ya que se beneficiarían de terapias adyuvantes y dirigidas. <sup>114</sup>

### **Cuadro clínico**

El sangrado vaginal es la presentación clínica más común del cáncer de endometrio en mujeres posmenopáusicas. Aproximadamente el 75 % de las mujeres posmenopáusicas a las que se les diagnostica cáncer de endometrio lo hacen en una etapa temprana, lo que mejora las posibilidades de éxito del tratamiento. Sin embargo, solo del 10% al 20% de las mujeres posmenopáusicas que son evaluadas por sangrado uterino son diagnosticadas con cáncer de endometrio porque la causa más común de sangrado posmenopáusico es la atrofia endometrial. <sup>117</sup>

En el contexto del cáncer de endometrio, debe investigarse todo sangrado posmenopáusico, especialmente si existen factores de riesgo de hiperplasia endometrial o cáncer. El sangrado uterino anormal también puede ser un signo de cáncer de endometrio en mujeres premenopáusicas, que representan el 20 % de los casos de cáncer de endometrio. Se recomienda que las mujeres con sangrado uterino anormal sean evaluadas para detectar cáncer de endometrio si tienen más de 45 años o si tienen menos de 45 años y tienen antecedentes de exposición a estrógenos sin oposición. La evaluación se puede realizar con muestreo de tejido endometrial o ultrasonografía. <sup>117</sup>

Hay pocos hallazgos en el examen físico en mujeres con cáncer de endometrio. Se debe realizar un examen pélvico para evaluar otras fuentes de sangrado anormal, como la vagina o el cuello uterino. El útero y los anexos deben palparse en busca de masas inusuales. Los hallazgos anormales del examen físico pueden sugerir una enfermedad más avanzada. <sup>117</sup>

## **Diagnóstico**

### **Pruebas de laboratorio**

No existen pruebas de laboratorio específicas <sup>118,119</sup> para la evaluación del cáncer de endometrio, sin embargo, dentro de los exámenes de laboratorio se debe incluir una prueba de embarazo en pacientes en edad fértil, hemograma, tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial para pacientes con sangrado abundante y citología, aunque no es obligatoria de la evaluación, pero puede evidenciar células glandulares atípicas.

## **Imágenes**

### ***Ecografía transvaginal***

Suele ser el estudio de diagnóstico inicial de elección cuando se evalúa el cáncer de endometrio debido a su disponibilidad, rentabilidad y alta sensibilidad, se puede utilizar para medir el grosor del endometrio. Varios metaanálisis que utilizaron una

medida de corte de 5 mm o menos tuvieron una sensibilidad del 96 % y una probabilidad posterior a la prueba del 2,5 % para el cáncer de endometrio en mujeres posmenopáusicas. <sup>117</sup>

### ***Sonohisterografía con infusión salina***

Mejor visualización de los cambios estructurales, particularmente cuando los pacientes tienen irregularidades focales como pólipos, fibromas submucosos o hiperplasia endometrial. <sup>117</sup>

### ***Histeroscopia***

Se usa comúnmente para evaluar el sangrado uterino anormal y ofrece una visualización directa de la cavidad endometrial. La histeroscopia se puede realizar junto con una biopsia focal o legrado. Una revisión sistemática de la literatura detalló que la histeroscopia tiene una sensibilidad cercana al 99,2 % y especificidad del 86,4 % en el diagnóstico de cáncer de endometrio. <sup>117</sup>

### ***Resonancia magnética***

Puede proporcionar información adicional sobre el engrosamiento del endometrio o anomalías estructurales como fibromas o adenomiosis cuando la ecografía transvaginal no es adecuada y no se tolera la sonohisterografía con infusión de solución salina. Suele aparecer hipo o isointensa en las imágenes ponderadas en T1 e hiperintensa o heterogénea en las imágenes ponderadas en T2, en relación con el endometrio normal, y realza después de la inyección de contraste intravenoso. <sup>117</sup>

### ***Tomografía computarizada y por emisión de positrones***

generalmente no son útiles en la evaluación inicial. El cáncer de endometrio puede aparecer en la tomografía computarizada como una cavidad endometrial dilatada hipocaptante asociada o no a nódulos sólidos captadores. <sup>117</sup>

## **Muestra endometrial**

El diagnóstico definitivo de cáncer de endometrio requiere una muestra de tejido endometrial. El legrado se ha considerado el método preferido para obtener una muestra de tejido, Cuando se obtiene una muestra adecuada, el método de Pipelle tiene una alta precisión diagnóstica, tiene valores predictivo positivos y negativos del 81,7 % y del 99,1% respectivamente. <sup>117</sup>

## **Estadificación**

El cáncer de endometrio se clasifica actualmente por dos sistemas: el de la **FIGO** y el de la **AJCC**. <sup>98</sup> Estos sistemas implican la descripción de tres factores para clasificar el cáncer, a saber:

- Extensión del tumor (T): se evalúa la propagación del cáncer fuera del ovario o las trompas de Falopio o si se han alcanzado los órganos pélvicos adyacentes, como el útero o la vejiga.
- Propagación a nódulos linfáticos (N): se evalúa la propagación a los ganglios linfáticos en la pelvis o alrededor de la aorta.
- Metástasis a sitios distantes (M): se evalúa la propagación a los pulmones en forma de derrame pleural maligno o a órganos distantes, como el hígado o los huesos.

Si bien el sistema de la FIGO se publicó en 2014 y el de la AJCC se publicó en 2018, en esta revisión se establece una equivalencia entre ellos a partir de lo compilado por la American Cancer Society. <sup>98</sup> para la estadificación del cáncer de endometrio como se exhibe en la tabla 1.

Tabla 1. Resumen de los criterios FIGO y AJCC para estadificar el cáncer de endometrio.

<b>Etapa AJCC</b>	<b>Aspectos de clasificación</b>	<b>Etapa FIGO</b>	<b>Descripción de la etapa*</b>
I	T1	I	El cáncer está creciendo dentro del útero. También puede estar creciendo hacia las glándulas del cuello uterino, pero no hacia el tejido conectivo de soporte del cuello uterino (T1).
	N0		No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0).
	M0		
IA y IB	T1a	IA	El cáncer está en el endometrio y puede haber crecido menos de la mitad del miometrio (T1a).
	T1b	IB	El cáncer ha crecido desde el endometrio hasta más de la mitad del miometrio pero no se ha extendido más allá del cuerpo del útero (T1b).
	N0		No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0).
M0			
II	T2	II	El cáncer se ha diseminado desde el cuerpo del útero y está creciendo hacia el estroma cervical pero no se ha propagado fuera del útero (T2).
	N0		

	M0		
III	T3	III	El cáncer se ha diseminado fuera del útero, pero no se ha diseminado al revestimiento interno del recto o la vejiga urinaria (T3).
	N0		No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0).
	M0		
IIIA	T3a	IIIA	El cáncer se ha propagado a la superficie serosa uterina o a las trompas de Falopio o los ovarios (los anexos) (T3a). No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0).
	N0		
	M0		
IIIB	T3b	IIIB	El cáncer se ha propagado a la vagina o el parametrio (T3b).
	N1		
	M0		
IIIC1	T1-T3	IIIC1	Crecimiento cancerígeno en el cuerpo del útero con posible propagación a los tejidos cercanos, pero no está creciendo hacia el interior de la vejiga o el recto (T1 a T3).
	N1, N1mi o N1a		Propagación a los ganglios linfáticos pélvicos (N1, N1mi o N1a), pero no a los ganglios linfáticos alrededor de la aorta ni a sitios distantes (M0).
	M0		

IIIC2	T1-T3	IIIC2	Crecimiento cancerígeno en el cuerpo del útero con posible propagación a los tejidos cercanos, pero no está creciendo hacia el interior de la vejiga o el recto (T1 a T3).
	N2, N2mi o N2a M0		Propagación a los ganglios linfáticos paraaórticos que corresponde a N2, N2mi o N2a pero no a sitios distantes (M0).
IVA	T4 Cualquier N		Diseminación cancerígena al revestimiento interno del recto o la mucosa de la vejiga urinaria (T4).
	N0 o N1		Posible propagación o no a los ganglios linfáticos cercanos (Cualquier N)
	M0		No hay propagación a los sitios distantes (M0).
IVB	Cualquier T	IVA	Diseminación cancerígena a los ganglios linfáticos inguinales; porción superior del abdomen; epiplón; órganos distantes al útero como los pulmones, el hígado o los huesos (M1).
	Cualquier N		
	M1a		
	Cualquier N		
	M1b		

TX: No se puede evaluar el tumor principal; T0: No hay evidencia de un tumor primario; NX: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales. Modificado



de: American Cancer Society. Endometrial cancer stages. 2019. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html>

Es importante mencionar que uno de los principales desafíos que el cáncer de endometrio otorga es la estimación correcta del riesgo de metástasis al momento del diagnóstico al igual que la estimación del riesgo para desarrollar recurrencias en el futuro. En este sentido, la estratificación del riesgo determina la necesidad de estadificación quirúrgica y tratamiento adyuvante, por lo cual se ha buscado asociar la detección de metástasis microscópicas ocultas ya que esto proporciona información pronóstica importante y guía el tratamiento adyuvante.<sup>120</sup>

Además, la clasificación molecular subdivide el carcinoma de endometrio en cuatro subgrupos pronósticos:

- POLE ultramutado.
- Reparación de desajustes deficientes.
- Perfil molecular no específico.
- TP53 mutado (p53abn).

No se conoce actualmente cómo se debe ajustar la estadificación quirúrgica según el perfil molecular preoperatorio. Sin embargo, tampoco se sabe si hay otros biomarcadores pronósticos conocidos que afectan la predicción del pronóstico independientemente de estos subgrupos moleculares o además de ellos. Por tanto, será importante evaluar nuevos biomarcadores sanguíneos que incluyen proteínas, metabolitos, células tumorales circulantes, ADN tumoral circulante y parámetros inflamatorios, los cuales también han mostrado ser prometedores para la evaluación del riesgo de cáncer de endometrio.<sup>121</sup>

## **Tratamiento**

El estándar de oro en el tratamiento del cáncer de endometrio es la cirugía y podría ser la única terapia en las primeras etapas de la enfermedad. Para mejorar los

resultados en el cáncer de endometrio no temprano o de alto riesgo, a menudo se emplea la terapia adyuvante, pero no está estandarizada. <sup>122</sup>

### **Terapia adyuvante según grupos de riesgo**

Un gran número de pacientes con cáncer de endometrio tienen un estadio temprano al momento de la presentación, con bajo riesgo de recurrencia y son tratadas solo con cirugía. En cada caso, la evaluación de los hallazgos clínico-patológicos y los factores pronósticos es fundamental para identificar a los pacientes que pueden beneficiarse de la terapia adyuvante para reducir el riesgo de recurrencia. <sup>122</sup>

#### ***Cáncer de endometrio de bajo riesgo***

El cáncer de endometrio de bajo riesgo coincide con tumores endometrioides grado 1-2 en etapa I, con <50% de invasión miometrial e invasión negativa del espacio linfovascular. Según el consenso ESMO-ESGO-ESTRO que consideró todos los ensayos aleatorizados de radioterapia adyuvante o braquiterapia, no se recomienda tratamiento adyuvante en este grupo de riesgo con una recomendación con categoría IA. <sup>122</sup>

#### ***Cáncer de endometrio de riesgo intermedio***

El cáncer de endometrio de riesgo intermedio engloba todos los tumores endometrioides de grado 1 o 2 en etapa I en los que la invasión del miometrio es  $\geq 50\%$ , pero aún con invasión del espacio linfovascular negativa. Este grupo de riesgo muestra un bajo riesgo de recidiva regional y a distancia, por lo que se recomienda únicamente la braquiterapia adyuvante (categoría IB de recomendación) porque disminuye significativamente el riesgo de recidiva vaginal con un mejor perfil en términos de toxicidad y calidad de vida, en comparación con radioterapia de haz externo. Ningún tratamiento adyuvante es una opción también, especialmente para pacientes mayores de 60 años. <sup>122</sup>

### ***Cáncer de endometrio de riesgo intermedio alto***

El grupo de riesgo intermedio alto incluye tumores endometrioides de grado 3 en estadio I con <50% de invasión miometrial independientemente del estado de invasión del espacio linfovascular, o tumores endometrioides de grado 1-2 en estadio I con invasión del espacio linfovascular positiva independientemente de la profundidad de la invasión. Se espera que las pacientes de este grupo de riesgo tengan una tasa de recurrencia de 20 % a 25 % a los 5 años sin tratamiento adyuvante, mientras que la radioterapia adyuvante mejora el control local de la enfermedad. Por lo tanto, el consenso ESMO-ESGO-ESTRO recomienda la braquiterapia vaginal en caso de estadificación ganglionar quirúrgica realizada con ganglio negativo, o para tumores de grado 3 e invasión del espacio linfovascular negativa en ausencia de estadificación ganglionar. <sup>122</sup>

Se recomienda la radioterapia de haz externo para la invasión del espacio linfovascular inequívocamente positiva sin estadificación ganglionar (categoría IIIB de recomendación). Sin embargo, a terapia sistémica adyuvante tiene un beneficio incierto. <sup>122</sup>

### ***Cáncer de endometrio de alto riesgo***

El grupo de cáncer de endometrio de alto riesgo incluye estadio I endometrioides grado 3 con  $\geq 50$  % de invasión miometrial, todos los estadios II, estadio III sin enfermedad residual después de la cirugía y todos los tipos histológicos no endometrioides. Las pacientes con cáncer de endometrio de alto riesgo tienen un mayor riesgo de recurrencia pélvica y a distancia, y muestran tasas de supervivencia general a los 5 años que oscilan entre el 20 y el 60 %. Para este grupo de riesgo, la radioterapia de haz externo es la terapia adyuvante estándar. <sup>122</sup>

#### *Fármacos quimioterapéuticos utilizados en el tratamiento del cáncer de endometrio*

Las investigaciones han mostrado que el cáncer de endometrio suele ser sensible al efecto de las antraciclinas, los fármacos a base de platino y los taxanos. Por tanto, se prefieren los regímenes de quimioterapia con múltiples agentes, si se toleran, pero las terapias con un solo agente también son una opción si la quimioterapia múltiple está contraindicada. Los ensayos que han evaluado las terapias

individuales muestran una buena tasa de respuesta con antraciclinas, agentes de platino y taxanos puesto que la tasa de respuesta pasa del 17 % al 37 %, del 20 % al 33 % y del 21 % al 36 % respectivamente. <sup>122</sup>

La combinación de más medicamentos quimioterapéuticos puede mejorar la tasa de respuesta. Inicialmente, los ensayos de fase II y III identificaron a la doxorubicina y el cisplatino como terapia de referencia para el cáncer de endometrio; la combinación, de hecho, mejora la tasa de respuesta del 17 % al 25 % con doxorubicina como agente único al 33 % al 43 % con doxorubicina/cisplatino, pero no se ha demostrado un beneficio en términos de supervivencia general, además de que la terapia combinada se asocia con una mayor toxicidad. <sup>122</sup>

### ***Quimioterapia adyuvante en el cáncer de endometrio en estadio temprano I/II***

Las pacientes con cáncer de endometrio en etapa temprana que se someten a tratamiento y estadificación quirúrgica a partir de sus factores de riesgo de recurrencia. Es así pues que el cáncer de endometrio en estadio I se ha asociado con una tasa de supervivencia a los 5 años del 92,7 % y para grupos de riesgo bajo, intermedio e intermedio alto, pero no hay evidencia de que un tratamiento adyuvante sistémico pueda mejorar los resultados oncológicos. Para el cáncer de endometrio con riesgo de recurrencia existe un consenso general a favor de la terapia adyuvante después de la cirugía. <sup>122</sup>

Por lo general, la enfermedad en etapa temprana del grupo de riesgo intermedio o intermedio-alto se trata con radioterapia tanto con braquiterapia vaginal como con radioterapia de haz externo pélvico total, lo que mejora el control local, aunque sin una ventaja clara para la supervivencia. Solo dos estudios han investigado hasta la fecha el papel de la quimioterapia (cisplatino, doxorubicina y ciclofosfamida) en comparación con la radioterapia pélvica en un conjunto relevante de pacientes con cáncer de endometrio, incluidos también varios casos de enfermedad en estadio temprano: un ensayo italiano con mujeres de las cuales el 66 % presentaban enfermedad con estadio IC-II grado 3 y 34 % de los casos con enfermedad en estadio III al igual que un ensayo japonés de las cuales 75 % de las mujeres presentaron enfermedad con estadio IC-II y 25 % con cáncer de endometrio en

estadio III. Ambos estudios no mostraron diferencias significativas entre los dos brazos tanto en la supervivencia libre de progresión como en la supervivencia general.<sup>122</sup>

### **Quimioterapia más radioterapia**

La mayoría de los estudios que han evaluado el papel de la quimioterapia adyuvante además de la radioterapia para mejorar los puntos finales de supervivencia en estadios tempranos de cáncer de endometrio también han incluido pacientes en estadio III, por lo que no pueden calificar el impacto real de un tratamiento combinado en la reducción del riesgo de metástasis a distancia y recurrencia.<sup>122</sup>

Se ha comparado la eficacia de la radioterapia con la terapia combinada derivada de datos relevantes obtenidos por la Sociedad Nórdica de Oncología Ginecológica, la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer y el Instituto Mario Negri. En los ensayos relacionados se reclutaron pacientes con cáncer de endometrio en estadio II y estadio IIIA-C sin tumor residual y con un perfil de alto riesgo aleatoriamente a radioterapia adyuvante sola o quimiorradioterapia, lo que permitió diferentes regímenes de quimioterapia.<sup>122</sup>

Los resultados mostraron una diferencia significativa en la supervivencia libre de progresión entre los grupos de tratamiento en el ensayo de la Sociedad Nórdica y la Europea, a favor del brazo de terapia combinada, con un cociente de riesgos instantáneos de 0,64. En el ensayo del otro instituto se encontró la misma tendencia al datarse un cociente de riesgo de 0,61 pero sin significación estadística. Sin embargo, cuando se agruparon los datos de ambos estudios, hubo una diferencia muy significativa en la supervivencia libre de progresión a favor de la radioquimioterapia con un cociente de riesgos instantáneos de 0,63.<sup>122</sup>

Sin embargo, ninguno de estos ensayos mostró una ventaja significativa en la supervivencia general entre los dos brazos de tratamiento. El estudio no presentó un análisis estratificado por etapas de la enfermedad, por lo que no se pueden sacar conclusiones sobre el beneficio de una terapia adyuvante combinada en el cáncer de endometrio en etapa temprana. En cualquier caso, los resultados de este análisis

contribuyeron a promover una combinación de radioquimioterapia adyuvante en la práctica clínica, principalmente para el cáncer de endometrio en estadio III. <sup>122</sup>

### ***Quimioterapia adyuvante en el cáncer de endometrio en estadio III/IV con reducción óptima***

La quimioterapia es la base de la terapia en mujeres con cáncer de endometrio extrauterino no apto para tratamiento quirúrgico. De hecho, se recomienda con evidencia de alto nivel (categoría IA de recomendación) solo para pacientes con enfermedad extrauterina avanzada en estadios III y IV. En estadios avanzados elegibles para cirugía, inicialmente, se emplea radioterapia abdominal completa como adyuvante en mujeres con cáncer de endometrio persistente o recurrente de alto riesgo, con un beneficio terapéutico aparente. Sin embargo, algunos ensayos aleatorios han comparado la radioterapia adyuvante con la quimioterapia sola. <sup>122</sup>

Por ejemplo, el ensayo GOG 122, un ensayo de fase III realizado en 396 pacientes con cáncer de endometrio en estadio III o estadio IV con citorreducción óptima, evaluó la eficacia de los dos tipos de tratamiento comparados: irradiación abdominopélvica total versus siete ciclos de doxorubicina y cisplatino combinados. El brazo de quimioterapia se asoció con una supervivencia libre de progresión y una supervivencia general mejoradas, incluso si la toxicidad aguda, especialmente la neuropatía periférica, fue mayor en este grupo de tratamiento. <sup>122</sup>

De todos modos, el ensayo GOG 122 estableció el beneficio de la quimioterapia como tratamiento adyuvante para el cáncer de endometrio. Desafortunadamente, la quimioterapia se asocia con un alto riesgo de recurrencia local cuando se usa sola, por lo que la investigación clínica desarrollada en los últimos años ha generado un gran interés en la combinación de quimiorradioterapia. <sup>122</sup>

## **4.2.2 PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA**

La elevada prevalencia de esta enfermedad en nuestro medio en menores 40 años nos obligó a tener mayor conocimiento sobre sus constantes biológicas y demográficas de cáncer endometrio tipo 1, así como la relación de este comportamiento biológico con los factores de riesgo modificables o no modificables que presentaron estas pacientes al llegar a nuestra unidad al momento de realizar un abordaje diagnóstico y de tratamiento

### **4.2.3 Pregunta de investigación**

¿Cuáles es la prevalencia de los factores de riesgo asociados a Cáncer de endometrio tipo 1 en pacientes menores de 40 años?

#### **4.2.4 JUSTIFICACIÓN**

El Carcinoma Endometrial constituye una de las patologías oncológicas importantes en las mujeres a nivel mundial. Representando el primer cáncer del tracto genital femenino en los países desarrollados, posición que es ocupada por el cáncer de cuello uterino en los países en vía de desarrollo. A pesar de la publicación de numerosos estudios sobre los Factores de Riesgo Modificables y No Modificables, desconocemos dichos factores de riesgo en las investigaciones realizadas sobre carcinoma endometrial en el Hospital de la Mujer la resolución de estas preguntas se ha vuelto muy importante en vista del aumento en la incidencia del cáncer endometrial.



## **4.2.5 OBJETIVOS**

### **4.2.5.1 Objetivo general**

Determinar la prevalencia de los factores de riesgo asociados a cáncer de endometrio tipo 1 en mujeres menores de 40 años

### **4.2.5.2 Objetivos específicos.**

- Conocer cuales son los factores de riesgo modificables y no modificables que presentan mas las pacientes con diagnostico de cáncer de endometrio tipo 1
- Determinar la tasa de morbilidad que presentan estas pacientes

## **4.2.6 HIPÓTESIS**

Es posible identificar la prevalencia de los factores de riesgos asociados con cáncer de endometrio tipo 1 en las pacientes menores de 40 años en el Hospital de la Mujer

## 4.3 METODOLOGÍA

### 4.3.1 Diseño de estudio

Estudio observacional, descriptivo, transversal

#### 4.3.3.1 Criterios de inclusión

##### *Criterios de inclusión*

- Pacientes menores de 40 años con uno o más factores de riesgo que cuenten con expediente completo y diagnóstico de cáncer de endometrio tipo 1 en el hospital de la mujer durante el periodo del año 2019 al 2021

##### *Criterios de no inclusión*

- Pacientes mayores de 40 años
- Pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio tipo 2
- Pacientes que hayan sido sometidas a procedimientos de estapificación o cualquier índole fuera de la unidad.

### 4.3.4 Variables de estudio

#### **Factores de riesgo no modificables**

- Edad
- Menarquia precoz entre 9 -10 años
- Tumores ováricos
- Hiperplasia compleja con atipia
- Antecedente familiar de cáncer de colon sin poliposis
- Antecedente de cáncer de mama
- Antecedente de cáncer de ovario

#### **Factores de riesgo modificables**

- Índice de masa corporal
- Paridad
- Fertilidad

- Diabetes mellitus
- Hipertension arterial
- Terapia hormonal (uso de píldoras anticonceptivas, tamoxifeno)
- Tabaquismo

#### 4.3.5 Estrategia de análisis

##### Diseño muestral

Los datos recabados en la base de datos de Excel® se analizaron con el paquete estadístico SPSS (Statistical Package For Social Sciences).

Los datos se analizaron mediante estadísticos descriptivos de tendencia central (media aritmética), se utilizó la prueba de *Chi cuadrado de Pearson* ( $X^2$ ) para el análisis de las variables categorías y para las variables numéricas se utilizó la prueba de *T de Student* y además el *Coefficiente de Correlación de Pearson* (CPP). Se consideró un nivel de significancia del 5% ( $p < 0.05$ ) con un intervalo de confianza del 95%.

##### Descripción de variables

Variable independiente	Definición conceptual	Definición operacional	Nivel de medición	medición
<b>edad</b>	Del latín aetas, es el término que se utiliza para hacer mención al tiempo que ha vivido un ser vivo. Años cronológicamente vividos	Grupo etario 20 a 30 años 31 a 40 años	Cualitativa ordinal	20 a 30 años 31 a 40 años
<b>Menarquia precoz</b>	Es la aparición de la primera menstruación	Primera menstruación entre 9 y 10 años de edad	Cualitativa nominal	1.- si 2.- no
<b>Uso prolongado de estrógenos</b>	Exposición prolongada a dosis altas de estrógenos	Uso prolongado mayor a 5 años	Cualitativa nominal	1.- si 2.- no

<b>fertilidad</b>	Capacidad para concebir un hijo	1.- fértil 2.- no fértil	Cualitativa nominal	Se asigna 1 o 2
<b>paridad</b>	Numero de hijos	1.- Nuliparidad 2.- Primiparidad 3.- multiparidad	Cualitativa ordinal	Se asigna 1, 2 y 3 según la paridad
<b>obesidad</b>	Enfermedad crónica de origen multifactorial prevenible que se caracteriza por acumulación de excesiva de grasa	Se mide por IMC: 1.- sin obesidad 2.- sobrepeso 3.- obesidad	Cualitativa ordinal	Se asigna 1, 2 o 3 dependiendo del peso según el IMC
<b>comorbilidad</b>	Patologías asociadas a los pacientes con cáncer endometrial	Diabetes mellitus Hipertensión arterial si está presente o ausente	Cualitativa nominal	1.- si 2.- no
<b>Factor de riesgo</b>	Cualquier característica, exposición o rasgo de la paciente que aumente la probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión sea modificable o no modificable	Tabaquismo Antecedente en familia de cáncer de mama, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer cervicouterino o antecedente de cáncer de colon si está presente o ausente, hiperplasia endometrial compleja	Cualitativa nominal	1.- si 2.- no

## **4.4 CONSIDERACIONES ÉTICAS**

De acuerdo con el reglamento de la Ley General de salud de investigación para la salud, Artículo 17; considerandose como investigación sin riesgo

### **Procedimientos de recolección de datos**

Se realizó una revisión sistematizada de expedientes que cumplieron con los criterios de inclusión de las pacientes del servicio de Oncología del Hospital de la Mujer, se vaciaron los datos en una hoja de Excel® para su análisis posterior, representándose los principales factores de riesgo y mostrándose estadísticamente en gráficas y tablas

## 5. RESULTADOS

### Características demográficas y antropométricas de las pacientes

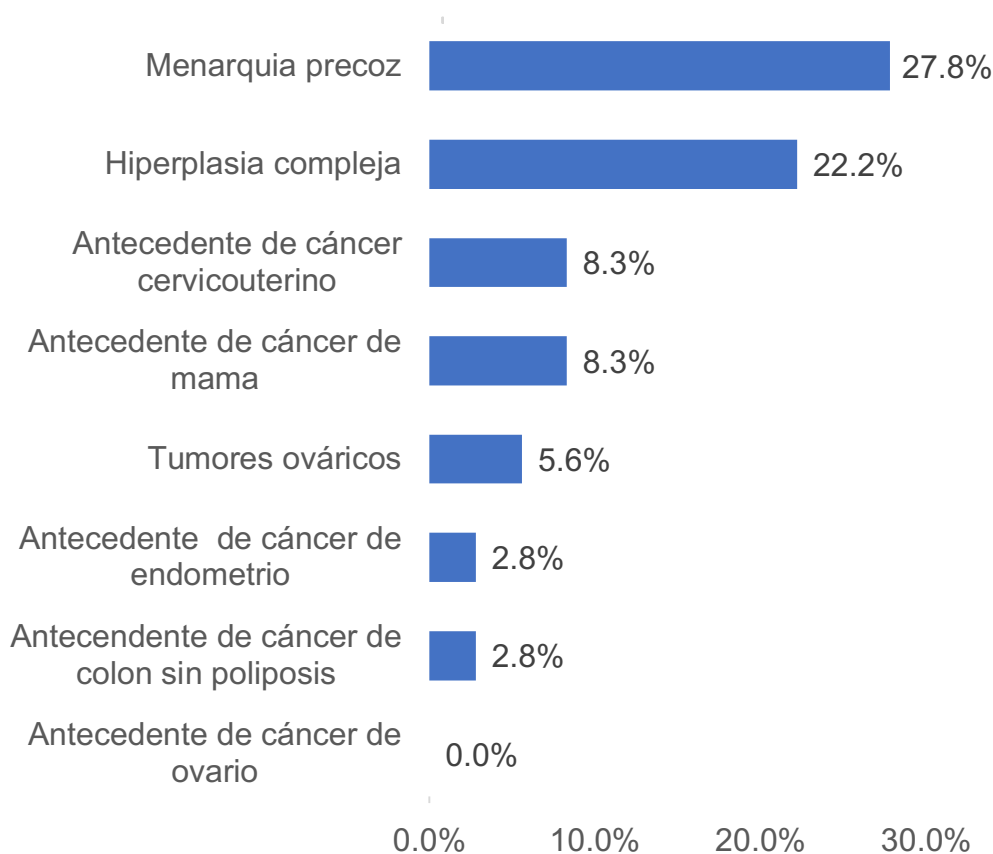
En este estudio se incluyeron un total de 36 pacientes femeninos con cáncer de endometrio tipo 1 de edad media  $38.1 \pm 3.6$  años; de ellos, el 5.6% tenían de 20-30 años y el 94.4% de 31-40 años. De las pacientes el 5.6% tenían normopeso, el 30.6% sobrepeso y el 63.9% obesidad [Tabla 2].

Tabla 2. Características demográficas de los pacientes

<b>Característica</b>	<b>Valores</b>
<b>Edad (años)</b>	<b>38.1<math>\pm</math>3.6</b>
20-30 años	5.6(2)
31-40 años	94.4(34)
<b>Categorías de IMC</b>	
Normopeso (18.5- 24.9 Kg/m <sup>2</sup> )	5.6(2)
Sobrepeso (25- 29.9 Kg/m <sup>2</sup> )	30.6(11)
Obesidad ( $\geq$ 30 Kg/m <sup>2</sup> )	63.9(23)

## Factores de riesgo no modificables para cáncer de endometrio

Enseguida, se identificó la prevalencia de factores de riesgo no modificables encontrando que la prevalencia de menarquia precoz fue 27.8%, de tumores ováricos de 5.6%, de hiperplasia compleja de 22.2%, de antecedente de cáncer de colon sin poliposis de 2.8%, de antecedente de cáncer de mama de 8.3%, de antecedente de cáncer de ovario de 0%, de antecedente de cáncer de endometrio de 2.8%, de antecedente de cáncer cervicouterino de 8.3% [Figura 1].

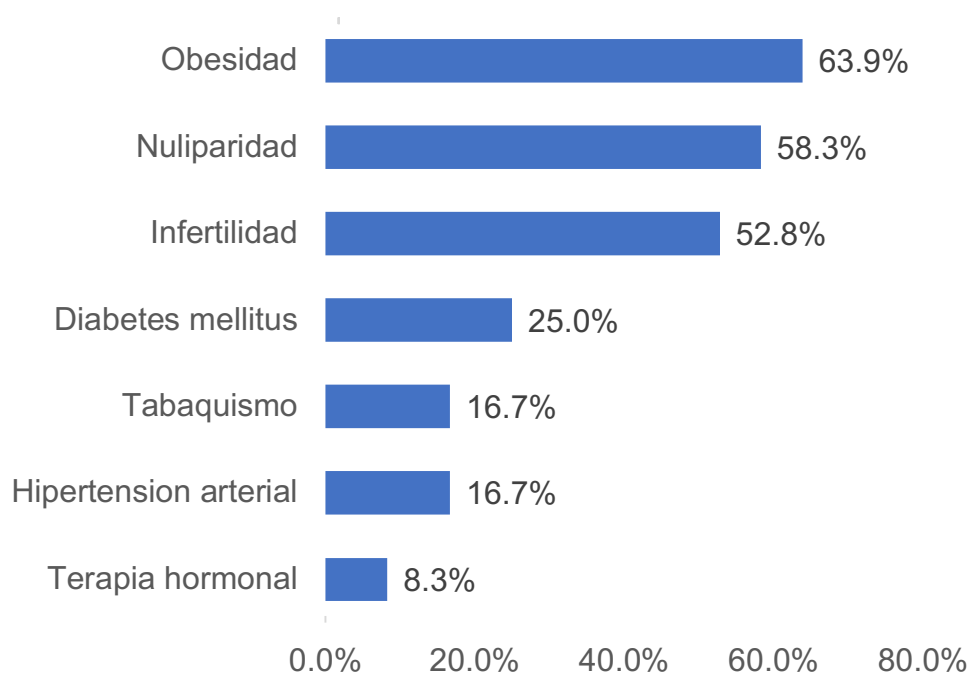


**Figura 1.** Frecuencia de factores de riesgo no modificables para cáncer de endometrio tipo I entre las pacientes menores de 40 años



## Factores de riesgo modificables para cáncer de endometrio

También, se identificó la prevalencia de factores de riesgo modificables encontrando que la prevalencia de obesidad fue 63.9%, de nuliparidad fue 58.3%, de infertilidad fue 47.2%, de diabetes mellitus fue 25%, de hipertensión arterial fue 16.7%, de terapia hormonal fue 8.3% y de tabaquismo fue 16.7% [Figura 2].



**Figura 2.** Frecuencia de factores de riesgo modificables para cáncer de endometrio tipo I entre las pacientes menores de 40 años.

## 6. DISCUSIÓN

El cáncer de endometrio es una patología neoplásica que se presenta principalmente en mujeres mayores de 50 años, con una edad promedio al diagnóstico de 60 años, y es poco común en mujeres menores de 45 años; su incidencia se ha incrementado en los últimos 17 años<sup>123</sup>. Por ello, en este estudio fue de interés identificar los factores de riesgo para cáncer de endometrio en mujeres menores de 40 años, una edad en la que se presenta con rara frecuencia, y de aquí parte de la importancia de este estudio. A continuación, se analizan los hallazgos de este estudio.

Primero, la edad media de las pacientes fue de 38 años, y apenas alrededor del 5% de los casos ocurrieron en menores de 30 años. En un estudio de Holman y Lu, o se reportaron casos antes de los 20 años, pero entre los 20 y 34 años se presentaron el 1.6% de los casos y entre los 35 y 44 años se presentaron el 6.1% del total de casos, con una incidencia mayor entre los 45 y 74 años, periodo en el cual se presentaron alrededor del 75% del total de casos<sup>124</sup>. Ello explica la presentación muy rara antes de los 30 años y mayor entre los 30 y 40 años en las pacientes del Hospital de la Mujer de la Ciudad de México.

Segundo, al identificar los factores de riesgo no modificables para cáncer de endometrio encontramos como los mas frecuentes menarquia precoz (27.8%), hiperplasia compleja (22.2%), antecedente de cáncer de mama (8.3%), de cáncer cérvicouterino (8.3%) y tumores ováricos (5.6%); los menos frecuentes fueron el antecedente de cáncer de colon sin poliposis y de cáncer de endometrio en la familia. Cada uno de estos factores de riesgo se han reportado en la literatura en frecuencias variables. La menarca precoz se ha reportado por ejemplo en 0.2% de las niñas menores de 10 años, lo que indica que una prevalencia de menarquia precoz de 27.8% en pacientes con cáncer de endometrio es alta y está relacionada con el riesgo de cáncer de endometrio<sup>125</sup>. La hiperplasia compleja de endometrio se ha reportado en estudios previos en rangos de 1-54% y, la tasa de progresión a

cáncer de endometrio en las pacientes que la tienen es de 8% para la hiperplasia compleja sin atipia y de 29% para la hiperplasia compleja con atipia<sup>126</sup>.

Por otro lado, el antecedente de cáncer de mama, de ovario y de colon también se han reportado como factores de riesgo para cáncer de endometrio principalmente en casos en portadores de mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2, dos genes que codifican para proteínas supresoras de tumores que cuando están mutadas son incapaces de regular el ciclo celular y de evitar la proliferación descontrolada de células tumorales<sup>127</sup>. De hecho, se ha reportado que el cáncer de endometrio y el cáncer de mama comparten algunos factores de riesgo hormonales y reproductivos<sup>128</sup> y además, el uso de fármacos como el tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama incrementa la prevalencia de hiperplasia endometrial, pólipos y carcinoma<sup>129</sup>. La asociación del cáncer de ovario y colon como factores de riesgo para cáncer de endometrio, y del antecedente familiar de cáncer de endometrio también está dada por mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2<sup>130</sup>. Mientras que la relación entre cáncer de endometrio y cáncer cérvicouterino no está clara, pero se ha reportado que citologías cervicales anormales (lesiones de alto grado) se asocian con recurrencia de cáncer de endometrio<sup>131</sup>. Además, la incidencia de cáncer de endometrio en mujeres con cáncer mama es del 34 %, en pacientes con cáncer de colon es de 14 %, en mujeres con cáncer de ovario es de 13 % y en pacientes con cáncer cérvico-uterino es de 6%<sup>132</sup>. Por tanto, la prevalencia de factores de riesgo no modificables para cáncer de endometrio encontrada en nuestro estudio es similar a la reportada en la literatura.

Tercero, en cuanto a los factores de riesgo modificables encontrados en las pacientes con cáncer de endometrio, los más frecuentes fueron obesidad (63.9%), nuliparidad (58.3%) e infertilidad (47.2%), seguidos de diabetes mellitus (25%), de hipertensión arterial (16.7%), de terapia hormonal y de tabaquismo (16.7%). De hecho, en comparación con las mujeres que mantienen un peso saludable, el cáncer de endometrio es dos veces más común en mujeres con sobrepeso (IMC de 25 a 29.9) y más de 3 veces más común en mujeres obesas (IMC > 30) y se ha descrito que el cáncer de ovario es la neoplasia para la que más aumenta el riesgo la

obesidad<sup>133</sup>. La obesidad se asocia con el cáncer de endometrio a través de un incremento de la adiposidad que a su vez aumenta los niveles de estrógenos<sup>134</sup>.

En el mismo sentido, la terapia hormonal (encontrada en 8.3% de las pacientes con cáncer de endometrio) es un importante factor de riesgo para cáncer de endometrio, lo que concuerda con estudios previos, ya que se ha reportado que el principal factor de riesgo para el carcinoma endometrial tipo I (endometrioides) es un exceso de estrógenos endógenos o exógenos que no se opone adecuadamente a la progestina<sup>135</sup>. En una mujer con útero, la terapia con estrógenos sistémicos orales, transdérmicos y vaginales sin la administración de progestina se incrementa el riesgo de desarrollar lesiones endometriales premalignas y carcinoma endometrial; los estrógenos sin oposición incrementa el riesgo de cáncer de endometrio de 2 a 10 veces<sup>136</sup>.

Lo anterior está también relacionado con la nuliparidad y la infertilidad como factores de riesgo para cáncer endometrial, en las cuales la ausencia de embarazos, expone al endometrio a constantes ciclos estrogénicos sin periodos de reducción en sus niveles que ocurren durante el embarazo<sup>137</sup>. En nuestro estudio se encontró que el 58.3% de las pacientes con cáncer de endometrio eran nulíparas y el 47.2% eran infértiles. En un estudio realizado por Yang y cols. las mujeres nulíparas tuvieron un riesgo elevado de cáncer de endometrio en comparación con las mujeres no nulíparas, incluso después de ajustar por infertilidad (OR = 1.76, IC95%: 1.59–1.94). También, las mujeres que reportaron infertilidad tuvieron un mayor riesgo de cáncer de endometrio<sup>138</sup>. En un estudio de Chen y cols. la nuliparidad se asoció como factor de riesgo para cáncer de endometrio tipo I pero no tipo II<sup>139</sup>.

Por otro lado, tanto la hipertensión como la diabetes mellitus, se han reportado como factores de riesgo para cáncer de endometrio en estudios de casos y controles<sup>140</sup>. También, una revisión sistemática y metanálisis recientes encontró que la diabetes es un factor de riesgo para cáncer de endometrio<sup>141</sup>. Por otro lado, aunque la hipertensión es un factor reportado como de riesgo para cáncer de endometrio, los estudios son más inconsistentes y su mecanismo es desconocido, a pesar de que

una revisión sistemática y metanálisis recientes lo encontraron como un factor de riesgo<sup>142</sup>.

La prevalencia de factores de riesgo modificables para cáncer endometrial encontrada en este estudio fue elevada, y en casos como la nuliparidad, la infertilidad y la diabetes mellitus, es superior a la esperada en la población sin cáncer de endometrio, pues se estima que la nuliparidad no es superior a 10% en la población general<sup>143</sup>. Por su parte, la prevalencia de infertilidad en población general se estima en 15% y en nuestras pacientes con cáncer de endometrio se encontró en mas de 40% de ellas<sup>144</sup> y la prevalencia de diabetes en México es cercana a 10%, pero se encontró en 25% de las pacientes con cáncer de endometrio de nuestro estudio<sup>145</sup>. La prevalencia de diabetes en nuestro estudio es superior y la hipertensión inferior a la reportada en un estudio chino en el cual la prevalencia de diabetes mellitus fue de 6 % y de hipertensión de 32% en pacientes con cáncer de endometrio<sup>146</sup>.

Por tanto, la prevalencia de factores de riesgo modificables para cáncer de endometrio encontrada en nuestras pacientes es distinta a la reportada en otros estudios, pero son muy frecuentes, y deberían implementarse estrategias para reducir su frecuencia.

## **7. CONCLUSIONES**

Los factores de riesgo no modificables encontrados con mayor frecuencia en nuestras pacientes con cáncer de endometrio fueron menarquia precoz, hiperplasia compleja y antecedente de cáncer de mama, de ovario y cérvicouterino.

Los factores de riesgo modificables encontrados con mayor frecuencia en nuestras pacientes con cáncer de endometrio fueron obesidad, nuliparidad, infertilidad y diabetes mellitus.

Es necesario implementar medidas poblacionales para reducir los factores de riesgo modificables para cáncer de endometrio.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Kilic F, Unsal M, Cakir C, Yuksel D, Kilic C, Dur R, et al. Prognostic factors determining survival after extrapelvic recurrence in endometrioid type endometrial cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2021 Nov;60(6):1023-1030. doi: 10.1016/j.tjog.2021.09.013.
2. Holman LL, Lu KH. The Epidemiology of Endometrial Cancer. *Glob. libr. women's med.* 2012. doi: 10.3843/GLOWM.10236T
3. García E, Sandoval DK, Calvo JF, Lara JD. Adenocarcinoma oncocítico oxifilico de endometrio: reporte de caso. *Rev. chil. obstet. Ginecol.* 2013;78:220-223.
4. Setiawan VW, Yang HP, Pike mucinous carcinoma, McCann SE, Yu H, Xiang YB, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol.* 2013 Jul 10;31(20):2607-18. doi: 10.1200/JCO.2012.48.2596.
5. Tian W, Teng F, Zhao J, Gao J, Gao C, Sun D, et al. Estrogen and insulin synergistically promote type 1 endometrial cancer progression. *Cancer Biol Ther.* 2017 Dec 2;18(12):1000-1010. doi: 10.1080/15384047.2017.1394547.
6. Shen F, Gao Y, Ding J, Chen Q. Is the positivity of estrogen receptor or progesterone receptor different between type 1 and type 2 endometrial cancer? *Oncotarget.* 2017 Jan 3;8(1):506-511. doi: 10.18632/oncotarget.13471.
7. Ashihara K, Tanaka T, Maruoka R, Ono YJ, Tanabe A, Terai Y, et al. Postmenopausal patients with endometrial cancer of type 1 have elevated serum estradiol levels in the ovarian vein. *Int J Gynecol Cancer.* 2014 Oct;24(8):1455-60. doi: 10.1097/IGC.0000000000000227.
8. Kim JJ, Chapman E. Role of progesterone in endometrial cancer. *Semin Reprod Med.* 2010 Jan;28(1):81-90. doi: 10.1055/s-0029-1242998.
9. Gompel A. Progesterone and endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020 Nov;69:95-107. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.05.003.

10. Jick SS, Walker AM, Jick H. Estrogens, progesterone, and endometrial cancer. *Epidemiology*. 1993 Jan;4(1):20-4. doi: 10.1097/00001648-199301000-00005.
11. 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 Nov;21(11):1851-6. doi: 10.1007/s10552-010-9612-8.
12. Hachisuga T, Fukuda K, Hirakawa T, Kawarabayashi T. The effect of nulliparity on survival in endometrial cancer at different ages. *Gynecol Oncol*. 2001 Jul;82(1):122-6. doi: 10.1006/gyno.2001.6220.
13. Braun MM, Overbeek-Wager EA, Grumbo RJ. Diagnosis and Management of Endometrial Cancer. *Am Fam Physician*. 2016 Mar 15;93(6):468-74.
14. Schonfeld SJ, Hartge P, Pfeiffer RM, Freedman DM, Greenlee RT, Linet MS, et al. An aggregated analysis of hormonal factors and endometrial cancer risk by parity. *Cancer*. 2013 Apr 1;119(7):1393-401. doi: 10.1002/cncr.27909.
15. Gong TT, Wang YL, Ma XX. Age at menarche and endometrial cancer risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Sci Rep*. 2015 Sep 11;5:14051. doi: 10.1038/srep14051.
16. Felix AS, Brinton LA. Cancer Progress and Priorities: Uterine Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018 Sep;27(9):985-994. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0264.
17. Dossus L, Allen N, Kaaks R, Bakken K, Lund E, Tjonneland A, et al. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*. 2010;127(2):442-51.
18. Wu QJ, Li YY, Tu C, Zhu J, Qian KQ, Feng TB, et al. Parity and endometrial cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Scientific reports*. 2015;5:14243
19. Kawachi A, Shimazu T, Budhathoki S, Sawada N, Yamaji T, Iwasaki M, et al. Association of BMI and height with the risk of endometrial cancer, overall and by histological subtype: a population-based prospective cohort study in Japan. *Eur J Cancer Prev*. 2019 May;28(3):196-202. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000449.



20. Onstad MA, Schmandt RE, Lu KH. Addressing the Role of Obesity in Endometrial Cancer Risk, Prevention, and Treatment. *J Clin Oncol*. 2016 Dec 10;34(35):4225-4230. doi: 10.1200/JCO.2016.69.4638.
21. Smrz SA, Calo C, Fisher JL, Salani R. An ecological evaluation of the increasing incidence of endometrial cancer and the obesity epidemic. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 May;224(5):506.e1-506.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.042.
22. Smrz SA, Calo C, Fisher JL, Salani R. An ecological evaluation of the increasing incidence of endometrial cancer and the obesity epidemic. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 May;224(5):506.e1-506.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.042.
23. Weiderpass E, Persson I, Adami HO, Magnusson C, Lindgren A, Baron JA. Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden). *Cancer Causes Control*. 2000 Feb;11(2):185-92. doi: 10.1023/a:1008946825313.
24. Gao Y, Dai X, Lee AC, Wise MR, Shen F, Chen Q. Body Mass Index is Negatively Associated with Endometrial Cancer Stage, Regardless of Subtype and Menopausal Status. *J Cancer*. 2018 Nov 25;9(24):4756-4761. doi: 10.7150/jca.21137.
25. Haggerty AF, Sarwer DB, Schmitz KH, Ko EM, Allison KC, Chu CS. Obesity and Endometrial Cancer: A Lack of Knowledge but Opportunity for Intervention. *Nutr Cancer*. 2017 Oct;69(7):990-995. doi: 10.1080/01635581.2017.1359313.
26. Risinger JI, Hayes AK, Berchuck A, Barrett JC. PTEN/MMAC1 mutations in endometrial cancers. *Cancer Res*. 1997 Nov 1;57(21):4736-8. PMID: 9354433.
27. Kong D, Suzuki A, Zou TT, Sakurada A, Kemp LW, Wakatsuki S, et al. PTEN1 is frequently mutated in primary endometrial carcinomas. *Nat Genet*. 1997;17:143-4
28. Thanapparasr D, Previs RA, Hu W, Ivan C, Armaiz GN, Dorniak PL, et al. PTEN Expression as a Predictor of Response to Focal Adhesion Kinase

- Inhibition in Uterine Cancer. *Mol Cancer Ther.* 2015 Jun;14(6):1466-1475. doi: 10.1158/1535-7163.mucinous carcinomaT-14-1077.
29. Singh MN, Stringfellow HF, Paraskeva E, Martin PL, Martin FL. Tamoxifen: important considerations of a multi-functional compound with organ-specific properties. *Cancer Treat Rev.* 2007 Apr;33(2):91-100. doi: 10.1016/j.ctrv.2006.09.008.
  30. Alvarado I. Adenocarcinoma de endometrio, Conceptos actuales. *Gaceta Mexicana de Oncología.* 2012;11:196-202.
  31. Akhtar M, Al Hyassat S, Elaiwy O, Rashid S, Al-Nabet ADMH. Classification of Endometrial Carcinoma: New Perspectives Beyond Morphology. *Adv Anat Pathol.* 2019 Nov;26(6):421-427. doi: 10.1097/PAP.000000000000251.
  32. Mang C, Birkenmaier A, Cathomas G, Humburg J. Endometrioid endometrial adenocarcinoma: an increase of G3 cancers? *Arch Gynecol Obstet.* 2017 Jun;295(6):1435-1440. doi: 10.1007/s00404-017-4370-4.
  33. Altman AD, Ferguson SE, Atenafu EG, Köbel M, McAlpine JN, Panzarella T, et al. Canadian high risk endometrial cancer (CHREC) consortium: analyzing the clinical behavior of high risk endometrial cancers. *Gynecol Oncol.* 2015 Nov;139(2):268-74. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.09.001.
  34. Johnson AL, Medina HN, Schlumbrecht MP, Reis I, Kobetz EN, Pinheiro PS. The role of histology on endometrial cancer survival disparities in diverse Florida. *PLoS One.* 2020 Jul 23;15(7):e0236402. doi: 10.1371/journal.pone.0236402.
  35. Pinheiro PS, Medina HN, Koru T, Qiao B, Schymura M, Kobetz EN, et al. Endometrial Cancer Type 2 Incidence and Survival Disparities Within Subsets of the US Black Population. *Front Oncol.* 2021 Jul 20;11:699577. doi: 10.3389/fonc.2021.699577.
  36. Guttery DS, Blighe K, Polymeros K, Symonds RP, Macip S, Moss EL. Racial differences in endometrial cancer molecular portraits in The Cancer Genome Atlas. *Oncotarget.* 2018 Mar 30;9(24):17093-17103. doi: 10.18632/oncotarget.24907

37. Feinberg J, Albright B, Black J, Lu L, Passarelli R, Gysler S, et al. Ten-Year Comparison Study of Type 1 and 2 Endometrial Cancers: Risk Factors and Outcomes. *Gynecol Obstet Invest.* 2019;84(3):290-297. doi: 10.1159/000493132.
38. Mahdy H, Casey MJ, Crotzer D. Endometrial Cancer. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525981/>
39. Tran AQ, Gehrig P. Recent Advances in Endometrial Cancer. *F1000Res.* 2017 Jan 27;6:81. doi: 10.12688/f1000research.10020.1.
40. Voss MA, Ganesan R, Ludeman L, McCarthy K, Gornall R, Schaller G, et al. Should grade 3 endometrioid endometrial carcinoma be considered a type 2 cancer-a clinical and pathological evaluation. *Gynecol Oncol.* 2012 Jan;124(1):15-20. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.07.030.
41. Garg K, Broaddus RR, Soslow RA, Urbauer DL, Levine DA, Djordjevic B. Pathologic scoring of PTEN immunohistochemistry in endometrial carcinoma is highly reproducible. *Int J Gynecol Pathol.* 2012 Jan;31(1):48-56. doi: 10.1097/PGP.0b013e3182230d00.
42. Montgomery BE, Daum GS, Dunton CJ. Endometrial hyperplasia: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 2004 May;59(5):368-78. doi: 10.1097/00006254-200405000-00025.
43. Raffone A, Travaglino A, Saccone G, Insabato L, Mollo A, De Placido G, et al. Endometrial hyperplasia and progression to cancer: which classification system stratifies the risk better? A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2019 May;299(5):1233-1242. doi: 10.1007/s00404-019-05103-1.
44. Boruban MC, Altundag K, Kilic GS, Blankstein J. From endometrial hyperplasia to endometrial cancer: insight into the biology and possible medical preventive measures. *Eur J Cancer Prev.* 2008 Apr;17(2):133-8. doi: 10.1097/CEJ.0b013e32811080ce.

45. Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecol Oncol.* 2000 Mar;76(3):287-90. doi: 10.1006/gyno.1999.5580.
46. Jarboe EA, Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Semin Diagn Pathol.* 2010 Nov;27(4):215-25. doi: 10.1053/j.semdp.2010.09.007.
47. Semere LG, Ko E, Johnson NR, Vitonis AF, Phang LJ, Cramer DW, et al. Endometrial intraepithelial neoplasia: clinical correlates and outcomes. *Obstet Gynecol.* 2011 Jul;118(1):21-28. doi: 10.1097/AOG.0b013e31821d78af.
48. Pineda MJ, Lu Z, Cao D, Kim JJ. Influence of Cancer-Associated Endometrial Stromal Cells on Hormone-Driven Endometrial Tumor Growth. *Horm Cancer.* 2015 Aug;6(4):131-41. doi: 10.1007/s12672-015-0223-4.
49. Li M, Xin X, Wu T, Hua T, Wang H, Wang H. Stromal cells of endometrial carcinoma promotes proliferation of epithelial cells through the HGF/c-Met/Akt signaling pathway. *Tumour Biol.* 2015 Aug;36(8):6239-48. doi: 10.1007/s13277-015-3309-2.
50. Sironi S, Taccagni G, Garancini P, Belloni C, DelMaschio A. Myometrial invasion by endometrial carcinoma: assessment by MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 1992 Mar;158(3):565-9. doi: 10.2214/ajr.158.3.1738995.
51. Rechichi G, Galimberti S, Signorelli M, Perego P, Valsecchi MG, Sironi S. Myometrial invasion in endometrial cancer: diagnostic performance of diffusion-weighted MR imaging at 1.5-T. *Eur Radiol.* 2010 Mar;20(3):754-62. doi: 10.1007/s00330-009-1597-x.
52. Geels YP, Pijnenborg JM, van den Berg-van Erp SH, Snijders MP, Bulten J, Massuger LF. Absolute depth of myometrial invasion in endometrial cancer is superior to the currently used cut-off value of 50%. *Gynecol Oncol.* 2013 May;129(2):285-91. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.02.013.
53. Bakkum JN, Gonzalez J, Laack NN, Mariani A, Dowdy SC. Current issues in the management of endometrial cancer. *Mayo Clin Proc.* 2008 Jan;83(1):97-112. doi: 10.4065/83.1.97.

54. Brenner PF. Differential diagnosis of abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 Sep;175(3 Pt 2):766-9. doi: 10.1016/s0002-9378(96)80082-2.
55. Albers JR, Hull SK, Wesley RM. Abnormal uterine bleeding. *Am Fam Physician.* 2004 Apr 15;69(8):1915-26.
56. Cheong Y, Cameron IT, Critchley HOD. Abnormal uterine bleeding. *Br Med Bull.* 2017 Sep 1;123(1):103-114. doi: 10.1093/bmb/ldx027.
57. Rižner TL. Discovery of biomarkers for endometrial cancer: current status and prospects. *Expert Rev Mol Diagn.* 2016 Dec;16(12):1315-1336. doi: 10.1080/14737159.2016.1258302.
58. Neri M, Peiretti M, Melis GB, Piras B, Vallerino V, Paoletti AM, Madeddu C, Scartozzi M, Mais V. Systemic therapy for the treatment of endometrial cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2019 Nov;20(16):2019-2032. doi: 10.1080/14656566.2019.1654996.
59. Bishop EA, Java JJ, Moore KN, Spirtos NM, Pearl ML, Zivanovic O, et al. Surgical outcomes among elderly women with endometrial cancer treated by laparoscopic hysterectomy: a NRG/Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Jan;218(1):109.e1-109.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2017.09.026.
60. Lee SY. Tailored Therapy Based on Molecular Characteristics in Endometrial Cancer. *Biomed Res Int.* 2021 May 5;2021:2068023. doi: 10.1155/2021/2068023.
61. Gargett CE, Nguyen HP, Ye L. Endometrial regeneration and endometrial stem/progenitor cells. *Rev Endocr Metab Disord.* 2012 Dec;13(4):235-51. doi: 10.1007/s11154-012-9221-9. PMID: 22847235.
62. Takahashi TA, Johnson KM. Menopause. *Med Clin North Am.* 2015 May;99(3):521-34. doi: 10.1016/j.mcna.2015.01.006. PMID: 25841598.
63. Ruiz-Alonso M, Blesa D, Simón C. The genomics of the human endometrium. *Biochim Biophys Acta.* 2012 Dec;1822(12):1931-42. doi: 10.1016/j.bbadis.2012.05.004. Epub 2012 May 24. PMID: 22634130.
64. Zhou S, Zhao L, Yi T, Wei Y, Zhao X. Menopause-induced uterine epithelium atrophy results from arachidonic acid/prostaglandin E2 axis inhibition-

- mediated autophagic cell death. *Sci Rep.* 2016 Aug 10;6:31408. doi: 10.1038/srep31408. Erratum in: *Sci Rep.* 2020 Apr 20;10(1):6915. PMID: 27506466; PMCID: PMC4979008.
65. Devis-Jauregui L, Eritja N, Davis ML, Matias-Guiu X, Llobet-Navàs D. Autophagy in the physiological endometrium and cancer. *Autophagy.* 2021 May;17(5):1077-1095. doi: 10.1080/15548627.2020.1752548. Epub 2020 May 13. PMID: 32401642; PMCID: PMC8143243.
66. Fukuda T, Wada-Hiraike O. The Two-Faced Role of Autophagy in Endometrial Cancer. *Front Cell Dev Biol.* 2022 Mar 31;10:839416. doi: 10.3389/fcell.2022.839416. PMID: 35433698; PMCID: PMC9008213.
67. Nuñez-Olvera SI, Gallardo-Rincón D, Puente-Rivera J, Salinas-Vera YM, Marchat LA, Morales-Villegas R, López-Camarillo C. Autophagy Machinery as a Promising Therapeutic Target in Endometrial Cancer. *Front Oncol.* 2019 Nov 29;9:1326. doi: 10.3389/fonc.2019.01326. PMID: 31850214; PMCID: PMC6896250.
68. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021 Jan;71(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21654. Epub 2021 Jan 12. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2021 Jul;71(4):359.
69. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours: WHO Classification of Tumours, 5th ed.; IARC: Lyon, France, 2020; Volume 4.
70. Yang HP, Wentzensen N, Trabert B, Gierach GL, Felix AS, Gunter MJ, Hollenbeck A, Park Y, Sherman ME, Brinton LA. Endometrial cancer risk factors by 2 main histologic subtypes: the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Epidemiol.* 2013 Jan 15;177(2):142-51. doi: 10.1093/aje/kws200. Epub 2012 Nov 21. PMID: 23171881; PMCID: PMC3590033.
71. Prat J, Mutch DG. Pathology of cancers of the female genital tract including molecular pathology. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018 Oct;143 Suppl 2:93-108. doi: 10.1002/ijgo.12617.
72. Watkins JC, Downing MJ, Crous-Bou M, Busch EL, Chen M, De Vivo I, Mutter GL. Endometrial Tumor Classification by Histomorphology and Biomarkers in

- the Nurses' Health Study. *J Cancer Epidemiol*. 2021 Mar 12;2021:8884364. doi: 10.1155/2021/8884364. PMID: 33986807; PMCID: PMC8093077.
73. Le Gallo M, Bell DW. The emerging genomic landscape of endometrial cancer. *Clin Chem*. 2014 Jan;60(1):98-110. doi: 10.1373/clinchem.2013.205740. Epub 2013 Oct 29. PMID: 24170611; PMCID: PMC4128551.
74. Sorosky JI. Endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2012 Aug;120(2 Pt 1):383-97. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182605bf1. PMID: 22825101.
75. Parra-Herran C, Lerner-Ellis J, Xu B, Khalouei S, Bassiouny D, Cesari M, et al. Molecular-based classification algorithm for endometrial carcinoma categorizes ovarian endometrioid carcinoma into prognostically significant groups. *Mod Pathol*. 2017 Dec;30(12):1748-1759. doi: 10.1038/modpathol.2017.81.
76. Halkia E, Kalinoglou N, Spiliotis J. Surgical management of endometrial cancer. A critical review. *J BUON*. 2012 Oct-Dec;17(4):637-43. PMID: 23335518.
77. Denschlag D, Ulrich U, Emons G. The diagnosis and treatment of endometrial cancer: progress and controversies. *Dtsch Arztebl Int*. 2010 Aug;108(34-35):571-7. doi: 10.3238/arztebl.2011.0571. Epub 2010 Aug 29. PMID: 21904591; PMCID: PMC3167060.
78. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2017/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/), based on November 2019 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2020.
79. Santoro A, Angelico G, Travaglino A, Inzani F, Arciuolo D, Valente M, et al. New Pathological and Clinical Insights in Endometrial Cancer in View of the Updated ESGO/ESTRO/ESP Guidelines. *Cancers (Basel)*. 2021 May 26;13(11):2623. doi: 10.3390/cancers13112623. PMID: 34073635; PMCID: PMC8198052.

80. WHO Classification of Tumours Editorial Board . WHO Classification of Tumours Series. 5th ed. Volume 4 International Agency for Research on Cancer; Lyon, France: 2020. Female Genital Tumours
81. Kim SR, Cloutier BT, Leung S, Cochrane D, Britton H, Pina A, et al. Molecular subtypes of clear cell carcinoma of the endometrium: Opportunities for prognostic and predictive stratification. *Gynecol Oncol.* 2020 Jul;158(1):3-11. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.04.043. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32331700.
82. Pors J, Segura S, Cheng A, Ji JX, Tessier-Cloutier B, Cochrane D, et al. Napsin-A and AMACR are Superior to HNF-1 $\beta$  in Distinguishing Between Mesonephric Carcinomas and Clear Cell Carcinomas of the Gynecologic Tract. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2020 Sep;28(8):593-601. doi: 10.1097/PAI.0000000000000801. PMID: 31361605; PMCID: PMC6987010.
83. Murali R, Davidson B, Fadare O, Carlson JA, Crum CP, Gilks CB, et al. High-grade Endometrial Carcinomas: Morphologic and Immunohistochemical Features, Diagnostic Challenges and Recommendations. *Int J Gynecol Pathol.* 2019 Jan;38 Suppl 1(Iss 1 Suppl 1):S40-S63. doi: 10.1097/PGP.0000000000000491. PMID: 30550483; PMCID: PMC6296248.
84. Kihara A, Amano Y, Matsubara D, Fukushima N, Fujiwara H, Niki T. BRG1, INI1, and ARID1B Deficiency in Endometrial Carcinoma: A Clinicopathologic and Immunohistochemical Analysis of a Large Series From a Single Institution. *Am J Surg Pathol.* 2020 Dec;44(12):1712-1724. doi: 10.1097/PAS.0000000000001581. PMID: 32910019.
85. Matsuzaki S, Klar M, Matsuzaki S, Roman LD, Sood AK, Matsuo K. Uterine carcinosarcoma: Contemporary clinical summary, molecular updates, and future research opportunity. *Gynecol Oncol.* 2021 Feb;160(2):586-601. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.10.043. Epub 2020 Nov 9. PMID: 33183764.
86. Inzani F, Santoro A, Angelico G, Feraco A, Spadola S, Arciuolo D, et al. Neuroendocrine Carcinoma of the Uterine Cervix: A Clinicopathologic and Immunohistochemical Study with Focus on Novel Markers (Sst2-Sst5). *Cancers (Basel).* 2020 May 12;12(5):1211. doi: 10.3390/cancers12051211. PMID: 32408525; PMCID: PMC7281076.



87. Pors J, Cheng A, Leo JM, Kinloch MA, Gilks B, Hoang L. A Comparison of GATA3, TTF1, CD10, and Calretinin in Identifying Mesonephric and Mesonephric-like Carcinomas of the Gynecologic Tract. *Am J Surg Pathol*. 2018 Dec;42(12):1596-1606. doi: 10.1097/PAS.0000000000001142. PMID: 30148742.
88. Wong RW, Ralte A, Grondin K, Talia KL, McCluggage WG. Endometrial Gastric (Gastrointestinal)-type Mucinous Lesions: Report of a Series Illustrating the Spectrum of Benign and Malignant Lesions. *Am J Surg Pathol*. 2020 Mar;44(3):406-419. doi: 10.1097/PAS.0000000000001381. PMID: 31567280.
89. Raglan O, Kalliala I, Markozannes G, Cividini S, Gunter MJ, Nautiyal J, Gabra H, 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.
90. Zhao J, Hu Y, Zhao Y, Chen D, Fang T, Ding M. Risk factors of endometrial cancer in patients with endometrial hyperplasia: implication for clinical treatments. *BMC Womens Health*. 2021 Aug 25;21(1):312. doi: 10.1186/s12905-021-01452-9. PMID: 34433451; PMCID: PMC8390278.
91. American Cancer Society. Etapas del cáncer de ovario. 2021. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-ovario/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/clasificacion-por-etapas.html>
92. Yang HP, Murphy KR, Pfeiffer RM, George N, Garcia-Closas M, Lissowska J et al. Lifetime Number of Ovulatory Cycles and Risks of Ovarian and Endometrial Cancer Among Postmenopausal Women. *Am J Epidemiol*. 2016 May 1;183(9):800-14. doi: 10.1093/aje/kwv308. Epub 2016 Apr 15. PMID: 27190045; PMCID: PMC4851993.
93. Sjögren LL, Mørch LS, Løkkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review. *Maturitas*. 2016 Sep;91:25-35. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.05.013. Epub 2016 Jun 1. PMID: 27451318.
94. Zhang YH, Li Z, Tan MZ. Association Between Diet Quality and Risk of Ovarian and Endometrial Cancers: A Systematic Review of Epidemiological

- Studies. *Front Oncol.* 2021 May 18;11:659183. doi: 10.3389/fonc.2021.659183. PMID: 34084748; PMCID: PMC8168438.
95. Sadeghi A, Sadeghian M, Nasiri M, Rahmani J, Khodadost M, Pirouzi A, Maleki V, Sadeghi O. Carbohydrate quantity and quality affect the risk of endometrial cancer: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Clin Nutr.* 2020 Jun;39(6):1681-1691. doi: 10.1016/j.clnu.2019.08.001. Epub 2019 Aug 19. PMID: 31477367.
96. Ganmaa D, Cui X, Feskanich D, Hankinson SE, Willett WC. Milk, dairy intake and risk of endometrial cancer: a 26-year follow-up. *Int J Cancer.* 2012 Jun 1;130(11):2664-71. doi: 10.1002/ijc.26265. Epub 2011 Sep 17. PMID: 21717454; PMCID: PMC3359127.
97. Onstad MA, Schmandt RE, Lu KH. Addressing the Role of Obesity in Endometrial Cancer Risk, Prevention, and Treatment. *J Clin Oncol.* 2016 Dec 10;34(35):4225-4230. doi: 10.1200/JCO.2016.69.4638. Epub 2016 Nov 7. PMID: 27903150; PMCID: PMC5455320.
98. Kawachi A, Shimazu T, Budhathoki S, Sawada N, Yamaji T, Iwasaki M, Inoue M, Tsugane S; JPHC Study Group. Association of BMI and height with the risk of endometrial cancer, overall and by histological subtype: a population-based prospective cohort study in Japan. *Eur J Cancer Prev.* 2019 May;28(3):196-202. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000449. PMID: 29672353.
99. Win AK, Reece JC, Ryan S. Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2015 Jan;125(1):89-98. doi: 10.1097/AOG.0000000000000563. PMID: 25560109.
100. Wise MR. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2016;; p. 689-697.
101. Lau HY. Clinicopathological Features and Survival in Young Taiwanese Women With Endometrial Carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer.* 2014 July; 24(6).

102. Schmeler KM. Endometrial cancer in young, normal-weight women. *Gynecologic Oncology*. 2005; 99.
103. Soliman PT. Risk Factors for Young Premenopausal Women With Endometrial Cancer. *The American College of Obstetricians and Gynecologists*. 2005 March; 105(3).
104. Son J. Endometrial cancer in young women: prognostic factors and treatment outcomes in women aged  $\leq 40$  years. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2020 January; 30.
105. Biler A. Analysis of endometrial carcinoma in young women at a high-volume cancer center. *International Journal of Surgery*. 2017 June; 44
106. Garg K. Endometrial Carcinoma in Women Aged 40 Years and Younger. *Arch Pathol Lab Med*. 2014 march; 138
107. Manchanna T. Endometrial Adenocarcinoma in Young Thai Women. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2008; 9.
108. Rosen MW. Risk Factors for Endometrial Cancer or Hyperplasia in Adolescents and Women 25 Years Old or Younger. *The North American Society for Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2019; 32.
109. Njoku K, Abiola J, Russell J, Crosbie EJ. Endometrial cancer prevention in high-risk women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020 May;65:66-78. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2019.12.005.
110. Joharatnam-Hogan N, Cafferty FH, Macnair A, Ring A, Langley RE. The role of aspirin in the prevention of ovarian, endometrial and cervical cancers. *Womens Health (Lond)*. 2020 Jan-Dec;16:1745506520961710. doi: 10.1177/1745506520961710. PMID: 33019903; PMCID: PMC7543116.
111. Rennert G, Rennert HS, Pinchev M, Lavie O. The effect of bisphosphonates on the risk of endometrial and ovarian malignancies. *Gynecol Oncol*. 2014 May;133(2):309-13. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.02.014. Epub 2014 Feb 18. PMID: 24556062.

112. Zhou Q, Luo ML, Li H, Li M, Zhou JG. Coffee consumption and risk of endometrial cancer: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Sci Rep* 2015;5:13410.
113. Filomeno M, Bosetti C, Bidoli E, Levi F, Serraino D, Montella M, et al. Mediterranean diet and risk of endometrial cancer: a pooled analysis of three Italian case-control studies. *Br J Cancer*. 2015 May 26;112(11):1816-21. doi: 10.1038/bjc.2015.153. Epub 2015 May 12. PMID: 26010500; PMCID: PMC4647248.
114. Binder PS, Mutch DG. Update on prognostic markers for endometrial cancer. *Womens Health (Lond)*. 2014 May;10(3):277-88. doi: 10.2217/whe.14.13. PMID: 24956294.
115. Rungruang B, Olawaiye AB. Comprehensive surgical staging for endometrial cancer. *Rev Obstet Gynecol*. 2012;5(1):28-34. PMID: 22582124; PMCID: PMC3349921.
116. Guntupalli SR, Zigelboim I, Kizer NT, Zhang Q, Powell MA, Thaker PH, Goodfellow PJ, Mutch DG. Lymphovascular space invasion is an independent risk factor for nodal disease and poor outcomes in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2012 Jan;124(1):31-5. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.09.017. Epub 2011 Oct 26. PMID: 22030404; PMCID: PMC3936402.
117. Braun MM, Overbeek-Wager EA, Grumbo RJ. Diagnosis and Management of Endometrial Cancer. *Am Fam Physician*. 2016 Mar 15;93(6):468-74.
118. Njoku K, Abiola J, Russell J, Crosbie EJ. Endometrial cancer prevention in high-risk women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020 May;65:66-78. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2019.12.005. Epub 2019 Dec 20. PMID: 32107136.
119. Faria SC, Devine CE, Rao B, Sagebiel T, Bhosale P. Imaging and Staging of Endometrial Cancer. *Semin Ultrasound CT MR*. 2019 Aug;40(4):287-294. doi: 10.1053/j.sult.2019.04.001. Epub 2019 Apr 18. PMID: 31375169

120. Kasius JC, Pijnenborg JMA, Lindemann K, Forsse D, van Zwol J, Kristensen GB, Krakstad C, Werner HMJ, Amant F. Risk Stratification of Endometrial Cancer Patients: FIGO Stage, Biomarkers and Molecular Classification. *Cancers (Basel)*. 2021 Nov 22;13(22):5848. doi: 10.3390/cancers13225848. PMID: 34831000; PMCID: PMC8616052.
121. Njoku K, Barr CE, Crosbie EJ. Current and Emerging Prognostic Biomarkers in Endometrial Cancer. *Front. Oncol.* 2022; <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.890908>
122. Neri M, Peiretti M, Melis GB, Piras B, Vallerino V, Paoletti AM, Madeddu C, Scartozzi M, Mais V. Systemic therapy for the treatment of endometrial cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2019 Nov;20(16):2019-2032. doi: 10.1080/14656566.2019.1654996. Epub 2019 Aug 26. PMID: 31451034.
123. Zhang S, Gong TT, Liu FH, et al. Global, Regional, and National Burden of Endometrial Cancer, 1990-2017: Results From the Global Burden of Disease Study, 2017. *Front Oncol.* 2019;9:1440.
124. Holman L, Lu K. GLOWM: The Epidemiology of Endometrial Cancer. En: FIGO. *The Global Library of Women's Medicine*. International Federation of Gynecology and Obstetrics. London: 2022.
125. Soriano-Guillén L, Argente J. Pubertad precoz central: aspectos epidemiológicos, etiológicos y diagnóstico-terapéuticos. *Anales de Pediatría.* 2011; 74(5): 336e1- 336e12.
126. Quirós-Quesada ML. Hiperplasia compleja con atypia y su relación con el cáncer de endometrio. *Rev Med Costa Rica y Cent Amer.* 2016; 629: 515-518.
127. Kitson SJ, Bafligil C, Ryan NAJ, et al. BRCA1 and BRCA2 pathogenic variant carriers and endometrial cancer risk: A cohort study. *Eur J Cancer.* 2020;136:169-175.
128. Kazerouni N, Schairer C, Friedman HB, Lacey JV Jr, Greene MH. Family history of breast cancer as a determinant of the risk of developing endometrial cancer: a nationwide cohort study. *J Med Genet.* 2002;39(11):826-832.

129. Pérez Zúñiga I, Cruz-Morales RA, Pacheco-Bravo I, Villaseñor- Navarro Y. Cambios endometriales en pacientes con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno. Rol del ultrasonido en sus diferentes modalidades. Experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología, México. *Gac Mex Oncol.* 2014; 13(6): 361-369.
130. Segev Y, Rosen B, Lubinski J, et al. Risk factors for endometrial cancer among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation: a case control study. *Fam Cancer.* 2015;14(3):383-391.
131. Brown AK, Gillis S, Deuel C, Angel C, Glantz C, Dubeshter B. Abnormal cervical cytology: a risk factor for endometrial cancer recurrence. *Int J Gynecol Cancer.* 2005;15(3):517-522.
132. Scucces M. Epidemiología del carcinoma de endometrio. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2010; 70( 1 ): 37-41.
133. Shaw E, Farris M, McNeil J, Friedenreich C. Obesity and Endometrial Cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2016;208:107-136.
134. Onstad MA, Schmandt RE, Lu KH. Addressing the Role of Obesity in Endometrial Cancer Risk, Prevention, and Treatment. *J Clin Oncol.* 2016;34(35):4225-4230.
135. Lukanova, A., et al., Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women. *Int J Cancer,* 2004. 108(3): p. 425-32.
136. Sağrıç, S. Obesity and Endometrial Cancer. En: Rao V, Rao L, editors. *Role of Obesity in Human Health and Disease.* London: IntechOpen; 2021.
137. Schonfeld SJ, Hartge P, Pfeiffer RM, et al. An aggregated analysis of hormonal factors and endometrial cancer risk by parity. *Cancer.* 2013;119(7):1393-1401.

138. Yang HP, Cook LS, Weiderpass E, et al. Infertility and incident endometrial cancer risk: a pooled analysis from the epidemiology of endometrial cancer consortium (E2C2). *Br J Cancer*. 2015;112(5):925-933.
139. Chen Q, Tong M, Guo F, Lau S, Zhao M. Parity Correlates with the Timing of Developing Endometrial Cancer, But Not Subtype of Endometrial Cancer. *J Cancer* 2015; 6(11):1087-1092. doi:10.7150/jca.12736.
140. Jayawickrama WIU, Abeysena C. Risk factors for endometrial carcinoma among postmenopausal women in Sri Lanka: a case control study. *BMC Public Health*. 2019;19(1):1387.
141. Saed L, Varse F, Baradaran HR, et al. The effect of diabetes on the risk of endometrial Cancer: an updated a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(1):527.
142. Aune D, Sen A, Vatten LJ. Hypertension and the risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Sci Rep*. 2017;7:44808.
143. Hernández Ochoa EO, Ramírez Zepeda MG, Murillo Llanes J. Prevalencia y factores asociados al cáncer de mama. *Arch Salud Sinal*. 2007; 1(2): 46-50.
144. Vite Vargas JA, Ortiz Nuñez DA, Hernández Marín I, Tovar Rodríguez JM, Ayala A. Análisis epidemiológico de la infertilidad en una población mexicana. *Ginecol Obstet Mex* 2005;73:360-4.
145. Rojas-Martínez R, Basto-Abreu A, Aguilar-Salinas CA, Zárate-Rojas E, Villalpando S, Barrientos-Gutiérrez T. Prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en México. *Salud Publica Mex* 2018;60:224-232.
146. Sanz-Chávez T, Vilar-Compte D, de Nicola-Delfín L, Meneses-García A. Sobrepeso, obesidad, diabetes e hipertensión en cáncer de endometrio. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2013;51(3):326-9.

## 9. ANEXOS

### Hoja de recolección de datos

#### Factores de riesgo asociados a las pacientes con cáncer de endometrio en el departamento de oncología del Hospital de la Mujer de la Ciudad de México

1. Identificar las constantes biológicas de los pacientes con carcinoma endometrial
    - 1.1. Edad
      - ( ). 20-30 años
      - ( ). 31-40 años
    - 1.2. Peso Índice de masa caporal (Kg/m<sup>2</sup>)
      - ( ). 18 – 24.9
      - ( ). 25 – 29.9
      - ( ). >30
    - 1.3. Paridad
      - ( ).Nulípara
      - ( ).multípara
    - 1.4. Fertilidad
      - ( ). Infertilidad
      - ( ). Fertilidad
    - 1.5. Comorbilidades
      - ( ).Diabetes mellitus
      - ( ). Hipertensión arterial
      - ( ). Diabetes mellitus + hipertensión arterial
  2. Factores modificables
    - ( ). Tabaquismo
    - ( ). Terapia hormonal
  3. Factores no modificables
    - ( ). Menarquia precoz entre 9 - 10 años
    - ( ). Tumores ováricos
    - ( ). Antecedente de cáncer de mama
    - ( ). Antecedente de cáncer de ovario
    - ( ). Antecedente de cáncer cervicouterino
    - ( ). Antecedente de cáncer de colon sin poliposis
-



actividad	Abril-Mayo	Junio	Julio	Agosto
Elaboración del protocolo	x			
Elaboración de base de datos (aplicación de cuestionarios)		x		
Análisis estadístico		x		
Discusión y conclusiones			x	
Revisión de tesis			x	
Entrega de trabajo final				x

### Cronograma

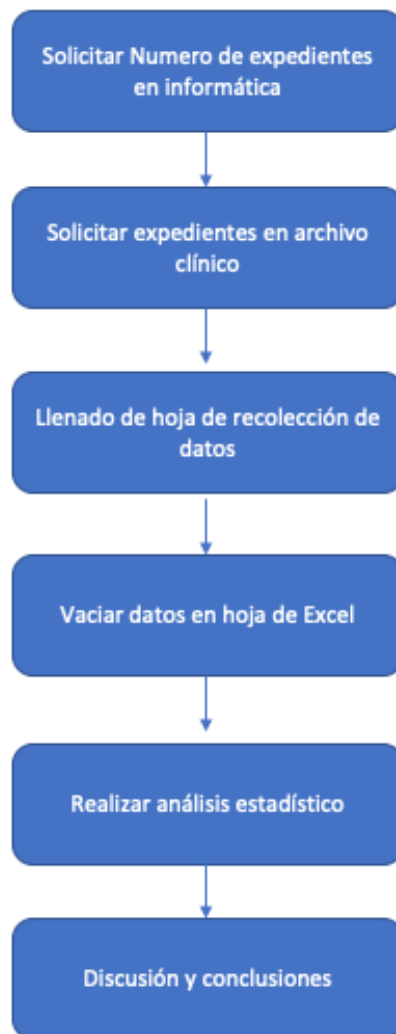


Diagrama de Flujo de material y metodos