

11217
100



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO
CENTRO MEDICO NACIONAL VERACRUZ

Factores de Riesgo del Cancer de Endometrio
Revisión de Casos

TESIS

Que para Obtener el Titulo en la Especialidad

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA LA DRA.

Dulce María Oscos Gómez

Director de Tesis

Dr. Vicente A. Saldaña Quiroz



H. Veracruz, Ver.

ENERO 1990

FALLA DE ORIGEN



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 está 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.

INDICE

- I. INTRODUCCION.
- II. EPIDEMIOLOGIA.
- III. ETIOLOGIA.
- IV. FACTORES DE RIESGO.
 - Estrógenos y cáncer endometrial.
 - Obesidad.
 - Menopausia tardía.
 - Tumores ováricos.
 - Ovarios poliquísticos.
 - Origen exógeno de estrógenos.
 - Diabetes.
 - Hipertensión arterial.
 - Otros factores.
- V. CLASIFICACION CLINICA.
- VI. CLASIFICACION HISTOLOGICA.
- VII. TRABAJO DE INVESTIGACION REALIZADO:
 - "FACTORES DE RIESGO DEL CANCER DE ENDOMETRIO:
REVISION DE CASOS".
 - Material y método.
 - Resultados.
 - Conclusiones y comentarios.
- VIII. BIBLIOGRAFIA.

INTRODUCCION

El carcinoma de endometrio es una de las neoplasias malignas más comunes del aparato reproductor femenino, ocupando el cuarto lugar en frecuencia, sólo es superado por los tumores de mama, intestino grueso y pulmón.

El predominio del cáncer endometrial obedece a varios factores; entre ellos, la mayor longevidad media de las mujeres y la mayor capacidad clínica para detectarlo en etapas incipientes. Las mujeres han adquirido mayor conciencia del riesgo de cáncer uterino y continúan procurando asistencia médica en los años de la postmenopausia. También existe la gran posibilidad de que el mayor uso de estrógenos en mujeres postmenopáusicas haya contribuido a la gran incidencia de esta neoplasia.

Se han descrito eventualidades muy asociadas con carcinoma de endometrio en las cuales, de alguna manera, existe una estimulación hormonal por parte de los estrógenos, teniendo así a la obesidad, ciclos menstruales irregulares, menopausia tardía, administración exógena de estrógenos, etc. Las revisiones más recientes sobre el cáncer de endometrio proceden de los Estados Unidos de Norteamérica, desconociéndose en gran parte la epidemiología y comportamiento en México. El presente estudio analiza y describe las características de esta neoplasia, principalmente en lo que constituye el mayor riesgo para las mujeres de nuestro medio.

EPIDEMIOLOGIA

Hasta 1982 se habían reportado 39,000 casos de carcinoma endometrial, calculándose para 1992 otros 10,000 casos nuevos. La Sociedad Americana de Cáncer ha publicado que aproximadamente 3,000 mujeres mueren cada año a causa de esta patología. Por otro lado, la ocurrencia de esta neoplasia es de 1 a 2 de cada millar de mujeres por año en la población general.

Clásicamente es una enfermedad de la mujer postmenopáusica, disminuyendo a un 3 a 5 % en mujeres de 45 años y a menos del 5 % en aquellas cuya edad está por debajo de los 25 años.

ETIOLOGIA

Como sucede en todas las neoplasias, se ignora un origen específico del cáncer de endometrio; sin embargo, existen muchos estados clínicos asociados tales como la obesidad, poca paridad, exposición prolongada a estrógenos, ya sea en forma endógena como exógena, etc.

Todos estos factores son considerados como predisponentes. Algunos autores se han atrevido a asegurar que más que predisponentes actúan como desencadenantes.

FACTORES DE RIESGO

ESTROGENOS Y CANCER ENDOMETRIAL. La labor de varios investigadores confirma la hipótesis de que existe una asociación entre la acción prolongada de estrógenos y la instalación del cáncer endometrial, pero aún no se ha establecido una relación directa. Esta acción crónica hormonal puede proceder de dos fuentes: endógena y exógena.

El origen endógeno se presenta frecuentemente en pacientes nulparas tratadas por infertilidad; aquéllas con enfermedades metabólicas avanzadas ó menopausia tardía, y las que tienen tumores ováricos que secretan estrógenos como los ovarios poliquísticos y tumores de la granulosa y de la teca, eventualidades en las que existe una disfunción endócrina común, la anovulación y la estimulación estrogénica no antagonizada en el endometrio.

Entre estas fuentes endógenas podemos mencionar:

OBESIDAD. La obesidad es el factor de riesgo que más suele asociarse con carcinoma de endometrio. Todavía se estudia si se trata de un factor concomitante ó etiológico. El mecanismo implicado al respecto se explica mediante la transformación de los andrógenos circulantes que se convierten en estrona en sitios extraglandulares, en particular en el tejido adiposo, y que a su vez la estrona crea un medio favorable para la formación del carcinoma de endometrio.

MENOPAUSIA TARDIA. Diversas observaciones han comprobado que las mujeres con cáncer de endometrio tienen una historia de menopausia prolongada; por lo tanto, como la ausencia de ovulación en esta época es frecuente, existe la posibilidad de acción de los estrógenos sin oposición. Este punto aún es puesto en duda por otros autores quienes afirman que la mujer de nuestros días puede menstruar y ovular por mucho tiempo.

TUMORES OVARICOS. Muchos tumores de la teca granulosa, capaces de producir estrógenos, han sido frecuentemente observados, coexistiendo con cáncer de endometrio. Esta frecuente asociación (15 a 25 %, según algunos autores) parece señalar al estrógeno como energético estímulo proliferativo.

OVARIOS POLIQUISTICOS. Algunos autores han encontrado cierta relación entre la poliquistosis ovárica y el cáncer de endometrio, principalmente cuando éste se presenta en mujeres jóvenes. Evidentemente, el factor pertinente es la ausencia de la ovulación y secreción de progesterona por el ovario, lo que origina una prolongada estimulación del endometrio por el estrógeno, sin oposición alguna.

ORIGEN EXOGENO DE ESTROGENOS. Esta fuente ha sido investigada por muchos autores tratando de establecer una relación entre el uso de estrógenos y la neoplasia en estudio. La mayoría de ellos concuerda que el riesgo relativo para cáncer endometrial en las mujeres que usan estrógenos es de 2 a 8 veces mayor que en aquéllas pacientes de la población general. La duración de la hormonoterapia sería uno de los factores más importantes en la instación del carcinoma. La mayoría de los artículos reportan que se requieren menos de 5 años en las mujeres que reciben estrógenos con regularidad durante la menopausia ó postmenopausia. El riesgo de cáncer endometrial se reduce si se utiliza la dosis más baja posible de estrógenos en forma interrumpida. La mayoría de los estudios se relaciona con el uso de estrógenos conjugados, pero el riesgo es mayor con cualquier tipo de estrógenos.

DIABETES. Varios investigadores han tratado de establecer una relación entre un metabolismo alterado de los hidratos de carbono y la presencia de carcinoma endometrial; sin embargo, esta asociación no ha sido esclarecida. Uno de los artículos publicados en 1987 por

Dunn, estimó que el 7.7 % de las pacientes con cáncer endometrial también eran diabéticas, lo cual es similar que en una muestra al azar de mujeres de la misma edad sin cáncer.

HIPERTENSION ARTERIAL. Desde hace muchos años la asociación de obesidad, diabetes e hipertensión con el cáncer de endometrio era considerada como regla; sin embargo, en muchos estudios se ha correlacionado la presión sanguínea en pacientes con esta neoplasia, empleando comparaciones controladas, sin encontrarse diferencias significativas entre la incidencia de hipertensión en paciente con carcinoma de endometrio y en mujeres sin éste.

OTROS FACTORES. Se ha mencionado que la poca paridad (cero a 1 ó 2 partos) es otra eventualidad que se relaciona con cáncer de endometrio; a pesar de encontrarla con frecuencia en estas pacientes, no se ha podido aclarar el mecanismo implicado.

A la mayoría de las pacientes con cáncer endometrial se les diagnostica entre los 55 a 60 años de edad, por lo que se considera a la quinta y sexta década de la vida como otro de los factores de riesgo, aunque muchos autores sólo toman en cuenta la edad como factor pronóstico, ya que cuando se detecta la neoplasia antes de esta edad la sobrevivida a 5 años es de 88.8 %; por el contrario, en edades más avanzadas solo es de 27.7 %.

CLASIFICACION CLINICA

La clasificación clínica por cuatro etapas que se emplea en la actualidad fue desarrollada en 1958, reformada por la Comisión de Cancerología de la FIGO en 1961 y en 1970, adoptada oficialmente por la Asamblea General de la FIGO en 1976. Esta clasificación se basa en un patrón del largo de la cavidad uterina y en la extensión de la enfermedad más allá del útero y de la pelvis.

ETAPA 0	Carcinoma "in situ".
ETAPA I	Carcinoma confinado al cuerpo, incluyendo el istmo.
Ia	Longitud de la cavidad uterina menor de 8 cm.
Ib	Longitud de la cavidad uterina mayor de 8 cm.
ETAPA II	Carcinoma que toma el cuerpo y el cérvix, pero no se propaga fuera del útero.
ETAPA III	Carcinoma que se propaga fuera del útero, pero no fuera de la pelvis verdadera.
ETAPA IV	Carcinoma propagado fuera de la pelvis verdadera ó que toma la mucosa de vejiga ó recto.
IVa	Propagación de la neoplasia a órganos adyacentes.
IVb	Propagación a órganos distantes.

NOTA: Los casos de ETAPA I deben sub-agruparse en cuanto al tipo histológico en GRADOS I, II y III.

CLASIFICACION HISTOLOGICA

El grado de diferenciación histológica del carcinoma de endometrio se ha convertido en un indicador confiable del pronóstico de la enfermedad. El sistema de puntaje establecido por Broders en 1941 comprendía cuatro categorías que han concordado con los índices de sobrevida en las pacientes a lo largo de muchos años de análisis. El actual sistema de la FIGO para establecer las etapas clínicas solo incluye tres gradaciones de diferenciación histopatológica como sigue:

GRADO I: Si el tumor está constituido por tejido bien diferenciado.

GRADO II: Tumor moderadamente diferenciado.

GRADO III: Tumor indiferenciado.

De acuerdo a estudios realizados, correlacionando la clasificación de la FIGO con los índices de sobrevida de las pacientes, se observó una disminución de la sobrevida a medida que la diferenciación tumoral era menor. La clasificación histopatológica también se relaciona con las metástasis linfoganglionares: las pacientes con tumores bien diferenciados solo presentan un 5 % de ganglios pélvicos positivos, mientras que el 25 a 26 % de las pacientes con tumor poco diferenciado presentan metástasis linfoganglionares.

TRABAJO DE INVESTIGACION REALIZADO:

"FACTORES DE RIESGO DEL CANCER DE ENDOMETRIO: REVISION DE CASOS".

MATERIAL Y METODO

De enero de 1983 a diciembre de 1989 se investigaron retrospectivamente todos los casos de carcinoma de endometrio en base a los registros del servicio de Anatomía Patológica y Archivo Clínico del Centro Médico Nacional Veracruz.

Los criterios de inclusión fueron:

1. Todos los casos con diagnóstico de cáncer endometrial establecido por el servicio de Anatomía Patológica del Centro Médico Nacional Veracruz.
2. Contar cada caso con expediente clínico e información detallada en cada uno de ellos.
3. Todas las neoplasias de endometrio consideradas primarias.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes cuyo diagnóstico de cáncer endometrial haya sido realizado en otra institución o en forma privada.
2. Pacientes con otra neoplasia genital ó extragenital.

Número de casos. Se obtuvieron 55 casos en total, de los cuales fueron eliminados 25 por no cumplir con los criterios mencionados.

El resto de las pacientes, 30 en total, 26 (86 %) fueron diagnosticadas por biopsia endometrial y 4 (13 %) por piezas quirúrgicas.

Recolección de datos. Nosotros consideramos factores previamente reportados como de riesgo para cáncer de endometrio, tales como:

- a) Edad, antecedentes familiares de neoplasias, nivel socioeconómico y tabaquismo.
- b) Estados dismetabólicos como diabetes mellitus y obesidad.
- c) Padecimientos crónicos como hipertensión arterial.
- d) Menarca temprana y menopausia tardía, número de gestaciones, paridad y métodos de planificación.
- e) Poliquistosis ovárica y uso de estrógenos exógenos.

El nivel socioeconómico se estableció en base a lo especificado en la historia clínica con respecto a la alimentación, condiciones de la vivienda, etc. La historia de tabaquismo incluyó inicio, tiempo de evolución y cantidad. De los casos con diabetes e hipertensión se investigó tiempo de evolución y tratamiento. La obesidad se estableció en base al índice talla-peso y a lo especificado en la exploración física. Se consideró menarca temprana cuando se presentó la primera menstruación antes de los 12 años de edad y menopausia tardía cuando el último período menstrual se presentó después de los 50 años de edad.

RESULTADOS

EDAD, HERENCIA, NIVEL SOCIOECONOMICO Y TABAQUISMO.

La edad de las pacientes se analizó por rangos (Gráfica 1), correspondiendo el mayor porcentaje (20 %) para aquellas mujeres cuya edad osciló entre 65 y 70 años, siguiendo en frecuencia las pacientes entre 55 y 60 años con un 16.7 %, y por último las edades de 25 a 30 y de 35 a 40 años, ambos grupos con un 3.4 %, sin encontrarse casos en las edades intermedias en estos últimos.

De todos los casos, únicamente 4 (13 %) tuvieron antecedentes oncológicos familiares y estos fueron por vía materna de la siguiente manera: un caso con cáncer de colon, dos con carcinoma cervicouterino y un caso con cáncer mamario (Gráfica 2).

Con respecto al nivel de vida socioeconómico se encontró un mayor porcentaje (70 %) en el nivel medio, un 23 % para el nivel bajo y un 7 % para el nivel alto (Gráfica 2).

El hábito del tabaquismo sólo fue encontrado en 11 casos (36.6 %) habiendo sido suspendido en promedio 6 años previos al diagnóstico de la neoplasia (Gráfica 2).

NUMERO DE GESTACIONES, PARIDAD, MENARCA TEMPRANA Y MENOPAUSIA TARDIA.

Por razones de precisión, se desglosaron los números de gestaciones como sigue: cero, 1 a 2, 3 a 4 y más de 5, correspondiendo a un 20 % (6 casos), 34 % (10 casos), 26 % (8 casos) y 20 % (6 casos), respectivamente. No se observó ninguna diferencia significativa entre cada rango (Gráfica 3).

El análisis del factor paridad sí mostró diferencias, encontrándose en la mayoría de los casos una pobre paridad (69 %), de los cuales 11 (36 %) fueron nulíparas y 10 (34 %) primíparas y secundíparas.

Ocho pacientes tuvieron una paridad de 3 a 4 y el resto, 6 pacientes, mayor de 5 (Gráfica 4).

En nuestro estudio, la exposición prolongada a estrógenos endógenos condicionada por menarca temprana y menopausia tardía, fue importante: encontrándose 19 pacientes (64 %) con menarca temprana y 21 (70 %) con una menopausia después de los 50 años de edad (Gráficas 5 y 7).

OBESIDAD, DIABETES MELLITUS E HIPERTENSION ARTERIAL.

Del total de pacientes, se encontraron 20 (66 %) con obesidad exógena, con un sobrepeso aproximado, en promedio, de 12 kilogramos. El diagnóstico de hipertensión arterial se encontró en 15 pacientes (50 %); el tiempo promedio de evolución osciló entre 8 y 10 años; cabe mencionar que 10 de estos casos coincidieron con obesidad. Para su manejo se utilizaron diferentes drogas antihipertensivas sin establecerse relación alguna entre éstas y la presencia de carcinoma endometrial.(Gráfica 6).

Únicamente se encontraron 6 pacientes (20 %) con diagnóstico de diabetes mellitus (Gráfica 6), la cual fue clasificada en todos los casos como tipo II, con un promedio de evolución de 10 a 13 años, coincidiendo dos casos con obesidad y uno con hipertensión arterial.

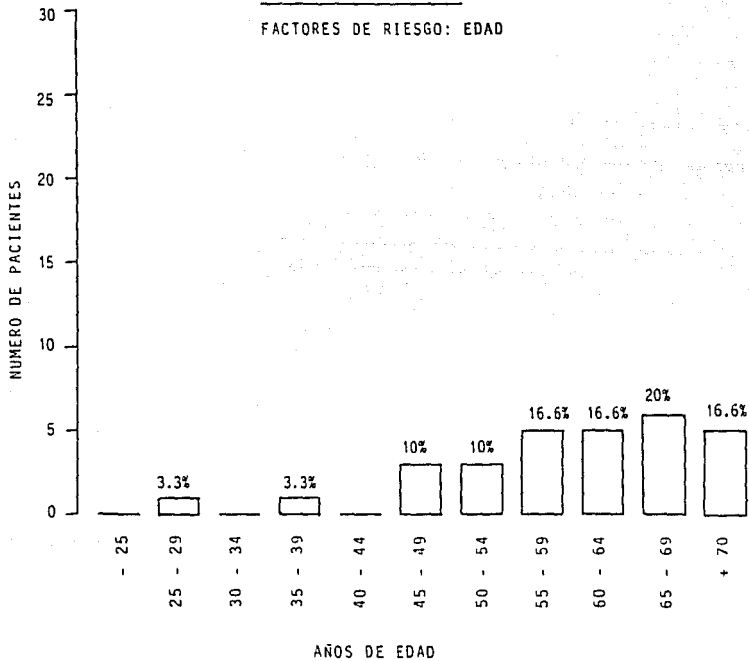
USO DE ESTROGENOS Y OVARIOS POLIQUISTICOS.

Fueron únicamente 5 casos (16 %) en los que se reportó el uso de estrógenos, tres de ellos del tipo estrógenos conjugados indicados por "sangrado disfuncional perimenopáusico" a dosis de 0.625 mg diarios con un promedio de duración de la terapéutica de aproximadamente 2 años; este mismo preparado se utilizó en otra paciente para control del síndrome climatérico en tiempo y dosis similares y en el caso restante no se especificó tipo ni duración.(Gráfica 7).

Realmente no fue posible establecer una asociación entre poliquistosis ovárica y carcinoma endometrial, encontrándose únicamente 4 pacientes (13 %) con este diagnóstico; uno de ellos en una mujer de 37 años en estudio de esterilidad primaria; otra de 29 años cuyo diagnóstico fue establecido por ultrasonido y cuadro clínico; los otros dos casos fueron hallazgos histopatológicos en pacientes con 48 y 53 años de edad, respectivamente (Gráfica 7).

CANCER DE ENDOMETRIO

FACTORES DE RIESGO: EDAD



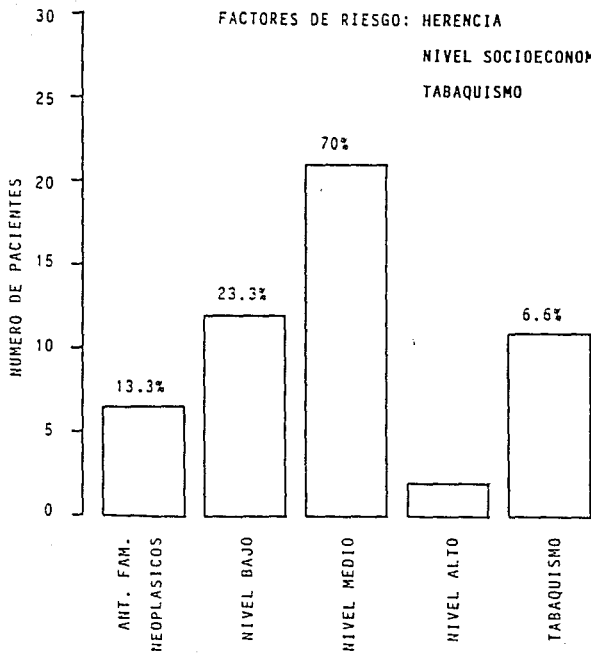
GRAFICA 1

CANCER DE ENDOMETRIO

FACTORES DE RIESGO: HERENCIA

NIVEL SOCIOECONOMICO

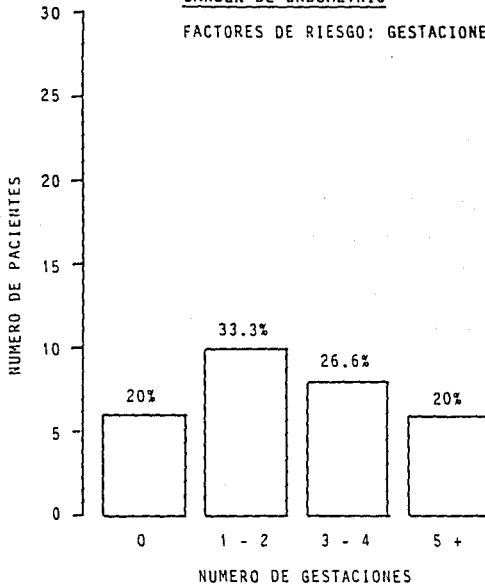
TABAQUISMO



GRAFICA 2

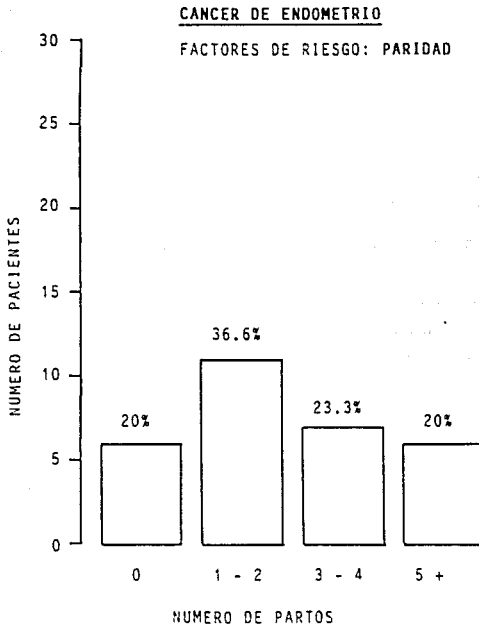
CANCER DE ENDOMETRIO

FACTORES DE RIESGO: GESTACIONES



GRAFICA 3

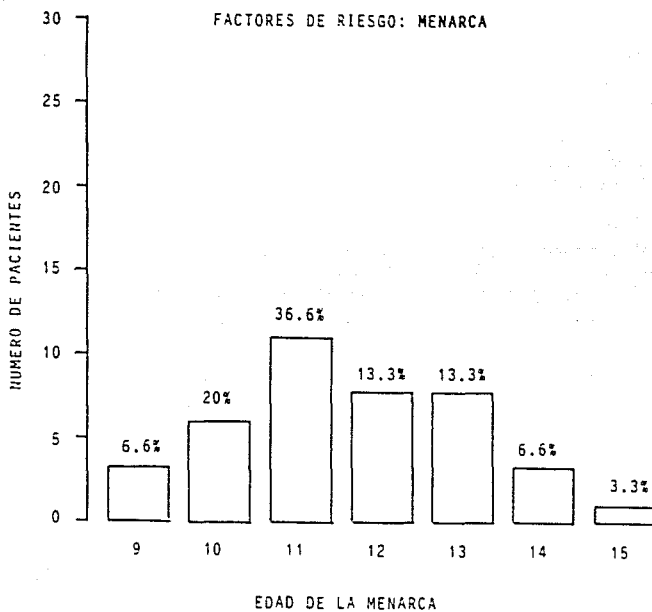
ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA



GRAFICA 4

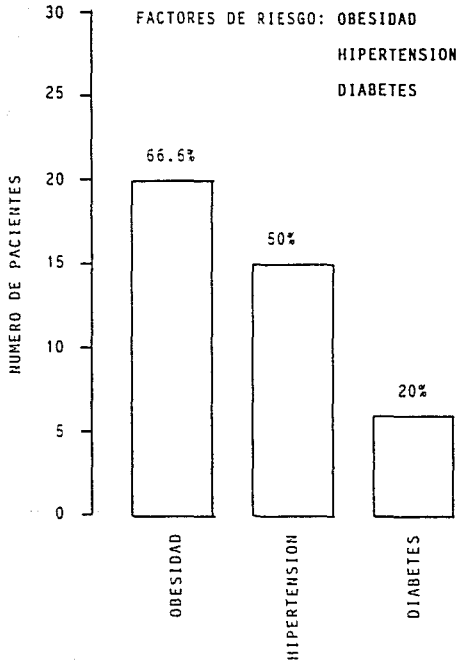
CANCER DE ENDOMETRIO

FACTORES DE RIESGO: MENARCA



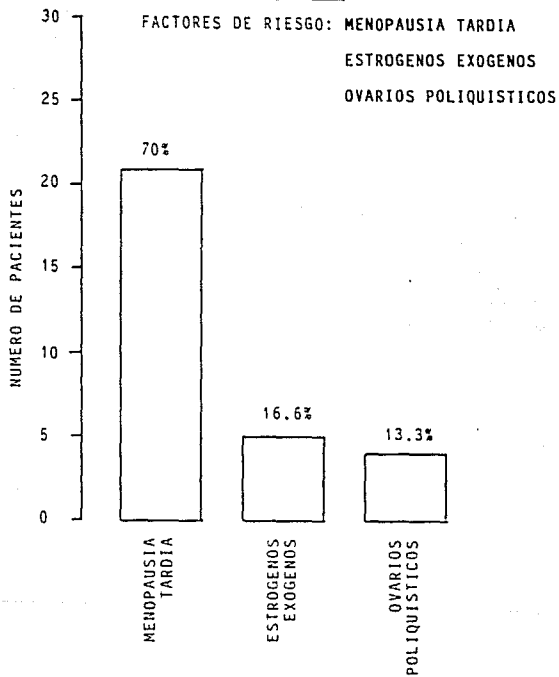
GRAFICA 5

CANCER DE ENDOMETRIO



GRAFICA 6

CANCER DE ENDOMETRIO



GRAFICA 7

CONCLUSIONES Y COMENTARIOS

En los estudios reportados se ha observado que el carcinoma de endometrio se presenta entre la sexta y séptima décadas de la vida, dato que también fue encontrado en nuestra revisión, hallándose un porcentaje aproximado de 36.7 % en esas edades, dato que es significativo con respecto a los demás porcentajes consignados; igualmente las mínimas frecuencias se encontraron antes de los 40 años de edad, época en que disminuye la incidencia de esta neoplasia según la mayoría de los autores.

Algunos artículos reportados en 1980 establecen una relación de la neoplasia con un nivel socioeconómico alto; sin embargo, pensamos que tal dato no debe de considerarse como riesgo pues carece de bases fisiopatológicas y además existen muchos otros estudios, incluyendo el nuestro, en los cuales no existe tal asociación; nosotros encontramos un mayor porcentaje en mujeres de nivel socioeconómico medio, pero consideramos que este punto debe ser estudiado en forma conjunta por varias instituciones médicas para poder establecer cifras y datos más fidedignos.

El factor hereditario tampoco presentó un resultado significativo y es válido mencionar que la mayoría de los trabajos realizados omiten la investigación de este punto y los pocos que lo analizan no reportan estadísticas de importancia.

El efecto del tabaquismo aún no se ha esclarecido, pero existen trabajos realizados al respecto en los cuales se ha observado que existe una disminución del riesgo de cáncer endometrial en aquellas mujeres que tienen este hábito, reduciéndose hasta un 50 % en obesas y 20 % en usuarias de estrógenos en forma crónica. El mecanismo implicado ha sido la disminución de la fuente extraovárica (tejido graso) de estrógenos por bloqueo del sistema aromatasa inducida por ciertos componentes del tabaco aún no especificados. En nuestro estudio fueron pocas las pacientes que practicaron este hábito, sin establecerse relación alguna al respecto.

Las pacientes obesas y nulíparas se han relacionado ampliamente con esta neoplasia, nosotros encontramos un 66 y 36 %, respectivamente, resultados que coinciden con otros autores quienes han encontrado hasta un 80 % para la obesidad y 45 % con poca paridad. Con respecto a la obesidad, se ha explicado el mecanismo en base a la mayor conversión periférica de andrógenos en el tejido adiposo.

Otro hallazgo de interés en nuestro estudio, que confirma la importancia que se le ha dado a la exposición prolongada de estrógenos endógenos, fué el gran porcentaje de pacientes con menopausia tardía y, en menor proporción, con menarca temprana. Del mismo modo, en el grupo de pacientes jóvenes, se han encontrado factores de interés desde el punto de vista clínico y patológico, observándose la ocurrencia de hiperplasia adenomatosa así como adenocarcinoma endometrial asociados con ovarios poliquísticos. La explicación para establecer una relación entre estos eventos es difícil, ya que la gran mayoría de los casos estudiados son diagnosticados en etapas tardías de la vida en las cuales el diagnóstico de poliquistosis ovárica no se busca en forma intencionada; sin embargo, en este estudio, de las dos pacientes jóvenes con adenocarcinoma de endometrio, ambas tuvieron diagnóstico clínico y sonográfico de este síndrome, resultado que es muy significativo.

La hipertensión arterial fue otro de los hallazgos que provocaron confusión, ya que, a pesar de haberse encontrado en la mitad de las pacientes estudiadas, la gran mayoría de ellas (10 pacientes) también eran obesas, por lo que este resultado no puede considerarse importante.

En nuestro análisis no se estableció diferencia significativa con respecto al número de gestaciones, carga genética, nivel socioeconómico ni diabetes mellitus. El porcentaje de este último padecimiento fué discretamente mayor al de la población general y dos casos coincidieron con obesidad lo que disminuye aún más la importancia de este hallazgo.

De acuerdo a lo reportado por otros autores y a los resultados obtenidos en nuestro estudio se puede concluir que toda aquella eventualidad que constituya una exposición prolongada a los estrógenos, ya sea en forma endógena (obesidad, menarca temprana, menopausia tardía, poliquistosis ovárica, etc.) así como exógena, debe considerarse como factor de riesgo, debiéndose someter a vigilancia estrecha y seguimiento periódico a todas aquellas mujeres con uno ó más de estos factores.

BIBLIOGRAFIA

1. Farhi DC, Nosanchuk, Silberg: Endometrial adenocarcinoma in women under 25 years of age. *Obstet Gynecol* 68(6):41-5, 1986.
2. Jeffery DC, Taylor R: Endometrial carcinoma occurring in patients under the age 45 years. *Am J Obstet Gynecol* 156:366-70, 1987.
3. Zucker PK, Kasdon E, Feldstein: The validity of Pap smear parameters as predictors of endometrial pathology in menopausal women. *Cancer* 56:2256-58, 1985.
4. La Vecchia Carlo, Decarli, et al: Nutrition and diet in the etiology of endometrial cancer. *Cancer* 57:1248-56, 1986.
5. Laurence Charles, Tessaro I, Durgerian S, et al: Smoking, body weight and early-stage endometrial cancer. *Cancer* 59:1665-69, 1987.
6. Franks a, Kendrick J, Tyler K: Postmenopausal smoking, estrogen therapy and the risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 156: 20-3, 1987.
7. Taylor Wharton J, Mikuta J, Mettlin C: Risk factors and management in carcinoma of the endometrium. *Surgery Gynecol Obstet* 162(6): 515-20, 1986.
8. Barter J, Austin M, Singleton M: Endometrial adenocarcinoma after in utero diethylstilbestrol exposure. *Obstet Gynecol* 67:84-85, 1986.
9. Andersen BL, Lanchenbruch P, Anderson B: Sexual dysfunction and signs of gynecologic cancer. *Cancer* 57:1880-6, 1986.
10. Shapiro S, Kelly J: Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation recent and discontinued use of conjugated estrogens. *N England J Med* 313:969-72, 1985.
11. CDC/NICHD: Oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. *JAMA* 257:796-800, 1987.
12. Stockwell HG, Gary H, Liman H: Cigarette smoking and the risk of female reproductive cancer. *AM J Obstet Gynecol* 157:35-40, 1987.
13. Kamuna Tatsuya, Maa I: Human leukocyte antigen associated with endometrial carcinoma with a new calcification of endometrial carcinoma based on its etiology. *AM J Obstet Gynecol* 157:427-32, 1987.

14. Andersen W, Taylor P: Endometrial metaplasia associated with endometrial adenocarcinoma. *AM J Obstet Gynecol* 157:597-604, 1987.