



ELSEVIER

## Informes de oncología ginecológica

Volumen 39 , febrero de 2022 , 100900

# Prevención del cáncer de endometrio a través de intervenciones en el estilo de vida: una revisión sistemática y síntesis

## Prevention of endometrial cancer through lifestyle Interventions: A systematic review and synthesis

Dayle Rundle-Thiele<sup>y</sup> Sujal Shrestha y Monika Janda

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352578921002046>

### Destacados

- El cáncer de endometrio se asocia con factores de riesgo modificables, incluida la obesidad.
- La pérdida de peso y las intervenciones farmacéuticas pueden prevenir el cáncer de endometrio.
- Las intervenciones en el estilo de vida se asociaron con una proliferación endometrial reducida.
- Se observó una reducción en los niveles de insulina circulante después de la intervención en el estilo de vida.
- La investigación para la prevención del cáncer de endometrio demuestra evidencia preliminar prometedora.

### Resumen

El cáncer de endometrio es la neoplasia maligna ginecológica más común en Australia. Los estudios epidemiológicos han documentado ampliamente la asociación del cáncer de endometrio con factores de riesgo modificables del estilo de vida, en particular la obesidad. Sin embargo, las estrategias preventivas para el cáncer de endometrio no han sido bien informadas. El objetivo de esta revisión sistemática fue identificar intervenciones dirigidas a los factores de riesgo modificables del estilo de vida que pueden reducir el riesgo de cáncer de endometrio. La literatura publicada en los últimos diez años (enero de 2010 - enero de 2021) se recuperó de las bases de datos de literatura de PubMed, Embase y Web of Science. De 593 estudios potencialmente elegibles, 41 se evaluaron en texto completo y nueve estudios se incluyeron en la revisión sistemática y síntesis sin *meta*-análisis siguiendo las directrices SWiM.

Los estudios incluidos fueron muy heterogéneos con respecto al tipo de intervenciones implementadas y los resultados medidos. Se identificó que las intervenciones de dieta y actividad física, las intervenciones quirúrgicas para la pérdida de peso y las intervenciones hormonales se

asociaron con cambios en los biomarcadores del cáncer de endometrio, incluidas las hormonas circulantes y los marcadores tisulares.

Identificamos una reducción en la proliferación endometrial luego de una intervención en el estilo de vida medida por el índice de proliferación ki-67. Además, identificamos un aumento en la adiponectina (un biomarcador circulante de adiposidad) luego de una intervención en el estilo de vida y una reducción en los niveles de insulina circulante luego de una intervención en el estilo de vida.

## 1 . Introducción

El cáncer de endometrio es la neoplasia maligna ginecológica más común y el quinto cáncer más común entre las mujeres australianas ( [Australia 2012](#) ). A nivel mundial, la incidencia del cáncer de endometrio está aumentando, y las tasas de cambio más altas se dan en los países desarrollados ( [Lortet-Tieulent et al. 2018](#) ). En general, las mujeres con cáncer de endometrio tienen buenas posibilidades de supervivencia, con una tasa de supervivencia a cinco años del 85 % para la enfermedad en etapa 1. Sin embargo, la supervivencia es pobre para las mujeres con enfermedad recurrente o en etapa tardía. Las mujeres con cáncer de endometrio en etapa IV tienen solo un 15-25% de posibilidades de supervivencia ( [Amant et al. 2005](#) ). Además, las sobrevivientes de cáncer de endometrio tienen un mayor riesgo de muerte por todas las causas y, en particular, de muerte por enfermedad cardiovascular en comparación con la población general. Esto probablemente se deba al desarrollo de cáncer de endometrio causado por la obesidad y el síndrome metabólico ( [Lees et al. 2021](#) ).

**El vínculo entre la obesidad y el desarrollo de cáncer de endometrio es sorprendente.** Tanto el cáncer de endometrio tipo 1 (endometriode) como el tipo 2 (no endometriode) se han asociado con la obesidad ( [McCullough et al. 2008](#) ); sin embargo, la obesidad se asocia más fuertemente con los cánceres de endometrio tipo 1 (endometriode). El cáncer de endometrio tipo 1 representa hasta el 80-90 % de los casos ( [Yasin, Taylor y Ayakannu 2021](#) ). Por cada aumento de 5 kg/m<sup>2</sup> en el IMC, existe un aumento de 1,6 veces en el riesgo de cáncer de endometrio y, en comparación con las mujeres con un IMC normal, las mujeres con obesidad clase III (IMC ≥ 40 kg/m<sup>2</sup>) tienen un aumento de cinco veces en el riesgo de por vida de EC ( [Crosbie et al. 2010](#) ). La prevalencia del sobrepeso y la obesidad entre los australianos mayores de 18 años ha aumentado del 57 % en 1995 al 67 % en 2017-18, y actualmente uno de cada tres australianos está clasificado como obeso o con sobrepeso ( [Welfare, 2021](#) ). Se ha estimado que el sobrepeso y la obesidad representarán más del 40 % de la carga de cáncer de endometrio y más de 12 000 de los cánceres de endometrio diagnosticados en la próxima década en Australia ( [Laaksonen et al. 2019](#) ).

Además de mantener un peso saludable o perder peso, varios otros factores modificables del estilo de vida, incluido el uso alguna vez de anticonceptivos hormonales y el aumento de los niveles de actividad física, se han asociado con un menor riesgo de cáncer de endometrio en grandes estudios epidemiológicos ( [Grupo Colaborativo sobre Estudios Epidemiológicos sobre Endometrial\). and Cancer, 2015](#) , [Maliniak et al., 2021](#) ). Además, el uso de la terapia hormonal para la menopausia (THM) se ha asociado tanto con un aumento como con una disminución del riesgo de cáncer de endometrio según la preparación hormonal prescrita (Brinton y Felix 2014 ). Dada la fuerte evidencia epidemiológica en la literatura existente de que el riesgo de cáncer de endometrio está asociado con varios factores de riesgo de estilo de vida modificables, la revisión sistemática actual tuvo como objetivo identificar si las intervenciones de salud y estilo de vida pueden ser efectivas en la prevención del cáncer de endometrio.

## 2 . Métodos

Realizamos una revisión sistemática y una síntesis sin *metanálisis* (SWiM) sobre la utilidad de las intervenciones en el estilo de vida en la prevención del cáncer de endometrio . Nuestra revisión se realizó de acuerdo con las pautas PRISMA y las pautas SWiM ( [Moher et al., 2009](#) , [Campbell et](#)

[al., 2020](#) ). La revisión se registró en The International Prospective Register of Systematic Reviews; PRÓSPERO (CRD42021240103). La base de datos PROSPERO es un registro internacional de protocolos de revisión sistemática en el área de las ciencias sociales y de la salud que tiene como objetivo aumentar la transparencia y minimizar el sesgo de informe de las revisiones sistemáticas ( [Page, Shamseer y Tricco 2018](#) ).

## 2.1 . Estrategia de búsqueda y criterios de inclusión

Los estudios se identificaron a través de una revisión sistemática de la literatura publicada recientemente disponible en las bases de datos de literatura PubMed, Embase y Web of Science. La búsqueda se restringió a artículos publicados en inglés entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de enero de 2021. Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda para identificar la literatura relevante dentro de cada base de datos: ("cáncer de endometrio" o "hiperplasia de endometrio" o "neoplasia de endometrio" o "cáncer de útero") y ("Reducir el riesgo" o "prevenir" o "reducción del riesgo") e (intervención o programa\* o "estilo de vida" o "tratar" o "terapia"). Los términos de búsqueda se ajustaron y combinaron dentro del generador de búsqueda de cada base de datos. Los términos de búsqueda completos para cada base de datos están disponibles en la Tabla complementaria 1. Además de esta búsqueda, se realizó un seguimiento de citas hacia adelante y hacia atrás,

Se incluyeron artículos originales (ensayos controlados aleatorios y estudios observacionales) que investigaron la asociación del riesgo de cáncer de endometrio con las intervenciones en el estilo de vida. Estilo de vida es un término genérico que para esta revisión se definió para incluir cualquier intervención que abarque el control del peso, los niveles de actividad física, la dieta y la ingesta nutricional, el uso y nunca uso de anticonceptivos hormonales o la terapia hormonal menopáusica, y el consumo de alcohol y tabaquismo. Solo se incluyeron estudios en seres humanos que informaron sobre la reducción del riesgo de cáncer de endometrio o marcadores indirectos de la reducción del riesgo de cáncer de endometrio. Los marcadores sustitutos del cáncer de endometrio incluyeron marcadores tisulares como la expresión del receptor hormonal de estrógeno y progesterona, y el índice Ki-67, así como marcadores sanguíneos circulantes que incluyen insulina, estradiol y progesterona. Se excluyeron los estudios que informaron sobre mujeres con un diagnóstico preexistente de cáncer endometrial o hiperplasia endometrial con atipia o mujeres tratadas actualmente o previamente con tamoxifeno .

## 2.2 . Extracción de datos y evaluación de la calidad

Dos revisores (DR, SS) evaluaron de forma independiente el título y los resúmenes de los estudios individuales para su inclusión y extrajeron los datos para un análisis adicional de los seleccionados para la revisión del texto completo. Cualquier conflicto de opiniones se resolvió mediante discusión por consenso con un tercer autor (MJ). Los datos se extrajeron con el uso del software Covidence (versión 2, Veritas Health Innovation, Melbourne, VIC, Australia). De cada artículo se extrajo la siguiente información: autor, año de publicación, diseño del estudio, ámbito, número de participantes, edad, estado menopáusico, IMC, nuliparidad, tipo de intervención, duración de la intervención y seguimiento, incidencia de cáncer de endometrio, cambios en los marcadores tisulares asociados con el riesgo de cáncer de endometrio, cambios en los marcadores sanguíneos circulantes asociados con el riesgo de cáncer de endometrio, cambios en el peso y el IMC. Los mismos revisores evaluaron de forma independiente el riesgo de sesgo de cada estudio mediante la escala de Newcastle-Ottawa. Con el uso de esta escala, los estudios se clasificaron como de calidad baja, media y alta en función de la selección, la comparabilidad y las evaluaciones de resultados ( [The Newcastle Ottawa Scale for Assessment the Quality of Non Randomized Studies in Met-Analyses, 2019](#) ). Cualquier conflicto se resolvió por consenso mediante discusión con dos autores (DR, SS).

## 2.3 . Síntesis de los datos extraídos

La investigación sobre la prevención del cáncer de endometrio está en sus inicios y solo se identificó un número limitado de estudios como elegibles para su inclusión en la revisión. Hubo una diversidad considerable entre los estudios incluidos con respecto a las poblaciones estudiadas, el tipo de intervención estudiada y los resultados que se informaron. Esta diversidad en los métodos de investigación impidió *meta*-análisis y combinación estadística de las estimaciones del efecto. Como tal, se realizó un análisis SWiM. Después de la extracción de datos, los estudios se agruparon según el tipo de intervención y los resultados medidos para la síntesis. Para cada resultado incluido en la síntesis, se utilizó la dirección del efecto como una métrica estandarizada para la síntesis de los resultados. Cuando estuvo disponible, el valor de P informado se incluyó por interés y visualización de los resultados, pero no se incluyó en la síntesis para determinar una tendencia general (consulte [la Tabla 2](#) y [la Tabla 3](#) ). Para determinar una tendencia general, el conteo de votos se realizó de acuerdo con el Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones ( [Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, 2021](#) ). El recuento de votos se realizó en función de la dirección del efecto observado en cada estudio y se comparó el número de intervenciones que demostraron un efecto positivo sobre los marcadores de cáncer de endometrio con el número de intervenciones que mostraron un efecto negativo o ningún efecto. Como se describe en el Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, la significación estadística no se incluyó en la síntesis de los resultados.

## 3 . Resultados

### 3.1 . Estudios incluidos

Se identificaron un total de 593 resúmenes para la selección primaria y, después de la selección de títulos y resúmenes, se identificaron 41 artículos potencialmente relevantes para la revisión del texto completo y la comparación con los criterios de inclusión y exclusión. De estos estudios, se excluyeron 32 (27 debido a un diseño de estudio no relacionado, 3 debido al informe de resultados no relacionados, 1 debido a una intervención no relacionada y 1 debido a una población de pacientes no relacionada). Un total de 9 estudios cumplieron los criterios de inclusión en nuestra revisión sistemática. Esto se detalla más en el diagrama de flujo PRISMA ( [Fig. 1](#) ). En general, cinco estudios se consideraron con bajo riesgo de sesgo y cuatro estudios con riesgo moderado de sesgo. Mediante la escala de Newcastle-Ottawa, la mediana de la puntuación de calidad de los estudios incluidos fue 7 de 9 (rango 4–8). Esto se puede visualizar en la Tabla complementaria 2.

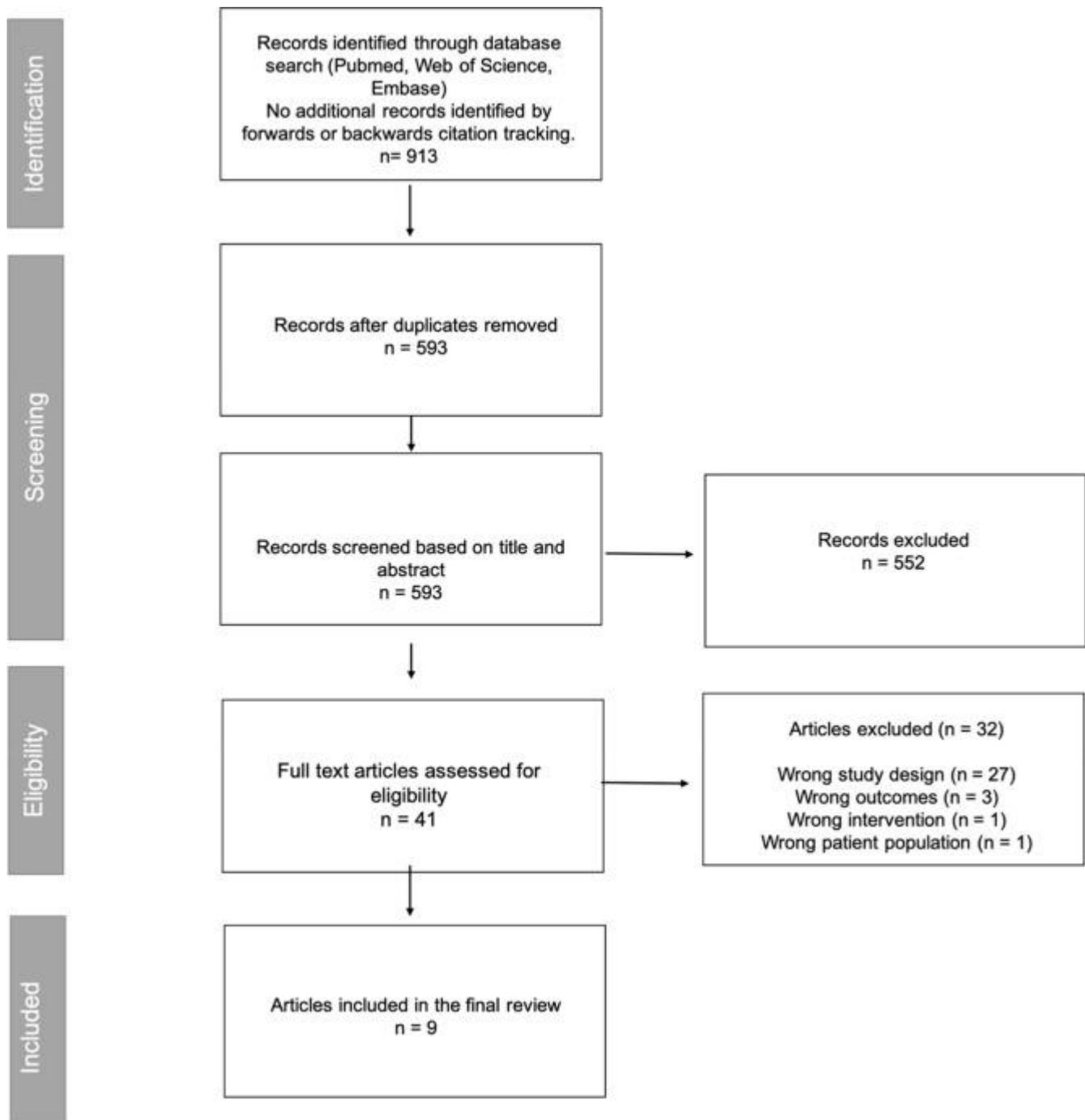


Figura 1 . Diagrama de flujo PRISMA de los estudios incluidos.

### 3.2 . Participantes

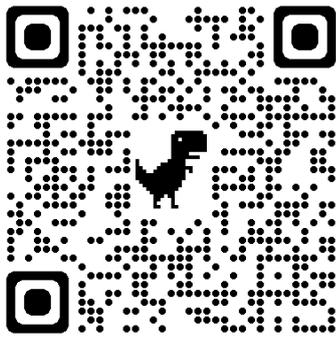
La mayoría de los estudios incluidos (7 de los 9 estudios) reclutaron específicamente a mujeres con obesidad debido a la fuerte asociación entre el cáncer de endometrio y la obesidad ( [Linkov et al., 2014](#) , [Linkov et al., 2012](#) , [Linkov et al., 2017](#) , [MacKintosh et al., 2019](#) , [Argenta et al., 2014](#) , [Yates et al., 2018](#) ). Lu et al. reclutaron mujeres de entre 25 y 50 años con síndrome de Lynch (definido por tener una mutación conocida en *MLH1*, *MSH2* o *MSH6*), una población de alto riesgo conocido de cáncer de endometrio. [Manson et al., \(2013\)](#)reclutaron mujeres posmenopáusicas sin histerectomía previa para incluirlas en su estudio. [En la Tabla 1](#) se describen otras características de los 9 estudios incluidos . Cuatro eran ensayos clínicos aleatorizados ( [Linkov et al., 2012](#) , [Yates et al., 2018](#) , [Manson et al., 2013](#) , [Lu et al., 2013](#) ), uno era un estudio de viabilidad ( [Derbyshire et al. 2021](#) ) y cuatro fueron estudios prospectivos de cohortes ( [Argenta et al., 2014](#) , [Linkov et al., 2014](#) , [Linkov et al., 2017](#) , [MacKintosh et al., 2019](#) ). Siete de los nueve estudios se realizaron en los Estados Unidos de América ( [Linkov et al.,](#)

2014 , [Linkov et al., 2017](#) , [Argenta et al., 2014](#) , [Linkov et al., 2012](#) , [Manson et al., 2013](#) , [Lu et al., 2013](#) , [Yates et al., 2018](#) ) y dos en el Reino Unido ( [MacKintosh et al., 2019](#) , [Derbyshire et al., 2021](#) ).

**Tabla 1 . Características del estudio.**

autor, año	Tipo de estudio	Población	Características de los participantes			N totales	Intervención	Duración de la intervención	Resultados informados
			Envejecer	IMC basal	Estado menopáusico				
<i>Intervención conductual</i>									
Linkov, 2012	Ensayo de intervención aleatorizado	Ámbito ambulatorio del hospital Pittsburgh, EE. UU.	Media (DE) 45,76 (6,58) años	Media (DE) 38,06 (9,76)		89	Pérdida de peso mediante un programa intensivo de alimentación y actividad física	12 meses	Biomarcadores circulantes
Estados Unidos de América									
Yates, 2018	Ensayo de intervención aleatorizado	Entorno ambulatorio comunitario y hospitalario Texas, EE. UU.	Media (DE) 57,5 (4,4) años	Media (DE) 39,1 (5,7)	Todas las mujeres (100%) posmenopáusicas	37	Intervención de actividad física Grupo de comparación con actividad física + intervención terapéutica (metformina)*	16 semanas Seguimiento a los 12 meses	Biomarcadores tisulares Biomarcadores circulantes
Estados Unidos de América									
<i>Medicamentos/intervención terapéutica</i>									
Manson, 2013	Ensayo de control aleatorizado	Entorno multinacional	Grupo de tratamiento media (DE) 63,2 (7,1) Placebo media (DE) 63,3 (7)	Grupo de tratamiento mediana 27,5 Placebo mediana 27,5	Todas las mujeres (100%) posmenopáusicas	16 608	Terapia hormonal menopáusica (estrógeno equino conjugado + acetato de medroxiprogesterona) versus placebo	Duración media del tratamiento 5,6 años Seguimiento 13 años	Incidencia de cáncer de endometrio
Estados Unidos de América									
Lu, 2013	Ensayo de intervención aleatorizado	Atención ambulatoria del hospital Mujeres con síndrome de Lynch	Grupo OCP media 38,0 Grupo Depo media 36,8	Grupo OCP media 26,2 Grupo Depo media 28,4		51	Anticoncepción hormonal: anticonceptivo oral vs Depo-provera	3–4 meses	Biomarcadores tisulares
Estados Unidos de América									
Derbyshire, 2021	Estudio de factibilidad	Ámbito ambulatorio del hospital. Mánchester, Reino Unido	mediana 54	mediana 47	64% de las mujeres posmenopáusicas	25	Dispositivo intrauterino hormonal (Mirena)	8–11 meses	Biomarcadores tisulares Biomarcadores circulantes
Reino Unido									
<i>Intervención quirúrgica</i>									
Argentina, 2014	Estudio de cohorte prospectivo	Ámbito ambulatorio del hospital Pittsburgh, EE. UU.	mediana 39	mediana 46	17% de las mujeres posmenopáusicas	59	Cirugía bariátrica (bypass gástrico en Y de Roux)	seguimiento de 12 meses	Biomarcadores tisulares
Estados Unidos de América									
Linkov, 2014	Estudio de cohorte	Ámbito ambulatorio	Media (rango) 42	Media (rango) 46,8	17% de las mujeres	59	Cirugía bariátrica (bypass gástrico en Y	seguimiento	Biomarcadores

autor, año	Tipo de estudio	Población	Características de los participantes			N totales	Intervención	Duración de la intervención	Resultados informados
			Envejecer	IMC basal	Estado menopáusico				
Estados Unidos de América	prospectivo	del hospital Pittsburgh, EE. UU.	(22–62)	(36–64,3)	posmenopáusicas		de Roux)	de 12 meses	tisulares
Linkov, 2017	Estudio de cohorte prospectivo	Ámbito ambulatorio del hospital Pittsburgh, EE. UU.	Media (DE) 43,88 (11,66)	Media (DE) 45,52 (6,19)		107	Cirugía bariátrica (bypass gástrico en Y de Roux, banda gástrica ajustable laparoscópica o gastrectomía en manga)	seguimiento de 6 meses	Biomarcadores circulantes
Mackintosh, 2019	Estudio de cohorte prospectivo	Entorno ambulatorio del hospital Manchester, Reino Unido	Media (rango) 42 (24–65)	Mediana 52,1	24% de las mujeres eran posmenopáusicas	72	Cirugía bariátrica (bypass gástrico laparoscópico o gastrectomía en manga)	seguimiento de 12 meses	Biomarcadores tisulares Biomarcadores circulantes

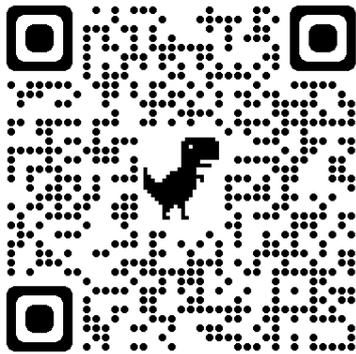


ver tabla

**Tabla 2 . Efecto y dirección del efecto de las intervenciones sobre biomarcadores tisulares de riesgo de cáncer de endometrio.**

	Riesgo de sesgo	Intervención	Cambio medio en el IMC (kg/m2) después de la intervención	Marcadores de tejido		
				Ki-67%	Puntuación H de ER	PR H-puntuación
<i>Intervenciones conductuales</i>						
Yates, 2018	Bajo	Actividad física	-3,15 p = 0,140	↓ p = 0,216		
<i>Intervenciones farmacológicas/terapéuticas</i>						
Lu, 2013	Bajo	Anticonceptivo oral	No evaluado	↓ p < 0,001		
	Bajo	Depo-MPA	No evaluado	↓ p < 0,001		
Derbyshire, 2021	Moderar	DIU Mirena	-0,5	↓	↔	↓

Riesgo de sesgo	Intervención	Cambio medio en el IMC (kg/m <sup>2</sup> ) después de la intervención	Marcadores de tejido			
			Ki-67%	Puntuación H de ER	PR H-puntuación	
<i>Intervenciones quirúrgicas</i>						
Argentina, 2014	Moderar	Cirugía bariátrica	No registrado <i>Mediana de pérdida de peso poscirugía 41 kg</i>	↓ p = 0,59	↓	↓
Mackintosh 2018	Moderar	Cirugía bariátrica	-18,76 p < 0,0001	↓ p = 0,034	↓ p = 0,04	↓ p = 0,004
Conteo de votos*				5/5 disminución	2/3 de disminución	3/3 disminución

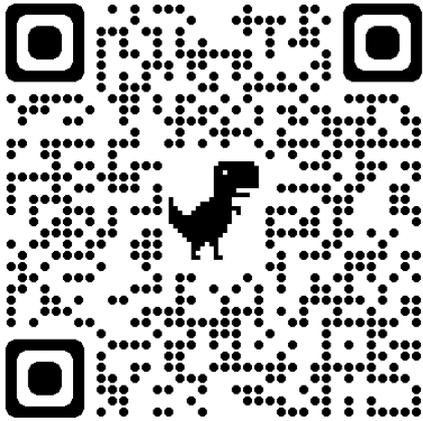


ver tabla

**Tabla 3 . Efecto y dirección del efecto de las intervenciones sobre biomarcadores circulantes de riesgo de cáncer de endometrio.**

Riesgo de sesgo	Intervención	Cambio medio en el IMC (kg/m <sup>2</sup> ) después de la intervención	Marcadores de adiposidad		Marcadores de resistencia a la insulina			Marcadores de la función reproductiva				
			Adiponectina	leptina	Insulina	Glucosa	HbA1C	FSH	LH	SHBG	estradiol	
<i>Intervenciones conductuales</i>												
Linkov 2012	Bajo	Actividad física + dieta	-4,95 p < 0,01	↑ p < 0,01								
Yates, 2018	Bajo	Actividad física	-3,15 p = 0,140	↑ p = 0,324	↓ p = 0,379	↓ p = 0,018	↓ p = 0,541	↑ p = 0,115	↔ p = 0,912			↔ p = 0,925
<i>Intervenciones farmacológicas/terapéuticas</i>												
Derbyshire, 2021	Moderar	DIU Mirena	-0,5	↓	↑	↓	↔	↑	↑	↑	↓	↔
<i>Intervenciones quirúrgicas</i>												
Linkov, 2017	Bajo	Cirugía bariátrica	-11,03 p < 0,01	↑ p < 0,01		↓ p < 0,01						
Macintosh,	Moderar	Cirugía	-18,76	↑	↓	↓	↓	↓ p <	↑ p =	↑ p =	↓	↑

Riesgo de sesgo	Intervención	Cambio medio en el IMC (kg/m2) después de la intervención	Marcadores de adiposidad		Marcadores de resistencia a la insulina			Marcadores de la función reproductiva			
			Adiponectina	leptina	Insulina	Glucosa	HbA1C	FSH	LH	SHBG	estradiol
2018	bariátrica	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	0,0001	0,0005	0,0051	p < 0,001	p = 0,55
Cuento de votos*			aumento 4/5	2/3 de disminución	disminución 4/4	2/3 de disminución	2/3 aumento	2/3 aumento	2/2 aumento	2/2 disminución	2/3 aumento



ver tabla

### 3.3 . Intervenciones

Hubo una diversidad considerable entre los estudios incluidos con respecto al tipo de intervención realizada.

*Intervenciones conductuales:* Dos estudios informaron sobre intervenciones conductuales. [Yates et al., \(2018\)](#) realizaron un estudio de 16 semanas para examinar el efecto de una intervención de actividad física y dieta en los biomarcadores circulantes y tisulares. Los participantes registraron la ingesta diaria de calorías y el conteo de pasos durante la intervención. [Linkov et al., \(2012\)](#) informaron sobre una intervención conductual de 12 meses que incluía cambios en la dieta y la actividad física. El resultado principal de este estudio fue investigar el efecto de la pérdida de peso en mujeres obesas sobre los biomarcadores circulantes.

*Intervenciones farmacéuticas:* Tres estudios informaron sobre intervenciones farmacéuticas. [Manson et al., \(2013\)](#) realizaron un ensayo de control aleatorio en mujeres posmenopáusicas para examinar los efectos de la terapia hormonal menopáusica. Las participantes recibieron terapia hormonal para la menopausia (estrógeno equino conjugado + acetato de medroxiprogesterona) o placebo. [Lu et al., \(2013\)](#) investigaron la anticoncepción hormonal en mujeres con síndrome de Lynch y su efecto sobre la proliferación endometrial. Las mujeres fueron aleatorizadas para recibir un anticonceptivo oral que contenía progestina o acetato de medroxiprogesterona de depósito. [Derbyshire et al., \(2021\)](#) investigaron los efectos del dispositivo intrauterino liberador de progesterona en mujeres obesas sobre biomarcadores de cáncer de endometrio.

*Intervenciones quirúrgicas :* cuatro estudios informaron sobre intervenciones quirúrgicas, cada uno analizando la influencia de la cirugía bariátrica en biomarcadores de cáncer de endometrio ( [MacKintosh et al., 2019](#) , [Linkov et al., 2017](#) , [Linkov et al., 2014](#) , [Argenta et al., 2014](#) ). [Linkov et al., 2014](#) , [Argenta et al., 2014](#) investigaron los efectos de la pérdida de peso inducida por la cirugía bariátrica Rou-en-Y sobre la proliferación endometrial. [Linkov et al., \(2017\)](#) exploraron todos los tipos de pérdida de peso inducida por cirugía bariátrica en relación con el cambio en los biomarcadores circulantes. [Mackintosh et al., \(2019\)](#) investigó los cambios en los biomarcadores

tisulares y circulantes a partir de la pérdida de peso lograda mediante el bypass gástrico laparoscópico y la gastrectomía en manga.

### **3.4 . Reclutamiento y desgaste**

Varios estudios informaron sobre el proceso de reclutamiento y en particular las dificultades con el reclutamiento y la deserción durante el período de intervención; esto ocurrió en las intervenciones conductuales y farmacéuticas. [Lu et al., \(2013\)](#) informaron que evaluaron a 700 mujeres durante un período de seis años para identificar a 51 mujeres para incluirlas en su estudio. Los motivos de exclusión incluyeron la falta de consentimiento para las biopsias endometriales y la falta de consentimiento para la terapia hormonal. [Yates et al., \(2018\)](#) informaron que se acercaron a 576 mujeres para identificar a 52 mujeres elegibles para asistir a la evaluación inicial y la inclusión en el estudio. No se informaron las razones del lento reclutamiento. [Mackintosh et al., \(2019\)](#) evaluó a 248 mujeres, 72 de las cuales se presentaron para la evaluación inicial y solo 28 se presentaron para la evaluación de seguimiento al finalizar el estudio. Las razones comunes informadas para el retiro del estudio incluyeron mujeres que rechazaron la "molestia" del seguimiento y rechazaron procedimientos dolorosos como la biopsia endometrial.

## **4 . Resultados medidos**

### **4.1 . Reducción de la incidencia de cáncer de endometrio**

Sólo un estudio informó sobre la incidencia general de cáncer de endometrio después de una intervención preventiva. [Manson et al., \(2013\)](#) demostraron que en mujeres posmenopáusicas el uso de terapia hormonal menopáusica (estrógeno equino conjugado y acetato de medroxiprogesterona) durante una mediana de 5,6 años resultó en una reducción del riesgo de cáncer de endometrio en comparación con el placebo (Peligro (HR) = 0,58, intervalo de confianza (IC) del 95% = 0,40-0,80,  $p = 0,007$ ). Sin embargo, también hubo riesgos para la salud asociados con la terapia hormonal para la menopausia en el ensayo, incluido un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (HR 1,13, IC del 95 % = 1,02–1,25), accidente cerebrovascular (HR = 1,37, IC del 95 % = 1,07–1,76), y tromboembolismo venoso (HR = 1,98, IC del 95 % = 1,36–2,87), y los autores concluyeron que estos superaban los beneficios.

### **4.2 . Biomarcadores tisulares y sanguíneos**

Cinco estudios informaron sobre biomarcadores hormonales y de tejido proliferativo, incluido el índice de proliferación Ki-67, la puntuación H del receptor de estrógeno y la puntuación H del receptor de progesterona ( [Yates et al., 2018](#) , [Lu et al., 2013](#) , [Derbyshire et al., 2021](#) , [Argenta et al., 2014](#) , [MacKintosh et al., 2019](#) , [Linkov et al., 2017](#) ). Un estudio adicional informó sobre los marcadores tisulares de la función inmunitaria ( [Linkov et al. 2014](#) ). Cinco estudios informaron sobre los biomarcadores circulantes del riesgo de cáncer de endometrio ( [Linkov et al., 2012](#) , [Yates et al., 2018](#) , [Derbyshire et al., 2021](#) , [Linkov et al., 2017](#) , [MacKintosh y Crosbie, 2018](#) ). Los biomarcadores circulantes informados comúnmente en los estudios incluidos podrían dividirse en grupos de marcadores de adiposidad (adiponectina y leptina), marcadores de resistencia a la insulina (insulina, glucosa y hemoglobina glicosilada) y marcadores de la función reproductiva (hormona folicular estimulante, hormona luteinizante , globulina transportadora de hormonas sexuales y estradiol).

### **4.3 . Biomarcadores tisulares**

Hubo evidencia de que las intervenciones en el estilo de vida tuvieron un efecto sobre los marcadores tisulares del cáncer de endometrio, en particular el índice de proliferación ki-67, con cinco de cinco estudios que informaron una disminución en la proliferación endometrial después de la intervención. Esta dirección del efecto fue consistente en todas las intervenciones conductuales, farmacológicas/terapéuticas y quirúrgicas. Se consideró que dos de estos cinco estudios tenían bajo riesgo de sesgo. [Lu et al., \(2013\)](#) demostraron que el uso de COCP o Depo-MPA durante hasta cuatro meses en mujeres con síndrome de Lynch se asoció con una disminución significativa posterior a la intervención en el índice Ki-67 en comparación con la línea de base. Además, [Yates et al., \(2018\)](#) demostraron que una intervención de actividad física y dieta

de 16 semanas se asoció con una tendencia hacia una proliferación endometrial reducida en comparación con el valor inicial al finalizar la intervención.

Solo tres estudios informaron sobre la expresión de los receptores hormonales de estrógeno y progesterona antes y después de las intervenciones en el estilo de vida. Se consideró que cada uno de estos estudios tenía un riesgo moderado de sesgo y no se observó una dirección definitiva del efecto para el patrón de expresión del receptor hormonal endometrial en respuesta a las intervenciones en el estilo de vida. [Linkov et al., \(2014\)](#) fue el único estudio en la revisión actual que informó sobre los marcadores tisulares de la función inmunitaria, incluida la expresión de los biomarcadores del receptor CD20, CD43 y PTEN después de la cirugía bariátrica. Se observó una expresión reducida de CD20 después de la cirugía bariátrica; sin embargo, no se observaron cambios significativos en la expresión de otros marcadores inmunitarios.

#### **4.4 . Biomarcadores circulantes**

Hubo evidencia de que las intervenciones en el estilo de vida tuvieron un efecto sobre los biomarcadores circulantes de riesgo potencial de cáncer de endometrio. Los efectos más consistentes se observaron para la adiponectina e insulina; marcadores de adiposidad y resistencia a la insulina, respectivamente. Cuatro de cinco estudios demostraron niveles más altos de adiponectina después de una intervención en comparación con el inicio. Todos los estudios que informaron sobre intervenciones conductuales y quirúrgicas demostraron una tendencia hacia un aumento de los niveles de adiponectina después de la intervención. Se consideró que tres de los cinco estudios tenían bajo riesgo de sesgo y cada uno de ellos demostró un aumento de la adiponectina con la intervención. Solo hubo un estudio considerado de bajo riesgo que informó sobre el efecto de una intervención sobre los niveles de leptina, otro biomarcador de adiposidad. Este estudio demostró una reducción significativa en los niveles de leptina después de la cirugía bariátrica ( [Tabla 3](#) ).

Cuatro de cuatro estudios informaron niveles de insulina más bajos después de la intervención en comparación con el valor inicial, la dirección del efecto fue consistente entre las intervenciones conductuales, farmacológicas/terapéuticas y quirúrgicas. Solo tres estudios incluyeron marcadores de la función reproductiva como biomarcadores para el desarrollo del cáncer de endometrio, con resultados contradictorios con respecto a la dirección del efecto ( [Tabla 3](#) ). La presente síntesis no demostró una dirección del efecto de las intervenciones en el estilo de vida sobre los biomarcadores de la función reproductiva y el riesgo de cáncer de endometrio, incluida la hormona estimulante del folículo, la hormona luteinizante, la globulina transportadora de hormonas sexuales y el estradiol.

## **5 . Discusión**

Esta revisión resume las intervenciones de estilo de vida clínicamente relevantes para prevenir el desarrollo de cáncer de endometrio. Se identificaron sólo unos pocos estudios dedicados a la prevención del cáncer de endometrio, y estos estudios utilizaron una variedad de tipos de intervención, incluidas intervenciones de dieta/actividad física, intervenciones quirúrgicas (cirugía bariátrica) e intervenciones hormonales. Usando un enfoque SWIM, resume la evidencia existente, en particular, esta revisión demostró efectos positivos de las intervenciones en el estilo de vida sobre la proliferación endometrial medida por el índice Ki-67 y sobre los biomarcadores circulantes de adiposidad y resistencia a la insulina (adiponectina e insulina, respectivamente) que han demostrado juegan un papel en el riesgo de cáncer de endometrio ( [Soliman et al., 2006](#) , [Shevra et al., 2015](#) ). Los estudios revisados no informaron efectos negativos de las intervenciones en el estilo de vida sobre el tejido o los biomarcadores circulantes del cáncer de endometrio, pero muchos informaron dificultades para reclutar y retener participantes.

El índice de proliferación Ki-67 es un marcador tisular de proliferación celular de uso común . Ki-67 se detecta fácilmente mediante inmunohistoquímica y se considera que la expresión de Ki-67 está en un continuo en el que un aumento del 10 % en la expresión de Ki-67 equivale a una tasa de riesgo de supervivencia específica para el cáncer de 1,31 ( [Kitson et al. 2017](#) ). Además, los estudios han demostrado que se observa una mayor expresión de Ki-67 en pacientes que

presentan hiperplasia endometrial atípica y carcinoma endometrial en comparación con el endometrio normal ( [Shevra, Ghosh y Kumar 2015](#)). Se observó una disminución constante en cinco de cinco estudios que midieron la proliferación endometrial en todos los tipos de intervenciones en el estilo de vida en esta revisión. Se necesitarían estudios más amplios y prolongados para evaluar si tales disminuciones en Ki-67 se traducirían en una reducción de la incidencia de cáncer de endometrio.

También demostramos una disminución constante en los niveles de insulina circulante después de cuatro de cuatro intervenciones en el estilo de vida. Se sabe que la insulina promueve la proliferación celular al activar las vías Ras/MAPK y PI3K/AKT y también conduce a un aumento en el estrógeno circulante y la proliferación endometrial ( [Mu et al. 2012](#) ). Además, las mujeres con diabetes tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar cáncer de endometrio en comparación con la población general ( [Saed et al. 2019](#) ). Este mayor riesgo puede deberse a mayores tasas de sobrepeso y obesidad entre la población diabética, o en parte a los efectos de la terapia con insulina o la resistencia a la insulina que influyen en los niveles de insulina circulante ( [Soliman et al. 2006](#) ). Observamos un aumento en cuatro de cinco estudios en los niveles de adiponectina circulante luego de una intervención en el estilo de vida. Se observaron aumentos más significativos con una mayor pérdida de peso, particularmente después de intervenciones quirúrgicas. Se ha demostrado que los niveles de adiponectina disminuyen en personas con obesidad y diabetes tipo 2, cada uno de los cuales son factores de riesgo independientes para el cáncer de endometrio ( [Linkov et al. 2012](#) ). La adiponectina tiene propiedades antiinflamatorias y se ha demostrado que los niveles más altos de adiponectina circulante se correlacionan con un riesgo reducido de cáncer de endometrio ( [Barb et al., 2006](#) , [Zeng et al., 2015](#) , [Cust et al., 2007](#) ). Se ha demostrado que los niveles de adiponectina son más altos en individuos con una masa corporal más baja ( [Turer et al. 2011](#) ).

Las fortalezas de esta revisión incluyen su enfoque en las intervenciones de atención médica para la prevención del cáncer de endometrio y el uso de un enfoque SWIM pragmático para resumir la evidencia emergente de una serie de estrategias potencialmente útiles para reducir la incidencia del cáncer de endometrio durante la última década. Nuestra revisión estuvo limitada por el bajo número de estudios disponibles en la literatura existente sobre las intervenciones en el estilo de vida para la prevención del cáncer de endometrio . Esta parece ser un área de investigación en evolución e identificamos varios ensayos clínicos en curso de intervenciones en el estilo de vida para la prevención del cáncer de endometrio a través de búsquedas en registros de ensayos clínicos internacionales. Por ejemplo, investigadores de la Universidad de Utah han registrado el ensayo TIMESPAN (alimentación restringida en el tiempo entre mujeres nativas de Hawái/islas del Pacífico en riesgo de cáncer de endometrio (ClinicalTrials.gov identificador NCT número NCT04763902). Además, investigadores de la Universidad de Manchester han registrado un ensayo que investiga la prevención del cáncer de mama y de endometrio mediante el reemplazo dietético total (ISRCTN 15358157, <https://doi.org/10.1186/ISRCTN15358157>) En la tabla complementaria 3 se encuentran disponibles descripciones adicionales de estos ensayos en curso.

Identificamos varios desafíos posibles en la implementación de intervenciones preventivas para el cáncer de endometrio. Se requiere un tamaño de muestra grande y una duración prolongada del seguimiento para incluir la incidencia de cáncer de endometrio como un resultado primario. Como tal, se han utilizado marcadores sustitutos de tejidos y circulantes de la patogenia del cáncer de endometrio, pero la relevancia del impacto en estos resultados intermedios aún debe probarse de manera concluyente. Varios estudios informaron dificultades con el reclutamiento y la deserción de pacientes; en estos estudios, se abordó a un gran número de mujeres para lograr que a menudo solo una pequeña muestra de participantes se sometiera a la intervención. Las razones comunes informadas para la deserción de las participantes incluyeron la renuencia a asistir a procedimientos dolorosos, en particular, el muestreo endometrial, y renuencia a asistir al seguimiento debido al compromiso de tiempo. Para maximizar la aceptación y los beneficios de futuras intervenciones para la prevención del cáncer de endometrio, se deben considerar marcadores más convenientes como medidas sustitutas del riesgo de cáncer de endometrio. En

particular, el uso de marcadores sanguíneos que niegan la necesidad de dolor las biopsias endometriales pueden mejorar las tasas de participación en los estudios de intervención. Recientemente, [Njoku et al., \(2021\)](#) informaron una detección precisa del cáncer de endometrio a través de biomarcadores plasmáticos de glicerofosfolípidos e hidroxibutiratos. Para permitir un seguimiento más corto y la progresión continua de la investigación en la prevención del cáncer de endometrio, sería beneficiosa la identificación de biomarcadores y herramientas de predicción de riesgo para el cáncer de endometrio. Esta es un área importante de investigación en curso.

## 6 \_ Conclusiones

Aquí hemos descrito efectos potencialmente beneficiosos sobre biomarcadores tisulares y sanguíneos circulantes que pueden estar asociados con el desarrollo de cáncer de endometrio luego de intervenciones en el estilo de vida. Estas intervenciones fueron diversas e incluyeron programas de dieta y actividad física, el uso de anticonceptivos hormonales o terapia hormonal para la menopausia y la pérdida de peso quirúrgica. Dada la incidencia creciente del cáncer de endometrio y la fuerte asociación del cáncer de endometrio con factores de riesgo modificables, incluida la obesidad, es fundamental continuar la investigación sobre la prevención del cáncer de endometrio. La investigación adicional sobre posibles biomarcadores del cáncer de endometrio ayudaría a una mayor aceptación y participación de las mujeres en los ensayos de prevención.

### **Declaración de contribución de autoría CRediT**

**Dayle Rundle-Thiele:** conceptualización, investigación, redacción: borrador original, redacción: revisión y edición. **Sujal Shrestha:** Investigación, Redacción – borrador original. **Monika Janda:** Conceptualización, Supervisión, Redacción – revisión y edición.

### **Declaración de interés en competencia**

Los autores declaran que no tienen intereses financieros en competencia conocidos ni relaciones personales que pudieran haber parecido influir en el trabajo informado en este documento.

*Traducción y adaptación: Dra. Patricia Cingolani*

### **Fuente:**

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352578921002046>

### **Referencias**

Amant, F., Moerman, P., Neven, P., Timmerman, D., Van Limbergen, E., Vergote, I.,

2005. Endometrial cancer. *Lancet* 366, 491–505.

Argenta, P., Svendsen, C., Elishaev, E., Gloyeske, N., Geller, M.A., Edwards, R.P.,

Linkov, F., 2014. Hormone receptor expression patterns in the endometrium of

asymptomatic morbidly obese women before and after bariatric surgery. *Gynecol*

*Oncol* 133, 78–82.

Australia, Australian Institute of Health and Welfare & Cancer. 2012. "Gynaecological

cancers in Australia: an overview." In. Canberra: AIHW.

Barb, D., Pazaitou-Panayiotou, K., Mantzoros, C.S., 2006. Adiponectin: a link between obesity and cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 15, 917–931.

Brinton, L.A., Felix, A.S., 2014. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 142, 83–89.

Campbell, M., McKenzie, J.E., Sowden, A., Katikireddi, S.V., Brennan, S.E., Ellis, S., Hartmann-Boyce, J., Ryan, R., Shepperd, S., Thomas, J., Welch, V., Thomson, H., 2020. Synthesis without meta-analysis (SWiM) in systematic reviews: reporting guideline. *BMJ* 368, l6890.

“Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.” In. 2021. edited by J. P. T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page and V. Welch. Cochrane.

Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial, Cancer, 2015.

Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 16, 1061–1070.

Crosbie, E.J., Zwahlen, M., Kitchener, H.C., Egger, M., Renehan, A.G., 2010. Body mass index, hormone replacement therapy, and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19, 3119–3130.

Cust, A.E., Kaaks, R., Friedenreich, C., Bonnet, F., Laville, M., Lukanova, A., Rinaldi, S., Dossus, L., Slimani, N., Lundin, E., Tjonneland, A., Olsen, A., Overvad, K., Clavel-Chapelon, F., Mesrine, S., Joulin, V., Linseisen, J., Rohrmann, S., Pischon, T., Boeing, H., Trichopoulos, D., Trichopoulou, A., Benetou, V., Palli, D., Berrino, F., Tumino, R., Sacerdote, C., Mattiello, A., Quiros, J.R., Mendez, M.A., Sanchez, M.J., Larranaga, N., Tormo, M.J., Ardanaz, E., Bueno-de-Mesquita, H.B., Peeters, P.H., van Gils, C.H., Khaw, K.T., Bingham, S., Allen, N., Key, T., Jenab, M., Riboli, E., 2007.

Plasma adiponectin levels and endometrial cancer risk in pre- and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 92, 255–263.

Derbyshire, A.E., Allen, J.L., Gittins, M., Lakhiani, B., Bolton, J., Shaw, J., Pemberton, P. W., Needham, M., MacKintosh, M.L., Edmondson, R.J., Kitchener, H.C., Crosbie, E.J., 2021. PROgesterone Therapy for Endometrial Cancer Prevention in Obese Women

(PROTEC) Trial: A Feasibility Study. *Cancer Prev Res (Phila)* 14, 263–274.

Kitson, S., Sivalingam, V.N., Bolton, J., McVey, R., Nickkho-Amiry, M., Powell, M.E., Leary, A., Nijman, H.W., Nout, R.A., Bosse, T., Renehan, A.G., Kitchener, H.C., Edmondson, R.J., Crosbie, E.J., 2017. Ki-67 in endometrial cancer: scoring optimization and prognostic relevance for window studies. *Mod Pathol* 30 (3), 459–468.

Laaksonen, M.A., Arriaga, M.E., Canfell, K., MacInnis, R.J., Byles, J.E., Banks, E., Shaw, J. E., Mitchell, P., Giles, G.G., Magliano, D.J., Gill, T.K., Klaes, E., Velentzis, L.S., Hirani, V., Cumming, R.G., Vajdic, C.M., 2019. The preventable burden of endometrial and ovarian cancers in Australia: A pooled cohort study. *Gynecol Oncol* 153 (3), 580–588.

Lees, B., Hampton, J.M., Trentham-Dietz, A., Newcomb, P., Spencer, R., 2021. A population-based study of causes of death after endometrial cancer according to major risk factors. *Gynecol Oncol* 160, 655–659.

Linkov, F., Elishaev, E., Gloyeske, N., Edwards, R., Althouse, A.D., Geller, M.A., Svendsen, C., Argenta, P.A., 2014. Bariatric surgery-induced weight loss changes immune markers in the endometrium of morbidly obese women. *Surg Obes Relat Dis* 10, 921–926.

Linkov, F., Goughnour, S.L., Ma, T., Xu, Z., Edwards, R.P., Lokshin, A.E., Ramanathan, R. C., Hamad, G.G., McCloskey, C., Bovbjerg, D.H., 2017. Changes in inflammatory endometrial cancer risk biomarkers in individuals undergoing surgical weight loss. *Gynecol Oncol* 147, 133–138.

Linkov, F., Maxwell, G.L., Felix, A.S., Lin, Y., Lenzner, D., Bovbjerg, D.H., Lokshin, A., Hennon, M., Jakicic, J.M., Goodpaster, B.H., DeLany, J.P., 2012. Longitudinal evaluation of cancer-associated biomarkers before and after weight loss in RENEW study participants: implications for cancer risk reduction. *Gynecol Oncol* 125 (1), 114–119.

Lortet-Tieulent, J., Ferlay, J., Bray, F., Jemal, A., 2018. International Patterns and Trends in Endometrial Cancer Incidence, 1978–2013. *J Natl Cancer Inst* 110, 354–361.

Lu, K.H., Loose, D.S., Yates, M.S., Nogueras-Gonzalez, G.M., Munsell, M.F., Chen, L.-M.,

Lynch, H., Cornelison, T., Boyd-Rogers, S., Rubin, M., Daniels, M.S., Conrad, P., Milbourne, A., Gershenson, D.M., Broaddus, R.R., 2013. Prospective multicenter randomized intermediate biomarker study of oral contraceptive versus depo-provera for prevention of endometrial cancer in women with Lynch syndrome. *Cancer Prev Res (Phila)* 6 (8), 774–781.

MacKintosh, M.L., Crosbie, E.J., 2018. Prevention Strategies in Endometrial Carcinoma. *Curr Oncol Rep* 20, 101.

MacKintosh, M.L., Derbyshire, A.E., McVey, R.J., Bolton, J., Nickkho-Amiry, M., Higgins, C.L., Kamieniorz, M., Pemberton, P.W., Kirmani, B.H., Ahmed, B., Syed, A. A., Ammori, B.J., Renehan, A.G., Kitchener, H.C., Crosbie, E.J., 2019. The impact of obesity and bariatric surgery on circulating and tissue biomarkers of endometrial cancer risk. *Int J Cancer* 144, 641–650.

Maliniak, M.L., Gapstur, S.M., McCullough, L.E., Rees-Punia, E., Gaudet, M.M., Um, C.Y., Guintier, M.A., Flanders, W.D., Patel, A.V., 2021. Joint associations of physical activity and body mass index with the risk of established excess body fatness-related cancers among postmenopausal women. *Cancer Causes Control* 32 (2), 127–138.

Manson, J.E., Chlebowski, R.T., Stefanick, M.L., Aragaki, A.K., Rossouw, J.E., Prentice, R. L., Anderson, G., Howard, B.V., Thomson, C.A., LaCroix, A.Z., Wactawski-Wende, J., Jackson, R.D., Limacher, M., Margolis, K.L., Wassertheil-Smoller, S., Beresford, S.A., Cauley, J.A., Eaton, C.B., Gass, M., Hsia, J., Johnson, K.C., Kooperberg, C., Kuller, L. H., Lewis, C.E., Liu, S., Martin, L.W., Ockene, J.K., O’Sullivan, M.J., Powell, L.H., Simon, M.S., Van Horn, L., Vitolins, M.Z., Wallace, R.B., 2013. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women’s Health Initiative randomized trials. *JAMA* 310 (13), 1353. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.278040>.

McCullough, M.L., Patel, A.V., Patel, R., Rodriguez, C., Feigelson, H.S., Bandera, E.V., Gansler, T., Thun, M.J., Calle, E.E., 2008. Body mass and endometrial cancer risk by hormone replacement therapy and cancer subtype. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17, 73–79.

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G. and Prisma Group. 2009. ‘Preferred

reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement',

Open Med, 3: e123-30.

Mu, N., Zhu, Y., Wang, Y., Zhang, H., Xue, F., 2012. Insulin resistance: a significant risk factor of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 125, 751–757.

'The Newcastle Ottawa Scale for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses'. 2019. The Ottawa Hospital, Accessed 15th May. [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).

Njoku, K., A. E. Campbell, B. Geary, M. L. MacKintosh, A. E. Derbyshire, S. J. Kitson, V.

N. Sivalingam, A. Pierce, A. D. Whetton, and E. J. Crosbie. 2021. 'Metabolomic

D. Rundle-Thiele et al.

Njoku et al., (2021)

*Gynecologic Oncology Reports* 39 (2022) 100900

'8Biomarkers for the Detection of Obesity-Driven Endometrial Cancer', *Cancers* (Basel), 13.

Page, M.J., Shamseer, L., Tricco, A.C., 2018. Registration of systematic reviews in PROSPERO: 30,000 records and counting. *Syst Rev* 7, 32.

Saed, L., Varse, F., Baradaran, H.R., Moradi, Y., Khateri, S., Friberg, E., Khazaei, Z., Gharahjeh, S., Tehrani, S., Sioofy-Khojine, A.B., Najmi, Z., 2019. The effect of diabetes on the risk of endometrial Cancer: an updated a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 19, 527.

Shevra, C.R., Ghosh, A., Kumar, M., 2015. Cyclin D1 and Ki-67 expression in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium. *J Postgrad Med* 61, 15–20.

Soliman, P.T., Wu, D., Tortolero-Luna, G., Schmeler, K.M., Slomovitz, B.M., Bray, M.S., Gershenson, D.M., Lu, K.H., 2006. Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. *Cancer* 106, 2376–2381.

Turer, A.T., Khera, A., Ayers, C.R., Turer, C.B., Grundy, S.M., Vega, G.L., Scherer, P.E., 2011. Adipose tissue mass and location affect circulating adiponectin levels. *Diabetologia* 54, 2515–2524.

Welfare, Australian Institute of Health and. 2021. 'Overweight and obesity', Accessed 10th March. [aihw.gov.au/reports/australias-health/overweight-and-obesity](http://aihw.gov.au/reports/australias-health/overweight-and-obesity).

Yasin, H.K., Taylor, A.H., Ayakannu, T., 2021. A Narrative Review of the Role of Diet and Lifestyle Factors in the Development and Prevention of Endometrial Cancer. *Cancers (Basel)* 13 (9), 2149. <https://doi.org/10.3390/cancers13092149>.

Yates, M.S., Coletta, A.M., Zhang, Q., Schmandt, R.E., Medepalli, M., Nebgen, D., Soletsky, B., Milbourne, A., Levy, E., Fellman, B., Urbauer, D., Yuan, Y., Broaddus, R. R., Basen-Engquist, K., Lu, K., 2018. Prospective Randomized Biomarker Study of Metformin and Lifestyle Intervention for Prevention in Obese Women at Increased Risk for Endometrial Cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 11, 477–490.

Zeng, F., Shi, J., Long, Y., Tian, H., Li, X., Zhao, A.Z., Li, R.F., Chen, T., 2015. Adiponectin and Endometrial Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cell Physiol Biochem* 36, 1670–1678.