



<https://doi.org/10.24245/gom.v90i4.7095>

# Factores predictores de recurrencia del cáncer de endometrio

## Predictors of the endometrium cancer recurrence.

Elga López-González, Francisco Montero-Venegas, José Antonio Rojas-Luna

### Resumen

**OBJETIVO:** Determinar qué factores favorecen la predicción de recurrencia de cáncer de endometrio en diferentes estadios de la enfermedad.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio retrospectivo efectuado en un grupo de pacientes con cáncer de endometrio atendidas entre el 2017 y 2020 en el Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva, España. *Variables de análisis:* edad, grado de diferenciación tumoral, invasión miometrial, estadio posquirúrgico e infiltración al espacio linfovascular, en todas las pacientes con recidiva. El análisis estadístico se procesó en el programa SPSS v23. Habiéndose realizado un análisis de Kolmogorov-Smirnov y tras haber obtenido un resultado no normal, se utilizó la prueba de  $\chi^2$  para los datos categóricos paramétricos, e independientemente se aplicó la prueba U de Mann Whitney para los datos no paramétricos. Los valores de  $p < 0.01$  se consideraron estadísticamente significativos.

**RESULTADOS:** Se reunieron 9 pacientes con recidiva tumoral y seguimiento de 5 años luego del diagnóstico primario. Conforme al análisis estadístico no se encontró una relación de dependencia entre las variables recidiva e invasión miometrial ( $\chi^2 = 4.780$ ;  $p = 0.092$ ), recidiva y grado tumoral ( $\chi^2 = 7.765$ ;  $p = 0.051$ ) y recidiva y el estadio posquirúrgico ( $\chi^2 = 10.200$ ,  $p = 0.070$ ). Por el contrario, se observó relación de dependencia entre las variables afectación ganglionar e infiltración al espacio linfovascular positiva ( $\chi^2 = 9.954$ ,  $Cc = 0.235$ ,  $p < 0.01$ ). En todas las pacientes se evaluó la infiltración al espacio linfovascular. Ésta fue negativa en 141 casos y 4 de estos casos tuvieron recurrencia de la enfermedad. 5 de 9 pacientes con recurrencia de la enfermedad tenían infiltración al espacio linfovascular positiva.

**CONCLUSIONES:** Lo aquí encontrado muestra que más de la mitad de las pacientes con recurrencia de la enfermedad tuvieron infiltración al espacio linfovascular. Cuando ésta fue negativa hubo una reducción del riesgo de 2.8% de padecer una recurrencia.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de endometrio; predicción; recurrencia; recidiva; estadios de la enfermedad; infiltración al espacio linfovascular.

### Abstract

**OBJECTIVE:** To determine which factors favor the prediction of endometrial cancer recurrence at different stages of the disease.

**MATERIALS AND METHODS:** Retrospective study performed in a group of patients with endometrial cancer attended between 2017 and 2020 at the Juan Ramón Jiménez Hospital in Huelva, Spain. Analysis variables: age, degree of tumor differentiation, myometrial invasion, post-surgical stage and infiltration to the lymphovascular space, in all patients with recurrence. The statistical analysis was processed in SPSS v23. Having performed a Kolmogorov-Smirnov analysis and having obtained a non-normal result, a  $\chi^2$  test was used for parametric categorical data, and independently the Mann Whitney U test was used for non-parametric data. Values of  $p < 0.01$  were considered statistically significant.

**RESULTS:** Nine patients with tumor recurrence and 5-year follow-up after primary diagnosis were collected. According to the statistical analysis, no dependency relationship was found between the variables recurrence and myometrial invasion ( $\chi^2 = 4.780$ ;  $p = 0.092$ ), recurrence and tumor grade ( $\chi^2 = 7.765$ ;  $p = 0.051$ ) and recurrence and

Hospital Juan Ramón Jiménez, España.

**Recibido:** noviembre 2021

**Aceptado:** febrero 2022

### Correspondencia

Verónica Gallegos García  
veronica.gallegos@uaslp.mx

### Este artículo debe citarse como:

López-González E, Montero-Venegas F, Rojas-Luna JA. Factores predictores de recurrencia del cáncer de endometrio. Ginecol Obstet Mex 2022; 90 (4): 316-322.



post-surgical stage ( $\chi^2 = 10.200$ ,  $p = 0.070$ ). In contrast, a dependency relationship was observed between the variables nodal involvement and positive lymphovascular space infiltration ( $\chi^2 = 9.954$ ,  $Cc = 0.235$ ,  $p < 0.01$ ). The existence of infiltration of the lymphovascular space was evaluated in all patients. This was negative in 141 cases and 4 of these cases had disease recurrence. 5 of 9 patients with disease recurrence had positive lymphovascular space infiltration.

**CONCLUSIONS:** The findings here show that more than half of the patients with disease recurrence have infiltration to the lymphovascular space and, in addition, if the infiltration to the lymphovascular space is negative, there is a 2.8% reduced risk of recurrence.

**KEYWORDS:** Endometrial cancer; Prediction; Recurrence; Disease stages; Infiltration to the lymphovascular space.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de endometrio es la neoplasia ginecológica más frecuente en los países industrializados; su incidencia es del 7% y la mortalidad del 4%, con una edad promedio a la aparición de 62 años y de fallecimiento a los 71 años.<sup>1</sup>

Conforme a lo descrito en la bibliografía y lo observado en nuestras pacientes, incluso hasta 75% los adenocarcinomas se inician durante el periodo posmenopáusico, sobre todo en el transcurso de la sexta a la séptima década de la vida. En las pacientes en quienes ocurre en la etapa premenopáusica, un 5% son menores de 40 años al momento del diagnóstico.<sup>2</sup>

La estadificación de la enfermedad deriva de la cirugía. Una de las principales causas implicadas en la carcinogénesis es la exposición a los estrógenos. La mayor parte de los factores de riesgo se relaciona con la exposición endógena y exógena del endometrio a los estrógenos. Así, la terapia hormonal sustitutiva, los ciclos de anovulación y los tumores secretores de estrógenos son causas fundamentales en el origen de la enfermedad.<sup>3</sup>

Por el contrario, se ha observado que los factores que disminuyen la exposición a los estrógenos tienen una tendencia a proteger de la enfermedad, como el tabaquismo y los anticonceptivos orales.

Además, deben considerarse otros factores de riesgo: obesidad, nuliparidad, menopausia tardía, diabetes mellitus, hipertensión arterial, antecedentes familiares, dieta rica en grasas animales y los antecedentes de irradiación pélvica, que se ha demostrado son decisivos para el inicio de la enfermedad.<sup>4</sup>

Por ahora, según aconsejan las guías NCCN,<sup>5</sup> el tratamiento aceptado para el cáncer de endometrio, independientemente de su estadio, es la histerectomía total con salpingooforectomía bilateral y linfadenectomía pélvica y paraaórtica.

En numerosos estudios se ha encontrado afectación ganglionar pélvica y paraaórtica en los reportes finales de anatomía patológica de pacientes que, inicialmente en el estudio preoperatorio, se estadificaron en estadios I y II.<sup>6</sup> Además, en las pacientes con afectación ganglionar pélvica se ha detectado una afectación paraaórtica del 50 al 72%.<sup>7</sup>

Aun así, existe controversia de si debe o no practicarse la linfadenectomía paraaórtica en pacientes con bajo riesgo, definidas como las que tienen una invasión miometrial menor del 50%, ausencia de invasión linfovascular, histología endometrioide grados 1 y 2 y tamaño tumoral menor a 2 cm.<sup>8</sup>

Si se toma en cuenta que la tasa de recurrencia del cáncer de endometrio en estadio temprano va del 3 al 17%, y que casi todas las recurrencias (75 al 80%) suceden fuera de la pelvis, y la mayor parte de las veces dos a tres años después del tratamiento, el 64% después de dos años y el 87% después de tres años<sup>9</sup> consideramos determinante la influencia del tratamiento primario y coadyuvante a fin de intentar disminuir esa tasa de recurrencias al mínimo posible.

El objetivo de este estudio fue: determinar qué factores favorecen la predicción de recurrencia de cáncer de endometrio en diferentes estadios de la enfermedad.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo efectuado en un grupo de pacientes con cáncer de endometrio diagnosticado entre los años 2017 a 2020 en el Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva, España. *Variables de estudio*: edad, grado de diferenciación tumoral, invasión miometrial, estadio posquirúrgico e infiltración al espacio linfovascular. *Criterio de inclusión*: pacientes con recidiva de cáncer de endometrio. *Criterios de exclusión*: pacientes sin tratamiento quirúrgico y las carentes del estado del espacio linfovascular.

A todas las pacientes se les practicó la cirugía adecuada según el estadio FIGO al diagnóstico. La cirugía en segundo tiempo se efectuó en quienes la precisaron por reestadificación posterior al tratamiento quirúrgico. En todos los casos se realizó histerectomía con salpingectomía bila-

teral y valoración de la cavidad abdominal, con omentectomía en las pacientes con cáncer de endometrio tipo II y linfadenectomía en los casos de riesgo intermedio y alto y en todos los tipos II. Las pacientes de bajo riesgo no recibieron ningún tratamiento coadyuvante, pero sí seguimiento durante los siguientes 5 años posteriores a la cirugía, semestral y anual, consecutivamente.

El espacio linfovascular se consideró positivo en todas las pacientes con células tumorales en el espacio endotelial fuera del borde invasivo inmediato; todas las evaluaciones las hicieron patólogos experimentados.

Con base en las pautas recomendadas, los patólogos informaron: tipos de histopatología; grado del tumor; invasión del miometrio (sin invasión, más o menos del 50%); afectación del cuello uterino (invasión glandular-estromal), parametrio, vagina, ovarios, trompas, epiplón; cantidad de ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos, incluida la cantidad de ganglios metastásicos. Se informó el estadio de la enfermedad según la clasificación FIGO. Todas las recurrencias registradas se verificaron mediante histopatología.

El análisis estadístico se procesó en el programa SPSS 23v. Se hizo un análisis de Kolmogorov-Smirnov y luego de obtener un resultado no normal, se utilizó la prueba de  $\chi^2$  para los datos categóricos paramétricos, de manera independiente se utilizó la prueba U de Mann Whitney para los datos no paramétricos. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.01$ .

## RESULTADOS

Se detectaron 170 casos de cáncer de endometrio en pacientes con promedio de edad de 64 años y mediana de 58 años. El 14% ( $n = 24$ ) tenían 50 años o menos y solo 3 (1.8%) tenían más de 80 años. El mayor porcentaje de la en-



fermedad se concentró en el grupo etario entre los 61 y los 70 años.

En el 86.5% (n = 147) de las pacientes destacó la metrorragia como principal motivo de consulta. A su vez, se detectó que, incluso hasta el 50.6% (n = 86) obtuvieron la confirmación diagnóstica mediante histeroscopia y el 44.7% (n = 76) mediante aspirado endometrial practicado en el consultorio.

La histología más frecuente fue el carcinoma endometriode en 84.1% (Figura 1) de los casos. De ellos, se detectó incluso un 17.1% de infiltración al espacio linfovascular.

En relación con el estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico, 54.1% se detectaron

en estadio IA seguido del estadio IB con un 22.4% de los casos. Acorde con esto se observó que el tratamiento indicado con más frecuencia fue la histerectomía con doble anexectomía en el 61.2% de los casos, seguido de la misma junto con la linfadenectomía pélvica.

En el 53.5% de los casos se detectó una invasión miometrial mayor del 50% y el 55.9% se encontraban en estadio G1.

La vía de acceso más común fue la laparoscópica, que se practicó en el 91.2% de los casos; solo se practicó la laparotomía en el 3% de los casos. Al 5.8% restante no se le realizó la cirugía por comorbilidades y riesgo anestésico. La linfadenectomía se practicó en el 32.9% de los casos, con metástasis pélvica en el 2.4% y paraaórtica en el 3.5% de las pacientes.

De las 170 mujeres diagnosticadas, 5 (2.94%) fallecieron durante el seguimiento, 156 (91.76%) continúan libres de enfermedad hasta el momento del estudio y 9 pacientes (5.3%) han experimentado una recidiva: 4 al año del diagnóstico y 5 a los dos años. Al analizar el tipo de recidiva en los estadios iniciales se encontraron 3 recidivas locales, 6 a distancia (ganglionares o carcinomatosis que se dio en el resto de las pacientes). De las pacientes en quienes la enfermedad recidivó, se encontraron 8 con una invasión miometrial mayor del 50% y solo una paciente tenía una afectación miometrial menor del 50%.

En relación con el grado tumoral, se observaron dos casos en G1, tres en G2 y cuatro en G3. En cuanto al estadio de la enfermedad se detectaron tres casos en estadio IV, dos en estadio III, dos en estadio IIA y también dos en estadio IB.

Conforme al análisis estadístico no existió una relación de dependencia entre las variables recidiva e invasión miometrial ( $\chi^2 = 4.780$ ,  $p = .092$ ), recidiva

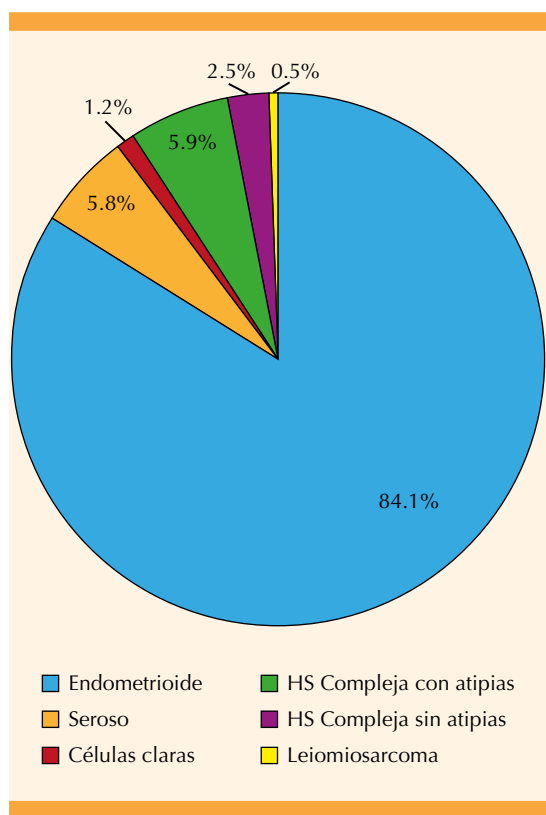


Figura 1. Tipo histológico.

y grado tumoral ( $\chi^2 = 7.765$ ,  $p = .051$ ) y recidiva y el estadio posquirúrgico ( $\chi^2 = 10.200$ ,  $p = .070$ ).

Por el contrario, se observó que sí existe una relación de dependencia entre las variables afectación ganglionar e infiltración al espacio linfovascular positiva ( $\chi^2 = 9.954$ ,  $Cc = .235$ ,  $p < .01$ ).

En todas las pacientes estudiadas, incluidas las de bajo riesgo, se evaluó la infiltración linfovascular. Ésta fue negativa en 141 casos y, a pesar de ello, se encontraron cuatro casos con recurrencia de la enfermedad. Sin embargo, puede afirmarse que el 55.5% de las pacientes con recurrencia de la enfermedad tenían infiltración al espacio linfovascular positiva (5 de 9 pacientes).

## DISCUSIÓN

El cáncer de endometrio es uno de los cánceres más prevalentes en nuestra población, y en España constituye el tercer cáncer ginecológico de importancia, seguido del cáncer de mama y de cuello uterino.<sup>8</sup>

Lo aquí encontrado permite poner en contexto a una población de 170 pacientes con cáncer de endometrio en la que destaca que la edad a la aparición fue, principalmente, entre los 51 y 70 años, con un promedio de 64 años, con un alto porcentaje de la población con inicio en estadio I. Estos hallazgos concuerdan con lo registrado en la bibliografía internacional que evidencian que esta neoplasia tiene buenos desenlaces clínicos, sobre todo cuando aparece en etapa I de bajo riesgo.<sup>9</sup>

Conforme a los desenlaces de este estudio, la incidencia del cáncer de endometrio es rara antes de los 50 años (14%) y muy baja después de los 80 (1.8%). No obstante, valga destacar que el 14% de los casos afectó a mujeres premenopáusicas. La ocurrencia de cáncer en este grupo de edad

podría explicar, en parte, el aumento en su incidencia en España y en otros países. Los factores de riesgo que podrían aportar una explicación a la incidencia en este grupo etario sería: la disminución de la paridad, los ciclos anovulatorios y la obesidad mórbida. Además, también deben considerarse en los cánceres de aparición temprana posibles defectos hereditarios y genéticos, sobre todo el síndrome de Lynch, la inestabilidad de los microsátélites y las mutaciones específicas que afectan primordialmente a P53, B-catenina, P-ten y K-ras, entre otros.<sup>10</sup>

El síntoma observado con más frecuencia en las mujeres con este tipo de cáncer es la metrorragia que, en la mujer que aún tiene ciclos menstruales, suele ser intermenstrual y menos frecuentemente es una alteración en la cantidad o duración de las menstruaciones. Gracias a esta característica, el cáncer de endometrio se diagnostica en etapas más tempranas y tiene una evolución más favorable que el cáncer de cuello uterino y de ovario. Este síntoma ha sido el principal, con un 86.5% de los casos, cifra muy similar a lo expuesto en otras series (80%). Algo diferente sucede con el dolor abdominal (el 4% en nuestra población frente al 22%).<sup>11</sup> La diferencia puede estar en el grupo de mujeres con la combinación de ambos síntomas y que aquí se analizó de manera independiente.

Por lo que hace al diagnóstico, hay que destacar que la ecografía ha mostrado grandes limitaciones como método de diagnóstico del adenocarcinoma de endometrio.

El principal método de diagnóstico fue la biopsia por cánula de aspiración de Gineaspir y, en segundo lugar, la histeroscopia. Un metanálisis informa que la cánula es el mejor dispositivo porque sus índices de detección para cáncer endometrial en mujeres posmenopáusicas y premenopáusicas son del 99.6 y 91%, respectivamente, motivo por el que en la actualidad se



considera el método de elección para la biopsia inicial.<sup>12</sup>

En la base de datos de Estados Unidos (2012) se registra que el 69.6% de los cánceres de endometrio se diagnostican en estadio I, el 7.1% en estadio II, el 8.3% en estadio III y el 6.7% en estadio IV.<sup>13,14</sup> En nuestra casuística la proporción de pacientes en etapa I es ligeramente mayor (76.6%), con una proporción menor en el resto de los estadios.

La variedad endometriode constituyó el tipo histológico más frecuente (84.1 %). Sin embargo, las variedades seroso papilar, células claras e indiferenciadas aparecieron en frecuencias relativamente bajas, acorde con lo registrado en la bibliografía.

La linfadenectomía se efectuó al 39.2% de los casos y se encontró afectación pélvica en el 2.4% de los casos y a nivel paraaórtico en el 3.5% de las pacientes.

La tasa de recurrencias descrita en la bibliografía es baja (0 a 29%),<sup>15</sup> pero el seguimiento en estos estudios es durante un tiempo corto. En nuestro caso, la tasa de recurrencias fue del 5.3% en cinco años de seguimiento. Quizá si se aumentara el seguimiento, esta tasa sería mayor, como ocurre en otras revisiones.

Además, no se evidenció que exista una relación de dependencia entre las variables recidiva e invasión miometrial y recidiva y el estadio quirúrgico, aunque sí se ha observado entre las variables afectación ganglionar e infiltración al espacio linfovascular positiva, hecho que hace resaltar la importancia del estudio de la afectación ganglionar e infiltración linfovascular, incluso en estadios incipientes de la enfermedad, con el fin de minimizar y conocer qué pacientes tienen más riesgo de recurrencia de la enfermedad.

## CONCLUSIÓN

El cáncer de endometrio es el cáncer ginecológico más frecuente en la mujer. Su manifestación más habitual es la metrorragia y su principal método diagnóstico el aspirado endometrial o, en su defecto, la histeroscopia. El tipo más frecuente es el carcinoma endometriode, que se detecta en estadios tempranos y destaca casi un 20% de infiltración linfovascular, incluso en estas pacientes en estadio temprano, en quienes no se ha indicado ningún tratamiento coadyuvante.

Los desenlaces de este estudio muestran que más de la mitad de las pacientes con recurrencia de la enfermedad tienen infiltración linfovascular y, además, si la infiltración al espacio linfovascular es negativa, hay un 2.8% de riesgo de padecer una recurrencia. Si bien es indispensable emprender estudios prospectivos multicéntricos, este estudio preliminar determina una clara relación entre infiltración positiva al espacio linfovascular y la recurrencia a corto y largo plazo. De nuevo, la variable que establece la infiltración positiva al espacio linfovascular puede ser un dato relevante de cara a la estadificación del cáncer de endometrio, además de mostrar utilidad en la predicción de la recurrencia de la enfermedad.

Este ensayo tiene las limitaciones de su carácter retrospectivo, que habrán de subsanarse con más estudios que confirmen estas conclusiones y puedan reafirmar los datos expuestos.

## REFERENCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136 (5): E359-86. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>
2. Marín JM ; Sandra Guerra S; Carmen Cuesta C; Miguel Martínez-Etayo M; Roberto Arina R, Iñaki Lete I. Abordaje laparoscópico del adenocarcinoma endometriode

- de endometrio: resultados a corto y medio plazo. *Prog Obstet Ginecol* 2011, 54 (11): 563-67. doi:10.1016/j.pog.2011.07.004
3. Denschlag D, Ulrich U, Emons G. The diagnosis and treatment of endometrial cancer: progress and controversies. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;108 (34-35): 571-77. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3167060/>
  4. Ortiz-Mendoza, C M; Velasco-Navarro, C. La obesidad: principal factor de riesgo para cáncer de endometrio. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2013; 51 (3): 260-63. <https://www.redalyc.org/pdf/>
  5. Zhang H, Zuo Z, Wang Y, Wang L. Cohort study evaluating paraaortic lymphadenectomy in endometrial cancer. *Oncol Lett* 2012 ;4 (6): 1361-5. <https://doi.org/10.3892/ol.2012.919>
  6. Convery PA, Cantrell LA, Di Santo N, Broadwater G, et al. Retrospective review of an intraoperative algorithm to predict lymph node metastasis in low-grade endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2011; 123 (1): 65-70. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.06.025>
  7. Alay I, Turan T, Ureyen I, Karalok A, et al. Lymphadenectomy should be performed up to the renal vein in patients with intermediate-high risk endometrial cancer. *Pathol Oncol Res* 2015; 21 (3): 803-10. <https://sci-hub.mkxsa.top/10.1007/s12253-014-9893-4>
  8. Hahn HS, Lee IH, Kim TJ, Lee KH, et al. Lymphovascular space invasion is highly associated with lymph node metastasis and recurrence in endometrial cancer. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2013; 53 (3): 293-7. <https://doi.org/10.1111/ajo.12089>
  9. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105 (2): 103-4. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2009.02.012>
  10. Balagueró L, Comino R, Sainz de la Cuesta R, Jurado M, Xercavins J, Petschen I. Carcinoma de endometrio. Documento de Consenso SEGO. Madrid: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia 1999.: 91-136. <https://doi.org/10.1016/j.gine.2009.03.009>
  11. Hecht JL, Mutter GL. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *J Clin Oncol* 2006; 10 (29): 4783-91. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.7173>
  12. Sanhueza P, Oliva L. Eficiencia de los métodos diagnósticos en el estudio del sangrado uterino anormal en la peri y post menopausia. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2008; 73 (1): 58-62. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262008000100010>
  13. Tabor A, Watt HC, Wald NJ. Endometrial thickness as a test for endometrial cancer in women with postmenopausal vaginal bleeding. *Obstet Gynecol* 2002; 99 (4): 663-70. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(01\)01771-9](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(01)01771-9)
  14. J.A. Lachance, E.N. Everett, B. Greer, L. Mandel, E. Swisher, H. Tamini, et al. The effect of age on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 101: 470-75. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.11.009>
  15. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62 (4): 220-41. <https://doi.org/10.3322/caac.21149>

## CITACIÓN ACTUAL

De acuerdo con las principales bases de datos y repositorios internacionales, la nueva forma de citación para publicaciones periódicas, digitales (revistas en línea), libros o cualquier tipo de referencia que incluya número doi (por sus siglas en inglés: Digital Object Identifier) será de la siguiente forma:

### REFERENCIAS

1. Yang M, Gou, ZW, Deng CJ, Liang X, et al.\* A comparative study of three different forecasting methods for trial of labor after cesarean section. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;25(11):239-42. [https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2015.04..0015.\\*\\*](https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2015.04..0015.**)
- \* Cuando la referencia contiene hasta tres autores, éstos se colocarán de forma completa. En caso de 5 autores o más, solo se colocan cuatro, seguidos de la palabra en latín "et al".
- \*\* El registro Doi deberá colocarse con el link completo (como se indica en el ejemplo).