



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

La Endometriosis Atípica como Lesión Precursora
del Cáncer de Ovario Asociado a Endometriosis,
un Estudio Prospectivo

D.ª Isabel Níguez Sevilla

2018

UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

FACULTAD DE MEDICINA

La endometriosis atípica como lesión precursora del cáncer de ovario asociado a endometriosis, un estudio prospectivo.

Memoria presentada para optar al grado de Doctor en Medicina
por la Universidad de Murcia.

D. ^a Isabel Níguez Sevilla

2018

A mis hijos,
el mejor trabajo de mi vida.

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de Tesis, especialmente al Dr. Francisco Machado, por su gran esfuerzo, interés y dedicación en la consecución de esta tesis. Por no cesar de motivarme en el ámbito de esta investigación. Por acompañarme en este largo viaje, y por la paciencia que ha tenido conmigo. También agradecer al Dr. Aníbal Nieto, que además de mi director de Tesis es mi Jefe de servicio, por su apoyo y motivación en todo momento.

A mi Tutora, la Dra. M^a Luisa Sánchez Ferrer, por su inestimable y desinteresada colaboración, y sin cuya labor este trabajo no hubiera salido adelante.

Al Dr. Julián Areense, encargado de realizar la estadística, sin él no hubiera sido posible esta Tesis.

A la Dra. Amparo Torroba, por su colaboración indispensable en este proyecto, ser el pilar fundamental de este estudio, y hacer posible que entienda algo más de anatomía patológica.

A mi compañera y amiga, la Dra. Pilar Marín por su inestimable ayuda y su simpatía constante.

A todos los miembros del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, adjuntos y residentes, que en algún momento me han ayudado para hacer esta tesis posible, en especial a Patricia Ibarra que me ha ayudado a no perder ninguna paciente.

A Alicia y Arturo, mis hijos, el motor y la alegría de mi vida, por haberles robado muchas horas de su tiempo, porque no siempre estoy todo lo que quiero con ellos. Espero que algún día entiendan lo difícil que es ser a la vez madre, trabajadora, investigadora...aunque lo intento lo mejor que sé.

A Berto, mi marido, mi mejor amigo, por quererme como soy, por saber comprender mi carácter y mi ritmo de vida.

A mi madre, por haberme dedicado su vida, por ser una valiente, y porque sin ella no habría llegado a ser quién soy.

A mi padre, por hacerme sentirme orgullosa de mí misma muchas veces.

A mi hermana, por estar siempre a mi lado, porque hasta que naciste no supe que estaba sola, eres mi alter ego.

A vosotros, gracias por estar a mi lado.

ABREVIATURAS

- **AcCC:** adenocarcinoma de células claras
- **AcE:** adenocarcinoma endometrioide
- **ACH:** anticoncepción hormonal
- **ACHO:** anticoncepción hormonal oral
- **AFS/ASRM:** American Fertility Society/American Society Reproductive Medicine
- **AINE:** antiinflamatorio no esteroideo
- **ARID1A:** dominio de interacción rico en AT de la proteína A1.
- **CO:** cáncer de ovario no asociado a endometriosis
- **COAE:** cáncer de ovario asociado a endometriosis
- **COT:** cáncer de ovario total
- **COX-2:** ciclooxigenasa 2
- **DIU-LNG:** Dispositivo Intra Uterino de Levonorgestrel
- **EN:** endometriosis
- **EA:** endometriosis atípica
- **FIV:** Fecundación In Vitro
- **GnRH:** Hormona liberadora de gonadotropinas
- **HCUVA:** Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
- **IAC:** Inseminación Artificial Conyugal
- **IOTA:** International Ovarian Tumor Analysis
- **miRNA:** microRNA
- **MT:** marcadores tumorales
- **NE:** niveles de evidencia
- **SERM:** Selective estrogen receptor modulator

ÍNDICE

I. RESUMEN	1
II. INTRODUCCIÓN	7
III. MARCO TEÓRICO.....	11
1. ENDOMETRIOSIS.....	13
1.1-DEFINICIÓN DE ENDOMETRIOSIS.....	13
1.2-EPIDEMIOLOGÍA.....	14
1.3.- ETIOPATOGENIA	16
1.4.- FACTORES DE RIESGO Y PROTECCIÓN.....	21
1.5.-ENDOMETRIOSIS: CLINICA, CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO.....	22
1.6.-TRATAMIENTO.....	35
2.- CÁNCER DE OVARIO.....	41
2.1.- EPIDEMIOLOGÍA.....	41
2.2.-TIPOS HISTOLOGICOS.....	41
2.3.- ETIOPATOGENIA.....	45
2.4.-FACTORES DE RIESGO Y PROTECCION.....	47
2.5.-FACTORES PRONÓSTICOS.....	48
2.6.-TRATAMIENTO	51
3.- CÁNCER DE OVARIO ASOCIADO A ENDOMETRIOSIS.....	53
3.1.-EPIDEMIOLOGÍA.....	53
3.2.-ETIOPATOGENIA	55
3.3. CLASIFICACIÓN	58
3.4.-PRONÓSTICO	59
4. ENDOMETRIOSIS ATIPICA.....	61
5. ARID1A y BAF250a.....	67

IV. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....	73
1. HIPÓTESIS DE TRABAJO	75
2. OBJETIVOS	77
V. MATERIAL Y MÉTODO	79
VI. RESULTADOS	91
VII. DISCUSIÓN.....	129
VIII. CONCLUSIONES	149
IX. BIBLIOGRAFÍA	153

I. RESUMEN

I. RESUMEN

INTRODUCCIÓN:

En la presente tesis hemos estudiado la probable transformación maligna de la endometriosis (EN) en cáncer de ovario asociado a endometriosis (COAE). Las mujeres con endometriosis presentan un incremento del riesgo de cáncer de ovario (CO) en un rango entre 1,3 y 4,2, predominando los subtipos de carcinoma de células claras (40-70%) y endometriode (25-30%). El proyecto se centra en los principales pasos en la progresión tumoral del cáncer de ovario asociado a endometriosis, desde endometriosis benigna, endometriosis atípica (EA), hasta la malignización completa. Hemos utilizado estudios comparativos de histología e inmuno-histoquímica en muestras de piezas quirúrgicas de pacientes intervenidas en nuestro servicio.

Una vez caracterizados morfológicamente los diferentes estadios (endometriosis típica, endometriosis atípica y cáncer de ovario), hemos analizado comparativamente en

cada uno de dichos estadios y la expresión de la BAF250a, recientemente relacionados con cáncer de ovario asociado a endometriosis.

Los resultados pueden aportar avances relevantes en el conocimiento de la progresión histológica de la endometriosis atípica hacia el cáncer de ovario asociado a endometriosis. La identificación de la endometriosis atípica como una lesión premaligna tiene una gran relevancia clínica, ya que nos permitiría en un futuro próximo, poder realizar una prevención primaria del cáncer de ovario asociado a endometriosis entre las pacientes diagnosticadas de endometriosis atípica.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Hemos realizado un estudio observacional prospectivo de serie de casos desde Enero 2014 hasta Abril de 2017. La población a estudio estaba constituida por las pacientes asistidas en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, con el diagnóstico de endometriosis y/o cáncer de ovario sometidas a cirugía.

RESULTADOS:

Se reclutaron 266 pacientes. Se confirmó EN en 185 pacientes, de las cuales, 159 casos tenían EN aislada y 26 presentaban COAE. Del total de los 107 cánceres de ovario registrados (COT), 26 (24,3%) eran COAE y 81 (75,7%) cáncer de ovario sin endometriosis asociada (CO). En 43 pacientes (53,1%) de los CO el tipo histológico fue el seroso frente a 4 casos (15,4%) observado en los COAE. Así mismo, el 23,1% de los COAE (6 pacientes) fueron AcCC y el 42,3% (11 pacientes) eran AcE, versus el 6,2% (5 casos) y 14,8% (12 casos) respectivamente de los encontrados en CO ($p < 0,001$) De las 185 pacientes con EN, había 23 casos (12,43%) con características de EA. Estos 23 casos se distribuyen en 11 con endometriosis atípica celular (EAC) y 12 con endometriosis atípica arquitectural (EAA). El 71,4% de la EAC se observa en la endometriosis no asociada a CO mientras que el 88,9% de la EAA se objetiva en los COAE ($p = 0,009$). De los estudios inmunohistoquímicos sólo encontramos asociación ($p = 0,004$) entre Ki-67 alto con EAA. No hayamos diferencias significativas entre EAC y EAA ni para COX-2 ni BAF250a. En cuanto a la diferencias entre los tipos histológicos de los CO y COAE se relacionan los carcinomas serosos con el grupo de

CO, y los AcCC y AcE con COAE ($p < 0,001$). En los estadios tumorales vimos asociación del estadio I con COAE ($p < 0,001$).

CONCLUSIONES:

La principal conclusión es que la Endometriosis Atípica Arquitectural o Hiperplásica podría constituir una lesión premaligna en la patogénesis del Cáncer de Ovario Asociado a Endometriosis, al igual que ocurre con la Hiperplasia Endometrial Atípica y el Cáncer de Endometrio.

PALABRAS CLAVES:

Endometriosis atípica, Cáncer de ovario, Atipia celular, Atipia arquitectural, BAF250a.

II. INTRODUCCIÓN

II. INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario (CO) es el tumor ginecológico con más alta mortalidad, y el segundo en frecuencia de todas las neoplasias malignas ginecológicas (1).

Actualmente, no se ha identificado en su historia natural, una lesión premaligna que permita realizar una prevención eficaz.

La endometriosis (EN) es una enfermedad inflamatoria crónica, estrógeno-dependiente frecuente en mujeres en edad fértil, que presentan un mayor riesgo de presentar CO predominantemente de los histotipos Adenocarcinoma de Células Claras (AcCC) y Adenocarcinoma Endometriode (AcE) y mencionados por este hecho con el término Cáncer de Ovario Asociado a Endometriosis (COAE) (2,3) .

Por tanto, dada la alta prevalencia de esta patología y el incremento de su asociación con diversos tipos histológicos de CO, un número significativo de pacientes con endometriosis presentarán COAE a lo largo de su vida, en torno al 1.4% de media según algunos autores(4,5). Por consiguiente, sería de una gran relevancia poder determinar que mujeres con endometriosis, tienen un mayor riesgo de evolucionar a

COAE. En este sentido recientemente se ha propuesto a la endometriosis atípica (EA) o endometriosis con características displásicas, como una lesión premaligna en el desarrollo evolutivo del (COAE). En esta tesis hemos explorado de forma prospectiva, la presencia de endometriosis atípica en las piezas quirúrgicas con endometriosis, así como en COAE. Así mismo, analizamos comparativamente las características histológicas, y algunos aspectos moleculares y genéticos de la endometriosis atípica presente en los endometriomas ováricos y en los ovarios con COAE, tratando de hallar algún grado de asociación que apoyase el concepto de que la endometriosis atípica es una etapa transicional entre endometriosis benigna y COAE. Los resultados del presente proyecto podrían aportar datos relevantes a diversos niveles que nos ayudarían a profundizar en el conocimiento de la patogénesis del cáncer de ovario asociado a endometriosis.

A nivel asistencial, la identificación de la endometriosis atípica como una lesión premaligna, aportaría bases a patólogos y ginecólogos para seleccionar a una subpoblación entre las pacientes diagnosticadas de endometriosis con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de ovario.

III. MARCO TEÓRICO

III. MARCO TEÓRICO

1. ENDOMETRIOSIS.

1.1-DEFINICIÓN DE ENDOMETRIOSIS

La endometriosis es una patología ginecológica común definida por la presencia de tejido similar al endometrio (glándulas y estroma endometrial), fuera de la cavidad endometrial o uterina, localizada predominantemente, pero no de forma exclusiva, en el peritoneo y los ovarios (1,5).

La presencia extrauterina de este tejido endometrial, su crecimiento, y eventual necrosis, llevan al desarrollo de un proceso inflamatorio en la cavidad peritoneal, que es un hecho central en la patogenia y en el cuadro clínico de la enfermedad (6). Los síntomas más comunes son: infertilidad, dolor pélvico, dismenorrea, dispareunia y metrorragia (7). El concepto de endometriosis, aunque claro, es en realidad insuficiente para poder explicar las diferentes formas clínicas en las que se presenta esta patología. No es lo mismo la presencia de endometrio en la superficie peritoneal que los “quistes

ováricos de chocolate”, y ambos son considerados como endometriosis. La presencia de nidos endometriales en el espesor del miometrio se conoce como adenomiosis(8).

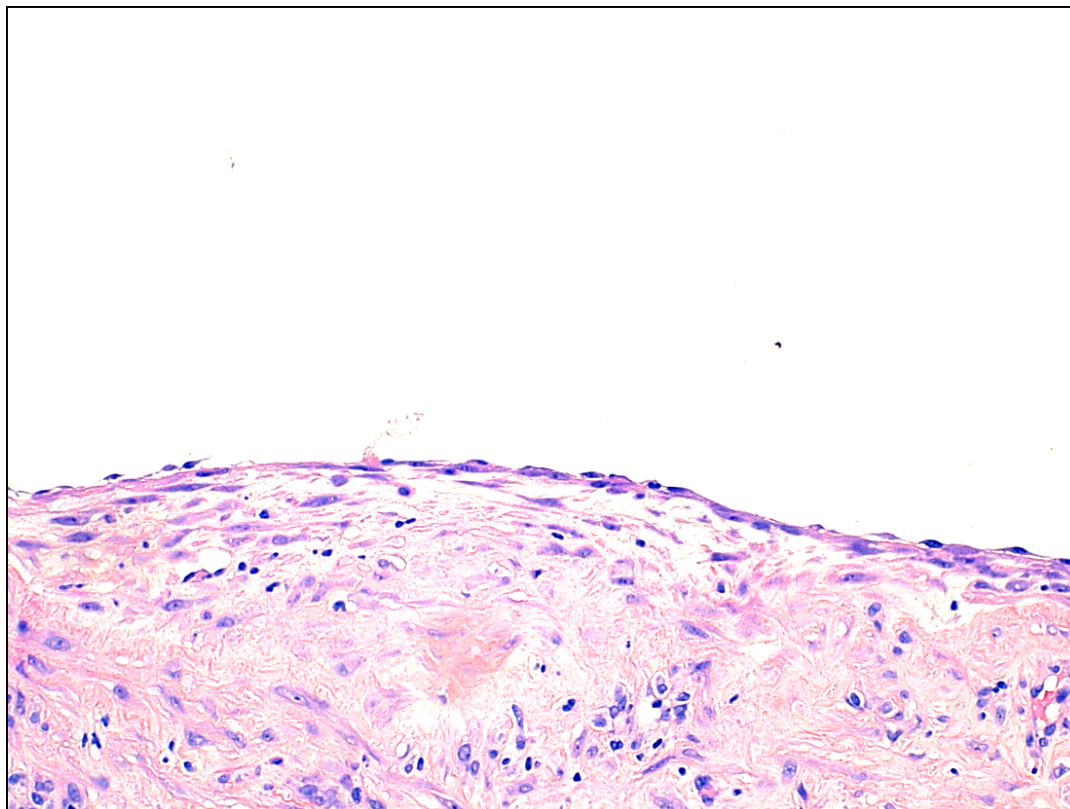


Fig1. Endometriosis Típica tinción hematoxilina-eosina 10x (Servicio Anatomía patológica HCUVA)

1.2-EPIDEMIOLOGÍA

La endometriosis es una enfermedad estrógeno-dependiente y por tanto afecta casi exclusivamente a mujeres en edad reproductiva de todas las etnias y grupos sociales. La prevalencia de la enfermedad en la población general es variable según los estudios, y oscila entre el 5-15% (9,10), mientras que entre mujeres con clínica de dolor pélvico y/o infertilidad asciende al 30-50% (11,12) . En la postmenopausia la prevalencia es menor alrededor del 2-5%. La prevalencia real es desconocida, el diagnóstico de certeza lo confirma el informe anatomopatológico. Por lo tanto, necesitaríamos realizar una laparoscopia o laparotomía en la mayoría de los casos. Se han comunicado hallazgos de endometriosis hasta en un 29% de laparotomías realizadas por otras causas (13).

En una encuesta prospectiva multicéntrica desarrollada en 10 países europeos, se demostró que el coste anual por paciente con endometriosis en 2008 fue de unos 10.000€, incluyendo gastos de salud y pérdida de productividad (14). Las mujeres afectas tienen una pérdida semanal estimada en 10h de trabajo (15). Según Mirkin y cols., en USA los costes sanitarios atribuibles a las mujeres que sufren endometriosis son un 63% más altos (706 \$ por mes) que la mujer media o tipo (433 \$) (16). En este mismo país, dos tercios de dichas pacientes se someten a una intervención quirúrgica en el primer año del diagnóstico inicial (16). La endometriosis, causa un importante deterioro de la calidad de vida en un alto porcentaje de las mujeres que la padecen y como hemos mencionado anteriormente, es además responsable de un elevado consumo de recursos sanitarios (5). En el año 2005, el Parlamento de la Unión Europea, reconoce a la endometriosis como una enfermedad social y alienta a los gobiernos a invertir en investigación sobre esta patología así como a la realización de campañas de información dirigidas al público, profesionales de la salud y legisladores; y lo más importante incluir la endometriosis en futuros Programas de Acción Comunitaria en Salud pública para permitir más investigación sobre las causas, prevención y tratamiento (17).

1.3.- ETIOPATOGENIA

La etiología básica y patogénesis de la endometriosis sigue siendo en la actualidad desconocida. Es una enfermedad poligénica/multifactorial causada por la interacción entre múltiples genes, así como el ambiente. Tales condiciones no tienen una herencia Mendeliana clara (18). Diversas teorías tratan de explicar el inicio y la progresión de la endometriosis, sin embargo, ninguna teoría por sí sola puede explicar todos los aspectos de este trastorno, por lo que la etiología debe ser multifactorial, incluyendo factores genéticos, hormonales e inmunológicos (19).

Existen varias teorías sobre la etiología de la endometriosis, pero las más importantes se pueden agrupar en teorías diseminativas o transplantativas, y por metaplasia (1,20):

1.3.1.- Teoría de la implantación: de acuerdo con esta teoría, postulada por Sampson en 1921, la endometriosis es la consecuencia de la implantación y crecimiento en el peritoneo y ovario, de fragmentos de tejido endometrial que migran de forma retrógrada durante la menstruación a través de las trompas de Falopio (21). Esta teoría es la que mejor explica la gran mayoría de los casos. No obstante, la menstruación retrógrada se observa en el 90% de las mujeres, pero sólo se diagnostica en el 5-15%, sugiriendo factores adicionales y una susceptibilidad que depende de una compleja interacción de factores genéticos, inmunológicos, hormonales y medioambientales (22). Un estudio de Vercellini (23), demostró que los endometriomas izquierdos son más frecuentes, apoyando esta teoría, porque el reflujo menstrual endometrial es mayor hacia la hemipelvis izquierda. En esta teoría se agrupan otras como la teoría del trasplante mecánico (contempla la yatrogenia de episiotomías, cesáreas etc.), la de extensión directa (a través de la pared uterina como la adenomiosis o la EN vesical), la teoría útero-tubárica (explica el hallazgo de células endometriales en la luz tubárica) y la teoría de las metástasis linfáticas y vasculares (explica implantes a distancia)(6).

1.3.2.- Teoría del desarrollo in situ o de la inducción (teorías de la metaplasia): según esta teoría, el endometrio ectópico se desarrolla "*in situ*" por metaplasia, a partir de los tejidos locales, incluyendo el epitelio germinal del ovario,

restos de los conductos de Wolff y Müller y a partir de células pluripotenciales presentes en la serosa peritoneal. La endometriosis es el resultado de la diferenciación a partir de células mesenquimales presentes en el tejido conectivo, activadas (inducidas) por diferentes sustancias (20). Aunque esta teoría no es la que mejor explica la enfermedad, sí es válida para casos de localizaciones atípicas o prepúberes(6).

1.3.3- Más recientemente, se ha postulado **la teoría de células madre** ya que varias líneas de evidencia experimental mostraron la participación de células endometriales madre o progenitoras y células madre derivadas de médula ósea en la patogénesis de la endometriosis (20). Esta teoría se apoya en la observación de la decidualización del endometrio fetal que se descama después del nacimiento, manifestándose por el hallazgo de sangrado vaginal evidente en el 5% de los recién nacidos. Es probable que la regurgitación del endometrio desprendido en la cavidad peritoneal sea favorecida por una obstrucción funcional en el canal endocervical presente en neonatos. Y finalmente, el patrón de endometriosis premenárgica es similar a la endometriosis adolescente y adulta, y la lesión en la enfermedad premenárgica tiene escaso desarrollo glandular, lo que parece reflejar una etapa prematura de la condición endometriósica (24). La capacidad proliferativa mejorada de la “stemcell” y su capacidad para diferenciarse en una célula multipotencial pueden dar a estas células una ventaja selectiva en el establecimiento y progresión de la lesión (20).

El principal proceso fisio-patológico asociado con la enfermedad son la inflamación, fibrosis peritoneal y la formación de quistes ováricos y adherencias. La inflamación observada en la endometriosis ha sido reconocida como un factor patogénico que también se ha relacionado con la patogenia del cáncer de ovario (2). Varios son los factores que están presentes en el desarrollo de la endometriosis y también podrían estar envueltos en su transformación maligna en CO (25):

- El hierro libre y el hemo son prooxidantes y pueden inducir estrés oxidativo y daño en el ADN, con incremento de la posibilidad de riesgo de algún cáncer en distintos órganos (4,25). Es bien conocido que el estrés oxidativo está implicado en múltiples desordenes del cuerpo

humano no sólo el cáncer, como arterioesclerosis, diabetes, envejecimiento, enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas etc. (26). Las hemorragias repetitivas en los quistes endometriósicos acumulan hemo y hierro libre, así como otros factores relacionados con el estrés, en mayor cantidad que cuando los comparamos con los quistes no endometriósicos (26).

- En la inflamación se observa un aumento de las citoquinas, factores de crecimiento, interleuquinas, COX-2(ciclooxigenasa-2) etc. Muchas de estas sustancias están implicadas en la angiogénesis, la proliferación y la inhibición de la apoptosis. El desarrollo tumoral depende de la angiogénesis para el crecimiento y las metástasis (20). Se ha observado que el fluido peritoneal de pacientes con EN presenta un alto contenido de macrófagos activados y las citoquinas producidas por macrófagos (26,27). La COX-2 es una enzima implicada en la conversión del ácido araquidónico en diversas prostaglandinas. Los estudios han demostrado que la COX-2 se expresa en tanto en procesos inflamatorios como en muchos tumores malignos (28). La COX-2 aumenta de manera anormal la síntesis de prostaglandinas, la angiogénesis y la carcinogénesis (29). Se observado en concreto que la expresión de niveles de COX-2 se incrementa progresivamente en tumores ováricos malignos. En un metanálisis reciente, hubo asociaciones significativas entre la expresión de COX-2 y varios parámetros clínicos de las pacientes con CO tales como el estadio FIGO, el tipo histológico y la edad. Estos resultados mostraron que los pacientes con mayor expresión de COX-2 tenían una tasa de supervivencia significativamente menor, por lo que se traduce que la expresión de COX-2 tendría el potencial de ser un marcador pronóstico de cáncer de ovario (28). El aumento de producción de prostaglandinas que resulta tras el aumento de expresión de la COX-2, podría ser responsable de la dismenorrea severa y la inflamación en la EN (30). El mecanismo subyacente a la neoangiogénesis en la endometriosis es desconocido. El 2-Methoxyestradiol es un metabolito activo

estrogénico con actividad antitumoral en varios cánceres y actividad antiangiogénica. Por lo tanto este podría ser un área de investigación como tratamiento potencial en la endometriosis (31).

- Los estrógenos están relacionados con la patogénesis de tumores ginecológicos como el de mama, el de endometrio y el CO (26). El hiperestrogenismo o los estrógenos sin oposición (25), están bien relacionados con la endometriosis, estimula su crecimiento y se relaciona con la transformación maligna de la misma (4). Los receptores estrogénicos α y β se expresan tanto en el endometrio normal como en las lesiones endometriósicas (30). El exceso de estradiol puede resultar en una proliferación celular a través de la estimulación de la producción de citocinas, especialmente IL8 y PGE2. Este microambiente, con una actividad reparativa elevada, puede acabar en un alto recambio del daño del ADN y mutaciones (26).
- La evidencia actual indica que los factores inmunológicos están involucrados en la patogénesis de la endometriosis; sin embargo, todavía no está claro si la respuesta inmune disfuncional que se ve en las mujeres con endometriosis es la causa del desarrollo de la misma o si surge después de que la endometriosis se ha desarrollado a través de otros mecanismos(20).

Hay numerosos estudios que comunican asociación familiar hasta en el 10% de las endometriosis (32). Esto sugiere que el proceso sería el resultado de la interacción entre una mutación genética y otros factores medioambientales(6). En cuanto a los estudios sobre defectos genéticos en la endometriosis, se cree que las mutaciones aparecidas en la endometriosis son del tipo somáticas, es decir, daños genéticos por factores extrínsecos o intrínsecos que también pueden exacerbar mutaciones hereditarias previas. Estas mutaciones somáticas solo afectan a un tipo celular, a diferencia de las mutaciones de línea germinal, que son las mutaciones hereditarias que afectan a todas las células. Probablemente la lesión molecular de la endometriosis en su origen sea monoclonal. No se han encontrado mutaciones en TP53 ni genes Rask, que sí aparecen en el carcinoma endometrioide. Hay LOH (loss of heterozygosity) o pérdida de

heterocigosidad (la delección de una porción de un cromosoma que contiene un gen de supresión tumoral) en el 18% de las endometriosis en CR9p,11p,22q que son adyacentes a carcinomas ováricos, diferenciándose de las endometriosis alejadas de CO (33). También hay pérdida de heterocigosidad en el cromosoma 10q23.3 que ocurren en el 56.5% de los endometriomas solitarios, en el 42.1% de los carcinomas endometrioides y 27.3% de los carcinomas de células claras (34).

Tras todo esto está claro que la EN no está causada por un solo factor, sino que es el resultado de la interacción entre factores genéticos y epigenéticos entre otros (30). Es necesaria más investigación no solo para llegar a una mejor comprensión de esta condición, sino también para mejorar nuestros enfoques actuales en su tratamiento.

1.4.- FACTORES DE RIESGO Y PROTECCIÓN.

La endometriosis comparte algunos factores de riesgo con el CO: disminución en la edad de la menarquia, ovulación incesante, menopausia tardía, infertilidad, nuliparidad., retraso en la edad del primer embarazo y disminución en la duración de la lactancia materna. Todos conducen a un aumento en el número total de ovulaciones y menstruaciones de una mujer durante su vida reproductiva (5). El hiperestronismo, ya sea endo o exógeno es otro factor de riesgo clásico asociado tanto a endometriosis como a CO, es por ello que se ha asociado a la obesidad y a algunos tratamientos hormonales con un mayor riesgo de desarrollo de COAE (1,5).

Estas dos entidades (CO y EN) también comparten **factores protectores** comunes: ligadura tubárica, histerectomía, gestaciones múltiples, lactancia materna, uso de anticonceptivos orales y actividad física. Sin embargo, la endometriosis tiene unos factores protectores propios como el tabaco, aunque este último es discutido (1). La mayoría de estudios relacionan el uso de anticonceptivos hormonales orales (ACHO) con una reducción del riesgo de CO epitelial y no epitelial. En cuanto al efecto protector de la ligadura tubárica para el AcCC y AcE, se debe a la disminución de la menstruación retrógrada, disminuyendo el sembrado ovárico con células endometriales y la inflamación. La salpinguectomía disminuiría todos los CO de alto grado (35).

1.5.-ENDOMETRIOSIS: CLINICA, CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO.

1.5.1.-Clínica.

La presentación clínica de la endometriosis es muy variable y aunque es sabido que existe un elevado porcentaje de mujeres con endometriosis asintomáticas (7), es la causa más frecuente de dolor pélvico y esterilidad (36). El principal síntoma de la enfermedad es el dolor, que tiene unas características especiales y puede presentarse en muy diversas formas, en función de la localización de la lesión y la posibilidad de atrapamientos nerviosos. La intensidad del dolor es variable y por lo general no se correlaciona con el estadio de la enfermedad (7). Sin embargo, cuando la intensidad del dolor es muy elevada se debe sospechar la presencia de endometriosis infiltrativa profunda (DIE o Deep Infiltrated Endometriosis) (37).

Los síntomas clásicos de la endometriosis son dismenorrea, dolor pélvico crónico, dispareunia, disuria y disquecia, que se hacen más evidentes durante el periodo menstrual, y mejoran tras la menopausia y durante la gestación (38). Estas presentaciones clínicas varían según la localización de la endometriosis.

La forma clínica más frecuente de endometriosis extrapélvica es la torácica y suele presentarse con clínica de dolor y dificultad respiratoria coincidente con la menstruación. El síndrome de endometriosis torácica incluye cuatro entidades clínicas: pneumotórax catamenial, hemotórax catamenial, hemoptisis y nódulos pulmonares, siendo la primera la más frecuente (39). La endometriosis de la pared abdominal incluye la endometriosis que encontramos en los lugares de inserción de trócares de laparoscopia, reparaciones de hernia y laparotomías, así como en cicatrices de episiotomías. La presentación clínica es variable pero predomina el dolor abdominal cíclico, bien localizado sobre una zona donde puede existir una masa palpable.

Hay poco descrito en la literatura sobre la coexistencia de EN y otras patologías ginecológicas como adenomiosis, miomas o pólipos; además la mayoría de estudios son retrospectivos, y muchos patólogos ante el diagnóstico de un tumor maligno, no suelen recoger en los informes la patología benigna concomitante. Aunque parece clara que la asociación de CO y EN no es casual, no ocurre lo mismo con la adenomiosis, los

miomas o los pólipos (40), puesto que la Adenomiosis, a pesar de ser una forma de endometriosis no se ha correlacionado con el riesgo de CO (41).

La endometriosis se ha relacionado con múltiples enfermedades crónicas como el asma y otras enfermedades atópicas, enfermedades cardiovasculares y enfermedades autoinmunes (lupus, Síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, esclerodermia y artritis reumatoide). Así mismo la EN también se asocia a varios tipos de cáncer como el de ovario, de mama, linfomas y el melanoma. La relación con el cáncer de endometrio es dudosa, y quizás se deba a que comparten factores predisponentes (42). Sin embargo, con el cáncer de cérvix parece estar inversamente relacionado (43). Aunque el mecanismo subyacente no se conoce, la hipótesis que podría explicar los mecanismos subyacentes a esta asociación, podría ser el compartir factores de riesgo comunes (42), las consecuencias de los tratamientos de la endometriosis o los cambios sistémicos inducidos por la endometriosis. Si esta relación se confirma con más estudios, los hallazgos podrían tener implicaciones importantes en el manejo de la salud y programas de screening de las pacientes con endometriosis (43).

1.5.2.- Clasificación.

El tratamiento y pronóstico de la endometriosis están determinados por la gravedad de la enfermedad. Por este motivo es necesario disponer de un sistema de clasificación homogéneo que tenga en cuenta la distribución y la intensidad de dicha afectación. Puesto que la endometriosis es una enfermedad de la que no se conoce con exactitud su fisiopatología, actualmente no se ha logrado una clasificación ideal, lo cual sigue siendo objeto de discusión (44).

La clasificación que se ha empleado extensamente, es la expuesta por la American Fertility Society (AFS) en 1979, revisada en 1985 y en 1996 por la American Society for Reproductive Medicine (ASRM) (45). Esta clasificación divide la endometriosis en leve, moderada, severa y extensa, valorando la presencia de implantes y/o adherencias a peritoneo, ovarios y trompas (Fig.2: 2.1 y 2.2). Esta clasificación, no obstante, no hace referencia al dolor pélvico, ni a las posibles recurrencias o implantes a distancia del aparato genital y no tiene valor pronóstico a nivel reproductivo o de la enfermedad en sí. De hecho, la severidad de la enfermedad puede ser descrita de forma cuantitativa según el número y tamaño de las lesiones sin que exista correlación entre el tipo y severidad de los síntomas dolorosos, mientras que la profundidad de la infiltración de los implantes endometriósicos sí está relacionada con el tipo y gravedad de los mismos.

De forma práctica es importante identificar a las pacientes con endometriosis profunda (DIE) del resto. Estas pacientes con endometriosis profunda pueden presentar localizaciones que tengan trascendencia clínica, de tratamiento y seguimiento, como las endometriosis ureterales, intestinales o vesicales, a diferencia de las pacientes con endometriosis superficial o endometriomas ováricos aislados. Por ello, en los últimos años del siglo pasado, se describieron clasificaciones que tenían en cuenta el grado de infiltración de la enfermedad en diferentes localizaciones o compartimentos de la pelvis (compartimento posterior con afectación de los ligamentos uterosacros, vagina, intestino o compartimento anterior afectando a la vejiga) (46).

Otras clasificaciones menos extendidas son la Clasificación Enzian para la Endometriosis Profunda (Fig. 3) y el Índice de Fertilidad en Endometriosis (EFI o Endometriosis Fertility Index) (Fig. 4) (44).

**Clasificación de endometriosis
de la American Society for Reproductive Medicine, revisada**

Nombre de la paciente _____ Fecha _____

Etapa I (mínima) 1-5 Laparoscopia _____ Laparotomía _____ Fotografía _____
 Etapa II (leve) 6-15 Tratamiento recomendado _____
 Etapa III (moderada) 16-40 _____
 Etapa IV (grave) > 40 Pronóstico _____
 Total _____

PERITONEO	ENDOMETRIOSIS	< 1 cm	1-3 cm	> 3 cm
		Superficial	1	2
	Profunda	2	4	6
OVARIOS	Der Superficial	1	2	4
	Profunda	4	16	20
	Izq Superficial	1	2	4
	Profunda	4	16	20
	OBLITERACIÓN POSTERIOR DEL FONDO DE SACO	Parcial 4		Completa 40
OVARIOS	ADHERENCIAS	Cobertura < 1/3	Cobertura 1/3-2/3	Cobertura > 2/3
	Der Capa delgada	1	2	4
	Capa densa	4	8	16
	Izq Capa delgada	1	2	4
	Capa densa	4	8	16
TROMPAS	Der Capa delgada	1	2	4
	Capa densa	4*	8*	16
	Izq Capa delgada	1	2	4
	Capa densa	4*	8*	16

*Si el extremo fimbriado de la trompa de Falopio está completamente cubierto, cambiar la asignación de punto a 16.
 Registrar el aspecto de los implantes superficiales como rojo [(R), rojo rosado, rojo fuego, masas vesiculares, vesículas claras], blanco [(B), opacificaciones, defectos peritoneales, amarillo pardusco] o negro [(N), depósitos de hemosiderina, azul]. Registrar porcentaje del total, descrito como R __%, B __% y N __%. El total debe ser igual a 100%.

Endometriosis adicionales: _____

 Trastornos relacionados: _____

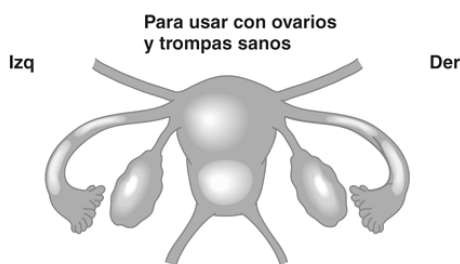


Fig2: 2.1. Clasificación de Endometriosis de AFS-ASRM 1996. (47)







ESTADO I (MINIMO)	ESTADO II (LEVE)	ESTADO III (MODERADO)
		
PERITONEO Implantes superficiales 1-3 cm 2 OVARIO DERECHO Superficial <1 cm 1 Adherencias tenues < 1/3 1 PUNTAJE TOTAL 4	PERITONEO Implantes Profundos > 3 cm 6 OVARIO DERECHO Implantes superficiales <1 cm 1 Adherencias tenues < 1/3 1 OVARIO IZQUIERDO Implantes superficiales < cm 1 PUNTAJE TOTAL 9	PERITONEO Implantes profundos >3cm 6 FONDO DE SACO Obliteración parcial 4 OVARIO IZQUIERDO Implantes profundos 1-3 cm 16 PUNTAJE TOTAL 26
ESTADO III (MODERADO)	ESTADO IV (SEVERO)	ESTADO IV (SEVERO)
		
PERITONEO Implantes superficiales >3cm 4 TROMPA DERECHA Adherencias tenues <1/3 1 OVARIO DERECHO Adherencias tenues <1/3 1 TROMPA IZQUIERDA Adherencias densas <1/3 16* OVARIO IZQUIERDO Implantes profundos <1cm 4 Adherencias densas <1/3 4 PUNTAJE TOTAL 30	PERITONEO Implantes superficiales > 3 cm 4 OVARIO IZQUIERDO Implantes profundos 1-3 cm 32** Adherencias densas < 1/3 8** TROMPA IZQUIERDA Adherencias densas < 1/3 8** PUNTAJE TOTAL 52 * Puntaje asignado cambia a 16 ** Se dobla el puntaje asignado	PERITONEO Implantes profundos > 3cm 6 FONDO DE SACO Completa obliteración 40 OVARIO DERECHO Implantes profundos 1-3 cm 16 Adherencias densas < 1/3 4 TROMPA IZQUIERDA Adherencias densas > 2/3 16 OVARIO IZQUIERDO Implantes profundos 1-3 cm 16 Adherencias densas > 2/3 16 PUNTAJE TOTAL 114

Fig2: 2.2. Clasificación de Endometriosis de AFS-ASRM 1996. (47)

Enzian 2012
 Classification of deeply infiltrating endometriosis
 (according to the Endometriosis Research Foundation,SEF)

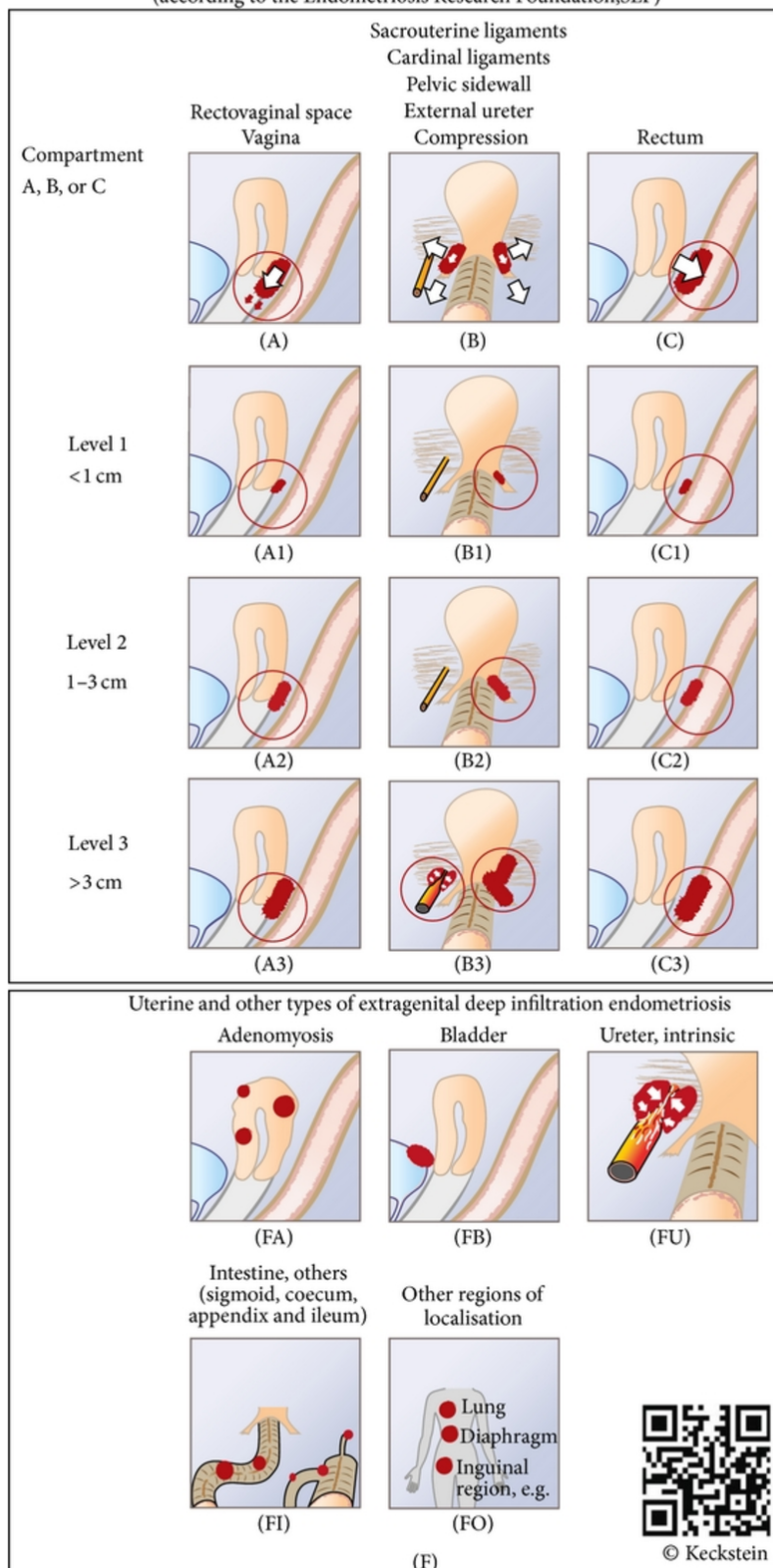


Fig3: Clasificación Enzian para la Endometriosis Profunda (44)

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI) SURGERY FORM

LEAST FUNCTION (LF) SCORE AT CONCLUSION OF SURGERY

Score	Description		Left	Right				
4	= Normal	Fallopian Tube	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>				
3	= Mild Dysfunction	Fimbria	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>				
2	= Moderate Dysfunction	Ovary	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>				
1	= Severe Dysfunction							
0	= Absent or Nonfunctional							
<p>To calculate the LF score, add together the lowest score for the left side and the lowest score for the right side. If an ovary is absent on one side, the LF score is obtained by doubling the lowest score on the side with the ovary.</p>			Lowest Score Left	+	Lowest Score Right	=	<input style="width: 40px; height: 20px; border: 1px dashed black;" type="text"/>	LF Score

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)

Historical Factors			Surgical Factors		
Factor	Description	Points	Factor	Description	Points
Age			LF Score		
	If age is ≤ 35 years	2		If LF Score = 7 to 8 (high score)	3
	If age is 36 to 39 years	1		If LF Score = 4 to 6 (moderate score)	2
	If age is ≥ 40 years	0		If LF Score = 1 to 3 (low score)	0
Years Infertile			AFS Endometriosis Score		
	If years infertile is ≤ 3	2		If AFS Endometriosis Lesion Score is < 16	1
	If years infertile is > 3	0		If AFS Endometriosis Lesion Score is ≥ 16	0
Prior Pregnancy			AFS Total Score		
	If there is a history of a prior pregnancy	1		If AFS total score is < 71	1
	If there is no history of prior pregnancy	0		If AFS total score is ≥ 71	0
Total Historical Factors			Total Surgical Factors		
			<input style="width: 60px; height: 25px;" type="text"/> + <input style="width: 60px; height: 25px;" type="text"/> = <input style="width: 60px; height: 25px; border: 2px solid black;" type="text"/>		
EFI = TOTAL HISTORICAL FACTORS + TOTAL SURGICAL FACTORS:			Historical + Surgical = EFI Score		

ESTIMATED PERCENT PREGNANT BY EFI SCORE

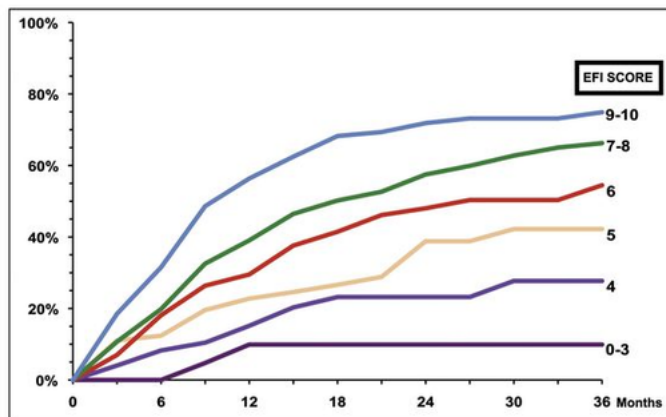


Fig4: Índice de Fertilidad en Endometriosis (EFI) (44)

A pesar de las múltiples clasificaciones, ningún sistema es en la actualidad adecuado para evaluar por sí solo la endometriosis. Por lo tanto, la WES (World Endometriosis Society o Sociedad Mundial de Endometriosis) recomienda que se realice la clasificación completa revisada de la AFS/ASRM a toda paciente que se vaya a someter a cirugía de la EN, si además tienen endometriosis profunda, realizar la Clasificación Enzian (44), y para mujeres cuya fertilidad futura es una preocupación, añadir el EFI (44).

Algunos autores consideran tres entidades distintas dentro de la endometriosis: la endometriosis peritoneal, ovárica y la infiltrativa o profunda. En la Endometriosis peritoneal las lesiones endometriósicas asientan sobre las superficies serosas y sobre los ovarios y el peritoneo. Consisten en lesiones arrugadas, nódulos o quistes pequeños de diferente color (negro, marrones oscuro o azulado, rojos y vesículas serosas o claras). Desde el punto de vista histológico se caracteriza por la ausencia de infiltrado inflamatorio y hemosiderófagos, presentando abundante fibrosis e hiperplasia mesotelial.

Los endometriomas son los característicos quistes ováricos asociados a la endometriosis, suelen contener un líquido espeso achocolatado (Fig. 5). Con frecuencia están adheridos al peritoneo y la fibrosis circundante puede implicar a las trompas, la cara posterior uterina, el ligamento ancho y al intestino. Histológicamente se caracteriza por presentar escaso epitelio glandular y estroma con abundante infiltrado inflamatorio de características crónicas más frecuentemente, así como fibrosis y presencia de hemosiderófagos.

Y por último la endometriosis infiltrativa o profunda también llamada DIE o Deep Infiltrated Endometriosis, se ha definido como la endometriosis que infiltra más de 5 mm por debajo del peritoneo. Las lesiones se ubican en el retroperitoneo, en sitios diferentes a la endometriosis común y comprometen diferentes estructuras u órganos como intestino, uréter, vejiga, ligamentos útero sacros y región rectovaginal, pudiendo alterar la calidad de vida de la mujer (48).

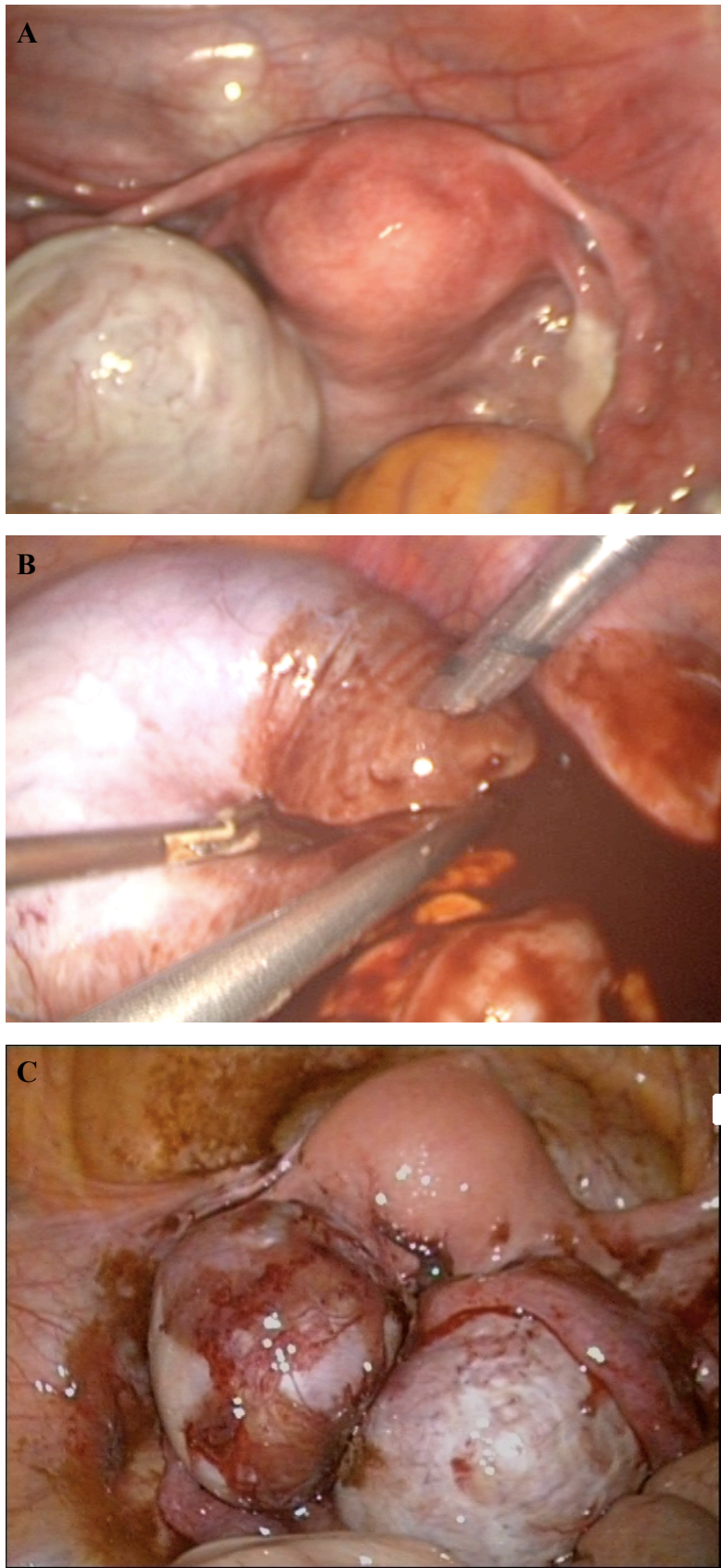


Fig.5: *A=Endometrioma izquierdo; B=contenido en chocolate de endometrioma; C=endometriosis severa. HCU Virgen de la Arrixaca.*

1.5.3- Diagnóstico.

La primera sospecha diagnóstica de endometriosis debe hacerse sobre la base de la anamnesis buscando los síntomas y signos, corroborada por el examen físico y las pruebas complementarias (marcadores tumorales, Ecografía y RMN) y, finalmente, se confirma, mediante un examen histológico de las muestras recogidas durante la cirugía.

Como ya se ha descrito en el apartado de la clínica, el síntoma más frecuente es el dolor, en concreto la dismenorrea (80%) y la dispareunia profunda (30%) (5). La inspección con espéculo de la vagina y cérvix y la exploración física con tacto bimanual son imprescindibles en el examen de pacientes con endometriosis, y permiten detectar nódulos y placas rectovaginales (5).

Respecto a la utilidad de la determinación de marcadores tumorales (MT) en el diagnóstico de la EN, se han estudiado un gran número de estos pero el más utilizado es el Ca125, aunque su rendimiento en el diagnóstico de la endometriosis de grado I/II es limitado, siendo mejor en la endometriosis de grado III / IV (5). Las concentraciones séricas de Ca125 pueden ser útiles para diferenciar los endometriomas de otros quistes ováricos, aunque no así del cáncer de ovario (CO), puesto que a veces en estadios iniciales de este (estadio I) sólo encontramos elevado el Ca125 en aproximadamente un 50% de los casos (49). Por lo tanto, podemos concluir que el Ca125 no es un predictor significativo de malignidad (50). El Ca125 tiene una sensibilidad del 80% y una especificidad del 75% para el CO (51). También se ha usado para controlar la respuesta al tratamiento tanto en CO como en endometriosis. Se ha investigado la utilidad de la interleukina-6, interleukina 8, factor de necrosis tumoral alpha, CA19-9, proteína C reactiva de alta sensibilidad, prolactina, HE4, etc., sin embargo, no se recomienda el uso de biomarcadores, incluido el Ca125 para el diagnóstico de la endometriosis (52). El Ca72-4 puede tener un papel en la diferenciación entre endometriosis y CO en pacientes seleccionadas (53). Últimamente se le ha dado mucha importancia a la fórmula ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm), que combina Ca125 y HE4, con diferenciación del estatus pre o postmenopáusico, como test prequirúrgico para predecir la naturaleza benigna o maligna de las masas pélvicas. En general, en el grupo postmenopáusico, ROMA tiene una sensibilidad de 92,3%, una especificidad de 76,0%, y un valor predictivo negativo (NPV) de 97,4%. Observando al grupo pre-menopáusico,

ROMA tiene una sensibilidad de 100%, una especificidad de 74,2%, y un NPV de 100% (51).

La Ecografía es el principal método complementario en el diagnóstico de la endometriosis. La ecografía transvaginal, realizada por expertos, ha demostrado utilidad en el diagnóstico de la endometriosis infiltrativa profunda en cualquier localización pélvica, incluso en la endometriosis intestinal y del aparato urinario, por lo que se considera un método de diagnóstico muy preciso, con una sensibilidad del 92% y una especificidad del 99% en el diagnóstico de los endometriomas (5). Pero mientras que los endometriomas típicos se reconocen fácilmente por ecografía, los implantes superficiales se escapan de la detección (54). El endometrioma típico se caracteriza por ser una lesión de bordes bien definidos, más frecuentemente unilocular, homogénea, econegativa con un punteado fino en su interior y poco vascularizado (55). Con menos frecuencia presentan tabiques internos o paredes nodulares engrosadas. Cuando observamos los quistes que son multiloculares o con componente sólido, tienen alto riesgo predictivo de malignidad (50). La clasificación de IOTA (56) es la más usada actualmente para discriminar entre masas pélvicas benignas o malignas (Tabla 1.)

Tabla 1. Criterios ecográficos de IOTA (56)

Se valoran 5 criterios ecográficos de benignidad (B) y 5 de malignidad (M):

M1	Tumor sólido contornos irregulares
M2	Ascitis
M3	≥ 4 proyecciones papilares
M4	Tumor multilocular > 10 cm con áreas sólidas
M5	Vascularización abundante
B1	Lesión unilocular
B2	Componente sólido < 7 mm
B3	Sombra acústica
B4	Tumor multilocular , > 10 cm sin áreas sólidas
B5	Vascularización ausente
Maligno	≥ 1 criterio malignidad no criterios benignidad
Benigno	≥ 1 criterio benignidad no criterios malignidad
No clasificable	ningún criterio de B o M o criterios de ambos grupos

Las imágenes de Resonancia Magnética (RM), en el diagnóstico de la enfermedad endometriósica, son especialmente útiles para determinar la extensión y todas las posibles localizaciones de la enfermedad salvo la endometriosis peritoneal. Es especialmente sensible para el diagnóstico de las lesiones en el tabique rectovaginal, y en general en todo el compartimento posterior e intestino. Puede ayudar en el diagnóstico diferencial entre endometriosis y CO, sobre todo porque los endometriomas suelen tener menor componente sólido intraquístico y menor diámetro (57).

En algunos casos seleccionados es preciso el empleo de otras técnicas como rectosigmoidoscopia, enema de bario, cistoscopia etc. (5).

El diagnóstico definitivo de endometriosis continúa basándose en el examen histológico. El diagnóstico anatomopatológico de endometriosis es normalmente sencillo y se basa en la presencia típica de glándulas endometriales y estroma, aunque el diagnóstico puede hacerse cuando solo uno de estos componentes está presente (58). Las glándulas presentan un aspecto claramente endometrioide que puede oscilar en un

rango desde proliferativo inactivo (ocasionalmente secretor) a hiperplásico. La apariencia de las glándulas reflejan las del endometrio eutópico, pero a menudo solo en un grado limitado. El estroma endometriósico típicamente, al menos focalmente, se asemeja al endometrio eutópico, incluyendo una red de pequeñas arteriolas. Ambas, las células estromales endometriales y las células estromales endometriósicas, son típicamente inmunoreactivas para el CD10. Esta CD-10-positividad puede ayudar a confirmar la naturaleza endometriósica de células estromales cuando se dispone de material limitado para estudio (58). Pero en la gran mayoría de los casos para obtener un diagnóstico histológico es preciso la cirugía.

La utilidad de la laparoscopia diagnóstica en pacientes con endometriosis es muy escasa desde un punto de vista de coste-eficacia, por tanto no se recomienda realizar una laparoscopia sólo con fines diagnósticos y, si se encuentra enfermedad, deberá tratarse en el mismo acto quirúrgico (52).

1.6.-TRATAMIENTO.

En mujeres con EN se requieren unos cuidados individualizados, priorizando el control de los síntomas y su impacto en la calidad de vida, vigilando la fertilidad futura y los factores de estilo de vida (59). El tratamiento de la endometriosis puede ser médico o quirúrgico. El principal objetivo del tratamiento de la endometriosis es aliviar el dolor y reducir las complicaciones. El riesgo de CO es bajo y no justifica realizar screening de rutina en la población con EN (59).

El tratamiento farmacológico o médico es sintomático pero no citorreductor. Debe ser concebido como un tratamiento de larga duración, similar a las terapias para otras condiciones inflamatorias crónicas. Los objetivos de la terapia médica son la inhibición de la ovulación, la abolición de la menstruación y el desarrollo de un ambiente de hormonas esteroideas estables, basándose en el concepto de que la respuesta del tejido endometrial eutópico y el ectópico es sustancialmente similar (5). El tratamiento médico más eficaz es el hormonal (contraceptivos hormonales combinados [vía oral, transcutánea o vaginal], danazol, gestrinona, desogestrel, acetato de medroxiprogesterona, acetato de noretisterona, dienogest, análogos del GnRH), habiéndose demostrado que la supresión de la función ovárica durante 6 meses reduce de manera significativa el dolor asociado a la endometriosis, aunque la recurrencia de los síntomas es frecuente después de la suspensión del tratamiento (5).

Los tratamientos más frecuentemente empleados son:

- **AINEs:** son tratamientos de primera línea para mujeres que rechacen el tratamiento hormonal o con contraindicación para el mismo, y pueden beneficiarse de uso de ibuprofeno (600 mg/8 h vía oral) u otros AINEs (59)(NE: Ia-A).
- **Combinaciones de estrógenos y progesterona:** la Anticoncepción Hormonal (ACH) se ha usado extensamente en la práctica clínica diaria para la reducción del dolor pélvico y la dismenorrea asociada a la endometriosis. Actualmente tanto la ACH como los progestágenos se consideran un tratamiento de primera línea (59). Este tratamiento constituye una aproximación de elección en pacientes que no presentan

contraindicaciones o efectos secundarios importantes asociados a su uso. Las diferentes vías de administración como la oral, la transdérmica y la transvaginal, pueden ser igualmente efectivas, para el manejo de la sintomatología (60). Cabe destacar que diversos estudios aleatorizados recientes demuestran el beneficio de la anticoncepción hormonal combinada como tratamiento preventivo de las recurrencias tras el tratamiento quirúrgico de los endometriomas ováricos y, por tanto, deberían recomendarse como tratamiento crónico tras la cirugía del endometrioma ovárico cuando la paciente no desee gestación (NE: Ia-A). La ACH puede usarse de forma cíclica o continua para tratar el dolor asociado a la endometriosis y a menudo se combinan con AINES, aunque este tratamiento no funciona hasta en el 20-25% de los casos (61).

- **Progestágenos:** Aparte de la ACH, se pueden administrar progestágenos como acetato de medroxiprogesterona (AMP), acetato de noretisterona (ANT) o dienogest, que han demostrado ser eficaces comparado con placebo en la endometriosis (62). Estos diferentes tratamientos han sido aprobados para el dolor de la endometriosis por la Food and Drug Administration. La administración de gestágenos se puede realizar vía oral, parenteral o intrauterina. Actualmente, el dispositivo intrauterino liberador de progesterona se considera un tratamiento de primera línea del dolor asociado a la endometriosis. Este DIU libera 20 µg/día de levonorgestrel (DIU-LNG), e induce amenorrea o hipomenorrea por un mecanismo de acción diferente a los otros tratamientos y disminuye la dismenorrea y las algias pélvicas asociadas a la endometriosis. De hecho, la administración local de levonorgestrel tiene efectos intensos sobre el endometrio, que se vuelve atrófico e inactivo, aunque no se suprimen todos los ciclos ovulatorios. Este tratamiento constituye una buena alternativa que no requiere posología diaria en pacientes sintomáticas con endometriosis y, además, tiene escasos efectos a nivel metabólico general. El DIU-LNG se puede usar en pacientes con endometriosis peritoneal, ovárica, profunda, lesiones recidivadas y también como medida preventiva postoperatoria, y en todos los casos se ha demostrado

que disminuye el dolor asociado a la endometriosis de forma eficaz(NE: 1a-A) (63).

- **Análogos de la GnRH: agonistas y antagonistas.** Los agonistas de la GnRH evitan la síntesis de gonadotrofinas endógenas interrumpiendo el ciclo menstrual y produciendo un estado hipoestrogénico, atrofia endometrial y amenorrea. Como la endometriosis se considera una enfermedad estrógeno-dependiente, existe un claro consenso sobre los beneficios secundarios al hipoestrogenismo inducido. Debido a ello, los análogos de la GnRH han demostrado claramente reducir el dolor de la endometriosis, incluyendo la dismenorrea, la dispareunia y el dolor pélvico crónico. Son un tratamiento de segunda línea (59,60). De la misma manera que con otros tratamientos supresores, los síntomas reaparecen habitualmente tras la suspensión del tratamiento. Debido a sus efectos secundarios considerables producidos por el hipoestrogenismo los análogos de la GnRH no se recomiendan por un período superior a los 6 meses sin añadir un tratamiento “add-back” (diferentes terapias hormonales sustitutivas incluida Tibolona) (NE: 1a-A). El uso de antagonistas de la GnRH se ha propuesto para las mismas indicaciones actualmente aceptadas para los agonistas, con el efecto ventajoso adicional de evitar el “flare-up” o aumento inicial de secreción de gonadotrofinas tras la administración de los agonistas. En el campo de la endometriosis no hay evidencia suficiente actual que apoye la eficacia de los antagonistas de la GnRH aunque por su mecanismo de acción cabe esperar que su uso sea eficaz para controlar los síntomas (5).
- **Danazol y Gestrinona:** aunque se han demostrado eficaces en cuanto al control de las algias asociadas a la endometriosis, se consideran fármacos de segunda línea por los efectos secundarios originados por su acción androgénica y metabólica. No se recomiendan tampoco para tratamientos prolongados, salvo el Danazol 200mg vaginal y diario (5).

En la actualidad se está probando con otras terapias no convencionales (5) pero son de segunda línea y sólo utilizables en el ámbito de un ensayo clínico (59):

- **Inhibidores de la aromatasa:** su uso se basa en la expresión de la aromatasa que es más alta en el endometrio de los implantes que en el eutópico (42).
- **SERMs:** en el útero pueden actuar como antagonistas estrogénicos, y se ha estudiado el raloxifeno en el control postquirúrgico del dolor tras cirugía.
- **Nuevos agentes antiinflamatorios:** como el inhibidor de la COX-2, el rofecoxib o la pentoxifilina.
- **Inmunomoduladores:** como interferón $\alpha 2b$, la interleukina 12 o anti-TNF α .

Son de dudosa utilidad la acupuntura, TENS (Electro estimulación nerviosa transcutánea), la medicina tradicional China, las vitaminas de complejo B o el magnesio (59).

Cuando la paciente tiene deseos genésicos, el embarazo espontáneo también supone un beneficio para la enfermedad. En las pacientes con endometriosis y esterilidad asociada se recomienda realizar **técnicas de reproducción asistida** (IAC o FIV según la edad, tiempo de esterilidad, severidad y extensión de la enfermedad, antecedentes quirúrgicos, marcadores de reserva ovárica y el resultado de las técnicas de reproducción asistida realizadas previamente). La evidencia científica actual (revisión de la base de datos Cochrane) (59), aunque con limitaciones, recomienda el uso de análogos de la GnRH durante 3 a 6 meses antes de realizar una FIV en pacientes con endometriosis ya que este tratamiento aumenta cuatro veces la probabilidad de gestación (NE: Ia-A), aunque no hay evidencia que apoye su uso previo a IAC. Tampoco hay evidencia de que la exéresis de EN mejore las tasas de FIV, por lo tanto, el tratamiento quirúrgico como primer abordaje terapéutico en mujeres con infertilidad y EN es dudoso (5).

La decisión de recurrir a un tratamiento quirúrgico y no médico está influenciada por varios factores, como la presencia de endometriomas de tamaño considerable, o características ecográficas determinadas, así como la estenosis ureteral o intestinal (5). Actualmente no hay duda de que, salvo excepciones muy concretas, la laparoscopia es de elección antes de la vía laparotómica (59). Múltiples estudios han demostrado que los resultados son similares en términos de fertilidad, mejoría sintomática y recurrencias, pero con una menor tasa de complicaciones (NE: IIb-B). La técnica de LUNA (laparoscopic uterosacral nerve ablation) no ha demostrado su utilidad (59). Los endometriomas sintomáticos o de gran tamaño deben ser tratados con cirugía. No obstante, hay que tener en cuenta que a largo plazo tanto en vaporización con láser, vaporización con bipolar o decapsulación, la tasa de recidivas es elevada, y por eso debe contemplarse el tratamiento médico y demorar la cirugía, especialmente si la paciente queda asintomática con el tratamiento médico, tiene cirugías repetidas y/o el endometrioma ovárico es inferior a 3 cm (NE: Ib-A). De todas formas la exéresis de quistes es superior en cuanto a resultados que la ablación o la vaporización (59,60).

-Pacientes con deseos genésicos no cumplidos: se intentará ser conservador con el aparato genital y restaurar la anatomía en la medida de lo posible, liberando adherencias y extirpando las lesiones. En caso de que exista extensa afectación tubárica hay que valorar la salpinguectomía (NE: Ia-A).

-En pacientes con deseos genésicos cumplidos es razonable la realización de hysterectomía, aunque hay estudios en los que esta variable no se relaciona con mejores resultados postquirúrgicos. La realización de ooforectomía también es razonable en pacientes cuando el dolor es resistente a diferentes tratamientos médicos y la paciente está multioperada (NE: Ia-A).

-El manejo de la endometriosis infiltrante profunda es complejo. Muy frecuentemente se precisan cirugías de alta complejidad con alta tasa de complicaciones. Por ello debe realizarla un ginecólogo con experiencia en laparoscopia avanzada (59). La afectación de otros órganos pélvicos no es infrecuente, de modo que se debe contar con la colaboración de un cirujano digestivo y un urólogo si fuese necesario. El CO es significativamente menor en mujeres con escisión completa de EN profunda con una OR 0.30. Esta información es interesante y se debe considerar cuando planteamos diferentes estrategias terapéuticas en pacientes con EN (35).

Cuando hacemos cirugía conservadora, la recurrencia de los endometriomas sin tratamiento adyuvante es común, con una incidencia entre el 11-50% de los casos en los 5 primeros años tras la cirugía (34). El tratamiento con ACHO tras la cirugía conservadora minimiza el riesgo de recurrencias (59). El riesgo de reoperación es 2.44 veces más alto con la conservación de los ovarios durante la histerectomía (60). Sin embargo, en un análisis por subgrupos que comparó mujeres menores de 40 años de edad que se sometieron a una histerectomía con escisión de endometriosis pero retención de ovarios normales, el riesgo de reoperación a los 7 años era el mismo en aquellas pacientes con eliminación de ovarios normales. El American College of Obstetricians and Gynecologists recomiendan la conservación de los ovarios normales en las mujeres menores de 40 años de edad. En definitiva, el paciente debe elegir entre un mayor riesgo de recurrencia en comparación con la menopausia quirúrgica (60).

2.- CÁNCER DE OVARIO.

2.1.- EPIDEMIOLOGÍA.

El Cáncer de Ovario (CO) es el 7º tumor más frecuente de la mujer y el 2º de las neoplasias ginecológicas (64,65). El número de nuevos casos de CO en España en 2012 fue de 3236. En la Región de Murcia, en concreto, entre los años 2003-2012, la prevalencia fue del 12,5 casos cada 100.000 mujeres, con un incremento anual del 1,6% (65). Comparado con el cáncer de mama, pulmón o colon, la incidencia de CO es relativamente baja y presenta un riesgo acumulativo global de alrededor del 0.5-1%. Sin embargo se conoce que el riesgo de desarrollo de CO en mujeres con endometriosis es 0.3-1.6%, y además observamos que la endometriosis está presente hasta el 4-29% de mujeres con CO por lo tanto esto sugiere una asociación entre endometriosis y CO (66).

2.2.-TIPOS HISTOLOGICOS.

El ovario es un órgano muy complejo, tanto desde el punto de vista embriológico e histológico, como desde el punto de vista funcional.

En el ovario normal encontramos:

- Epitelio germinal celómico paramesonéfrico superficial
- Estroma indiferenciado
- Estroma de células foliculares derivadas de las células del blastema (de los cordones sexuales secundarios, en la cortical)
- Células germinales (gonocitos, oogonias, oocitos)
- Elementos de la rete ovárica
- Vasos, nervios y otros elementos inespecíficos del órgano.

Cada uno de estos elementos puede desarrollar diferentes tipos tumorales, ello explica la diversidad histológica de los múltiples tipos tumorales ováricos. Los tumores de ovario se clasifican en benignos, borderline o de bajo potencial maligno y malignos según el grado de proliferación epitelial; y por sus patrones histológicos (67).

Los tumores borderline son formas tumorales con entidad propia y no un estadio evolutivo. Son diferentes biológicamente de los malignos y no se trata de lesiones precursoras de estos últimos; en realidad, los estadios precursores del CO, son desconocidos. Los tumores borderline tienen características celulares de malignidad (atipias, mitosis) y muestran mayor o menor grado de proliferación y estratificación, pero no invaden el estroma y su pronóstico es mejor (67).

Clasificación histológica abreviada de los tumores ováricos según la OMS (68):

1. Tumores epiteliales
 - 1.1. Serosos
 - 1.2. Mucinosos
 - 1.3. Endometrioides
 - 1.4. Mesonéfricos o células claras
 - 1.5. Tumor de Brenner
 - 1.6. Epiteliales mixtos
 - 1.7. Carcinoma indiferenciado
 - 1.8. No clasificables
2. Tumores de los cordones sexuales-estroma
 - 2.1. Tumores de células de la granulosa y Tecoma-fibroma
 - 2.2. Androblastomas (Tumores de células de Sertoli-Leydig)
 - 2.3. Ginandroblastoma
 - 2.4. No clasificados
3. Tumores de células lipídicas
4. Tumores de células germinales
 - 4.1 Teratomas
 - 4.2 Disgerminoma
 - 4.3 Tumores del saco vitelino
 - 4.4 Carcinoma embrionario
 - 4.5 Poliembrioma
 - 4.6 Coriocarcinoma
5. Gonadoblastomas
6. Tumores de tejidos blandos no específicos del ovario
7. Tumores no clasificados
8. Tumores secundarios o metastásicos
9. Lesiones semejantes a tumores

Según Prat (69) los tumores epiteliales malignos se clasifican en 5 principales subtipos, los cuales en orden descendente de frecuencia son:

- Seroso de alto grado (>70%)
- Endometrioides (10%)
- Células Claras (10%)
- Mucinoso (3-4%)
- Seroso de bajo grado (<5%)

Los tumores epiteliales del ovario, derivados del epitelio y del estroma superficial, representan el 75% de todos los tumores del ovario. Además, son el 90% de los tumores que se localizan en los ovarios (70). A continuación, pasamos a describir de forma más detallada los carcinomas epiteliales.

Carcinoma seroso

Los carcinomas serosos suponen del 60-80% de los tumores malignos del ovario. Hasta en el 70% son bilaterales y cuando alcanzan grandes dimensiones pueden aparecer áreas de hemorragia y necrosis que le imprimen un crecimiento acelerado a dichos tumores. Microscópicamente se caracterizan por un patrón papilar muy abigarrado, cuyo epitelio de revestimiento está constituido por varias capas celulares, con atipias citológicas, presencia de alto número de mitosis y con invasión del estroma ovárico. Un elemento típico de los carcinomas serosos son unas calcificaciones intratumorales denominadas cuerpos de “Psammoma”, que aparecen hasta en un 60% en las formas tumorales bien diferenciadas o de grado 1 y en un 10% de los de grado 2-3, son por tanto signos de buen pronóstico (49,71).

Adenocarcinoma endometrioides

Representan el 10% de los carcinomas ováricos. Entre un 30-40% de los casos son bilaterales y el 50% se diagnostican en estadio I. Se asocia a endometriosis en el 10% de los casos y hasta en el 30% con adenocarcinoma primitivo de endometrio (en muchas ocasiones como lesiones sincrónicas independientes). Presentan las características

anatomopatológicas microscópicas de los tumores de endometrio, con células de núcleos anaplásicos y figuras de mitosis, estroma escaso e intensa proliferación glandular, formando masas sólidas y formaciones papilares gruesas (49,69).

Adenocarcinoma de células claras

Representan el 5-10% de los cánceres de ovario y son bilaterales en el 20-40% de los casos. Actualmente se acepta que tienen una naturaleza mülleriana, y hay una relación entre endometriosis y el carcinoma de células claras mayor que la encontrada entre endometriosis y otros carcinomas de ovario. Presentan un curso clínico y un comportamiento biológico más agresivo que el resto de los subtipos histológicos, independientemente de su grado de diferenciación (71). Microscópicamente se organizan en áreas papilares o sólidas. Las células son claras, con abundante citoplasma cargado de glucógeno y células en clavo de herradura (Hobnailcells), con escaso citoplasma y núcleos prominentes (49,69).

Carcinoma mucinoso

Representan el 10-15% de los cánceres de ovario. En estos casos la afectación bilateral es rara (10%). Macroscópicamente no se diferencian de los benignos, siendo el contenido quístico acuoso, gelatinoso o hemorrágico. Su epitelio es similar tanto en las formas benignas como las malignas, pero en las malignas se aprecia invasión del estroma. Puede asemejarse al epitelio endocervical o intestinal pero presentan un alto componente en mucina. Presenta células estratificadas, anaplásicas, con secreción de mucina en su interior y núcleos con abundantes mitosis. Pueden asociar áreas sólidas con focos necróticos o hemorrágicos en su interior (49,71)

2.3.- ETIOPATOGENIA.

La patogénesis del cáncer de ovario aún no se comprende completamente, pero se han propuesto varias teorías. Casi todos los tumores ováricos benignos y malignos se originan de uno de tres tipos de células: células epiteliales, células del estroma y células germinales.

Se cree comúnmente que la mayoría de los cánceres de ovario surgen como resultado de la proceso de ovulación que daña el epitelio ovárico. Esta teoría se conoce como "la hipótesis de la ovulación incesante para la tumorigénesis ovárica" y se propuso por primera vez por Fathalla en 1971 (72). Desde entonces se han sucedido multitud de teorías que intentan explicar el origen de esta neoplasia: la hipótesis inflamatoria, la de las gonadotropinas, el cáncer hereditario de origen en el epitelio tubárico etc, (72).

Según la hipotética clasificación de Kurman and Schild (73,74) el cáncer de ovario puede agruparse en los Tipo I y II, según sus características morfológicas, moleculares e histológicas. (Fig. 6).

Los cánceres ováricos **Tipo I** son de crecimiento lento, generalmente confinados al ovario o peritoneo en el momento del diagnóstico y se desarrollan desde lesiones precursoras bien establecidas. Los CO tipo I incluyen al endometrioides (AcE), células claras (AcCC), mucinoso y carcinomas serosos de bajo grado. Son genéticamente estables y son caracterizados por las mutaciones K-Ras, B-Raf, PTEN and B-catenin/Wnt y presentan inestabilidad de micro satélite (73).

Los tumores **Tipo II** presentan un crecimiento rápido, son neoplasias muy agresivas y se desarrollan de novo y no tienen una lesión precursora definida. Se ha sugerido por estudios recientes que su origen puede ser las células epiteliales de las trompas de Falopio. (Fig7). Estos tumores incluyen carcinomas serosos de alto grado, tumores müllerianos mixtos y carcinomas indiferenciados. Este tipo de tumores presentan un alta inestabilidad genética y se caracterizan por la mutación de p53 (74).

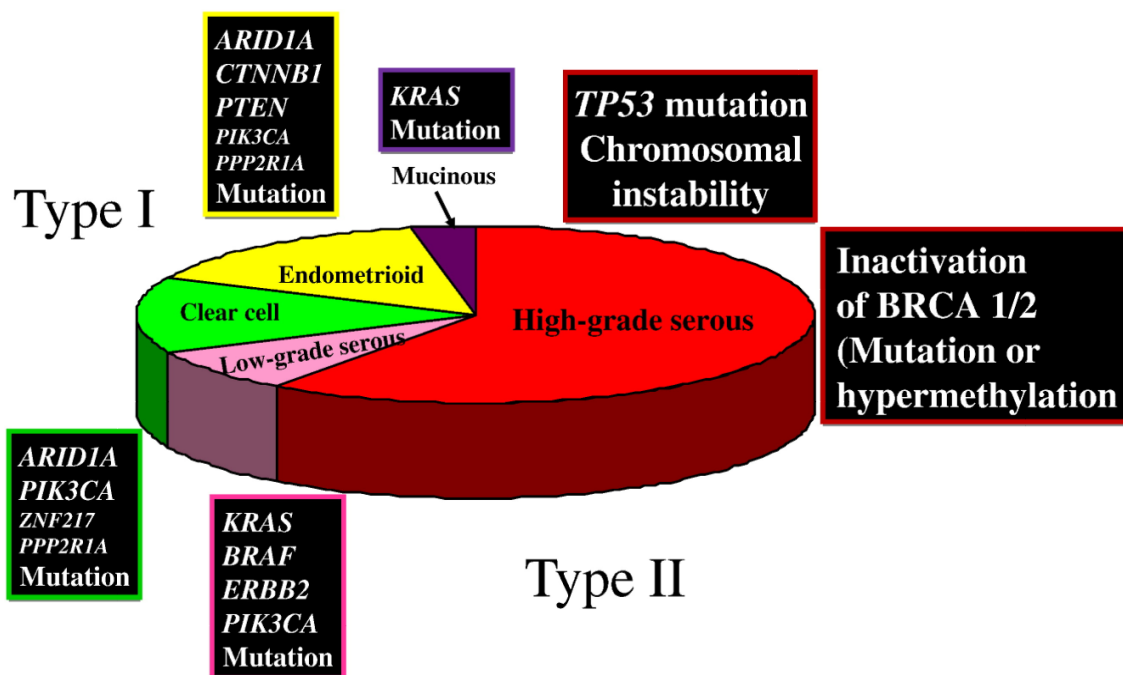


Fig6. Prevalencia de los tipos histológicos de cáncer de ovario epitelial y su asociación a cambios genéticos-moleculares (74)

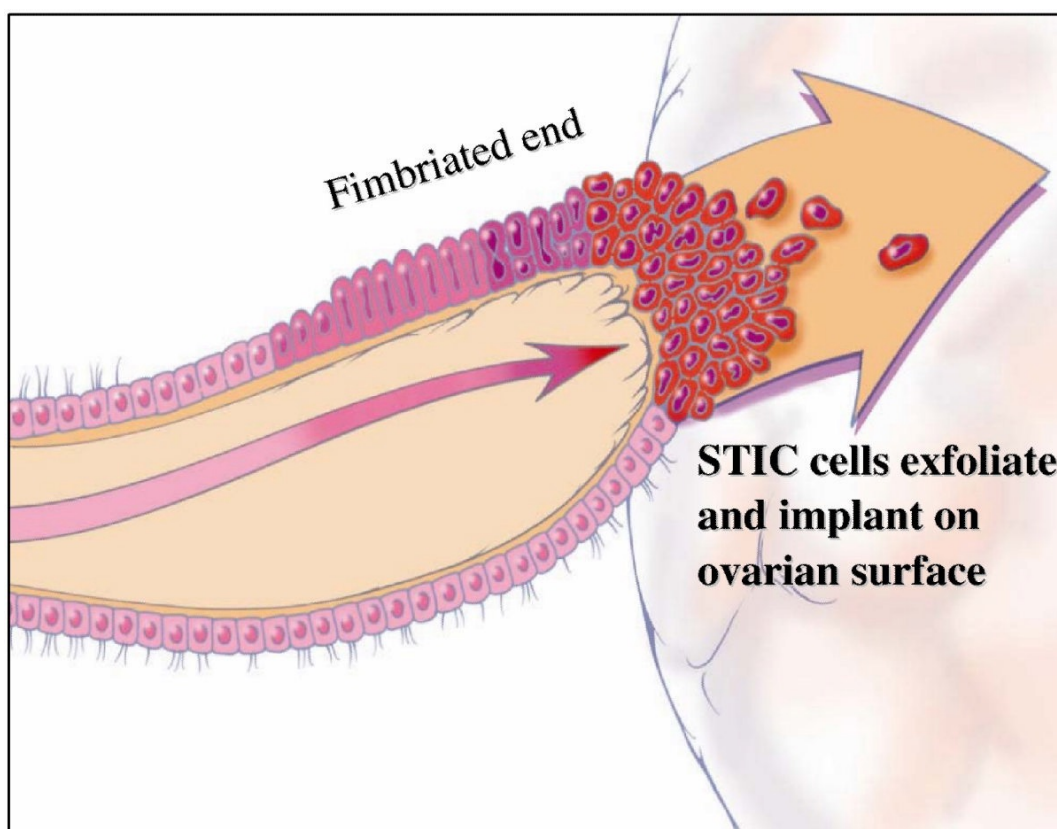


Fig7. Siembra de carcinoma intraepitelial seroso de la trompa desde la fimbria a la superficie ovárica (74)

2.4.-FACTORES DE RIESGO Y PROTECCION

El CO comparte con la endometriosis bastantes factores de riesgo, los cuales tienen en común un aumento en el número total de ovulaciones (teoría de la ovulación incesante) y menstruaciones de una mujer durante su vida reproductiva: la menarquia precoz, menopausia tardía, infertilidad, nuliparidad, retraso en la edad del primer embarazo y disminución en la duración de la lactancia materna (1,75,76).

También ambas entidades (CO y EN) tienen **factores protectores** comunes: ligadura tubárica, histerectomía, gestaciones múltiples, lactancia materna, uso de anticonceptivos orales y actividad física (1,35). No ocurre lo mismo con el tabaco que claramente es un factor de riesgo de CO (77) mientras que es discutido si tiene un papel protector en la endometriosis (1). La mayoría de estudios relacionan el uso de anticonceptivos hormonales orales (ACHO) con una reducción del riesgo de CO epitelial y no epitelial al disminuir el número de ovulaciones, este efecto es a corto plazo pero parece que a pesar de atenuarse con los años, el beneficio podría persistir en el tiempo (76). En cuanto al efecto protector de la ligadura tubárica para el AcCC y AcE, se debe a la disminución de la menstruación retrógrada, disminuyendo el sembrado ovárico con células endometriales y la inflamación, aunque la salpinguectomía disminuiría todos los CO de alto grado (35).

2.5.-FACTORES PRONÓSTICOS.

2.5.1.-Factores Clínicos

- **Estadio clínico de la FIGO:** El estadio tumoral es el principal factor pronóstico del CO (véase Tabla 2)(70). Esta estadificación del CO se basa en la exploración clínica así como en exploraciones complementarias, pero son los hallazgos histológicos y el estudio de extensión quirúrgica los puntos fundamentales del estadiaje en el CO. Un inadecuado estadiaje dificulta la toma correcta de decisiones terapéuticas e impide la realización de estudios de supervivencia y de respuesta a los tratamientos aplicados. La supervivencia a 5 años disminuye progresivamente con el aumento del estadio, pasando del 90% aproximado en el estadio IA a menos del 20% en el IV (70) (78). De ahí el interés que suscita el diagnóstico precoz del CO, donde normalmente se han usado la ecografía transvaginal asociada a MT, con una baja sensibilidad y especificidad, por lo que no está recomendado como screening en la población general (78,79).

-**Edad:** el pronóstico empeora con el aumento de la edad, pero la edad no parece ser factor de pronóstico independiente, ya que los pacientes mayores de 65 años se presentan con mayor frecuencia con enfermedad avanzada y debido a la presencia de comorbilidades, a menudo la citorreducción suele ser subóptima (80).

-**La escala de rendimiento (PPS) y las escalas de Karnofsky Performance Status (KPS)** son un factor importante para decidir el tratamiento más apropiado dentro de varias opciones de tratamiento que afectan significativamente la expectativa de vida (81).

-**Enfermedad postoperatoria residual:** la cirugía citorreductora primaria adecuada es crucial como factor pronóstico para los tumores en estadio temprano, pero aún más para los tumores avanzados (82)

-Otros como el índice de la carcinomatosis peritoneal (83) o la pérdida hemática durante la cirugía o el Ca125.

2.5.2.-Factores Anatomopatológicos

-Tipo de **histología** tumoral: distinguir los diferentes subtipos histológicos es importante porque difieren en su comportamiento biológico, presentación,

quimiorresistencia y también varían en el pronóstico. De hecho, la tasa de supervivencia en 5 años, independientemente del estadio, es aproximadamente: 41% serosos; 65,4% mucinosos; 64,8% endometrioides; 63,6% de células claras; 36,3% indiferenciados y 55% mixto. Los tumores borderline tienen un excelente pronóstico con una supervivencia del 90% en comparación con el 46% de los tumores malignos (84).

-Grado de Diferenciación Tumoral: parece que para estadios equivalentes, el grado de diferenciación representa un factor pronóstico independiente, es decir, cuanto mayor es el grado y peor es el pronóstico. La supervivencia a 5 años de los pacientes con estadio I-II es del 90,3% para grado G1, 79,9% para grado G2, 75% para G3; con un riesgo relativo de muerte para el G3 casi el doble que el G1 (84). Se han propuesto diversos sistemas de clasificación a lo largo del tiempo, basados en diferentes datos como puede ser el porcentaje de anaplasia nuclear, el número de mitosis y la presencia de calcificaciones, el patrón arquitectural y el pleomorfismo nuclear(85). Actualmente, se valora el grado histológico atendiendo al patrón arquitectural en los carcinomas ováricos de tipo endometriode (Grado 1: < 10% componente sólido; Grado 2: < 50%, Grado 3: > 50% de áreas sólidas). Los restantes tipos histológicos de carcinomas epiteliales se clasifican en función del grado nuclear (Grado 1: de 0-7 mitosis/campoX40; Grado 2: de 8-18 mitosis/campoX40; Grado 3: >18 mitosis/campoX40).

La clínica es vaga y poco específica, por lo que se conoce al CO como el “asesino silencioso”. Esto explicaría el diagnóstico tardío hasta en el 70% de los casos y su mal pronóstico (86).

Tabla 2. Estadificación quirúrgica y patológica de cáncer de ovario, trompa de Falopio y peritoneo (Estadios FIGO 2014) (70)

Estadio I: Tumor limitado a los ovarios o a las trompas de Falopio.	
IA	Tumor limitado a un ovario (cápsula intacta) o trompa de Falopio, ausencia de tumor en la superficie ovárica o en la de las trompas de Falopio; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales
IB	Tumor limitado a ambos ovarios (cápsulas intactas) o a ambas trompas de Falopio, ausencia de tumor en las superficies ováricas o tubáricas; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.
IC	Tumor limitado a uno o ambos ovarios o trompas de Falopio con cualquiera de las siguientes lesiones: <ul style="list-style-type: none"> • IC1-Rotura operatoria. • IC2- Cápsula rota preoperatoria, o, tumor en superficie ovárica o tubárica. • IC3-Presencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales
Estadio II : El tumor se encuentra en uno o ambos ovarios o trompas de Falopio con extensión pélvica (por debajo del Promontorio) o bien trata de un tumor primario del peritoneo.	
IIA	Extensión y/o implantes en el útero y/o trompas de Falopio y/o ovarios.
IIB	Extensión a otros tejidos pélvicos intraperitoneales
Estadio III: El tumor afecta a uno o ambos ovarios o trompas de Falopio, o bien se trata de cáncer primario del peritoneo con y/o metástasis ganglionares retroperitoneales y/o diseminación peritoneal extrapélvica, confirmadas citológica o histológicamente.	
IIIA	Metástasis microscópica peritoneal fuera de la pelvis (por encima del promontorio) (no tumor macroscópico) con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales. IIIA1: Exclusivamente metástasis a ganglios linfáticos retroperitoneales (pélvicos y/o paraaórticos) confirmados citológica o histológicamente. - IIIA1 (i) Metástasis de menos igual a 10 mm. de diámetro mayor. - IIIA1 (ii) Metástasis de más de 10 mm. de diámetro mayor. IIIA2 Metástasis extrapélvicas microscópicas con o sin afectación de ganglios linfáticos retroperitoneales.
IIIB	Metástasis macroscópica peritoneal fuera de la pelvis de un tamaño igual o menor a 2cm con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales.
IIIC	Metástasis macroscópica peritoneal fuera de la pelvis de un tamaño mayor de 2 cm con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales. La extensión a la cápsula hepática y esplénica se clasifica como estadio IIIC.
Estadio IV: El tumor afecta a uno o ambos ovarios con metástasis a distancia (excluidas las metástasis peritoneales).	
IVA	Derrame pleural con citología positiva para células malignas.
IVB	Metástasis parenquimatosas y metástasis a órganos extra-abdominales (incluidos los ganglios linfáticos inguinales y los localizados fuera de la cavidad abdominal) Metástasis en el parénquima hepático es igual a estadio IVB

- La presencia de ascitis no debe afectar a influir en la estadificación, a menos que contenga las células malignas.
- Debe indicarse el origen del tumor (p.ej. ovario, trompa de Falopio o peritoneo) siempre que sea posible. Si no es posible identificar su origen se considerara de origen no definido.
- Identificar el tipo histológico: carcinoma seroso de alto grado, carcinoma seroso de bajo grado, carcinoma endometrioide, carcinoma de células claras y carcinoma mucinoso. Otros tipos sin clasificar. Tumor germinal maligno. Tumor potencialmente maligno de los cordones sexuales-estroma.

2.6.-TRATAMIENTO

Junto al objetivo fundamental de la exéresis adecuada del tumor, **la cirugía** en el cáncer de ovario posee un papel transcendental en la estadificación de la enfermedad. Actualmente la exploración quirúrgica es el método que se considera más apropiado, y por ello de elección, para estadificar la enfermedad. La determinación o el establecimiento o la clasificación de los estadios iniciales, sólo es posible tras la exclusión de las metástasis intraabdominales y/o retroperitoneales mediante una exploración quirúrgica extensa y rigurosa (49).

El diagnóstico de certeza de malignidad es siempre histopatológico. Para ello se puede practicar: biopsia diferida o intraoperatoria. La laparoscopia puede ser una técnica quirúrgica válida para la valoración de la extensión de la enfermedad (estadificación quirúrgica completa), posiblemente con los mismos resultados que la clásica laparotomía, aunque una revisión Cochrane no ha podido confirmar estadísticamente esta aseveración(87). En cambio ante la presencia de carcinomatosis, la sensibilidad y especificidad de la laparoscopia, son elevadas para la valoración de irresecabilidad, pudiendo evitar laparotomías innecesarias que no van a conseguir la citorreducción óptima. El tipo de intervención quirúrgica puede facilitar el diagnóstico mediante la evaluación de las características morfológicas macroscópicas del tumor, identificando los signos de alta sospecha de malignidad (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor). La laparoscopia es útil para descartar posibles falsos positivos de la evaluación prequirúrgica, evitando abordajes laparotómicos más agresivos a la vez que nos permite realizar una biopsia diagnóstica y una evaluación de la susceptible resecabilidad quirúrgica del tumor. El abordaje quirúrgico de los aparentes estadios iniciales del cáncer de ovario puede realizarse tanto por laparoscopia como por laparotomía sin que exista un impacto en la supervivencia en función del tipo de abordaje realizado, siempre que se complete la preceptiva estadificación. Durante la cirugía se debe evitar romper la tumoración y/o su cápsula quística. En este sentido, con el acceso laparoscópico se ha descrito un riesgo de rotura mayor que con el acceso laparotómico (49).

El otro pilar fundamental del tratamiento del CO es la **quimioterapia** (QT), ya sea neoadyuvante o adyuvante. La quimioterapia neoadyuvante es la que se administra tras la verificación histológica de cáncer de ovario, sin intento citorreductor, puesto que se considera que el caso no es operable de inicio, bien sea por criterios de irresecabilidad o por contraindicación quirúrgica formal (88).

El tratamiento sistémico primario resulta preceptivo en el cáncer de ovario avanzado, recomendándose de primera elección la asociación de paclitaxel con carboplatino. La mayoría de pacientes con cáncer epitelial de ovario en estadios precoces recibirán quimioterapia adyuvante. De los estudios publicados, se desprende que las pacientes de bajo riesgo, estadios IA-IB grado I y una correcta cirugía de estadificación, no requieren tratamiento adyuvante, ya que la supervivencia a largo plazo en estos casos es superior al 90% (88). Sin embargo, existe aún bastante discordancia respecto a estos mismos estadios IA-IB con moderado grado de diferenciación, moderado riesgo, para los que no hay un claro acuerdo sobre la necesidad de tratar, por tanto, se puede recomendar observación o quimioterapia adyuvante. Para el grupo de alto riesgo: estadio IA-IB mal diferenciados; los estadios IC y II o cualquier estadio con histología de células claras, el alto riesgo de recidiva (20-30%) y el resultado de algunos estudios randomizados justifica el tratamiento con quimioterapia adyuvante (89).

3.- CÁNCER DE OVARIO ASOCIADO A ENDOMETRIOSIS.

3.1.-EPIDEMIOLOGÍA.

La endometriosis es una enfermedad benigna pero posee características similares a las encontradas en neoplasias malignas, como son crecimiento progresivo e invasivo, recurrencia local y tendencia a metastatizar.

Sampson en 1925 fue el primero que propuso los criterios en uso actualmente, para identificar los tumores malignos procedentes desde endometriosis (90):

- 1) Evidencia clara de endometriosis cerca del tumor.
- 2) El carcinoma debe originarse en la endometriosis, y no que invada desde otros orígenes.
- 3) Presencia de tejido que recuerda al estroma endometrial rodeando a glándulas características.

La demostración de una transición histológicamente probada desde endometriosis a cáncer fue añadida en 1953 por Scott como un criterio adicional (91).

Desde entonces, varios estudios se han centrado en la relación entre endometriosis y cáncer ginecológico, especialmente con cáncer de ovario (véase tabla 3). Los datos de estos estudios indican que las pacientes con endometriosis tienen un incremento del riesgo de cáncer de ovario en un rango entre 1,3 y 1,9 (2), lo cual supondría en el peor de los escenarios que la probabilidad de desarrollar un CO a lo largo de la vida se incrementaría de 1/100 a 2/100 mujeres (54). Este riesgo está aumentado en mujeres con infertilidad primaria a 2.7, y llega al 4.2 en pacientes con historia de endometriosis de más de 10 años de evolución (3,34,92), o con el diagnóstico antes de los 30 años de edad (92,93). Otros estudios indican que el riesgo real de cáncer de ovario en mujeres con endometriosis podría estar sesgado debido a que la confirmación quirúrgica de esta enfermedad, puede estar infradiagnosticada ante el hallazgo de malignidad (94). Estos estudios tienen una validez limitada, porque son múltiples los factores de confusión que no siempre se pueden controlar de forma adecuada, por ejemplo el riesgo real de COAE podría estar sobreestimado ya que la

prevalencia real de EN no es conocida, por ejemplo no contabilizamos los casos de EN asintomáticas no diagnosticados (95). En la literatura hay una importante variabilidad en la prevalencia del COAE (véase Tabla 4); en un reciente metanálisis se comunica una amplia heterogeneidad en la prevalencia que oscila entre el 3,4 y el 52,6% (96).

Tabla 3. Estudios que relacionan endometriosis y riesgo de cáncer de ovarios

Estudio (año)	Tipo de estudio	n	Riesgo de COAE	
			RR o SIR	95% IC
<i>Mogonsen et al.(97)</i> 2016	Cohortes retrospectivo	45790	1,55	1,35-1,77
<i>Pearce et al.(98)</i> 2012	Casos-control	21137	1,46	1,31-1,63
<i>Kim et al(66)</i> 2014	Meta-análisis	444255	1,7	1,55-1,99
<i>Melin et al.(41)</i> 2006	Cohortes	25430	1,43	1,19-1,71

RR= Riesgo Relativo, SIR= Estándar Incidence Ratio, IC= Intervalo de Confianza. COAE= Cáncer de Ovario Asociado a Endometriosis.

Tabla 4. Prevalencia de COAE

Estudio (año)	Prevalencia COAE	Tipo de estudio
<i>Machado et al(99).</i> 2015	5,4%	Transversal retrospectivo
<i>Heidemann et al(96)</i> 2014	3,4-52,6%	Metanálisis
<i>Wang et al.(100)</i> 2013	17%	Casos-control
<i>Daztic-Smiljkovic et al.(101)</i> 2011	10,9%	Transversal
<i>Lim et al.(102)</i> 2010	37,1%	Transversal retrospectivo
<i>Oral et al.(103)</i> 2003	7,6%	Transversal retrospectivo
<i>Ogawa et al.(104)</i> 2000	29%	Transversal

COAE= Cáncer de Ovario Asociado a Endometriosis.

3.2.-ETIOPATOGENIA

La relación observada entre EN y CO no es suficiente para establecer un nexo causal porque hay factores de riesgo que son comunes a la endometriosis y al CO (34). Algunos autores han planteado que la asociación de endometriosis a CO sería casualidad y no causalidad (105). Por lo tanto, tendríamos dos escenarios posibles para explicar la relación entre CO y EN:

- que los implantes de EN se transformen directamente en CO, o
- que EN y CO son dos entidades distintas pero con factores de riesgo en común (95).

Comorbilidades como la infertilidad primaria asociada a endometriosis se asocian a CO. También comparten otros factores de riesgo comunes como la menarquia precoz, la menopausia tardía o periodo interciclos corto (106). Se ha intentado relacionar las Técnicas de Reproducción Asistida (TRA) con el riesgo de CO. Sin embargo, en una revisión de Cochrane(107), no se encontró evidencia convincente de un aumento en el riesgo de tumores ováricos invasivos con el tratamiento farmacológico de fertilidad. Puede haber un mayor riesgo de tumores ováricos borderline en mujeres subfértiles tratadas con FIV. Los estudios sobre el riesgo de cáncer de ovario tienen una alta probabilidad de presentar sesgos, debido a los diseños retrospectivos de los estudios, la falta de contabilidad de posibles factores de confusión y las estimaciones basadas en un pequeño número de casos (107). Sin embargo el tratamiento con ACH, especialmente la píldora, que se usa como tratamiento sintomático de la endometriosis se relaciona inversamente con el riesgo de CO. También la histerectomía, la ligadura tubárica o salpingooforectomía protegen tanto de la EN como del CO (106).

3.2.1.-Evidencias histopatológicas

Kajihara et al (108) describieron que el COAE de células claras, puede surgir de endometrio preexistente derivado de células endometriales regurgitadas mientras que la metaplasia mülleriana puede iniciar modificaciones neoplásicas en COAE tipo endometriode. Esta hipótesis se sustenta en el análisis de HNF1 β (factor de hepatocito nuclear 1 β) asociado a endometriosis que se expresa en células ectópicas, endometrio eutópico y CO células claras, pero no en quistes de inclusión de la cortical ovárica o CO endometrioides. El HNF1 β se utiliza como marcador específico del AcCC de ovario y

endometrio (109). Es más frecuente la asociación de HNF1 β con AcCC de ovario (65%) y carcinomas serosos de ovario (50%) que con AcE (6%) (110).

La mayor evidencia de la asociación de EN y CO vendría determinada porque los cánceres de ovario clásicamente asociados a endometriosis son predominantemente los subtipos histológicos de células claras (40-70%) y de carcinoma endometrioide (25-30%) (12,58,105). Según la hipotética clasificación de Kurman and Shild (73) antes mencionada, el cáncer de ovario puede agruparse en los Tipo I y II, según sus características morfológicas, moleculares e histológicas. La endometriosis se relaciona mayormente con la tumorigénesis del Tipo I de los cánceres de ovario y raramente con los Tipo II. Aunque el carcinoma de ovario endometrioide y el de células claras son los tumores más comunes asociados a endometriosis, solamente una proporción de estos cánceres de ovario se encuentran asociados a endometriosis (111). La aparente baja prevalencia de cáncer de COAE puede estar condicionada por la infradetección de endometriosis en estas pacientes. El CO endometrioide y el de células claras suponen el 20-25% de todos los CO (10). Hay estudios recientes en modelo animal que demuestran evidencia epidemiológica y molecular sobre la endometriosis como precursor más plausible del AcCC y AcE (112). Algunos autores también relacionan la endometriosis con CO seroso de bajo grado, aunque no así con los serosos de alto grado y los borderline (98,109). Los CO serosos de alto grado rara vez se encuentran asociados a endometriosis (menos del 5%) (10). No hay diferencias en el porcentaje de asociación de la endometriosis atípica entre el CO células claras y el endometrioide (10). También se han relacionado con endometriosis los tumores seromucinosos borderline, carcinoma de células escamosas, carcinosarcoma, adenosarcoma y sarcoma estromal Endometrioide, por lo que parece más apropiado nombrarlas como ERON (endometriosis related ovarian neoplasms) (113). Sin embargo, en la actualidad existe cierta controversia respecto al aumento de incidencia de carcinoma endometrioide y de células claras en las pacientes con endometriosis verificada histopatológicamente (96). A pesar de que hay numerosos trabajos publicados hasta la fecha que estudian el posible vínculo entre la endometriosis y el cáncer de ovario, no se ha establecido todavía una asociación causal firme que podría llevar a un replanteamiento del actual tratamiento de la endometriosis (4) ni una estrategia de profilaxis de COAE (105). A día de hoy, la

relación de evidencia epidemiológica es insuficiente para cambiar la práctica clínica (12).

3.2.1.-Evidencias genéticas.

Recientemente diferentes estudios genéticos han relacionado COAE y endometriosis (114). Los receptores estrogénicos se identifican más comúnmente en AcE (91%) que en AcCC (8%) o en los serosos (0%) (110). De esto se puede deducir que los CO estrógeno-dependientes surgidos de EN están más significativamente asociados a AcE que a AcCC (110). Un estudio realizado en ratones modificados genéticamente para padecer COAE, demostró que la actividad de KRAS y PTEN llevan a una up-regulation del complemento en células epiteliales del ovario, por lo tanto, el nexo de unión entre eventos iniciadores y la vigilancia inmunológica es vía complemento. Esto apuntaría a un posible tratamiento del COAE y a la prevención precoz (115). Aunque en la actualidad no hay ninguna herramienta que clínicamente pueda identificar a las pacientes con riesgo de desarrollar COAE, dada la alta incidencia de endometriosis en la mujer en edad reproductiva, el número de COAE puede ser elevado. Por tanto, el conocimiento de la patogénesis del COAE, es la mejor forma para investigar estrategias de prevención de este tipo de cáncer (116). Otros estudios genéticos en COAE han demostrado que hay varios grupos de genes que se comportan de diferente manera: los genes de la citoquinas SICA2, CCL14 y del factor de crecimiento TDGF1 regulan por igual COAE y endometriosis, pero no actúan en otros quistes de ovario benignos ni en otros CO. Por otro lado, los genes de StAR, SPINT1, Keratin 8, FoxM1B, FOLR1, CRABP1 y Caludin7 se asocian a COAE y CO, pero no a endometriomas y otros quistes benignos (116). Recientemente se ha observado que la mutación del PTEN y P53 es más frecuente en COAE que en EN y endometriosis atípica; además la mutación del PTEN parece un evento más precoz, mientras que la de p53 ocurriría de forma más tardía (117).

Como hemos mencionado anteriormente, la endometriosis tiene diferentes presentaciones clínicas y patológicas (118). El riesgo de cáncer de ovario asociado con las diferentes formas de endometriosis está aún por determinar. Quizás este riesgo de cáncer de ovario depende de las secuelas de endometriosis (96). El microambiente es un factor importante que influye en la progresión de la endometriosis. Estudios recientes

muestran que, además de endometrio eutópico y el líquido peritoneal, el peritoneo de características normales localizado en la pelvis, es biológicamente diferente en las mujeres con y sin endometriosis. Las lesiones endometriósicas pueden regresar o evolucionar a COAE dependiendo de las características genéticas del microambiente peritoneal (119). Los primeros modelos clínicos para el estudio de la progresión del COAE provienen de grandes quistes endometriósicos caracterizados por hemorragia e inflamación (120). En estos quistes, la acumulación de los cambios a nivel molecular y de transformación celular, ocurren en diversos estadios desde endometriosis atípica, a COAE (119).

En la actualidad, no hay ninguna prueba de imagen disponible que sea capaz de proporcionar de forma fiable, la severidad de las lesiones endometriósicas. Las muestras histológicas pueden contribuir a dilucidar la presencia de COAE en pacientes con cáncer de ovario. Hasta ahora, la mayoría de los patólogos se centran en la presencia o ausencia de endometriosis, basados en los cortes disponibles, poca o ninguna atención prestan a las áreas de transición entre endometriosis, endometriosis atípica y COAE.

3.3. CLASIFICACIÓN

Van Gorp (121) clasificó al COAE en tres categorías:

(A) cánceres de ovario con demostración histológica de áreas de transición entre endometriosis, endometriosis atípica y carcinoma asociado a endometriosis según la definición de Sampson y Scott (90,91).

(B) cánceres de ovario con endometriosis en el mismo ovario, pero sin pruebas histológicas de transición.

(C) cánceres de ovario con endometriosis en cualquier localización de la pelvis.

Siguiendo esta clasificación, la mayoría de los casos se encuadran en la categoría C. Un examen más extenso y detenido de las muestras histológicas de los carcinomas endometrioides y de células claras, probablemente incrementaría los casos en las categorías A y B. Las variedades histológicas de células claras y endometrioide son los tipos más frecuentes en los COAE en localización ovárica, las variedades de células claras y adenosarcoma son los más frecuentes en el COAE extraovárico (122).

3.4.-PRONÓSTICO

Diversos autores han postulado que el COAE representa una entidad distinta al resto de CO (100,103,123,124). En este sentido, también existe controversia en la bibliografía actual sobre el probable mejor pronóstico de los COAE frente al CO. Según lo comunicado por algunos autores las pacientes con COAE son más jóvenes, es más frecuente que se encuentren en la premenopausia, se diagnostican en un estadio más temprano, tienen menor grado de lesiones y parecen tener mejor supervivencia (125,126). También se ha comunicado que presentarían niveles más bajos de Ca125 (100). Aunque la precocidad en el diagnóstico podría atribuirse a la clínica asociada a la endometriosis, frente a la más frecuente evolución silente del CO sin endometriosis (100). Otro aspecto controvertido con el diferente pronóstico entre el COAE y CO es el relacionado con la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global, siendo más favorable para las pacientes diagnosticadas de COAE (127-129). Aunque la mejor supervivencia y, por tanto, el teórico mejor pronóstico podría ser explicado por el diagnóstico más precoz del COAE vs CO, lo que haría posible a su vez recibir una cirugía de citorreducción óptima (130). Cuando se controlan estos factores, la asociación con endometriosis no parece ser un factor predictivo de supervivencia independiente (128,131).

Incluso se ha postulado que los COAE variedad células claras tienen distinta susceptibilidad a la quimioterapia, pero son necesarios más estudios prospectivos para demostrarlo (124). Podría haber un subtipo de CO células claras que se presenta en estadios más avanzados y son resistentes a la quimioterapia con platino (132). Actualmente no hay diferencia en la eficacia del tratamiento primario adyuvante con carboplatino y taxano entre el COAE y el CO no asociado (66). En la quimiorresistencia de los COAE podría estar implicada la mutación del ARID1A (133).

4. ENDOMETRIOSIS ATÍPICA.

Czernobilsky y Morris (134) describieron por primera vez la endometriosis atípica en 1978, distinguiéndola entre moderada y severa. La endometriosis atípica moderada sería una forma reactiva con una capa cuboidal débilmente eosinofílica o células aplanadas con núcleos hipercromáticos y pleomórficos. La endometriosis atípica severa presenta grandes núcleos pleomórficos e hipercromáticos, citoplasma eosinófilo con ocasionales características escamoides, hacinamiento y estratificación, proyecciones intraluminares y puentes en las glándulas. Aunque la atipia severa puede ser reactiva, también puede tener un potencial neoplásico.

Posteriormente Thomas and Campbell (33) establecieron los siguientes criterios diagnósticos de EA:

1. núcleos grandes hipercromáticos, con moderado a marcado pleomorfismo
2. incremento de la proporción núcleo-citoplasma
3. hacinamiento y estratificación celular.

Al igual que en el endometrio eutópico, se ha documentado la presencia de atipia citológica y de hiperplasia en la endometriosis (4). El término EA ha sido frecuentemente usado en los dos cuadros histológicos: endometriosis con una superficie epitelial que muestra cierto grado de atipia (tipo A), o proliferación glandular mostrando atipias glandulares similares a las de la atipia endometrial del cuerpo uterino (tipo B) (113). Atipia citológica indica la presencia de atipia en el revestimiento epitelial de los quistes endometriósicos (estratificación nuclear, hipercromatismo, pleomorfismo) (109). La hiperplasia se refiere al mismo espectro de hiperplasia (simple o compleja, con o sin atipia citológica) encontrada en el endometrio (58). Los hallazgos de atipia citológica e hiperplasia frecuentemente son catalogados globalmente como endometriosis atípica (25,135). La atipia citológica en la mayoría de los casos puede ser un cambio reactivo o degenerativo y no un riesgo de degeneración neoplásica (135).

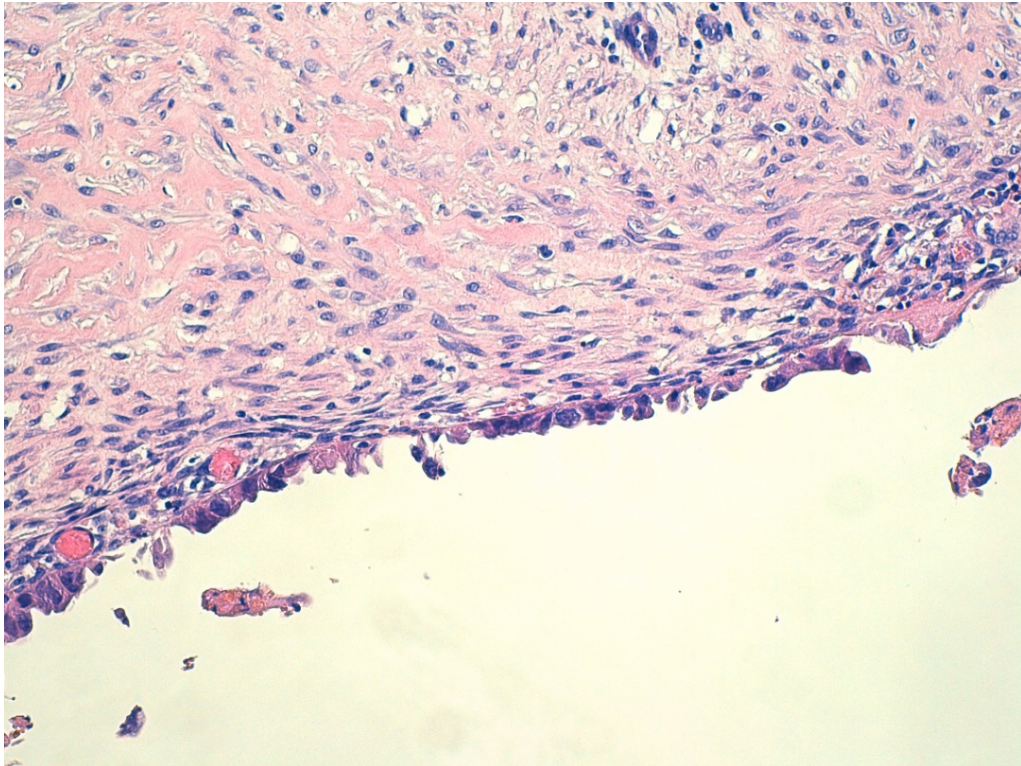


Fig8. Endometriosis con Atipia Celular (EAC): nucleomegalia, hipercromatismo y pleomorfismo nuclear (Hematoxilina eosina 100x). Servicio Anatomía patológica HCUVA.

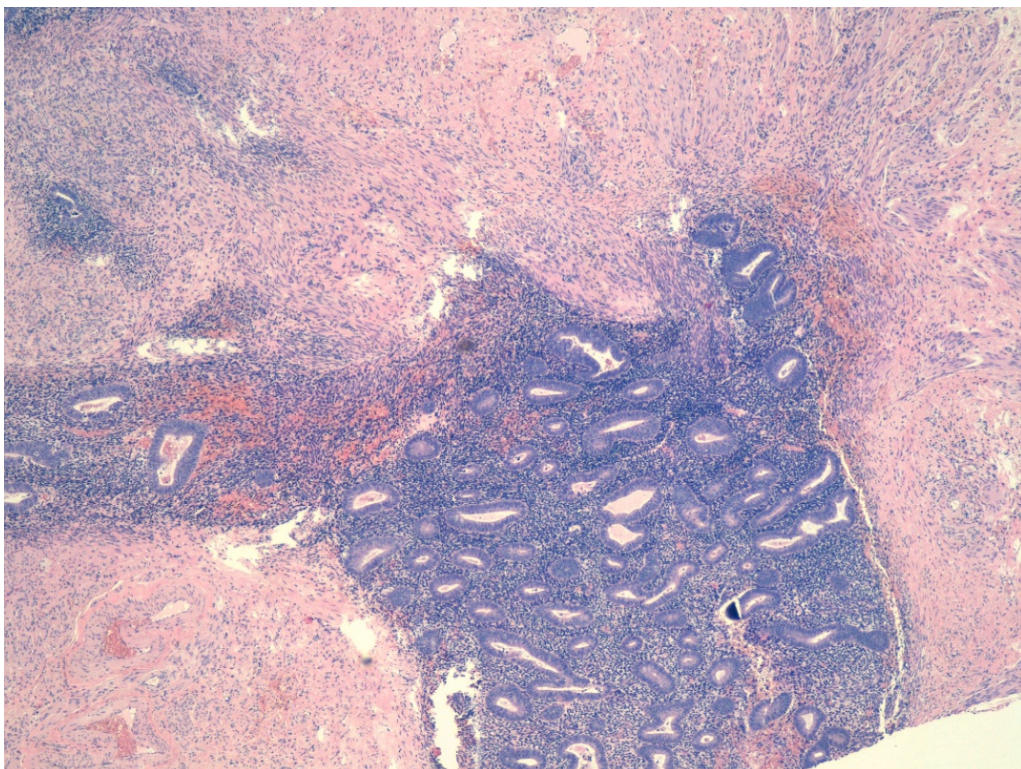


Fig9. Endometriosis con Atipia Arquitectural o Hiperplásica (EAA): hiperplasia, estratificación, imágenes cribiformes y amontonamiento celular (hematoxilina-eosina 40x).Servicio Anatomía patológica HCUVA.

Sin embargo la EA suele encontrarse más frecuentemente acompañando a tumores malignos que a quistes endometriósicos. Su papel biológico entonces en la transformación maligna de la EN permanece poco claro. La EA llamada hiperplasia con o sin atipia citológica es menos frecuentemente observada, y se relaciona con cambios por tamoxifeno y estímulos estrogénicos. La relación precisa no está clara con el desarrollo de CO pero supone un crecimiento precanceroso similar a los hallazgos del endometrio (25).

Aproximadamente el 3-8% de endometriosis contienen endometriosis atípica, siendo esta prevalencia variable según diferentes autores (25,93,121). Por ejemplo oscila entre el 12% en una serie en población italiana hasta el 63% de otra en población japonesa (136). La endometriosis con atipia citológica está presente hasta en el 22% de los casos, aunque sólo el 3.3% presentan atipia severa. La inflamación y hemorragia, y los cambios reparativos pueden ser responsable de las atipias focales (análogo a lo que ocurre en las úlceras gastrointestinales). Por lo tanto, la atipia citológica en el contexto de glándulas endometriales intactas con estroma, es menos importante que las características arquitecturales en la estimación del potencial premaligno de la endometriosis. Las atipias severas (acompañadas de aneuploidias) también tienen una gran evidencia de proliferación neoplásica (135).

4.1.- Endometriosis atípica como lesión preneoplásica.

La EA ha sido más frecuentemente encontrada en endometriosis acompañada de cáncer de ovario que en quistes endometriósicos benignos (104,136,137). Cabe destacar, que la mayoría de los cuadros de endometriosis atípica descritos muestran una continuidad directa con el COAE (137). La asociación espacial y cronológica de la endometriosis atípica asociada a cáncer de ovario, sugiere que esta es una lesión precancerosa de forma similar a la hiperplasia atípica de endometrio (136). Este hecho es apoyado por la evidencia histológica de transición entre endometriosis, endometriosis atípica y COAE (137). No hay correlación con los tipos de CO y la metaplasia encontrada en la endometriosis ovárica, aunque Fukunaga en su estudio encuentra en los tumores mucinosos müllerianos borderline, metaplasia mucinosa en la endometriosis contigua (138).

4.2.- Evidencias moleculares del potencial premaligno de la EA.

Hay evidencias moleculares que apoyan el potencial premaligno de la endometriosis atípica, esto representaría el escalón más temprano de la transformación maligna de la endometriosis (93). En su evaluación aparte de la histología nos pueden ser útiles algunos biomarcadores moleculares como el Ki-67, que es una proteína nuclear no histona observada en las células en proliferación. El porcentaje de células que muestran tinción nuclear positiva para Ki-67 indica el índice de proliferación celular o índice mitótico. En tumores agresivos este porcentaje es alto e indica mal pronóstico (139). Además en el estudio de Yamamoto, el Ki-67 se ha encontrado más aumentado en la EA y AcCC, que en la endometriosis aislada(140). Según este hecho, el índice de proliferación celular Ki-67 se podría utilizar para predecir el potencial premaligno de la endometriosis atípica, además de que parece ser útil para predecir el riesgo de recurrencia y el pronóstico de la endometriosis (141).

Por otra parte, la endometriosis atípica representa una etapa inicial del tejido endometriósico displásico que contiene significativas alteraciones genéticas (33). Un incremento en la concienciación de estos hechos, puede mejorar la detección precoz de pacientes con endometriosis con riesgo de COAE. La identificación de las primeras alteraciones genéticas responsables de la transición entre endometriosis y COAE es uno de los objetivos más importantes en la investigación actual. El examen de la alteración genómica global en mujeres con endometriosis, puede proporcionarnos hallazgos genéticos de aquellas pacientes con riesgo de progresar a COAE. La mayoría de las estrategias incluyen la búsqueda de alteraciones genómicas, o diferencias genómicas entre el tejido endometrial eutéxico y ectópico, y entre los diferentes estadios de endometriosis. Las herramientas moleculares usadas para dichos estudios incluyen hibridación genómica comparativa, polimorfismo de nucleótido único y pérdida de heterocigosidad (loss of heterozygosity o LOH) por análisis de microsatélites. Diversos estudios han demostrado el mismo patrón de clonicidad y descenso de la heterocigosidad (LOH) en endometriosis ovárica, endometriosis atípica y COAE (4,33). Este patrón de alteración genética en la proximidad entre endometriosis y carcinoma endometriode son indicativos de la progresión tumoral (33). Se han comunicado mutaciones de PTEN similares a las observadas en el cáncer de endometrio, en cáncer de ovario y en quistes endometriósicos (19). Así mismo, se ha observado una alta

expresión de p53 y c-erb-2 en COAE y en endometriosis atípica, más elevada que en los mismos tipos histológicos, no asociados a endometriosis (142). La mutación o pérdida de la función del gen supresor de tumores TP53 (en el cromosoma 17p13.1) que codifica la proteína nuclear p53 está relacionada con el CO (por lo tanto se acumula p53 y no funciona el núcleo celular). Los mismos hallazgos se han encontrado en endometriosis severa (4). Se han identificado mutaciones genéticas incluyendo ARID1A, KRAS, PTEN, PIK3CA, Beta-catenin, que pueden contribuir a la tumorigénesis del COAE (93). Sin embargo, pocos estudios han examinado las mutaciones genéticas que ocurren durante la progresión de endometriosis a endometriosis atípica, tumores ováricos borderline y COAE (119). Hace pocos años que se ha identificado la mutación de ARID1A en COAE (células claras y endometrioides), como más adelante veremos en un capítulo independiente, sugiriendo además que, dicha inactivación ocurre precozmente en el desarrollo de estos tumores durante la transformación de endometriosis a cáncer de ovario (143).

En la actualidad, se está en fases muy preliminares de la caracterización de los cambios moleculares que ocurren durante la progresión del COAE. La información acerca de la diferente expresión genética entre tejido endometrial eutópico y ectópico, puede proporcionar información sobre la histogénesis de la endometriosis, pero puede tener poco valor con respecto a la progresión tumoral del COAE. Además los estudios en el futuro, deberían examinar en casos seleccionados, la diferente expresión génica en cada estadio de progresión tumoral en casos seleccionados, en los cuales el espectro morfológico de la progresión tumoral, sea bien caracterizado (119). Por tanto, el diagnóstico de la endometriosis atípica se basa en ambos aspectos, características histológicas y cambios moleculares.

Por otro lado, recientemente se han identificado los MicroRNAs (miRNAs). Estos son pequeños RNAs monocatenarios que regulan la expresión génica a nivel postranscripcional (79). Existen circulando en plasma, donde son excepcionalmente estables, y distinguen a los controles sanos de las pacientes con endometriosis y COAE (52). Se ha demostrado que están significativamente asociados a diferentes carcinomas humanos incluidos el CO epitelial, entre ellos el miR-21 y el miR-200. Se ha sugerido

que pueden ser importantes reguladores de la expresión génica en la endometriosis y en su probable progresión hacia la malignización, apuntándose la posibilidad de su utilización como biomarcadores y como agentes terapéuticos (144).

A pesar de que hallazgo de atipia citológica en ausencia de hiperplasia tiene poca relevancia clínica en la endometriosis, las características citológicas bien definidas de malignidad (hipercromatismo, pleomorfismo, estratificación nuclear) nunca pueden ser ignoradas, incluso aunque estén en una simple fila de epitelio del quiste (135). Si existen cambios atípicos en la endometriosis sin marcadores de inflamación, estos pacientes deben ser seguidos de cerca porque estos cambios histopatológicos pueden ser el heraldo del eventual desarrollo de una neoplasia (137).

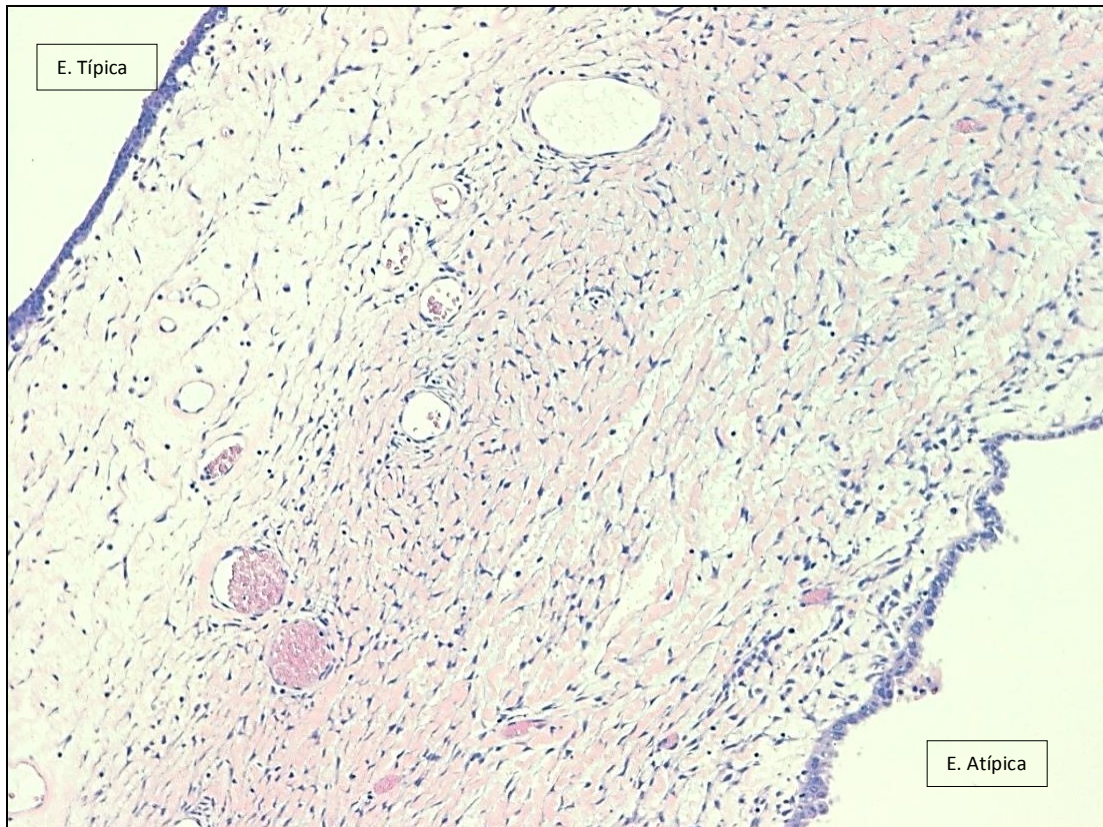


Fig10. Endometriosis Típica y Atípica en la misma pieza quirúrgica, tinción hematoxilina-eosina 10x (Servicio Anatomía patológica HCUVA).

5. ARID1A y BAF250a.

ARID1A es un gen tumor-supresor localizado en el cromosoma 1p36.11 que codifica la proteína BAF250a (143). La BAF250a es un importante componente de la multiproteína SWI/SNF. Este complejo proteico está implicado en la regulación de muchos procesos celulares que incluyen desarrollo, diferenciación, proliferación, reparación de DNA y tumor-supresión (143). El estudio inmunohistoquímico de la BAF250a como marcador subrogado de la mutación del ARID1A ya ha sido validado (9). El ARID1A juega un papel esencial en la modulación de la proliferación endometrial, y por tanto en la fisiología de la fertilidad, relacionándose la pérdida del ARID1A en el endometrio eutópico con esterilidad. Los niveles de ARID1A son significativamente más bajos en el estroma y en las células epiteliales del endometrio, desde la fase proliferativa a la secretora, en pacientes con EN vs controles. Estos hallazgos apoyarían la responsabilidad del factor uterino en la etiopatogenia de la infertilidad observada en la EN (145).

La mutación del ARID1A es frecuente en CO y COAE, aunque no en todos los tipos (células claras alrededor del 46-50% y endometrioides 30%) (146). Es más frecuente en los COAE que en los CO no asociados a endometriosis. Parece que su mutación ocurre en estadios precoces de la carcinogénesis de endometriosis a CO, así como en la hiperplasia atípica endometrial a cáncer de endometrio. Por lo tanto, el estudio de la mutación del ARID1A podría ser útil en el diagnóstico temprano de COAE y en la terapia molecular (147). La pérdida de la expresión de la BAF250a también se ha observado en algunas endometriosis, sobre todo en endometriomas, lo que podría indicar un incremento del riesgo de transformación maligna, y nos podría plantear en estos casos estrategias individualizadas de tratamiento (9). En la actualidad numerosos estudios están dirigidos a la identificación de las características genéticas, epigenéticas, biomoleculares y celulares de la endometriosis vs endometrio.

Wiegand et al. (143) basados en genome-wide mutational analysis, encontraron mutaciones de ARID1A en el 46% y 30% carcinomas de células claras y carcinoma endometrioides de ovario respectivamente y no se detectaron en carcinomas serosos de alto grado de ovario. Análisis histoquímicos confirmaron un descenso de la expresión de la proteína BAF250a que se correlacionaba con las mutaciones en

ARID1A. Pero lo más importante es que en dos pacientes, las mutaciones en ARID1A y el descenso de la expresión de BAF250a fueron evidentes en el tumor y en la endometriosis atípica contigua al tumor, pero no en las lesiones endometriósicas distantes del tumor (143).

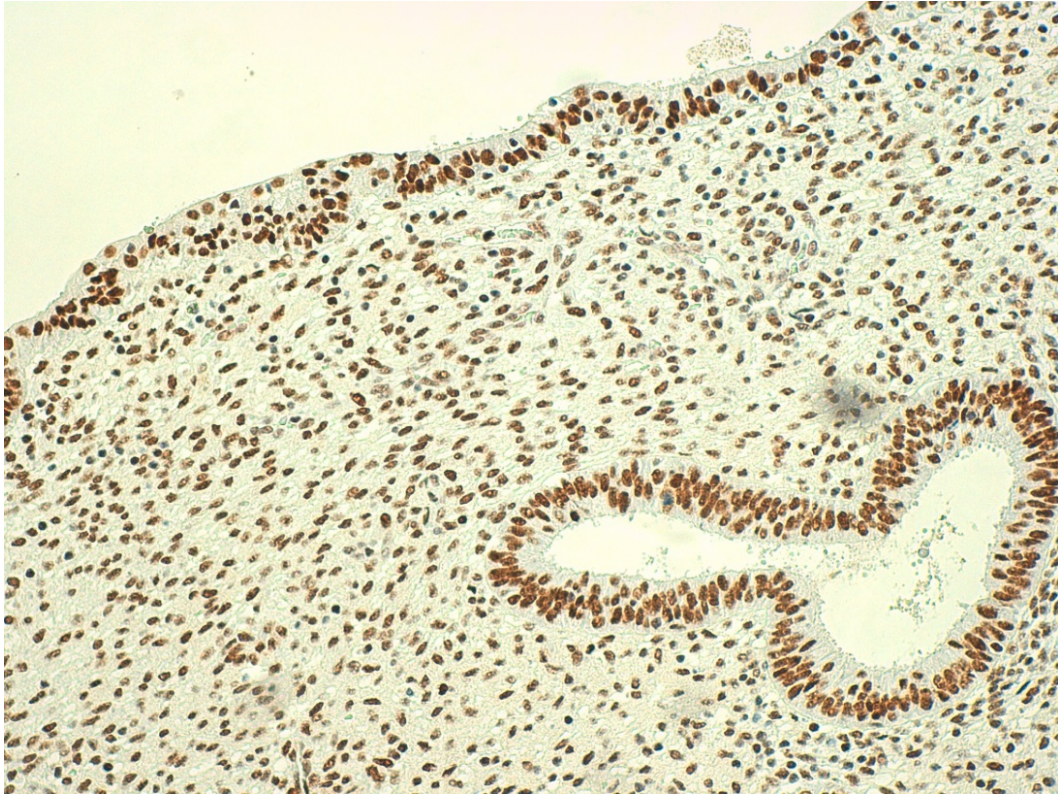


Fig11. Tinción inmunohistoquímica de la BAF 250a en Endometriosis atípica arquitectural (Servicio Anatomía patológica HCUVA)

La mutación del ARID1A (y por lo tanto su expresión como pérdida de la BAF250a) parece ser un mecanismo temprano molecular de la transformación oncogénica de la endometriosis en CO, pues en alguna ocasión se ha encontrado en la porción distal de la lesión endometriósica próxima al COAE (133,148). La presencia de mutaciones en el gen ARID1A en tumores de células claras y endometrioides de ovario han sido confirmadas por otros autores (149-151).

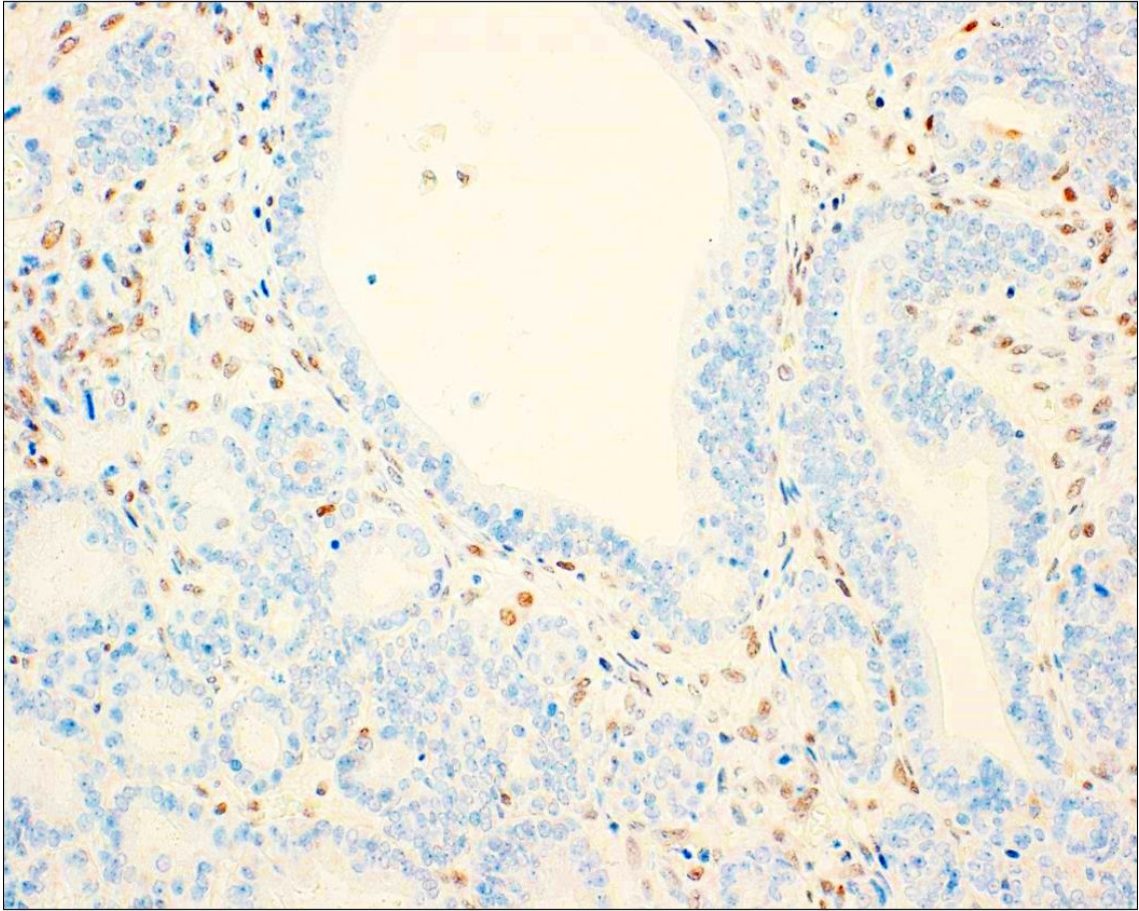


Fig12. Adenocarcinoma endometrioid de ovario con expresión de BAF 250a, tinción BAF250a 20x (Servicio Anatomía patológica HCUVA)

Diversos autores han relacionado, la pérdida de expresión de la BAF250a con quimiorresistencia al platino en tumores de células claras de ovario (128,133) e incluso con una menor supervivencia libre de enfermedad (146). Aunque la pérdida de expresión de la BAF250a no se ha relacionado con características epidemiológicas o clínicas, como la edad, el estadio, grado o supervivencia del tumor, las metástasis linfáticas retroperitoneales así como el tumor residual en la cirugía primaria (10,133,146,149,152). Por lo tanto, la pérdida de expresión de la BAF250a como expresión de la mutación del ARID1A, podría ser un factor pronóstico negativo, y usarse como método para predecir la resistencia al platino como quimioterapia en los adenocarcinomas de células claras de ovario (146).

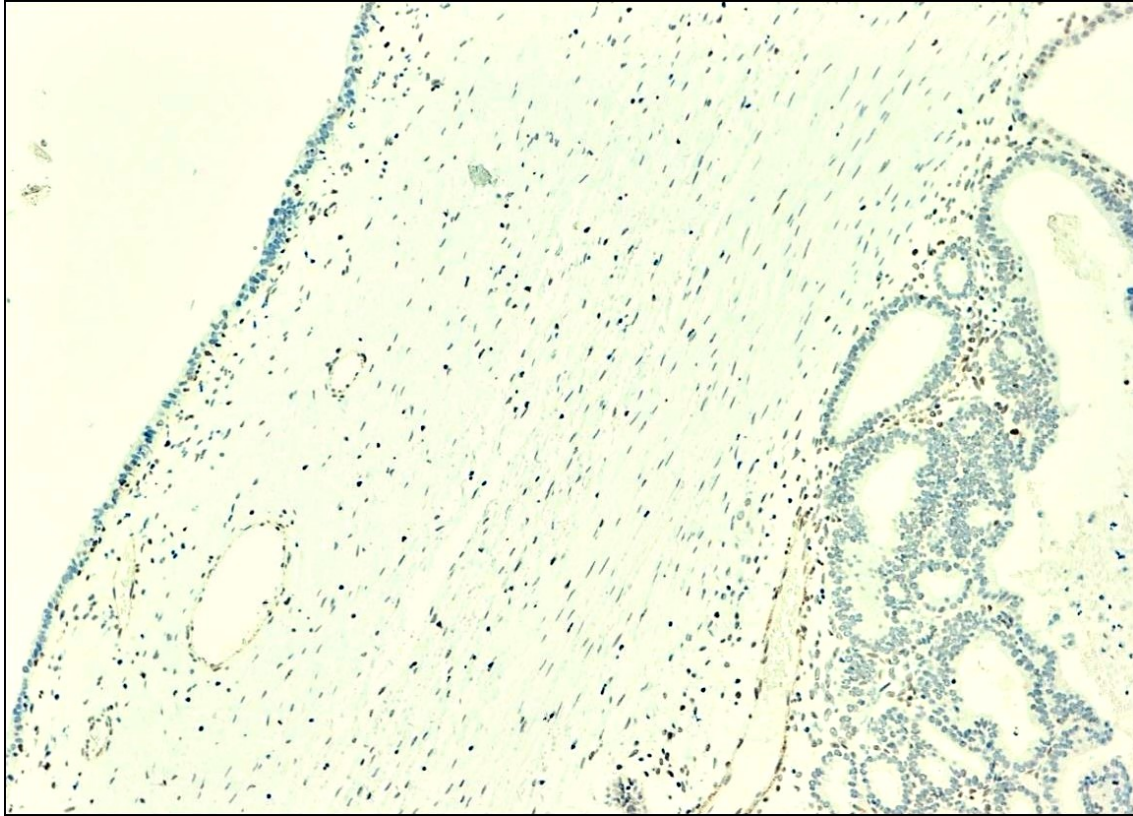


Fig13. Endometriosis Atípica y Adenocarcinoma endometriode de ovario con pérdida de expresión de BAF 250a, tinción BAF250a10x (Servicio Anatomía patológica HCUVA)

También sabemos que la pérdida de expresión de la BAF250a es común en otras neoplasias, incluyendo cánceres de pulmón, mama, tiroides, riñón, estómago, cavidad oral, cérvix, páncreas, colon y recto, así como sarcomas del estroma endometrial, tumores del estroma gastrointestinal, tumores de los cordones sexuales y algunos linfomas (149).

IV. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La importancia general de este proyecto es el área de investigación: la historia natural del cáncer de ovario. El cáncer de ovario es el tumor ginecológico que más alta mortalidad presenta. No se ha conseguido en las últimas décadas, aumentar la supervivencia global de estas pacientes. En parte, la causa radica en que no conocemos su historia natural, que nos permitiría identificar lesiones premalignas, con la posibilidad de realizar una profilaxis primaria.

Nuestra hipótesis de trabajo se basa en el potencial papel que juega la "endometriosis atípica" en la patogénesis del cáncer de ovario asociado a endometriosis, fundamentalmente en los histotipos, adenocarcinoma de células claras y el carcinoma endometriode. Exploramos la posibilidad de que represente una etapa evolutiva entre la endometriosis "típica" y el cáncer de ovario asociado a endometriosis. Además, nos planteamos si la atipia celular y la hiperplasia o atipia arquitectural, los dos hallazgos histológicos globalmente referidos como Endometriosis Atípica (EA), tienen un

significado diferente en la etiopatogenia del Cáncer de Ovario Asociado a Endometriosis.

En esta tesis nos proponemos investigar en primer lugar las características histológicas, inmuno-histoquímicas y genéticas de muestras histológicas procedentes de pacientes intervenidas de endometriomas. En segundo lugar realizamos los mismos estudios en muestras de tejido de pacientes intervenidas con diagnóstico histológico de cáncer de ovario y endometriosis en el mismo ovario. Focalizamos este estudio en las zonas contiguas entre endometriosis y tejido neoplásico. En tercer lugar realizamos los mismos estudios en las muestras de pacientes con CO no asociado a Endometriosis. La investigación está orientada a demostrar si la endometriosis atípica es una etapa transicional entre el tejido benigno endometriósico y su malignización completa, y que, por tanto, su diagnóstico y tratamiento podría incidir de forma beneficiosa en la morbimortalidad del cáncer de ovario asociado a endometriosis.

Por tanto, en esta tesis nos hemos planteado la siguiente **HIPÓTESIS DE TRABAJO:**

1.- El cáncer de ovario asociado a endometriosis constituye un cuadro dentro del cáncer de ovario con algunas características que le dan una especificidad propia.

2.- La endometriosis atípica puede representar una lesión precursora en la historia natural del cáncer de ovario asociado a endometriosis.

3.- El hallazgo histopatológico de hiperplasia o atipia arquitectural en el contexto de endometriosis atípica puede constituir un subgrupo de pacientes con endometriosis con riesgo alto de evolucionar a cáncer de ovario.

2. OBJETIVOS

Para contrastar la hipótesis de partida diseñamos un estudio prospectivo y establecimos los siguientes objetivos:

Objetivo Principal: Establecer la Prevalencia de endometriosis atípica y de sus subtipos histológicos: Atipia Celular y Atipia Arquitectural o Hiperplasia en las pacientes con Endometriosis y COAE.

Objetivos secundarios:

Objetivo 1.- Establecer las diferencias en la prevalencia de los subtipos histológicos adenocarcinoma endometrioide y carcinoma de células claras en las pacientes con COAE vs CO.

Objetivo 2.- Comparar las características clínico-epidemiológicas y Factores de riesgo y pronósticos de los grupos de estudio: pacientes con diagnóstico postquirúrgico de Endometriosis, COAE y CO.

V. MATERIAL Y MÉTODO

V. MATERIAL Y MÉTODO

5.1-ASPECTOS ÉTICOS.

El proyecto de investigación de esta tesis doctoral fue revisado y aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

5.2-MATERIAL

5.2.1-AMBITO Y DISEÑO DEL ESTUDIO:

El estudio se ha realizado en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia, España). La presente tesis doctoral está constituida por pacientes asistidos en el Servicio con el diagnóstico de endometriosis y pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario y sometidas a tratamiento quirúrgico entre Enero de 2014 hasta abril de 2017 (40 meses). Se hizo un seguimiento de su evolución hasta diciembre de 2017. Una vez realizado el análisis global de la serie, esta se distribuyó en tres grupos:

5.2.2-GRUPOS DE ESTUDIO:

- GRUPO I. Pacientes con diagnóstico histológico de ENDOMETRIOSIS.
- GRUPO II. Pacientes con diagnóstico histológico de CÁNCER DE OVARIO ASOCIADO A ENDOMETRIOSIS.
- GRUPO III: Pacientes con diagnóstico histológico de CÁNCER DE OVARIO NO ASOCIADO A ENDOMETRIOSIS

Se analizaron los hallazgos histológicos de ENDOMETRIOSIS ATÍPICA en los grupos I y II.

En todos los grupos de pacientes, el tratamiento es el establecido en el protocolo del Servicio para ambas patologías (Endometriosis y Cáncer de Ovario). No se realizó en las pacientes ningún procedimiento diagnóstico o terapéutico fuera de dichos protocolos asistenciales.

5.2.3-CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes que hayan otorgado su consentimiento informado por escrito para su participación en el estudio.
- Mujeres mayores de 18 años, o menores con autorización paterna.
- Pacientes con diagnóstico anatomopatológico de Endometriosis Ovárica.
- Pacientes con diagnóstico anatomopatológico de Cáncer de Ovario asociado a endometriosis.
- Pacientes con diagnóstico anatomopatológico de Cáncer de Ovario.

5.2.4-CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes con un deterioro cognitivo que pudiera impedir la comprensión de lo redactado en el consentimiento informado, según el criterio del investigador.
- Se descartó las pacientes en las que no se le realizó la cirugía programada.
- Pacientes que no firmaron el consentimiento informado específico.

5.2.5-TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Esta tesis se ha basado en un estudio prospectivo. Por tanto, las pacientes que han integrado el estudio son las atendidas en las Unidades de Endometriosis y de

Oncología Ginecológica (Servicio de Ginecología-Hospital Virgen de la Arrixaca) y que son tratados quirúrgicamente según el protocolo establecido en el Servicio para estas patologías. Admitiendo un error de un 3,5%, para estimar una proporción de aproximadamente un 8% de EA, la muestra que se debería tomar, para estimar esta proporción con un 95% de confianza es de 257 pacientes. Comenzamos el reclutamiento de pacientes el 01 de Enero de 2014, y finalizamos el 30 de Abril de 2017, cuando el tamaño muestral se aproximó al calculado (266 pacientes reclutadas).

5.2.5-VARIABLES DEL ESTUDIO

Las variables recogidas en las pacientes fueron las características demográficas y clínicas, los resultados de las pruebas diagnósticas, así como los distintos tratamientos y resultados de anatomía patológica. Se hizo un seguimiento para revisar la supervivencia y recidivas del CO en las pacientes hasta diciembre de 2017. Posteriormente se clasificaron en variables cuantitativas y variables cualitativas. Los datos descriptivos de las variables cuantitativas se presentaron mediante la media, mediana y cuartiles, mientras que las variables cualitativas se presentaron mediante frecuencias y porcentajes.

5.2.6.1-VARIABLES CUANTITATIVAS:

-EDAD. de las pacientes en el momento de la cirugía.

-EDAD DE MENARQUIA Y EDAD DE MENOPAUSIA.

-IMC (índice de masa corporal), que es un sencillo indicador de la obesidad y el sobrepeso de los adultos. El cálculo se realiza dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su estatura en metros al cuadrado (kg/m^2).

-DURACIÓN DE LA MENSTRUACIÓN Y DEL CICLO MENSTRUAL.

-GRAVIDEZ (número de embarazos). Para su análisis se agruparon en 0, 1,2, 3 y 4 o más gestaciones.

-PARIDAD. (número de partos y/o cesáreas). Para su análisis se agruparon en 0,1,2 y 3 o más hijos nacidos vivos.

-MARCADORES TUMORALES. (Ca125, Ca19.9, CEA, alfafetoproteína, β HCG y HE4): concentraciones séricas preoperatorias de los mismos medidas en UI/ml.

-TIEMPO MEDIO ENTRE EL DIAGNÓSTICO ENDOMETRIOSIS Y DIAGNÓSTICO DE COAE. en las pacientes con COAE, recogido en meses.

5.2.6.2-VARIABLES CUALITATIVAS:

-ANTECEDENTES FAMILIARES DE EN Y/O CO. Codificados como variable cualitativa como: Si/No.

-ESTATUS MENOPAÚSICO. Definido como la ausencia de menstruación de un año al menos, codificada como Si/No.

-ESTERILIDAD Definida como la dificultad en conseguir una gestación de forma espontánea con relaciones sexuales sin protección durante un año, codificada como Si/No.

-TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA (TRA) Se agruparon en Inseminación Artificial (IA), Fecundación in vitro (FIV) e Inyección intracitoplasmática (ICSI) y codificadas como Si/No.

-TABACO. Para su análisis se codificó en Sí y No

-TRATAMIENTOS HORMONALES. Tratamientos recibidos por la paciente para la endometriosis. Se agruparon en ACHO total (diferentes compuestos de anticoncepción hormonal oral), ACHO+Dianogest (ACHO con dianogest como gestágeno), dianogest de forma aislada, DIU de LNG (levonorgestrel) y análogos de la GnRH. Se codificaron como Si/No.

-SINTOMATOLOGÍA. Dismenorrea, dispareunia, disquecia, disuria, dolor pélvico crónico, SUA, codificadas como Si/No.

-EXPLORACIÓN FÍSICA. Tacto bimanual de cérvix, ligamentos uterosacros, tabique rectovaginal, Douglas y anejos: codificada por afecto o normal.

-CLASIFICACIÓN ASF/ASRM. Cuantificación de la severidad de las lesiones endometriósicas halladas durante la cirugía, clasificadas por puntuación <6, 6-15, 15-40 o >40 puntos.

-TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

Cirugía conservadora: Quistectomía o anexectomía (endometriosis).

Histerectomías con doble anexectomía en endometriosis.

Cirugía Radical con de estadiaje en Cáncer de Ovario (asociado o no a endometriosis).

Otras exéresis. Cuando se había realizado extirpación de otros tejidos (resecciones digestivas o urinarias) en endometriosis o en CO. Se codificó como si/no

-VÍA DE ABORDAJE QUIRÚRGICO. Codificada como laparoscopia o laparotomía.

-TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO. Quimioterapia neoadyuvante y tipos de fármacos empleados (Carboplatino, Taxol, Gemcitabina y Bevacizumab) codificado como Si/No.

-LATERALIDAD DE LAS TUMORACIONES. Codificada como derecha, izquierda o bilateral.

-HISTOLOGÍA TUMORAL. Codificada como carcinoma seroso, mucinoso, AcCC, AcE y otros tipos.

-TUMORES BORDERLINE. Codificados como Si/ No

- CLASIFICACIÓN DE VAN GORP DE LOS COAE (121) Como A, B y C.

-ENDOMETRIOSIS ATÍPICA. Codificado como ninguna, endometriosis con atipia celular (EAC) o endometriosis con hiperplasia o atipia arquitectural (EAA).

-INDICE DE PROLIFERACIÓN CELULAR KI-67. Codificado como bajo (menor de 10%), moderado (10-20%) o alto (mayor del 20%)(141). También se analizó el Ki-67 como variable cuantitativa.

-PERDIDA DE EXPRESIÓN DE BAF250a. Codificada como positiva o negativa.

-INMUNOTINCIÓN DE COX-2. Codificada como positiva o negativa.

-ESTADIOS TUMORALES DE LA FIGO (153): I, II, III y IV.

-GRADO DE DIFERENCIACIÓN TUMORAL Codificado como G1 o bajo, G2 o moderado y G3 o alto.

-RECIDIVAS TUMORALES Codificadas como Si/No.

-SUPERVIVENCIA codificada como Si/No.

5.3.-MÉTODO.

5.3.1.-PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS HISTOLÓGICAS.

Las piezas quirúrgicas obtenidas tras la cirugía fueron remitidas al servicio de Anatomía Patológica en fresco o ya fijadas en formol al 10%. La totalidad de las muestras fueron examinadas por 2 facultativos del servicio de anatomía patológica con amplia experiencia en patología ovárica benigna y maligna. Se incluyeron en parafina aquellas zonas representativas de lesión endometriósica o de transición endometriosis-adenocarcinoma. Se realizan secciones a 3 micras para tinción, primero con hematoxilina y eosina (H-E) para un estudio histológico básico, y posteriormente para la realización de las técnicas inmunohistoquímicas: COX2, BAF250a y Ki-67 con los sistemas automatizados de DAKO (Autostainer Link48 y visualización con el kit de EnVision TM FLEX según las instrucciones del fabricante, y OMNIS).

5.3.1.1-ESTUDIO HISTOLÓGICO E INMUNOHISTOQUÍMICO.

Las muestras histológicas se clasificaron en los siguientes tres grupos de estudio:

5.3.1.1.1.- GRUPO I) ENDOMETRIOSIS: El diagnóstico de endometriosis se confirmó por la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina (glándulas y estroma) o ante una cavidad quística sin revestimiento epitelial pero con reacción estromal (CD10+).

5.3.1.1.2.-GRUPO II) CÁNCER DE OVARIO ASOCIADO A ENDOMETRIOSIS. Valoración de tejido neoplásico (Cáncer de ovario) estableciendo el tipo histológico y la presencia o no en la pieza quirúrgica de estroma endometrial (Cáncer de Ovario asociado a endometriosis). Se realizaron los estudios inmunohistoquímicos necesarios para determinar el tipo y la naturaleza de la tumoración maligna.

Para la catalogación de COAE, se siguieron los criterios de Sampson y Scott (90, 91). Los casos de COAE se agruparon en 3 categorías (A, B y C) según los criterios de Van Gorp (121):

(A) Cánceres de ovario con demostración histológica de áreas de transición entre endometriosis, endometriosis atípica y carcinoma asociado a endometriosis según la definición de Sampson y Scott.

(B) Cánceres de ovario con endometriosis en el mismo ovario, pero sin pruebas histológicas de transición.

(C) Cánceres de ovario con endometriosis en cualquier localización de la pelvis.

5.3.1.1.3.-GRUPO III) CÁNCER DE OVARIO NO ASOCIADO A ENDOMETRIOSIS.

Se realizaron los estudios inmunohistoquímicos necesarios para determinar el tipo y la naturaleza de la tumoración maligna.

Todos cánceres de ovario (asociados o no a endometriosis) fueron clasificados según los criterios de la World Health Organization (68), y la estadificación según la FIGO(153).

5.3.1.1.4.-ENDOMETRIOSIS ATÍPICA (EA).

Para establecer el diagnóstico histológico de EA se valoró la presencia de atipia citológica y/o hiperplasia en el quiste endometriósico y en las zonas de transición entre tejido endometriósico y tejido con evidencia de malignidad en los casos de COAE. Los casos de endometriosis atípica se clasificaron en dos subtipos, en función de los hallazgos histológicos, endometriosis con atipia celular o citológica y endometriosis con atipia arquitectural o hiperplásica, similar al Tipo A y B descritos por Mikami (113):

5.3.1.1.5.-ENDOMETRIOSIS CON ATIPIA CITOLÓGICA.

La definimos ante la presencia de atipia en el revestimiento epitelial de los quistes endometriósicos de forma uni o multifocal, cuyos hallazgos celulares muestran de moderado a marcado pleomorfismo con variación en tamaño y forma, núcleos hipercromáticos e incremento de la proporción núcleo –citoplasma (58).

5.3.1.1.6.-ENDOMETRIOSIS CON HIPERPLASIA O ATIPIA ARQUITECTURAL.

Se comprende al mismo espectro de hiperplasia (simple o compleja, con o sin atipia citológica) encontrada en el endometrio (58,135,137), y se define como una proliferación de glándulas, de forma y tamaño irregular, con un incremento en la relación glándula/estroma si la comparamos con el endometrio proliferativo normal (154).

En cada una de las preparaciones de los tres grupos de pacientes se realizaron los siguientes análisis:

- Nucleomegalia
- Pleomorfismo nuclear
- Estratificación celular, amontonamientos, imágenes cribiformes, etc.
- Se estudió el grado de proliferación celular mediante tinción inmunohistoquímica para Ki-67 y fue medido para la evaluación del porcentaje de Ki-67 con tinción nuclear de las células con EAC y EAA (140).

-Valoración inmunohistoquímica de COX2 (ciclooxigenasa-2) como marcador inflamatorio, y por su papel en la angiogénesis y la carcinogénesis. Se aplicó el protocolo inmunohistoquímico del anticuerpo (ciclooxigenasa-2) (DAKO, monoclonal MOUSE anti-human [clon CX-294]. Se considera positivo cuando las células tienen un patrón de tinción citoplasmático.

- Se valoró mutaciones existentes en el gen ARID1A (mediante la pérdida de expresión inmunohistoquímica de la proteína BAF250a). Se aplicó el protocolo inmunohistoquímico del anticuerpo anti-ARID1A (SANTA CRUZ BIOTECHNOLOGY, INC., BAF250a (PSG3): sc-32761). La pérdida de expresión nuclear se correlacionó con la mutación del gen ARID1A. Se considera pérdida o mutación de ARID1A cuando hay ausencia de tinción en más del 95% de las células.

5.4.-MÉTODO ESTADÍSTICO

Los datos de los pacientes de los tres grupos del estudio fueron incluidos de forma prospectiva en una base de datos constituida al inicio del estudio.

Los datos descriptivos de las variables cuantitativas se presentaron mediante la media, mediana y cuartiles, mientras que las variables cualitativas se presentaron mediante frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas fueron comparadas mediante la T de Student o Mann-Whitney (AN_OVA o Kruskal-Wallis para más de dos grupos de comparación) y las variables cualitativas mediante el Test Chi-cuadrado de Pearson y el test de Fisher si era necesario. La normalidad se comprobó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Los test se plantearon de modo bilateral y como nivel de significación se consideró el valor 0,05. Posteriormente, si hay significación, usamos residuos estandarizados para saber dónde encontramos la relación exactamente (si es superior a +1,96 o inferior a -1,96). Todos los análisis se realizaron mediante el software estadístico IBM SPSS 19.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, U.S.A.

VI. RESULTADOS

VI. RESULTADOS

6.1.-ANALISIS DE LA SERIE.

Durante los 40 meses de reclutamiento del estudio (enero 2014 hasta abril 2017), se incluyeron 266 pacientes de las cuales en 185 el diagnóstico anatomopatológico (AP) tras el tratamiento quirúrgico fue de endometriosis (EN) y en 107 de cáncer de ovario (CO).

De los 107 pacientes con diagnóstico AP de CO, en 26 (24,29%) coexistía endometriosis asociada al CO (COAE) mientras que en el 81 restante (75,71%), no aparecía tejido endometriósico. Por otro lado, del total de las 185 pacientes con diagnóstico AP de endometriosis, en 159 (85,94%) se encontró Endometriosis aislada sin CO, y en 26 (14,06%) presentaban COAE (Tabla 5).

Tabla 5: Grupos de pacientes de la muestra.

Grupos de pacientes de la Muestra n=266			
Endometriosis Total	n=185	EN no CO	159(85,94%)
		COAE	26 (14,06%)
Cáncer de Ovario Total (COT)	n=107	COAE	26 (24,29%)
		CO	81 (75,71%)

COT= Cáncer de Ovario Total, EN no CO= endometriosis no asociada a Cáncer de Ovario, COAE= Cáncer de Ovario Asociado a Endometriosis, CO= Cáncer de Ovario no Asociado a Endometriosis.

6.2.-TIPOS HISTOLÓGICOS TUMORALES: COAE vs CO.

En 43 pacientes (53,1%) de los CO el tipo histológico mayoritario fue el seroso frente a 4 casos (15,4%) observado en los COAE. Así mismo, el 23,1% de los COAE (6 pacientes) fueron AcCC y el 42,3% (11 pacientes) eran AcE, versus el 6,2% (5 casos) y 14,8% (12 casos) respectivamente de los encontrados en CO ($p<0,001$). (Tabla 6)

Tabla 6: Comparación Histológica entre COAE y CO.

	COAE	CO	<i>p-valor</i> ^a
Histología Tumoral			
C. Seroso	4(15,4%)	43(53,1%)*	<0,001
C. Mucinoso	4(15,4%)	9(11,1%)	
AcCC	6(23,1%)*	5(6,2%)	
AcE	11(42,3%)*	12(14,8%)	
Otros	1(3,8%)	12(14,8%)	

^aPearson's Chi-square *Standardized residual > 1,96. COAE= Cáncer de Ovario Asociado a Endometriosis, CO= Cáncer de Ovario, AcCC=adenocarcinoma de células claras, AcE=adenocarcinoma Endometriode.

6.2.1.-PREVALENCIA DE ADENOCARCINOMAS DE CÉLULAS CLARAS (AcCC) Y ADENOCARCINOMAS ENDOMETRIOIDES (AcE).

Observamos que en nuestra serie la prevalencia de AcE y AcCC es significativamente mayor en el grupo de COAE que en CO $p < 0,001$ (Tabla 7).

Tabla 7: Prevalencia de AcCC y AcE en las pacientes con CO total, COAE y CO

	CO total	COAE	CO	<i>p-valor</i>
AcCC	11(10,28%)	6(23,1%)	5(6,17%)	<0,001
AcE	23(21,49%)	11(42,3%)	12(14,81%)	<0,001

CO= Cáncer de Ovario, COAE= Cáncer de Ovario Asociado a Endometriosis, CO total= CO+COAE, AcCC=adenocarcinoma de células claras, AcE=adenocarcinoma Endometrioide.

6.2.2. -TUMORES BORDERLINE ENTRE COAE VS CO.

Sólo encontramos 1 paciente de las 26 con COAE con una tumoración borderline (3,8%) frente a 11 (13,6%) casos que se registraron entre los CO. Las diferencias no son estadísticamente significativas entre ambos grupos $p=0,312$.

6.2.3.-DISTRIBUCIÓN DE LOS COAE SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE VAN GORP.

Según las categorías de Van Gorp (121) entre los 26 casos de COAE, 6 (23,1%) casos pertenecían al tipo A, es decir, se identificó endometriosis típica, atípica y cáncer de ovario contiguas en el mismo ovario. 9 (34,6%) casos se encuadraban en el tipo B y 11 (42,3%) en el tipo C (Tabla 8).

Además de las 8 pacientes de las 26 con COAE en las que se halló EAA, 6 se correspondían con los tipo A mencionados anteriormente (4 AcE y 2 AcCC, todos estadio I). Los 2 restantes fueron: 1 era B (sarcoma de alto grado con diferenciación neuroectodérmica estadio IIIb) y 1 C (C. mucinoso estadio I). El único caso de COAE con EAC fue hallado en una paciente con un tumor seroso de alto grado estadio IIIb. La EAC se hallaba en el mismo ovario que el cáncer, pero sin continuidad directa (tipo B de Van Gorp).

Tabla 8: Clasificación de COAE según Van Gorp(121)

	n	%
A	6	23,1
B	9	34,6
C	11	42,3

6.3- PREVALENCIA DE LA ENDOMETRIOSIS ATÍPICA

El anatomopatólogo informó de 23 casos (12,43%) de endometriosis atípica del total de EN (185), con o sin CO (Tabla 9). De ellas, 9 casos se presentaban asociadas a CO (34,6% de los COAE) y los 14 restantes con EN sin tejido maligno asociado, lo que suponen un 8,8% de la EN sin CO (ver Tabla 10). La prevalencia de endometriosis atípica fue mayor en el grupo de COAE que en el de EN no CO ($p < 0,001$).

Tabla 9: Distribución de pacientes con endometriosis según el tipo de endometriosis típica o atípica.

Endometriosis(COAE+EN no CO)	<i>n= 185</i>
Endometriosis Típica	162 (87, 6%)
Endometriosis Atípica	23 (12, 4%)

COAE= Cáncer de Ovario Asociado a Endometriosis, EN no CO= endometriosis sin Cáncer de Ovario.

Tabla 10: Distribución de pacientes con endometriosis atípica entre los grupos COAE y EN no CO.

	n	%	<i>p-valor</i>
COAE	9/26	34,6	<i>0,001^a</i>
EN no CO	14/159	8,8	

^aFisher's exact test. COAE= Cáncer de Ovario Asociado a Endometriosis, EN no CO= endometriosis sin Cáncer de Ovario

6.3.1- SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DE EA: PREVALENCIA.

A continuación analizamos el tipo de EA por grupos codificado como: “sin atipia”, “endometriosis con atipia celular” (EAC) o “endometriosis con atipia arquitectural” (EAA). El mayor porcentaje de “sin atipia” está en Endometriosis aislada, 145 pacientes (91,2%), por el contrario, el mayor porcentaje de Endometriosis con atipia arquitectural, 8 pacientes (30,8%) correspondió al grupo de COAE ($p < 0,001$) . Si obviamos los casos “sin atipia”, vemos claramente (prueba exacta de Fisher), que cada tipo de atipia se relaciona con un grupo ($p = 0,009$). En COAE la mayoría es EAA o Endometriosis con atipia arquitectural (8 de 9 pacientes, 88,9%), mientras que la mayoría de EA en el grupo sin CO, es EAC o endometriosis con atipia celular (10 de 14 pacientes, 71,4%) (Tabla 11).

Tabla 11: Distribución de casos según el hallazgo de Endometriosis Atípica Celular o Endometriosis Atípica Arquitectural en los grupos de EN y COAE.

	Tipo de Endometriosis Atípica			p-valor ^a
	EAC	EAA	Total	
	<i>n</i> =11	<i>n</i> =12	<i>n</i> =23	0,009
EN	10 (71,4%)	4(28,6%)	14	
COAE	1(11,1%)	8(88,9%)	9	

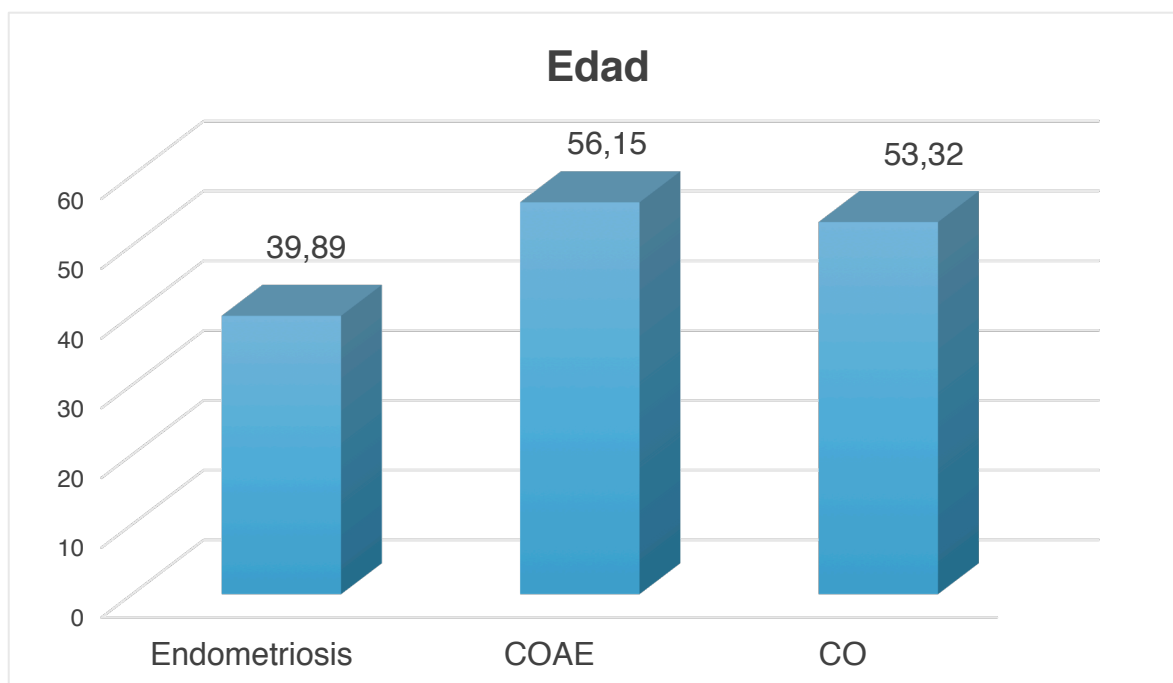
^aFisher's exact test. EAC= Endometriosis Atípica Celular, EAA= Endometriosis Atípica Arquitectural, EN = endometriosis sin Cáncer de Ovario, COAE= Cáncer de Ovario Asociado a Endometriosis.

Los 8 casos de COAE donde se hallaba EAA correspondían con 4 AcE, 2 AcCC, 1 carcinoma mucinoso y un sarcoma de alto grado. El único caso de COAE con EAC fue hallado en una paciente con un tumor seroso de alto grado.

6.4-CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y FACTORES DE RIESGO

6.4.1.-EDAD.

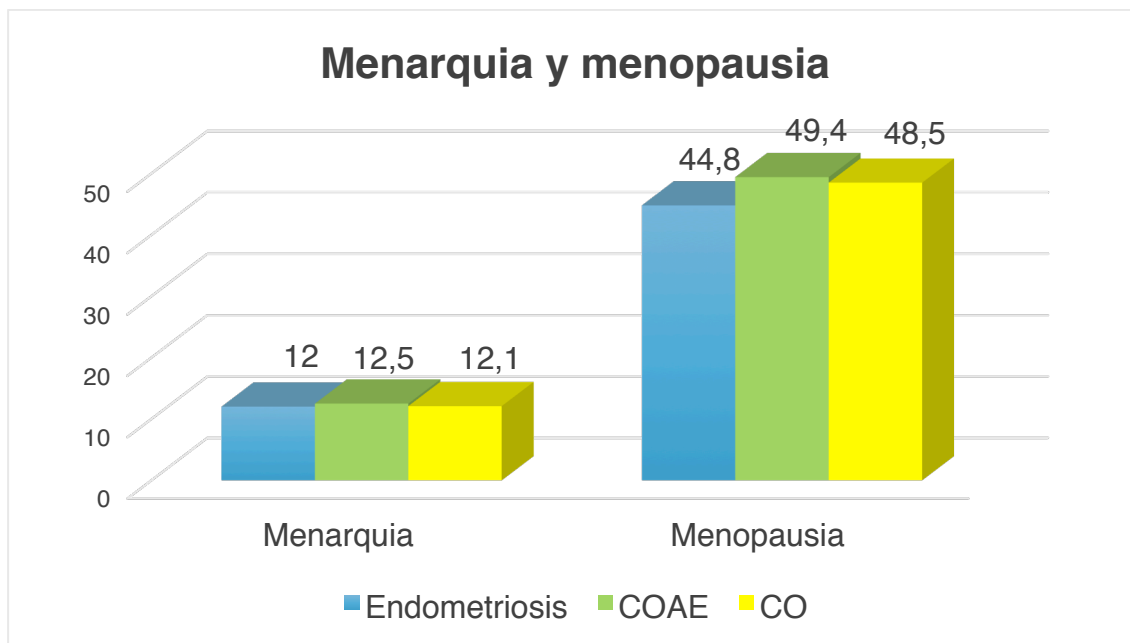
Las edades de las pacientes variaban entre los 21 y 88 años, con una edad media total de 45,59 años. Las pacientes con Endometriosis sin CO eran más jóvenes con una edad media de 39,89 años ($\pm 7,26$ DS), frente a las pacientes de CO y COAE con 56,1 años ($\pm 14,76$ DS) y 53,2 años ($\pm 13,61$ DS) ($p < 0,001$). Sin embargo, no encontramos diferencias significativas entre las pacientes con COAE y CO, con una edad media algo mayor de los 50 años (gráfica 1).



Gráfica 1: Edad media de las pacientes según los grupos de estudio. COAE= Cáncer de Ovario Asociado a Endometriosis, CO= Cáncer de Ovario.

6.4.2.-EDAD DE MENARQUIA Y MENOPAUSIA.

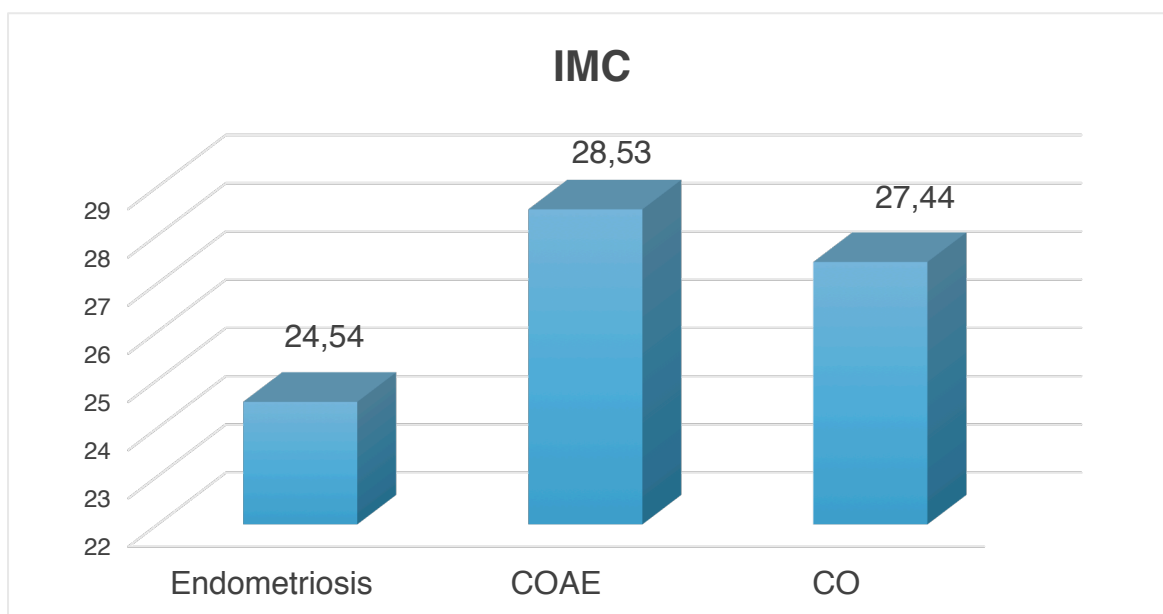
Las edades de menarquia oscilaron entre 9 y 18 años en nuestra muestra, y el rango de la edad de menopausia fue de 36 a 57 años. No detectamos diferencias significativas entre los grupos ni para la menarquia ($p=0,415$) ni para la edad de menopausia ($p=0,209$) (Véase Gráfica 2).



Gráfica 2: Edad de la menarquia y menopausia en pacientes con Endometriosis, COAE y CO. COAE= Cáncer de Ovario Asociado a Endometriosis, CO = Cáncer de Ovario.

6.4.3.-IMC.

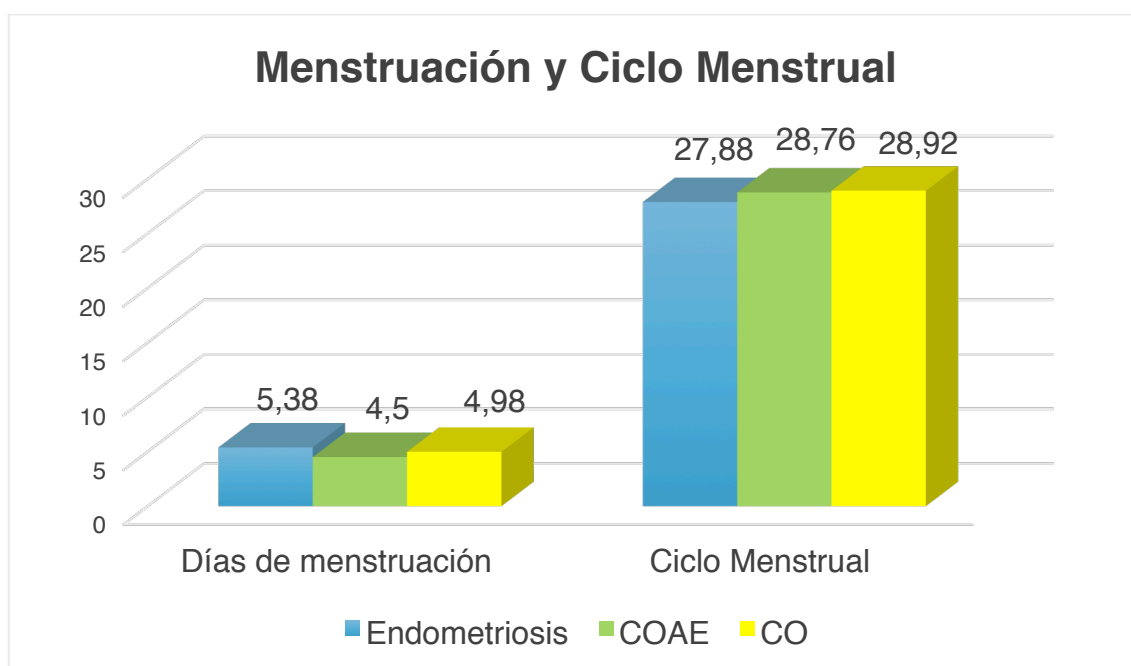
El índice de masa corporal de las pacientes de nuestro estudio tenía un rango de valores entre 15,94 y 50,8. Tras su análisis hallamos que las pacientes con endometriosis aislada presentaban un IMC medio menor ($p=0,009$) que las que presentaban COAE y CO ($p<0,001$). No observamos diferencias en el IMC entre las pacientes con COAE y CO (Gráfica 3).



Gráfica 3: IMC de las pacientes por grupos. COAE= Cáncer de Ovario Asociado a Endometriosis, CO= Cáncer de Ovario.

6.4.4.-DURACIÓN DE LA MENSTRUACIÓN Y DEL CICLO MENSTRUAL.

Las pacientes con EN presentaban una duración media de la menstruación de $5,38 \pm 2,13$ días (2-15) y del ciclo de $27,88 \pm 2,74$ días (12 a 35). En el grupo de pacientes con COAE la media de sangrado menstrual fue de $4,5 \pm 0,83$ días (3-7) y de $28,92 \pm 1,79$ días (25-35) de ciclo menstrual. En las pacientes con CO, la duración media de la menstruación fue de $4,98 \pm 1,28$ días (2-8) y del ciclo menstrual de $28,76 \pm 2,71$ días (24-45). Cuando comparamos estas variables entre los distintos grupos, no encontramos diferencias ni en la duración en días de la menstruación ($p=0,152$) ni en el ciclo menstrual entre Endometriosis aisladas y COAE ($p=0,055$), tampoco entre COAE y CO ($p=0,860$). Sin embargo, la duración del ciclo menstrual fue significativamente menor en las pacientes con Endometriosis aislada frente a las pacientes con CO ($p=0,021$) (Gráfica 4).



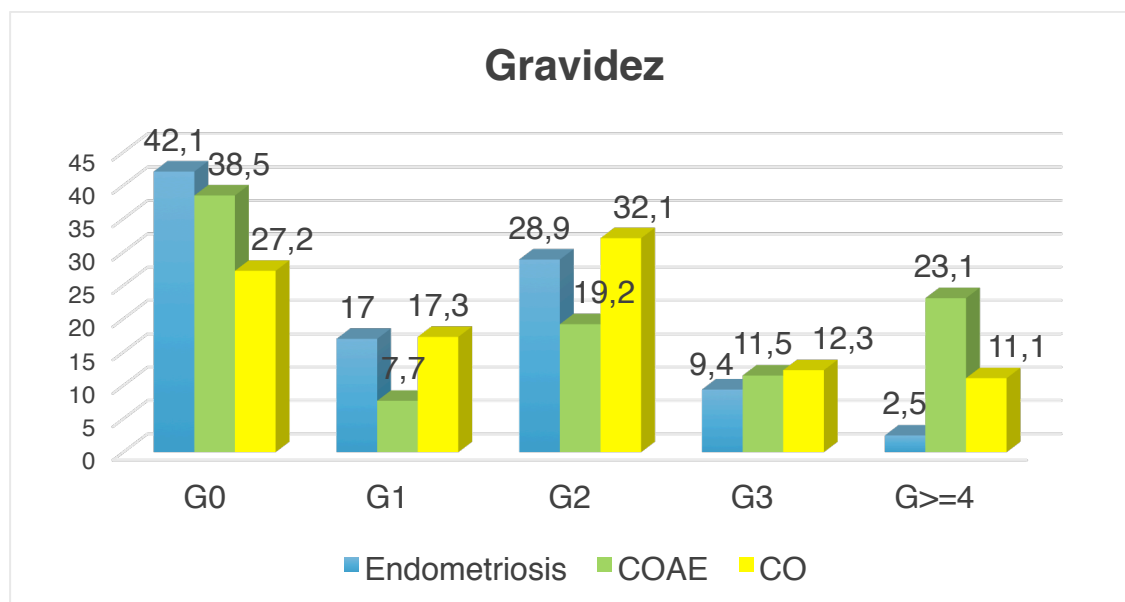
Gráfica 4: Menstruación: duración en días de la menstruación y del ciclo en las pacientes con endometriosis, COAE y CO.

COAE= Cáncer de Ovario Asociado a Endometriosis, CO = Cáncer de Ovario.

6.4.5.-GRAVIDEZ Y PARIDAD.

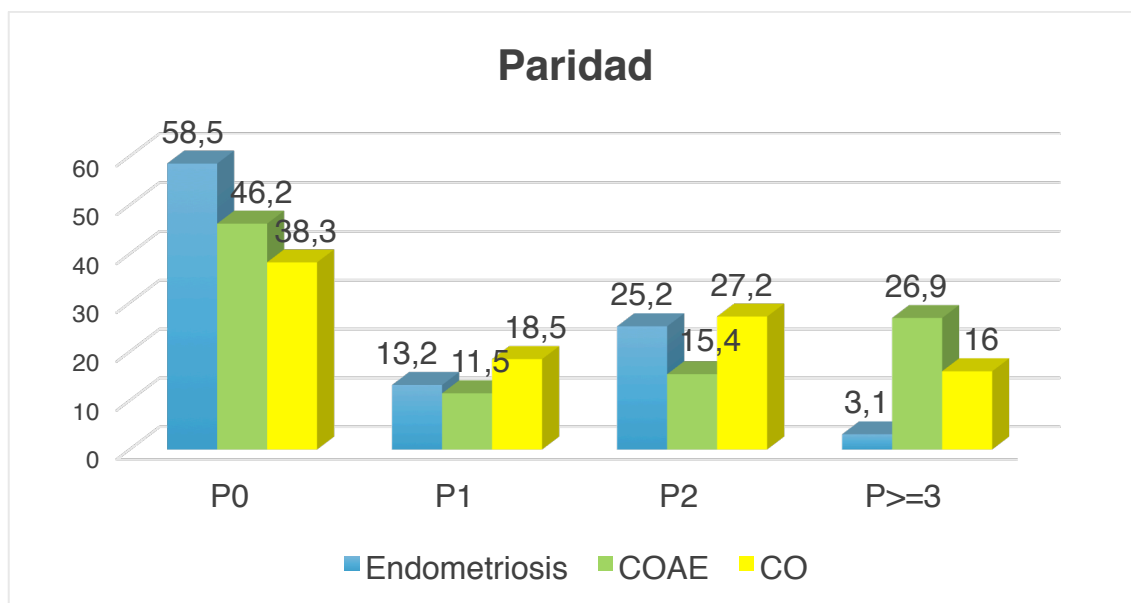
La media de embarazos para el grupo de EN fue de 1,13 y de 1,73 en las pacientes con COAE y 1,62 gestaciones en las pacientes con CO. Cuando comparamos la gravidez entre grupos, observamos que hay más nuligestas en el grupo de endometriosis, $p=0,009$ (Gráfica 5).

Respecto a la paridad (número de hijos nacidos vivos por parto y/o cesárea), las pacientes con endometriosis tenían una media de 0,8 hijos (rango 0-3), las pacientes con COAE una media de 1,3 hijos (0-5), y el grupo de CO, 1,2 hijos (0-4). Encontramos que las pacientes con EN presentan un mayor grado de subfertilidad con una mayor tasa de mujeres nulíparas frente a las mujeres con COAE y CO ($p<0,001$). (Gráfica 6).



Gráfica 5: Frecuencia en porcentaje de Gravidez en las pacientes con Endometriosis, COAE y CO (G0= ninguna gestación, G1=1 embarazo, G2= 2 embarazos, G3= 3 embarazos, G≥4= 4 o más gestaciones).

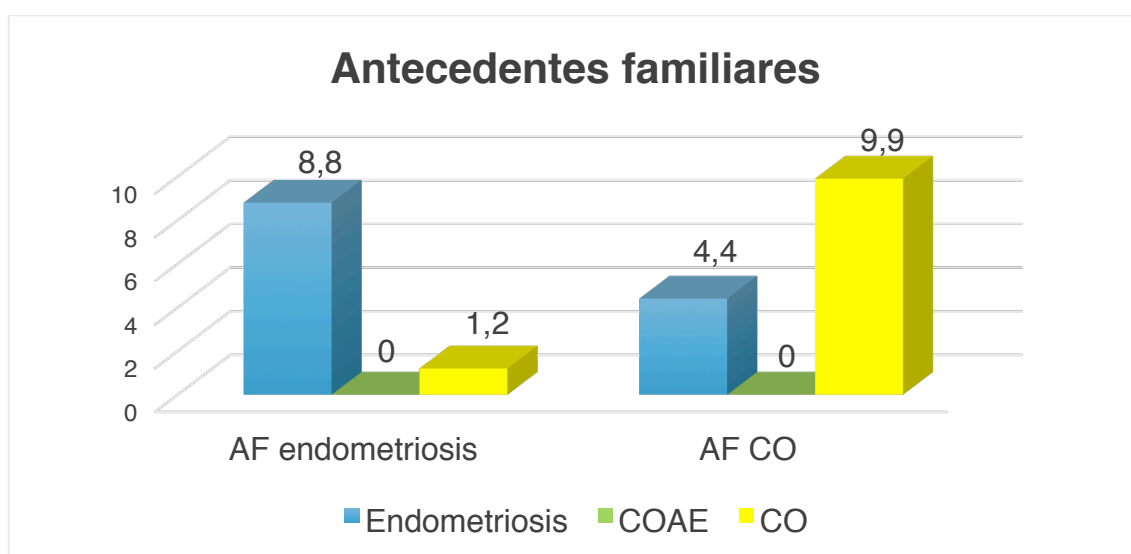
COAE= Cáncer de Ovario Asociado a Endometriosis, CO= Cáncer de Ovario.



Gráfica 6: Porcentaje de Paridad (número de partos y/o cesáreas) en las pacientes por grupos de estudio (P0= ningún hijo, P1=1 hijo, P2= 2 hijos, P≥3= 3 o más hijos). COAE= Cáncer de Ovario Asociado a Endometriosis, CO = Cáncer de Ovario.

6.4.6.-ANTECEDENTES FAMILIARES (AF) DE ENDOMETRIOSIS Y/O CÁNCER DE OVARIO.

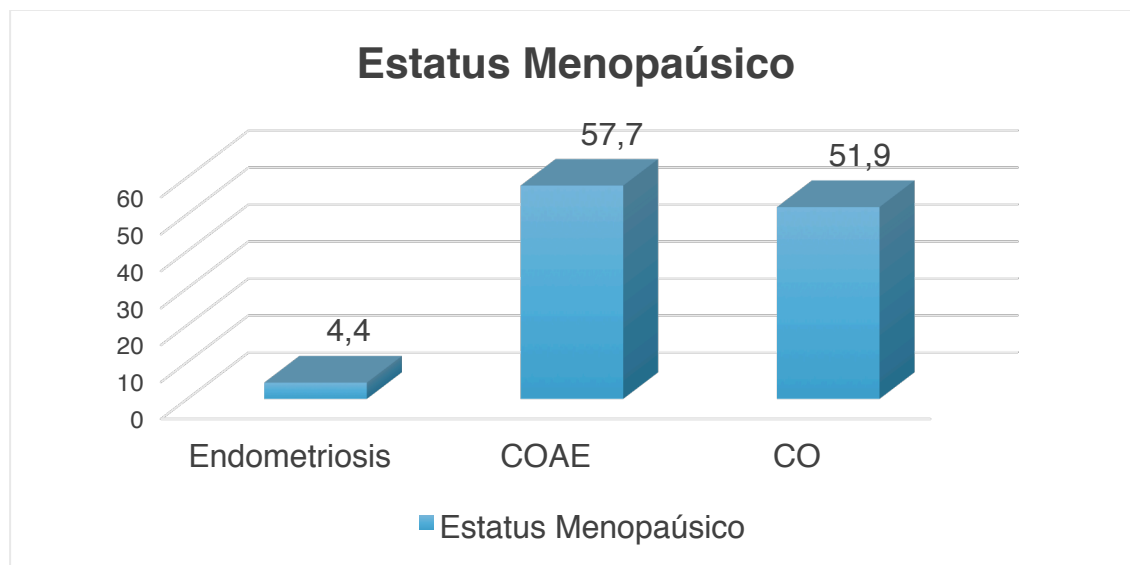
Las pacientes diagnosticadas de endometriosis presentaron con mayor frecuencia antecedentes familiares de dicha patología que el resto de pacientes de los otros grupos de estudio ($p=0,007$). Sin embargo para los AF de CO no hay significación en ningún grupo ($p=0,056$) (Gráfica 7).



Gráfica 7: Porcentaje de Antecedentes familiares de EN y/o CO por grupos de estudio. COAE= Cáncer de Ovario Asociado a Endometriosis, CO= Cáncer de Ovario.

6.4.7.-MENOPAUSIA.

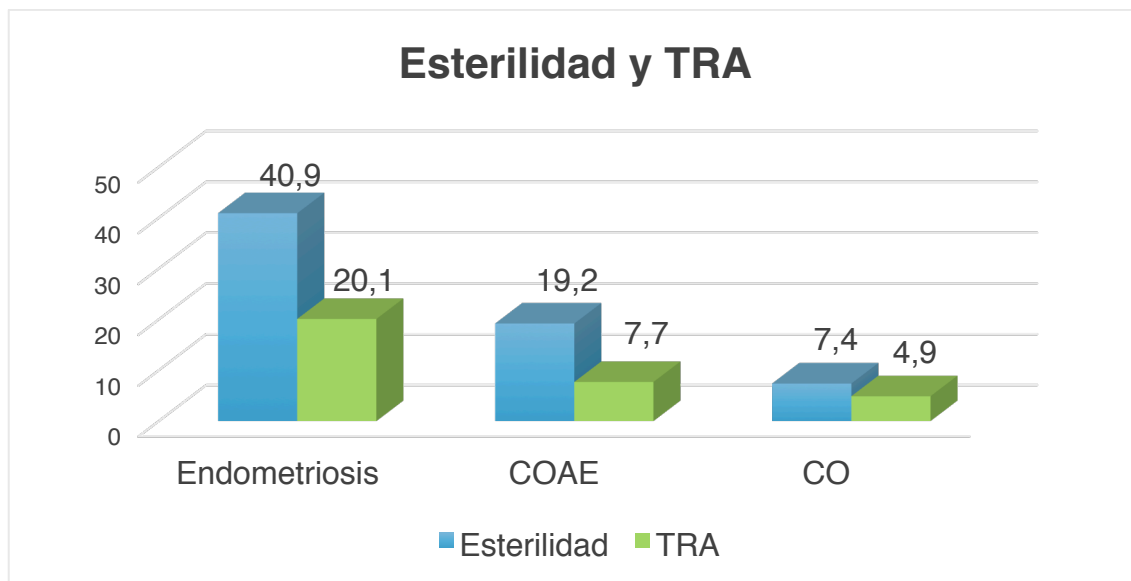
En el grupo de pacientes con diagnóstico de Endometriosis el porcentaje de pacientes menopáusicas es mucho menor que en el resto de grupos ($p<0,001$) (Gráfica 8).



Gráfica 8: Estatus menopáusico, porcentaje de pacientes menopáusicas por grupos de estudio. COAE= Cáncer de Ovario Asociado a Endometriosis, CO= Cáncer de Ovario.

6.4.8.-ESTERILIDAD Y TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA (TRA)

Las pacientes con endometriosis tenían más dificultades para gestar de forma espontánea (esterilidad en el 40,9% de ellas) que las pacientes con COAE o CO no EN ($p<0,001$); lo que además se corresponde con un mayor porcentaje de pacientes en este grupo que se sometieron a TRA (20,1% de las pacientes con endometriosis recibieron algún tratamiento de fertilidad) en comparación con los otros grupos de estudio ($p=0,004$). No observamos diferencias significativas entre las pacientes con COAE y CO respecto a la esterilidad y las TRA a pesar de que el porcentaje de pacientes con esterilidad es mayor que en el grupo de COAE (19,2% frente a 7,4%) (Gráfica 9).

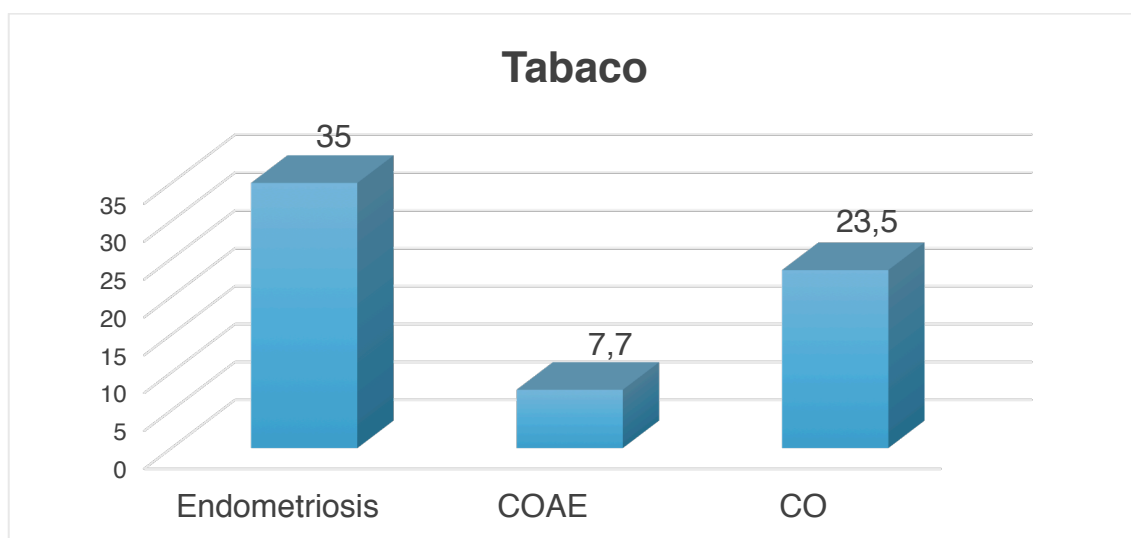


Gráfica 9: Porcentaje de pacientes con Esterilidad y TRA (Técnicas de Reproducción Asistida) en pacientes con endometriosis, COAE y CO.

COAE= Cáncer de Ovario Asociado a Endometriosis, CO= Cáncer de Ovario.

6.4.9.-TABACO.

El hábito tabáquico fue significativamente mayor en el grupo de pacientes endometriósicas frente al grupo de pacientes con COAE o CO ($p=0,004$). (Gráfica 10).

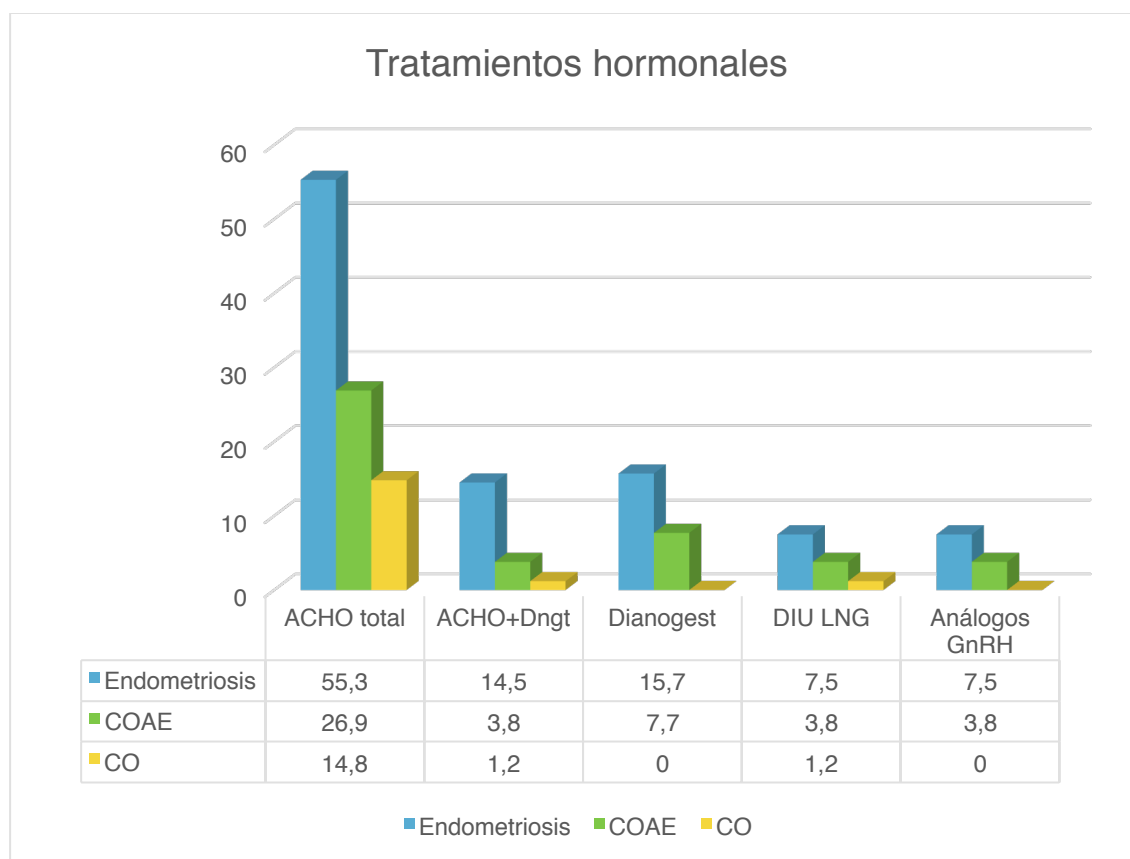


Gráfica 10: Porcentaje de pacientes fumadoras en mujeres con endometriosis, COAE y CO.

COAE= Cáncer de Ovario Asociado a Endometriosis, CO= Cáncer de Ovario.

6.4.10.-ANTICONCEPCIÓN HORMONAL (ACHO).

Tras el análisis comparativo por grupos, observamos que el uso de ACHO en pacientes con endometriosis es superior al resto de grupos ($p < 0,001$), tanto para el total de ACHO ($p < 0,001$) como los ACHO cuyo gestágeno es el Dienogest ($p < 0,001$) con o sin estrógenos asociados ($p < 0,001$). El porcentaje de utilización del DIU de levonorgestrel no tiene relación con ningún grupo ($p = 0,069$). Por otro lado, también presentó el grupo de pacientes con endometriosis un mayor porcentaje de uso de los análogos de GnRH ($p < 0,006$) (Gráfica 11).



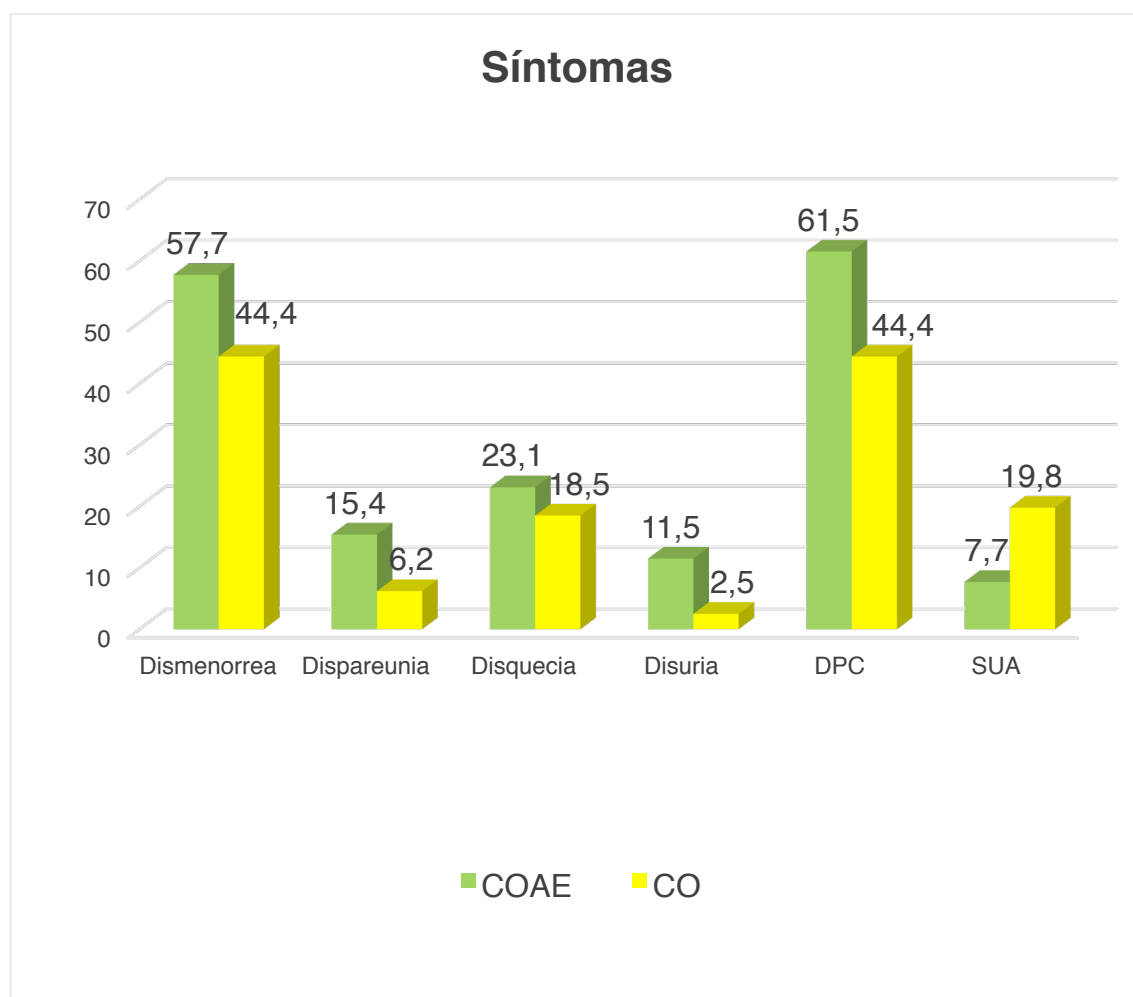
Gráfica 11: Porcentaje de utilización de diferentes tratamientos hormonales en las pacientes de nuestra serie con endometriosis, COAE y CO.

COAE= Cáncer de Ovario Asociado a Endometriosis, CO= Cáncer de Ovario.

6.4.11.-SINTOMATOLOGÍA: DISMENORREA, DISPAREUNIA, DISQUECIA, DISURIA, DOLOR PÉLVICO CRÓNICO, SANGRADO UTERINO ANORMAL.

La presencia de sintomatología fue significativamente superior en las pacientes con endometriosis en todos los síntomas analizados ($p < 0,001$).

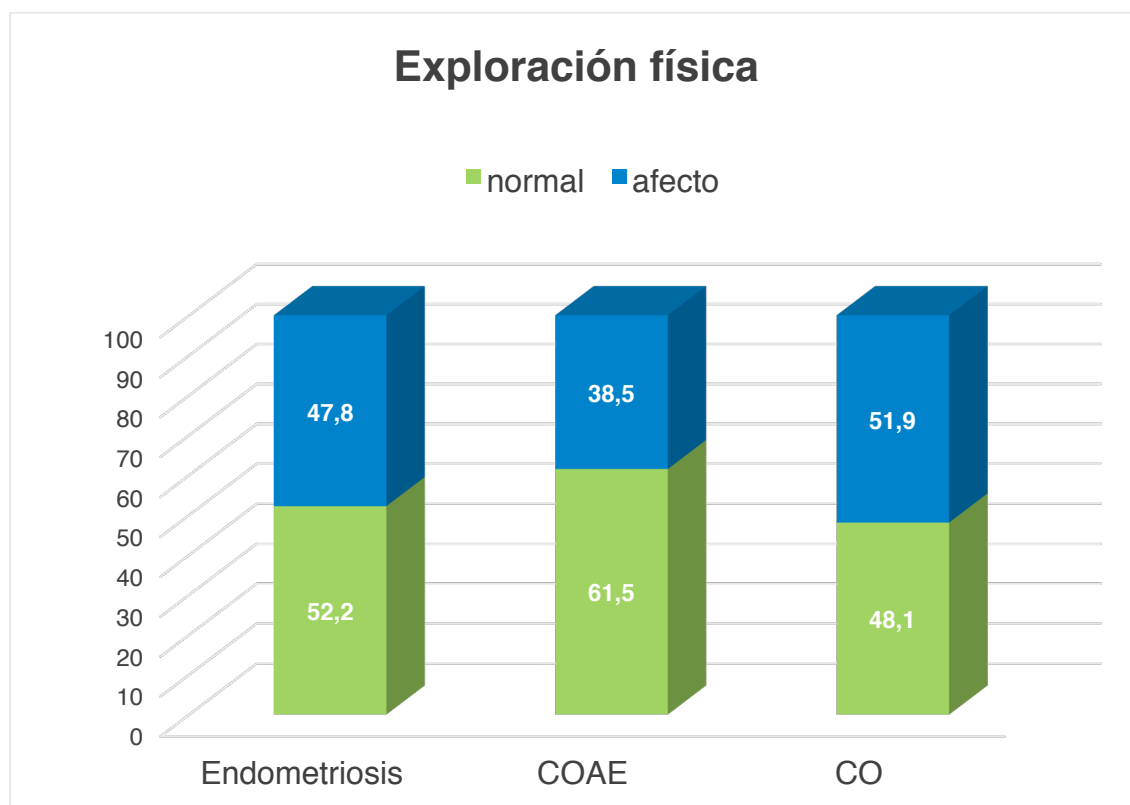
Comparando la sintomatología entre COAE y CO, no hallamos significación para ninguno de los síntomas revisados (Gráfica 12).



Gráfica 12: Frecuencia en % de los síntomas: dismenorrea, disporeunia, disquecia, disuria, dolor pélvico crónico y sangrado uterino anormal en las pacientes del estudio con EN, COAE vs CO. (DPC= dolor pélvico crónico, SUA=sangrado uterino anormal).
COAE= Cáncer de Ovario Asociado a Endometriosis, CO= Cáncer de Ovario.

6.4.12.-EXPLORACIÓN FÍSICA.

No observamos diferencias significativas en la exploración física, exploración abdominal y tacto bimanual (útero, ligamentos uterosacros, tabique rectovaginal, Douglas y anejos), entre las pacientes con EN, COAE y CO (Gráfica 13).



Gráfica 13: Exploración física en los grupo de estudio en %.
COAE= Cáncer de Ovario Asociado a Endometriosis, CO= Cáncer de Ovario.

6.4.13.-MARCADORES TUMORALES.

6.4.13.1.-EN TÍPICA Y EA.

Las cifras de Ca125 fueron significativamente superiores en la EA que en la EN típica, (524,72 vs 73,96 UI/ml) ($p < 0,011$). No se observaron diferencias significativas para el resto de marcadores entre EN típica y EA (Tabla 12).

Tabla 12: Concentraciones séricas preoperatorias de marcadores tumorales en UI/ml de pacientes con EN vs EA.

		Ca125	Ca19.9	CEA	α fetoprot.	β HCG	HE4
EN típica	<i>n</i>	138	122	103	31	8	78
	Media	73,96	43,31	2,1311	2,8065	0,3250	71,5385
	DS	75,393	70,192	4,36966	4,11841	0,41662	51,77466
EA	<i>n</i>	20	17	15	8	1	9
	Media	524,72	3559,45	35,9667	2,3250	0,1000	71,2222
	DS	1056,775	14067,513	99,59958	1,72440		31,83464
<i>p-valor</i>		<0,011	0,109	0,384	0,928	0,487	0,456

EN=endometriosis, EA= endometriosis atípica.

Eliminamos a las pacientes con COAE tanto del grupo de pacientes con EN típica como atípica y comparamos los marcadores tumorales entre ambos grupos de nuevo, no hallando diferencias significativas en ninguno de los marcadores tumorales entre EN típica y EA (Tabla 13).

Tabla 13: Concentraciones séricas preoperatorias de marcadores tumorales en UI/ml de pacientes con EN vs EA, excluyendo COAE.

		Ca125	Ca19.9	CEA	α fetoprot.	β HCG	HE4
EN típica	<i>n</i>	124	109	93	31	8	70
	Media	70,38	39,27	2,1140	2,8065	0,3250	61,3000
	DS	66,173	53,460	4,57514	4,11841	0,41662	31,39526
EA	<i>n</i>	13	11	9	5	1	6
	Media	239,69	48,00	1,1667	1,8000	0,1000	60,3333
	DS	564,648	62,948	0,60828	1,92354		20,47112
<i>p-valor</i>		0,421	0,646	0,981	0,363	0,487	0,817

EN= endometriosis, EA= endometriosis atípica, COAE= Cáncer de Ovario Asociado a Endometriosis.

6.4.13.2.- CO Y COAE. No encontramos diferencias significativas en ninguno de los marcadores tumorales entre CO y COAE (Tabla 14).

Tabla 14: Concentraciones séricas preoperatorias de marcadores tumorales en UI/ml de pacientes con CO vs COAE.

		Ca125	Ca19.9	CEA	α fetoprot.	β HCG	HE4
COAE	<i>n</i>	21	19	16	3	0	11
	Media	421,78	3209,78	34,4938	3,2000		142,5455
	DS	969,467	13304,626	96,36970	1,08167		89,92037
CO	<i>n</i>	76	65	62	11	0	37
	Media	551,18	130,69	8,4000	3,6091		529,4865
	DS	1398,318	428,624	28,21337	5,82743		1079,49954
<i>p</i> -valor		0,393	0,574	0,220	0,099		0,291

COAE= Cáncer de Ovario Asociado a Endometriosis, CO= Cáncer de Ovario.

6.4.13.3.-EN Y COAE.

Al comparar los niveles de los marcadores tumorales entre COAE y EN, encontramos niveles más altos para el Ca125, CEA y HE4 en COAE que en EN aislada, $p < 0,005$. Para el resto de marcadores tumorales no hay diferencias significativas (Tabla 15). Lo mismo nos ocurre al comparar los marcadores de EN y COT.

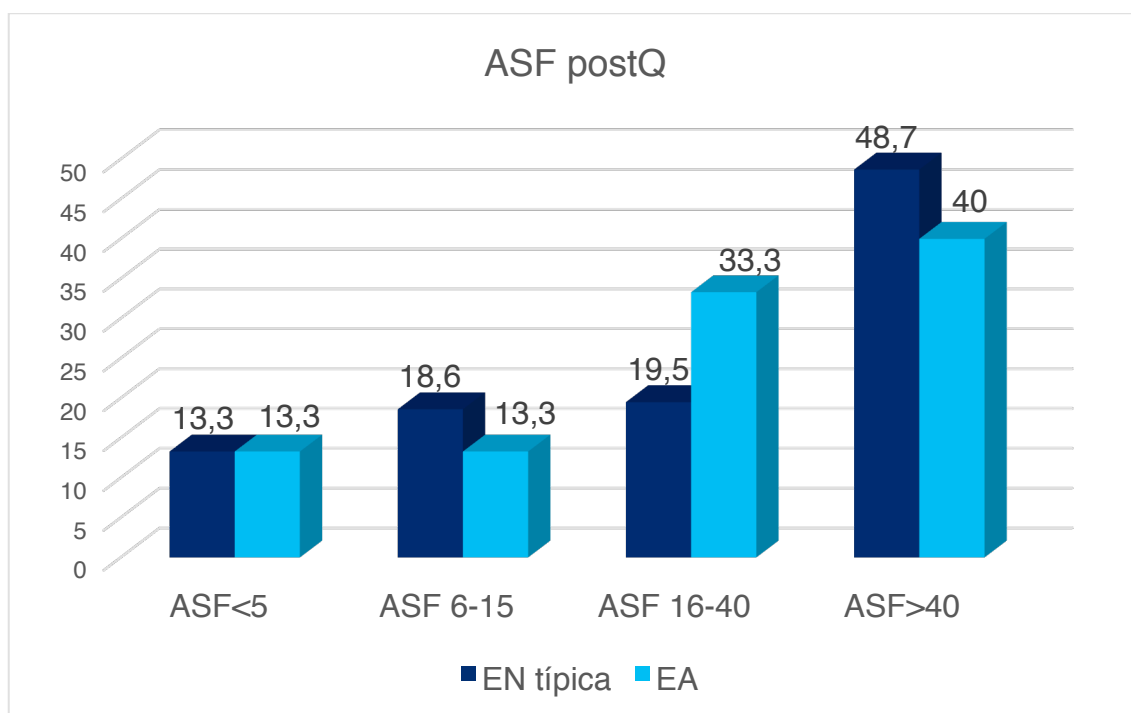
Tabla 15: Concentraciones séricas preoperatorias de marcadores tumorales en UI/ml de pacientes con EN vs CO.

		Ca125	Ca19.9	CEA	α fetoprot.	β HCG	HE4
EN aislada	<i>n</i>	137	120	102	36	9	76
	Media	86,45	40,07	2,0304	2,6667	0,3000	61,2237
	DS	185,936	54,159	4,37832	3,88403	0,39686	30,57576
COAE	<i>n</i>	97	84	78	14	0	48
	Media	421,78	3209,78	34,4938	3,2000		142,5455
	DS	969,467	13304,626	96,36970	1,08167		89,92037
<i>p</i> -valor		0,028	0,695	0,011	0,156		<0,001

COAE= Cáncer de Ovario Asociado a Endometriosis, EN aislada=Endometriosis no Asociado a cáncer de ovario.

6.4.14.-CLASIFICACIÓN ASF/ASRM.

Más del 40% de las pacientes con EA y prácticamente el 50% con EN típica intervenidas presentaban una puntuación superior al 40 en la clasificación de la ASF/ASRM de 1996, por lo tanto eran endometriosis severas; sin embargo no encontramos diferencias en la puntuación entre ambos grupos ($p=0,685$) (Gráfica 14).

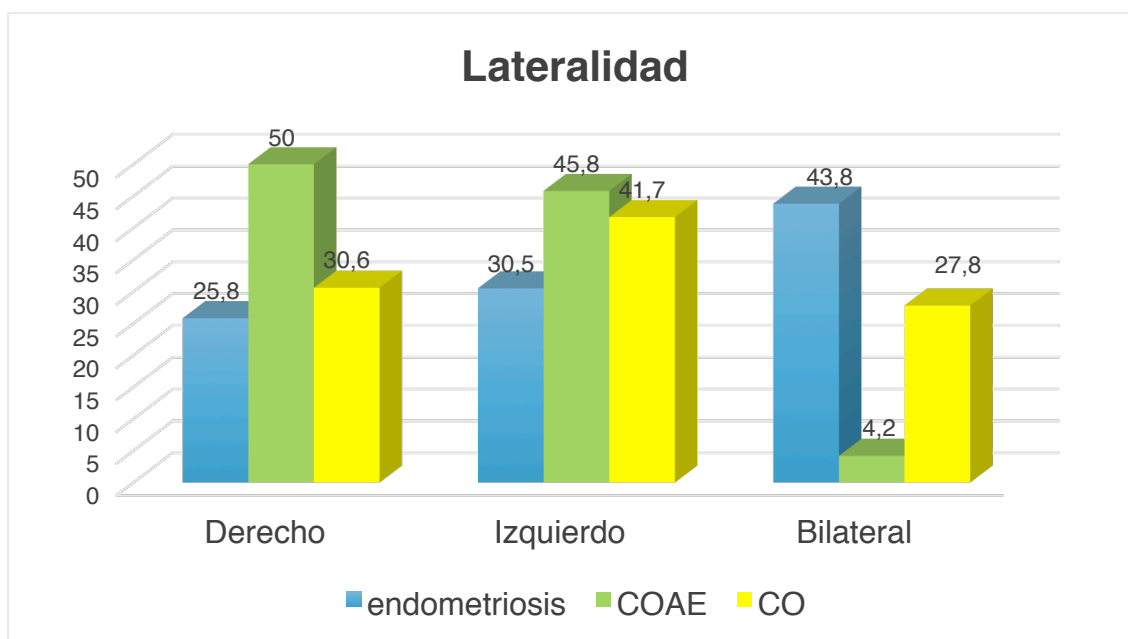


Gráfica 14: Porcentaje de pacientes según la puntuación de la Clasificación ASF/ASRM revisada en 1996 de los grupos de pacientes con EA frente a Endometriosis típica.

EN=endometriosis, EA= endometriosis atípica.

6.4.15.-LATERALIDAD DE LOS TUMORES.

El mayor porcentaje de las Endometriosis son unilaterales, preferentemente izquierdas ($p<0,001$); la mayoría de los COAE (95,8%) son también unilaterales pero del lado derecho ($p<0,001$). (Gráfica 15).



Gráfica 15: Porcentaje de Lateralidad de las tumoraciones intervenidas según los grupos. COAE= Cáncer de Ovario Asociado a Endometriosis, CO= Cáncer de Ovario.

6.5.-VARIABLES RELACIONADAS CON EL PRONÓSTICO.

6.5.1.-TIEMPO MEDIO ENTRE EL DIAGNÓSTICO ENDOMETRIOSIS Y DE COAE EN LAS PACIENTES QUE SE SUCEDIERON EN EL TIEMPO

Sólo tenemos constancia de 2 casos de COAE que tenían AP confirmatoria de EN previa a la cirugía del CO. Las demás son hallazgos de diagnóstico simultáneos en la cirugía del CO. En estas 2 pacientes con EN confirmada previa, el tiempo de diagnóstico fue de 11 años y 1 mes, y otra de 11 años y 10 meses, previos a la aparición del COAE.

6.5.2-CIRUGÍA.

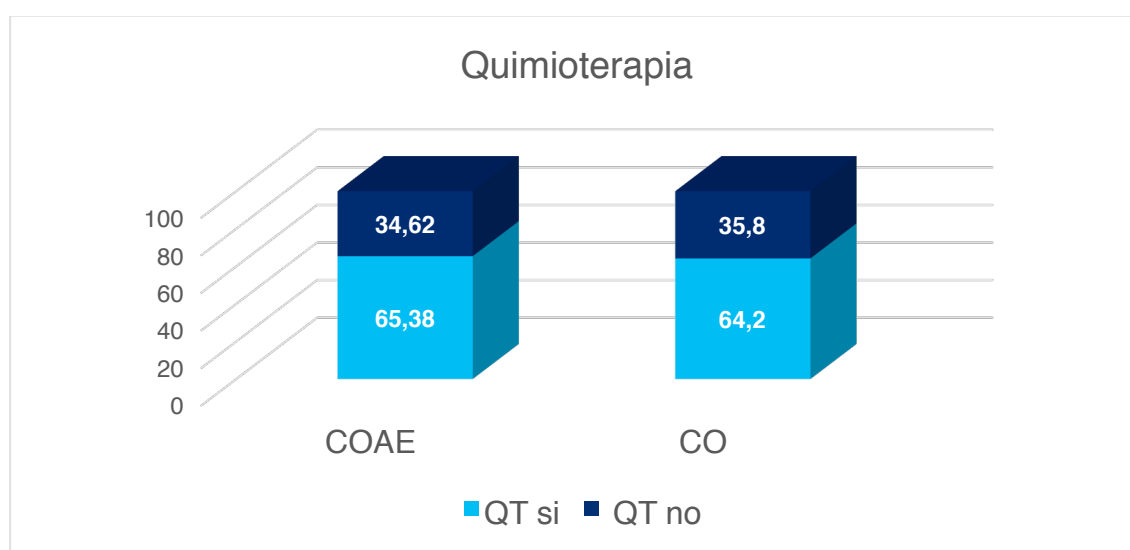
La totalidad de nuestras pacientes del estudio se han sometido a tratamiento quirúrgico. La mayoría de ellas (214 casos) se han sometido a una primera y única cirugía durante el tiempo de nuestro estudio. En las pacientes con Endometriosis aislada en el 76,7% se realizó Cirugía conservadora y en el 23,3% de los casos Histerectomía con Anexectomía bilateral. La vía de abordaje laparoscópica fue la más utilizada en el tratamiento de la Endometriosis (59,1%) ($p < 0,001$).

Respecto a una “segunda cirugía” por recidiva de la enfermedad en el caso de las pacientes con EN fue necesaria en 30 casos (18,9%), volviéndose a realizar cirugía conservadora en 16 de ellas (10,1%), y cirugía más radical con histerectomía y doble anexectomía en 14 (8,8%), siendo la vía laparoscopia también la más frecuente $p = 0,014$ (58,7%).

En el 72,8% y en el 61,5% de las pacientes con CO y COAE se realizó cirugía radical en un primer abordaje quirúrgico. El 15,4% de las pacientes del grupo de COAE se trataron con anexectomía unilateral por encontrarse en estadio Ia con histología favorable y deseos genésicos. Sólo 6 pacientes del grupo de CO pudieron tratarse con sólo anexectomía unilateral (7,4%). En el grupo de COAE se realizaron 6 (23,07%) citorreducciones secundarias, 4 en pacientes con citorreducciones subóptimas derivadas de diferentes Hospitales Comarcales para completar la cirugía oncológica, y 2 en pacientes jóvenes nulíparas que optaron por cirugía con biopsia en diferido y ambas fueron Ac CC, estadio Ia y Ic. En las pacientes de CO se realizaron 16 citorreducciones secundarias, 15 tras completar la quimioterapia neoadyuvante y una tras un diagnóstico de AP en diferido (19,7%). En cuanto a la vía de acceso quirúrgica, en ambos grupos fue mayoritariamente la vía laparotómica (80,8% para COAE y 80,2% para CO), ($p = 0,014$). No encontramos diferencias estadísticamente significativas en el tratamiento quirúrgico aplicado a ambos grupos.

6.5.3.-QUIMIOTERAPIA.

El tratamiento quimioterápico se aplicó en 17 de las 26 (65,38%) pacientes con COAE mientras que aquellas con diagnóstico de CO, la recibieron 52 de 81 pacientes (64,25%) (Gráfica 16). El resto no la recibieron por estadios iniciales e histologías favorables. Carboplatino y Taxol fue el tratamiento más habitual en los dos grupos (COAE y CO), sólo 8 pacientes recibieron otros fármacos de segunda línea como Gemcitabina y/o Bevacizumab.



Gráfica 16: Porcentaje de Administración de quimioterapia (QT) en los pacientes según grupos. COAE= Cáncer de Ovario Asociado a Endometriosis, CO= Cáncer de Ovario.

Sin embargo, si fue significativamente superior la necesidad de tratamiento Neoadyuvante en las pacientes con CO, en 15 de 81(18,5%) frente a ninguna en el grupo con COAE ($p=0,020$). Esta diferencia desapareció una vez que estratificamos el resultado por estadios ($p=0.057$).

A modo descriptivo, hallamos 9 casos, todos del grupo de CO, que presentaron platinoresistencia y recidiva tumoral durante el tiempo de seguimiento de nuestro estudio. 7 tumores eran del tipo seroso, 1 AcE y 1 AcCC, todos de alto grado de diferenciación tumoral. Los estadios tumorales iban del Ic al IIIc en el momento del diagnóstico. 4 pacientes fallecieron finalmente. No encontramos ningún caso de resistencia al platino en el grupo de COAE.

En nuestra serie sólo una paciente recibió radioterapia en un carcinoma seroso de alto grado en estadio IIIC del grupo CO tras una recaída peritoneal, pero finalmente falleció a pesar de todos los intentos terapéuticos.

6.5.4.-ESTADIOS TUMORALES COAE VS CO.

Encontramos que en nuestra serie hay mayor porcentaje de pacientes diagnosticadas en estadio I en el grupo de COAE que en el grupo de CO ($p < 0,001$) (Tabla 16).

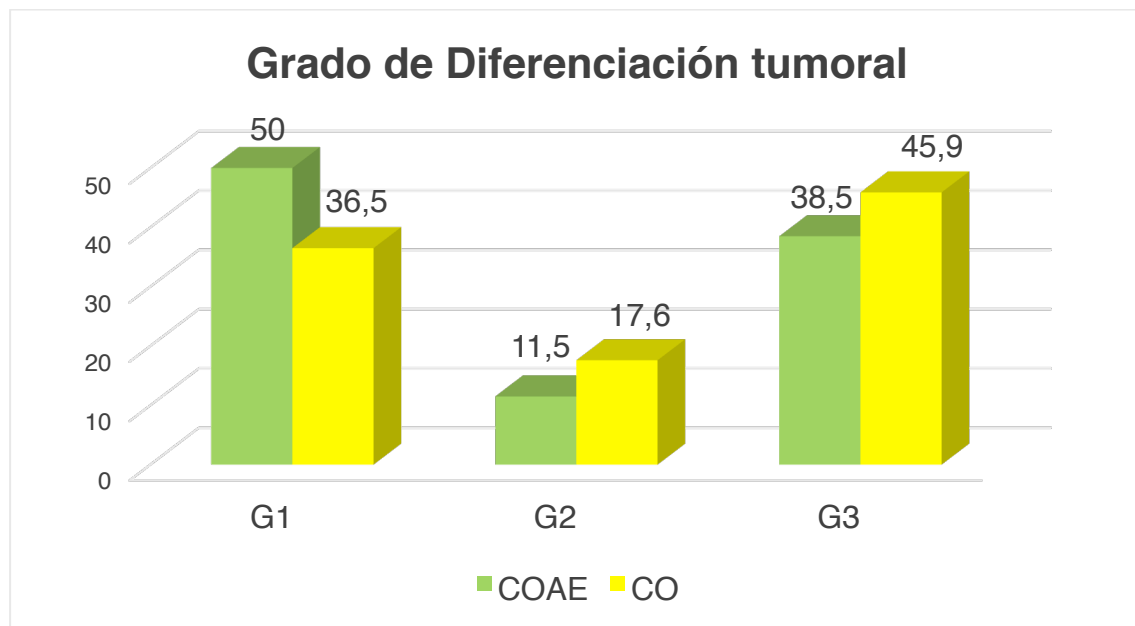
Tabla 16: Comparación entre COAE y CO: Estadio tumoral.

	COAE	CO	<i>p</i> -valor ^a
Estadio Tumoral FIGO			
I	20(76,9%) ^b	36(44,4%)	<0,001
II	----	17(21%)	
III	6(23,1%)	22(27,2%)	
IV	---	6(7,4%)	

^aPearson's Chi-square. ^bStandardized residual > 1,96. COAE= Cáncer de Ovario Asociado a Endometriosis, CO = Cáncer de Ovario no Asociado a Endometriosis.

6.5.5. GRADO DE DIFERENCIACIÓN TUMORAL.

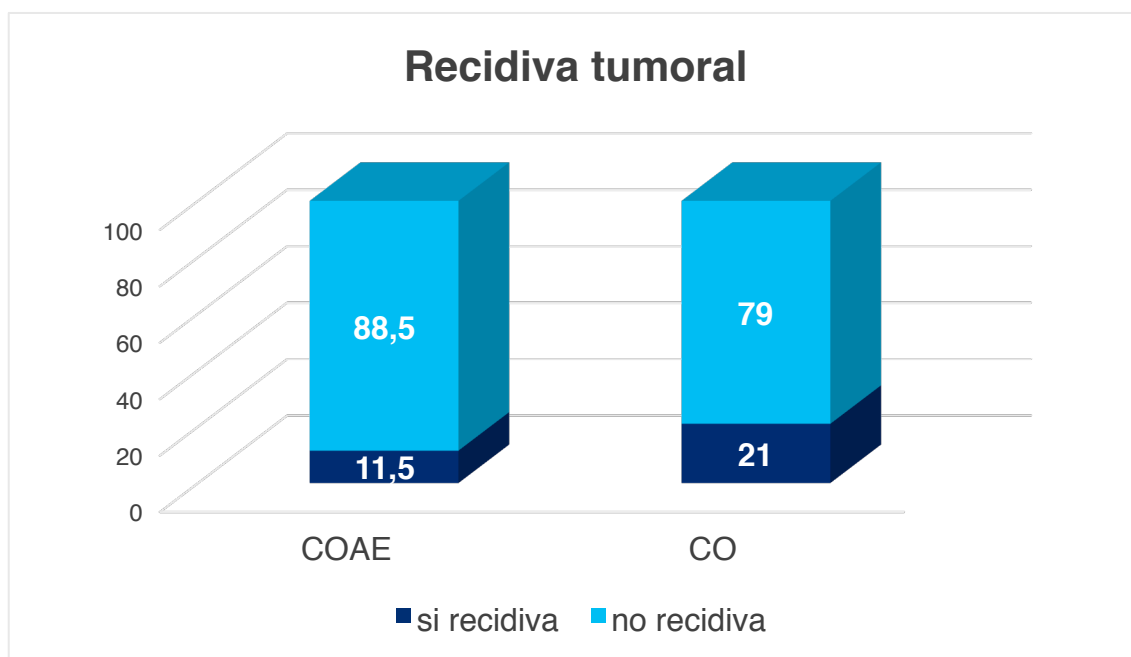
Comparamos como factor pronóstico el grado de diferenciación tumoral entre COAE y CO, no encontrando diferencias significativas ($p=0,458$) (Gráfica 17).



Gráfica 17: Grado de diferenciación tumoral en porcentaje. G1=bajo. G2=moderado.G3=alto. COAE= Cáncer de Ovario Asociado a Endometriosis, CO= Cáncer de Ovario no Asociado a Endometriosis.

6.5.6.-RECIDIVAS TUMORALES.

Las recidivas en las pacientes con COAE ocurrieron en el 11,5% (3 de 26 casos) frente al 21% (17 de 81 casos) en el grupo de CO, no obstante esta diferencia no fue significativa ($p=0,391$) (Gráfica 18).

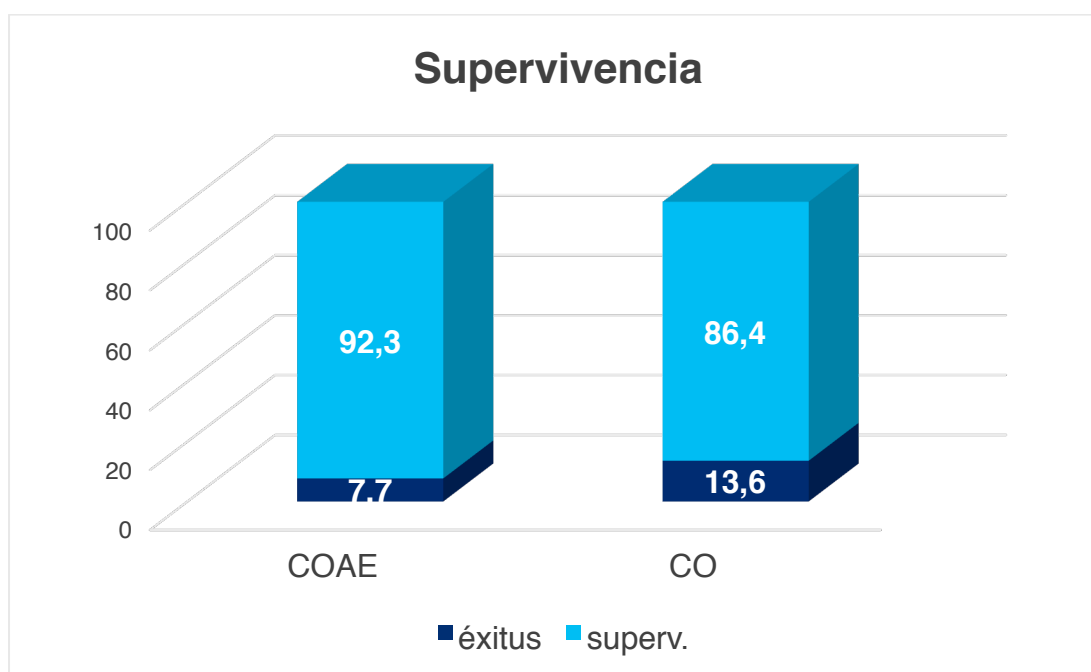


Gráfica 18: Porcentaje de Recidivas tumorales según los grupos.

COAE= Cáncer de Ovario Asociado a Endometriosis, CO= Cáncer de Ovario no Asociado a Endometriosis.

6.5.7.-SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD.

El periodo de seguimiento en el que se realizó el estudio, entre 8 y 48 meses, con un seguimiento medio de 28,07 meses, no es suficiente para poder sacar conclusiones respecto al periodo de supervivencia libre de enfermedad. No obstante es de señalar, aunque no observamos diferencias significativas, que el número de éxitus en el grupo de pacientes con COAE fue del 7,7% (2 de 26 casos) y del 13,6% (11 de 81 casos) en el grupo de CO (Gráfica 19).

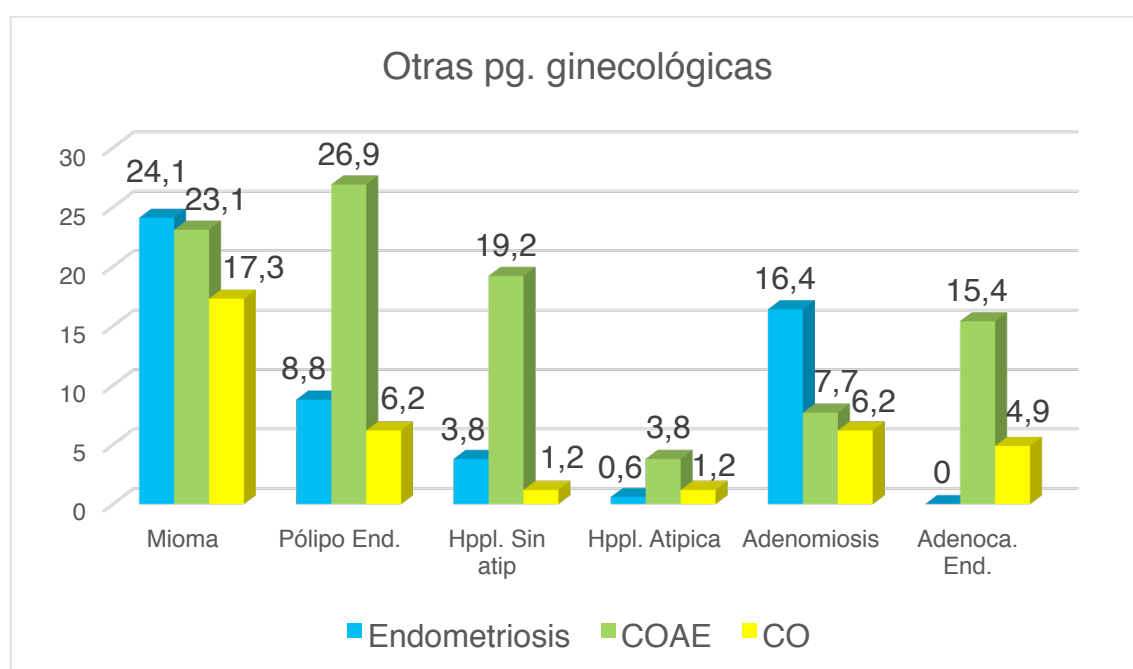


Gráfica 19: Porcentaje de Supervivencia de las pacientes con COAE y CO.

COAE= Cáncer de Ovario Asociado a Endometriosis, CO= Cáncer de Ovario no Asociado a Endometriosis.

6.6.-PATOLOGÍAS GINECOLÓGICAS CONCURRENTES.

Analizamos otras patologías ginecológicas aparecidas de forma simultánea con la EN, COAE y CO. No encontramos asociación con el mioma ($p=0,482$), ni con la Hiperplasia atípica de endometrio para ninguno de los grupos. Si encontramos asociación significativa del grupo COAE con determinada patología endometrial como son: pólipo endometrial ($p<0,001$), hiperplasia endometrial sin atipias ($p=0,005$), y adenocarcinoma de endometrio ($p<0,001$). Revisando los casos de adenocarcinoma de endometrio, encontramos 8. De los cuales 7 eran sincrónicos con Adenocarcinomas endometrioides de ovario, y uno de otra estirpe. También observamos de forma significativa coexistencia simultanea de la EN y adenomiosis ($p=0,046$) (Gráfica 20).



Gráfica 20: Frecuencia de aparición de otros hallazgos AP ginecológicos en porcentaje. End=endometrial, Hppl= hiperplasia, atip=atipia, Adenoca=Adenocarcinoma. COAE= Cáncer de Ovario Asociado a Endometriosis, CO= Cáncer de Ovario no Asociado a Endometriosis.

6.7.-ESTUDIO INMUNO-HISTOQUÍMICO.

6.7.1.-ÍNDICE DE PROLIFERACIÓN CELULAR MEDIANTE KI-67.

La expresión del Ki-67 fue elevada en todos los cánceres de ovario, tanto en asociados o no a endometriosis, no observando diferencias significativas entre ellos ($p=0,398$).

El porcentaje de expresión del Ki-67 fue significativamente mayor en la EN atípica vs EN típica. ($p<0,001$). Al analizar la expresión del Ki-67 en las dos variantes de la EA, es decir EAC y EAA pudimos observar una mayor expresión en la EAA ($p<0,004$). (Tabla 17).

Tabla 17: Ki-67 en valores absolutos comparando EAC vs EAA.

Tipo Atipia		% ki-67	p-valor^a
EA celular <i>n=11</i>	Media	5,9364	<i><0,004</i>
	Mediana	2,7000	
	Desviación estándar	6,86123	
EA arquitectural <i>n=12</i>	Media	22,5818	
	Mediana	25,0000	
	Desviación estándar	14,01519	

^aU de Mann-Whitney; EA= endometriosis atípica, EAC= endometriosis atípica celular, EAA= endometriosis atípica arquitectural.

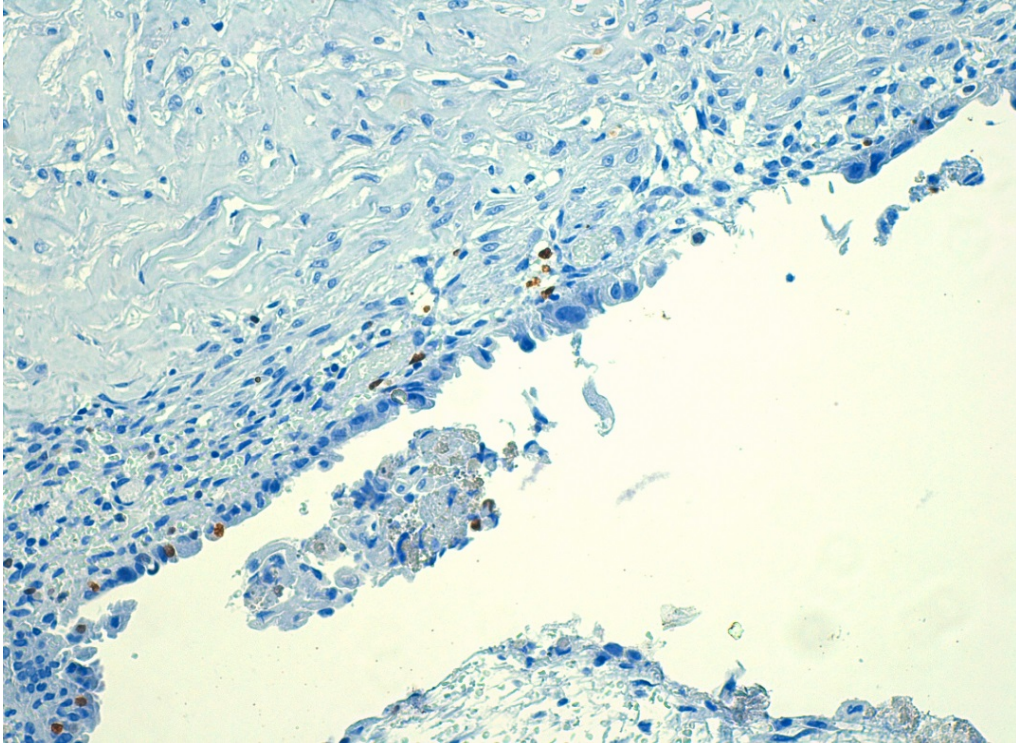


Fig. 14: Endometriosis con Atipia Celular (EAC) con Ki-67 bajo (<3%) (Ki-67 100x). Servicio Anatomía patológica HCUVA.

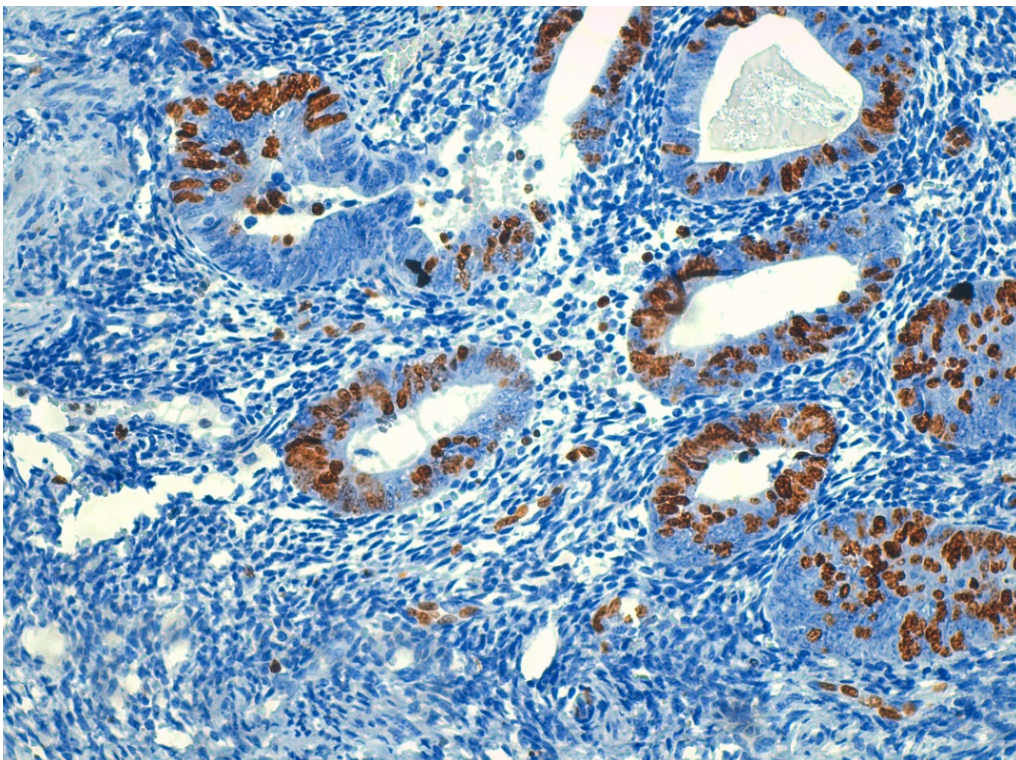


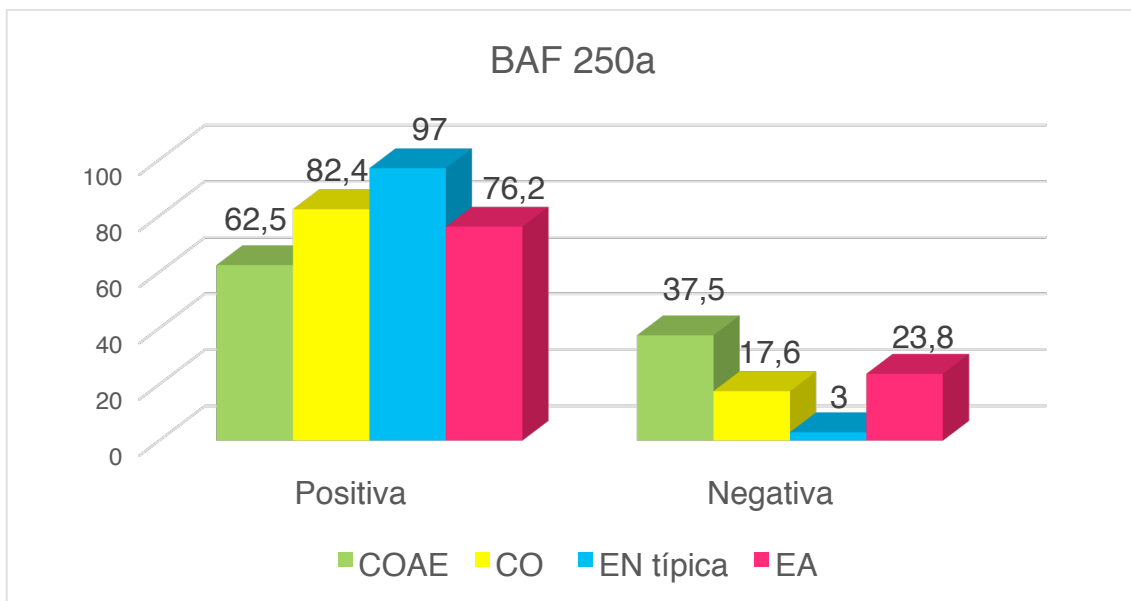
Fig. 15: Endometriosis con Atipia Arquitectural (EAA) con Ki-67 moderado-alto (20-30%) (Ki-67 200x) Servicio Anatomía patológica HCUVA.

6.7.2.-EXPRESIÓN DE LA BAF250a.

Observamos pérdida de expresión de la proteína BAF 250a en 3 (3%) de los 100 casos de EN típica dónde se realizó la inmunotinción para la BAF250a, frente a 5 (23,8%) de 21 casos de EA ($p=0,004$) dónde permaneció positiva su expresión, no se realizó en 2 casos. (Gráfica 21).

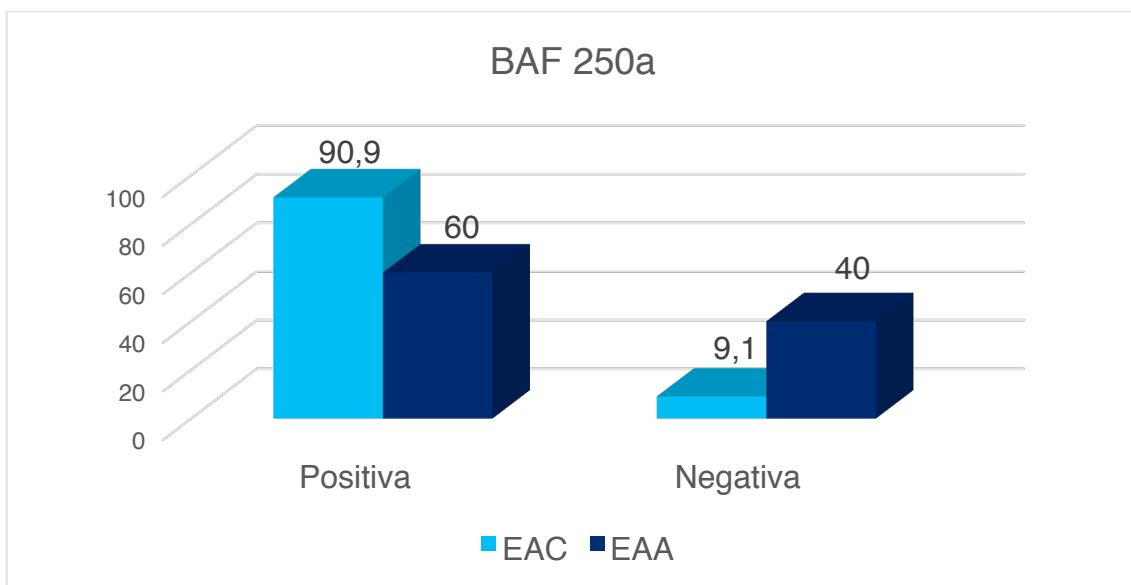
Realizamos la inmunotinción de la BAF250a en 33 de los 107 casos de COT. Respecto a los casos con cáncer de ovario, aunque la negativización de la BAF250a se pudo observar en el 37,5% (6 de 16 analizados) de los COAE frente al 17,6% (3 de 17) de los CO, la diferencia no fue significativa ($p=0,374$). (Gráfica 21)

Cuando nos centramos en la evaluación de la EA, se realizó la inmunotinción de la BAF250a en 21 de los 23 casos de EA. Se analizaron los dos subtipos de EA (EAC vs EAA) y la pérdida de expresión de la BAF 250a. Hallamos 1 de 11 casos (9,1%) de EAC con pérdida de expresión de la BAF250a, frente a 4 de 10 (40%) en el grupo de EAA. A pesar de la diferencia de porcentajes, vemos que no hay diferencias significativas entre EAC y EAA en la BAF250a debido en parte al número bajo de casos ($p=0,149$) (Tabla 18 y Gráfica 22). Se observa como es más frecuente su negativización en la EA, en la EAA y en COAE, apoyando la línea patogénica de EA/EAA/COAE, y además tenemos 6 casos con esa secuencia histológica.



Gráfica 21: Porcentaje de Expresión de BAF 250a según los grupos.

COAE= Cáncer de Ovario Asociado a Endometriosis, CO= Cáncer de Ovario no asociado a endometriosis, EN= endometriosis, EA=endometriosis atípica.



Gráfica 22: Porcentaje de expresión de BAF 250a en EAC vs EAA.

EAC= endometriosis atípica celular, EAA= endometriosis atípica arquitectural.

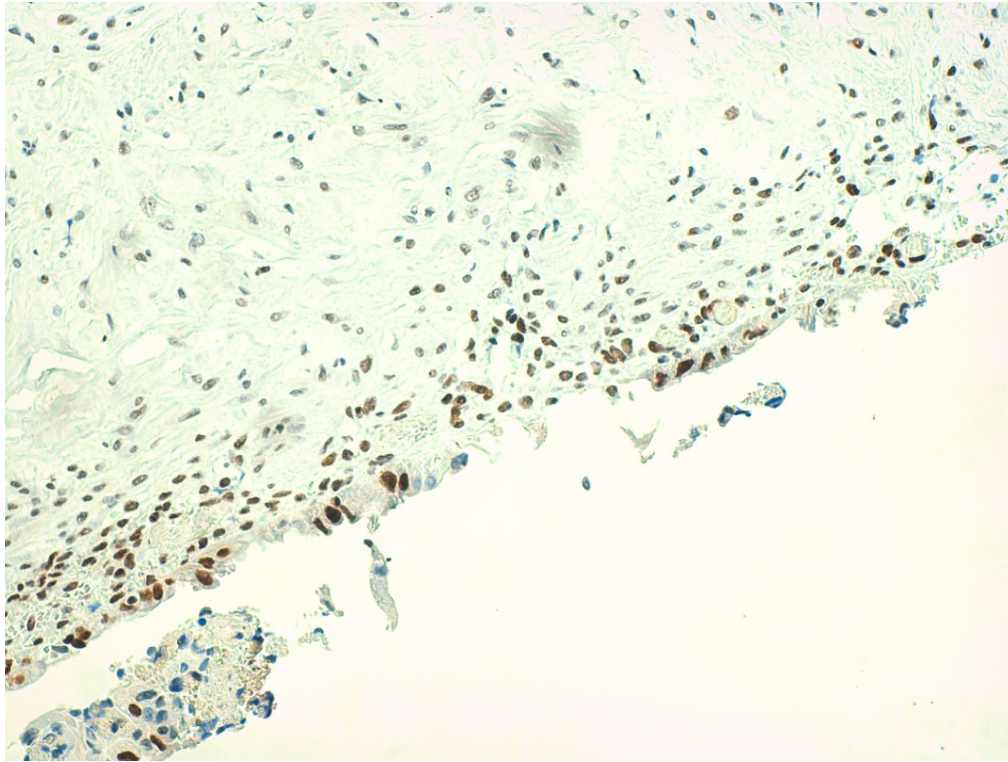


Fig. 16: Endometriosis con Atipia Celular (EAC) con BAF250a conservada, sin pérdida de expresión inmunohistoquímica (BAF250a 100x) Servicio Anatomía patológica HCUVA.

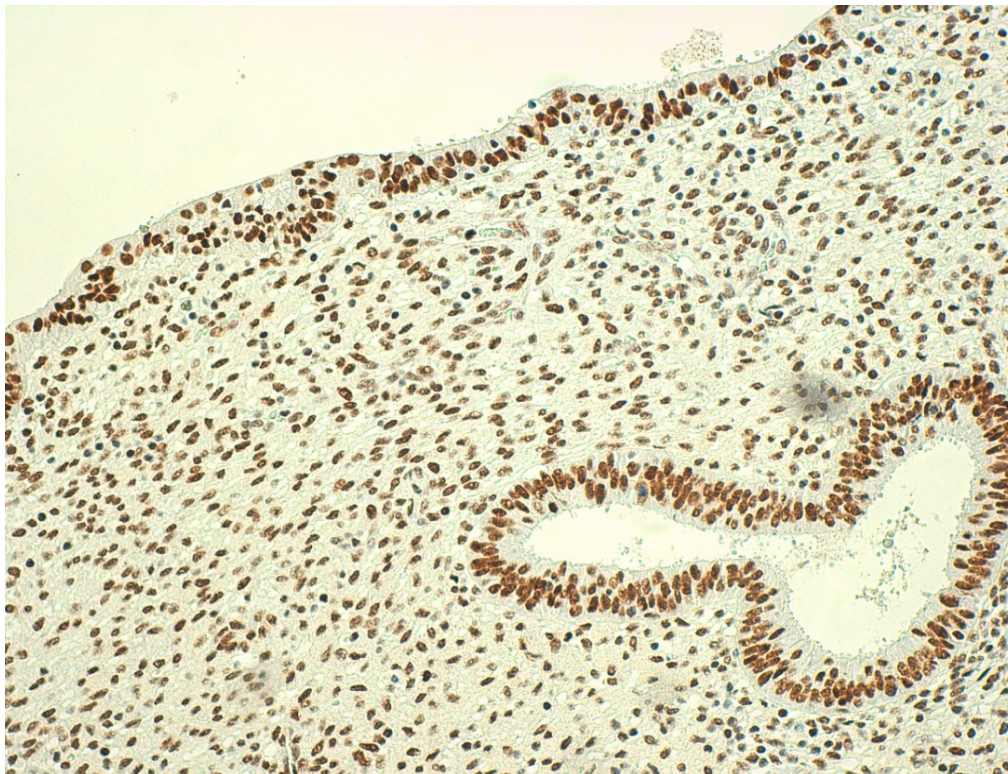
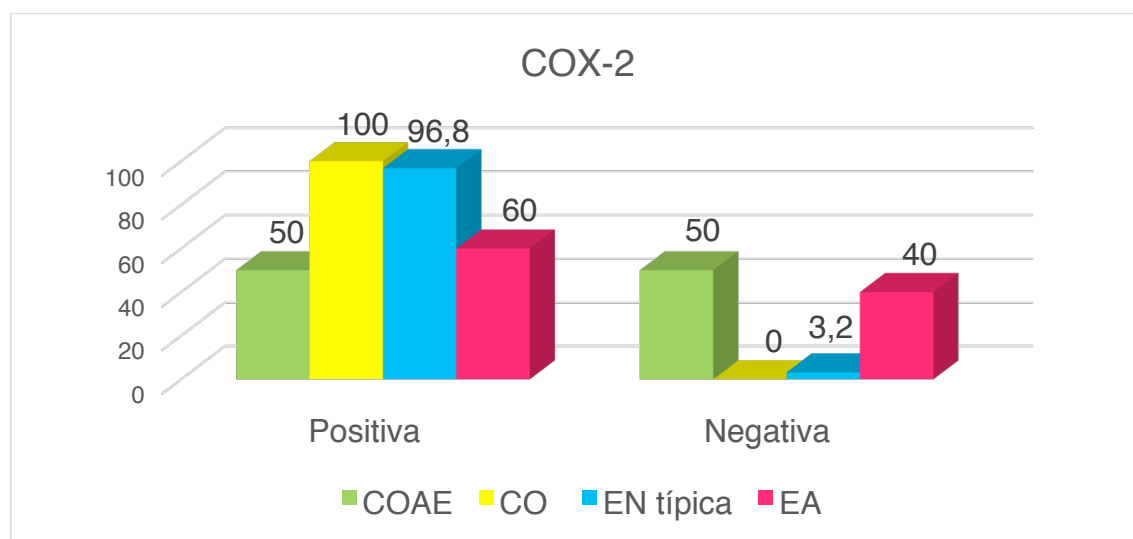


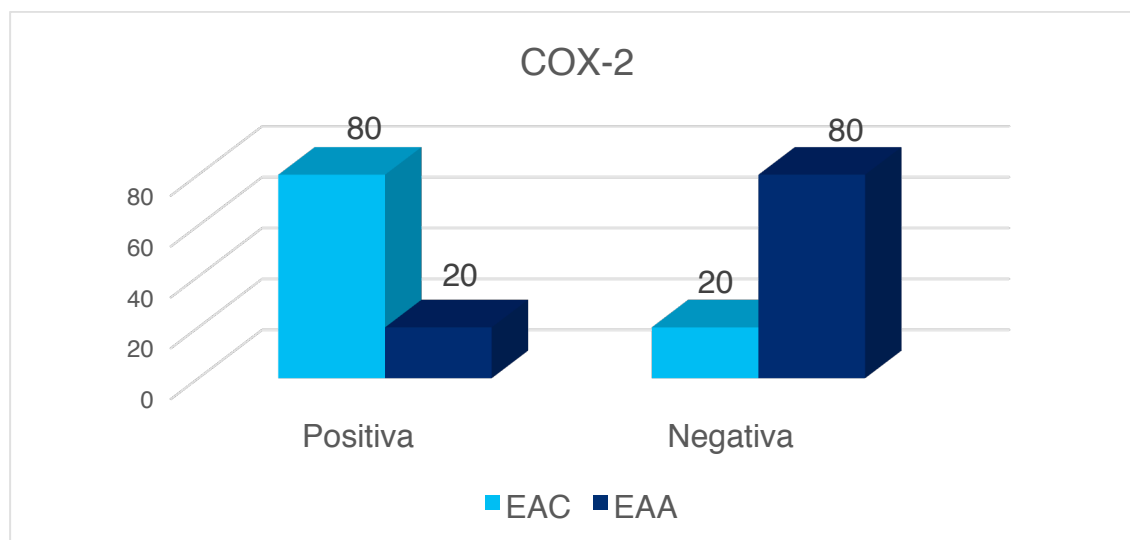
Fig. 17: Endometriosis con Atipia Arquitectural (EAA) con expresión inmunohistoquímica conservada para BAF250a (BAF250a 200x) Servicio Anatomía patológica HCUVA.

6.7.3.-COX-2.

Hayamos asociación entre Endometriosis Típica e inmunotinción positiva a la COX-2 ($p<0,001$). Entre COAE y CO no encontramos diferencias significativas ($p=0,429$) (Gráfica 23). Comparamos las diferencias en la expresión de la COX-2 entre los subtipos de EA, hallando 8 casos (80%) de COX-2 positiva en el grupo de EAC pero sólo 1 caso (20%) de positividad en el grupo de EAA. Aunque los porcentajes son muy diferentes, si tomamos la prueba exacta de Fisher o la corrección por continuidad, vemos que no hay diferencias significativas entre EAC y EAA en la COX-2 probablemente explicado por el número bajo de casos registrados ($p=0,089$) (Gráfica 24) (Tabla 18).



Gráfica 23: Porcentaje de expresión COX-2 según los grupos. COAE= Cáncer de Ovario Asociado a Endometriosis, CO= Cáncer de Ovario, EN= endometriosis, EA=endometriosis atípica.



Gráfica 24: Porcentaje de expresión de COX-2 comparación EAC vs EAA. EA= endometriosis atípica, EAC= endometriosis atípica celular, EAA= endometriosis atípica arquitectural.

Tabla 18: Comparación inmunohistoquímica entre Endometriosis atípica celular (EAC) o arquitectural (EAA): Ki67, BAF250a, y COX-2.

	Tipo de Endometriosis Atípica		<i>p</i> -valor
	EAC <i>n</i> =11	EAA <i>n</i> =12	
Ki-67	5,93% *	22,58% *	0,004 ^a
BAF 250a negativa	1/11(9,1%)	4/10(40%)	0,149 ^b
COX-2 positiva	8/10 (80%)	1/5 (20%)	0,089 ^b

*valor medio del índice Ki-67, ^aU de Mann-Whitney, ^bFisher's exact test.

EAC= Endometriosis Atípica Celular, EAA= Endometriosis Atípica Arquitectural.

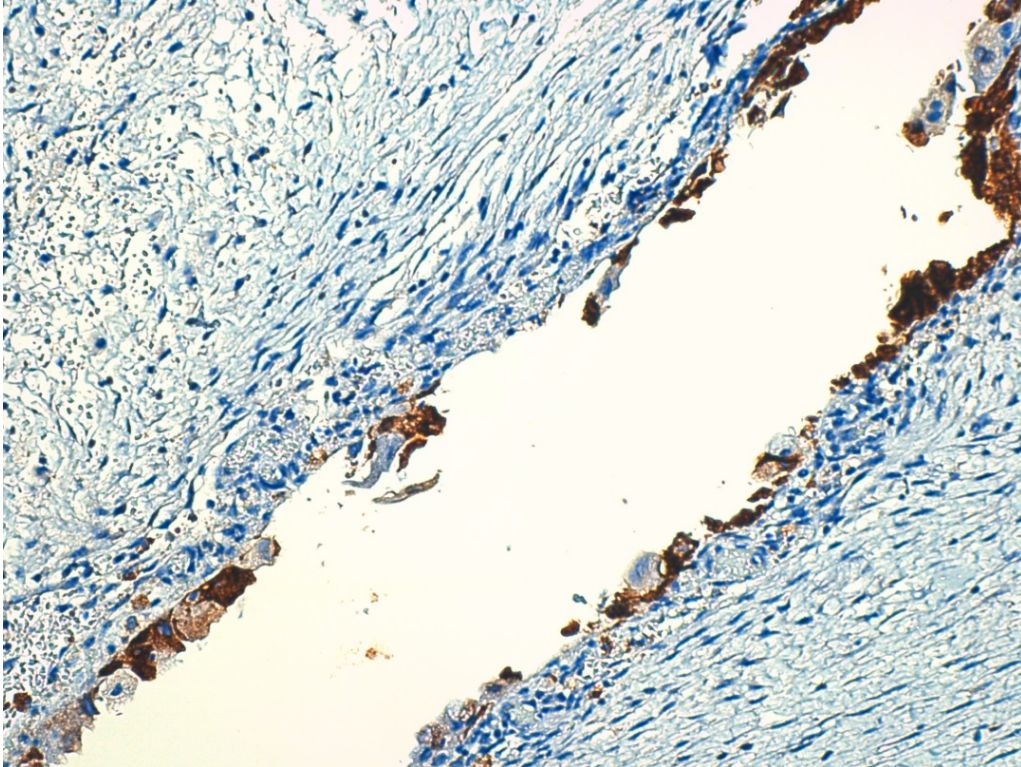


Fig. 18: Endometriosis con Atipia Celular (EAC) con COX-2 positiva (COX-2 200x) Servicio Anatomía patológica HCUVA.

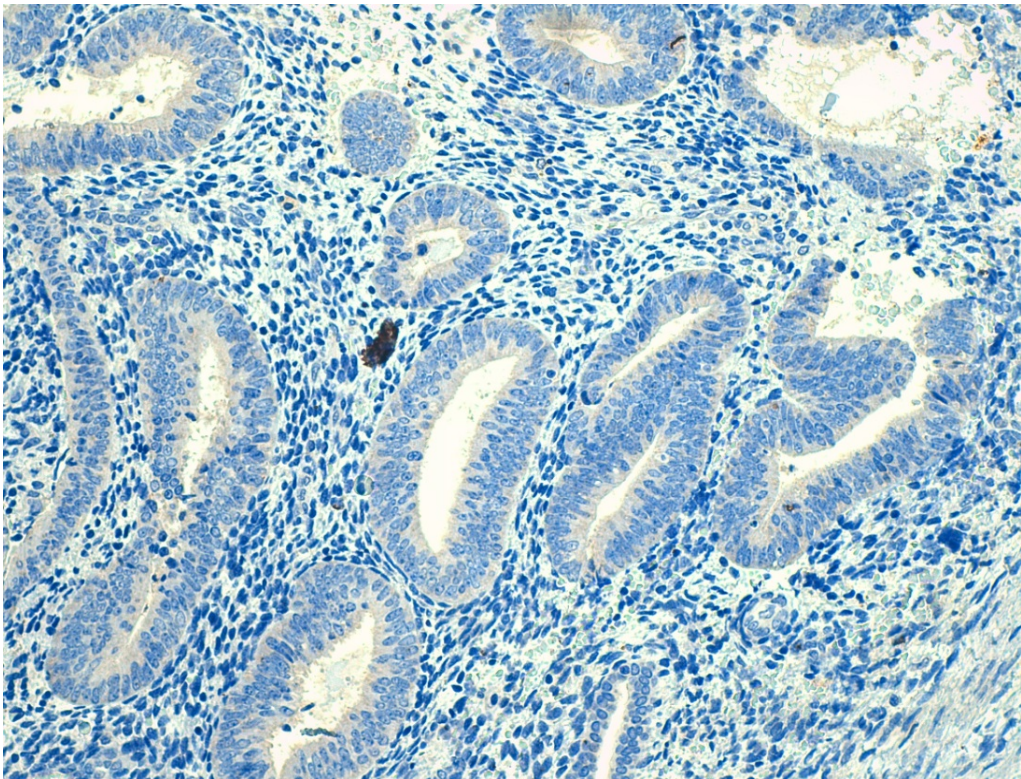


Fig. 19: Endometriosis con Atipia Arquitectural (EAA) con COX-2 negativa (COX-2 100x) Servicio Anatomía patológica HCUVA.

VII. DISCUSIÓN

VII. DISCUSIÓN

Desde que Sampson en 1925 (90) relacionó la endometriosis con el cáncer de ovario, numerosos estudios han analizado la relación entre EN y CO (98,100,101). Los datos de estos estudios indican que las pacientes con endometriosis tienen un incremento del riesgo de cáncer de ovario en un rango entre 1,3 y 1,9 (2), lo cual supondría un incremento de la probabilidad de desarrollar un CO a lo largo de la vida de 1/100 a 2/100 mujeres (54). Sin embargo, el riesgo real de CO es estimado ya que la prevalencia real de la endometriosis se desconoce (95). Por otro lado, en la bibliografía existe una importante variabilidad en la prevalencia del COAE (42,50,78,92,96,101,155). En un reciente metanálisis se comunica una prevalencia entre 3,4-52,6% (96). Esta amplia variabilidad viene determinada por la dificultad en demostrar los criterios de Sampson (90) y Scott (91) para definir el COAE. Este hecho es especialmente evidente si el estudio es retrospectivo y el examen histológico se ha realizado con el objetivo principal de explorar las características del tumor y no para identificar la posible presencia de endometriosis concurrente. Además, si el tumor es especialmente agresivo, puede destruir el tejido endometriósico, quedando sólo tejido neoplásico (104,128). Una alternativa aceptable, sería el cumplimiento de los criterios B

y C de Van Gorp, es decir presencia de endometriosis y cáncer en el mismo ovario sin pruebas de transición o endometriosis concurrente extragonadal respectivamente. En nuestra serie encontramos una prevalencia del COAE del 24,29% (26/107) siendo este dato comparable al comunicado en otros estudios recientes, anteriormente citados. La prevalencia de COAE encontrada en la serie actual difiere con el 5,4% (27/496) hallada en un trabajo nuestro previo (99), que aunque también fue significativa, pensamos que fue inferior por ser un estudio retrospectivo en contraste con el actual que fue prospectivo, no pudiéndose ser detectados algunos casos de COAE. En nuestra serie, 6 (23,1%) de los casos de COAE se corresponden con una categoría A de Van Gorp, es decir, en estos casos se observaba áreas de transición histológica entre endometriosis típica, EA y CO; 9 (34,6%) del tipo B y 11 (42,3%) del tipo C. Estos datos son similares a los comunicados por otros autores (92,121).

Una de las pruebas en favor de la relación de la endometriosis con el cáncer de ovario, es la predominancia de unos histotipos determinados en el COAE. En este sentido, y siguiendo la clasificación de Kurman y Schild (74), la endometriosis se relaciona con la tumorigénesis tipo I, y el CO epitelial no asociado a EN con la tipo II, es decir en este último predomina el tipo histológico seroso de alto grado. Los datos obtenidos en nuestro trabajo son coherentes con esta afirmación, ya que de forma significativa el 53% de los CO no asociados a endometriosis eran serosos de alto grado frente al 15,4% de este tipo histológico encontrado en el COAE. Siguiendo en esta línea, de forma similar a otras series publicadas los subtipos histológicos más frecuentemente presentes en los COAE fueron el AcCC y el AcE que representaron el 23,1% y el 42,3% respectivamente ($p < 0,001$) (4,33,96,99,156,157).

Como hemos mencionado anteriormente, la asociación con unos tipos histológicos determinados es la evidencia más relevante para demostrar una relación de causalidad entre CO y EN. Sin embargo, hay que tener presente que estos tipos histológicos, AcCC y AcE son poco frecuentes, suponen el 10,28% y el 23,49% respectivamente del total del CO en nuestra serie, además faltan pruebas concluyentes de que el precursor de estos tipos histológicos de cáncer de ovario sea la EA (4) .

La endometriosis es una enfermedad estrógeno-dependiente y por tanto afecta casi exclusivamente a mujeres en edad reproductiva de todas las etnias y grupos

sociales. La prevalencia de la enfermedad en la población general es variable según los estudios, y oscila entre el 5-15% (54,95) , aunque la prevalencia real es desconocida debido a los casos asintomáticos que no se diagnostican. Se han comunicado hallazgos de endometriosis hasta en un 29% de laparotomías realizadas por otras causas (13). Dada la alta prevalencia de esta patología y el incremento de su asociación con los tipos histológicos específicos de CO, mencionados anteriormente (AcE y AcCC) y que aproximadamente el 1,4% de pacientes con endometriosis presentarán COAE a lo largo de su vida (10,101), sería de una gran relevancia poder determinar si existe algún subtipo de endometriosis que presente un mayor riesgo de evolucionar a COAE. En este sentido recientemente se ha propuesto a la endometriosis atípica (EA), como una lesión premaligna en el desarrollo evolutivo del (COAE), sin embargo los criterios diagnósticos actualmente permanecen controvertidos. Czernobilsky and Morris en 1978 (134) describieron por primera vez a endometriosis atípica, distinguiendo entre moderada y severa. Posteriormente Thomas y Campbell (33) establecieron los criterios diagnósticos. Moll et al (158) revelaron la asociación cronológica entre EA y CO. Prefumo et al (136) mostraron que la EA era mucho más frecuente en pacientes que presentaban COAE que en aquellos con EN sin cáncer de ovario.

En esta tesis hemos explorado de forma prospectiva, la presencia de endometriosis atípica en las piezas quirúrgicas con endometriosis, así como en COAE. Así mismo, analizamos comparativamente las características histológicas, y algunos aspectos moleculares y genéticos de la endometriosis atípica presente en los endometriomas ováricos y en los ovarios con COAE, tratando de hallar algún grado de asociación que apoyase el concepto de que la endometriosis atípica es una etapa transicional entre endometriosis benigna y COAE.

En nuestro estudio, la prevalencia de EA en la endometriosis sin neoplasia fue del 8,8%, sin embargo, aumenta al 34,6% cuando la analizamos en el COAE ($p < 0,001$). En la literatura, la incidencia de EA en EN sin neoplasia oscila entre el 1,7% que comunica Fukunaga (155) y el 32,3% de Seidman (135) y su prevalencia con neoplasia desde entre el 4,4 comunicado por Oral et al (103) y el 22,8% comunicado por Ogawa (104). Esta amplia variabilidad entre los autores, como hemos mencionado anteriormente, puede radicar en la ausencia de una clara definición de Endometriosis Atípica.

El termino Endometriosis Atípica es referido en la literatura a dos hallazgos histológicos diferentes, *Atípica Citológica e Hiperplasia o Endometriosis Atípica Arquitectural* (58). La mayoría de los estudios usan el termino Endometriosis Atípica refiriéndose a ambos, pero muy probablemente tengan un significado clínico diferente (135). La mayoría de los casos de atipia citológica probablemente sean cambios reactivos o degenerativos y cuando son hallazgos aislados normalmente carecen de trascendencia. Por otro lado, se han descrito cambios hiperplásicos similares a los encontrados en el endometrio eutópico. Esta “hiperplasia” es poco común, lo que dificulta el análisis de su potencial malignidad (135). Nosotros, en este trabajo y siguiendo a Mikami (113) hemos clasificado la Endometriosis Atípica en función de los hallazgos histológicos en dos subtipos, Tipo A: endometriosis con atipia celular o citológica (EAC), y Tipo B: endometriosis con atipia arquitectural o hiperplasia (EAA), consistente en proliferación de glándulas atípicas muy compactas similar a la hiperplasia del endometrio eutópico.

Pues bien, tras el análisis de la prevalencia de EAA y EAC en los dos grupos de pacientes con endometriosis (EN aislada y COAE) encontramos una clara y significativa asociación entre EAC y EN sin neoplasia, 10/14 (71,4%) frente a una también franca relación entre EAA y COAE 8/9 (88,9%) ($p=0.009$). Existen pocos trabajos en la literatura que analicen el significado clínico de la EAC y EAA en endometriosis y en su posible responsabilidad en la evolución a COAE. Prospectivo creemos que ninguno.

De acuerdo con otros autores (135,136), nuestros resultados muestran una significativa alta prevalencia de la EAA con el COAE. Estos datos apoyarían el hecho de que el hallazgo de EAA en un endometrioma podría representar una lesión precancerosa (136). Además, de las 8 pacientes con COAE en las que se halló EAA, 6 se correspondían con los 6 tipo A mencionados anteriormente de Van Gorp (121), por lo tanto se presentaban en el mismo ovario endometriosis típica, endometriosis atípica y CO (4 AcE y 2 AcCC, todos estadio I). Los 2 restantes fueron: 1 tipo B (sarcoma de alto grado con diferenciación neuroectodérmica estadio IIIb) y 1 otro tipo C (carcinoma mucinoso estadio I).

Algunos autores sugieren que el COAE representa una entidad clínica distinta al resto de CO (92,100,123,124). Varios estudios concluyen que las pacientes con COAE

son más jóvenes, es más frecuente que se encuentren en la premenopausia, se diagnostican en un estadio más precoz y parecen tener mejor supervivencia (125,126). Además, en alguna serie las pacientes con COAE presentaron niveles más bajos de Ca125 (100). Siguiendo esta línea, nos planteamos analizar comparativamente las diferentes variables clínicas, epidemiológicas y factores de riesgo entre las pacientes con CO y COAE de nuestra serie.

En cuanto a la edad, la mayoría de estudios encuentran que las pacientes con COAE son más jóvenes que aquellas con CO, esto puede influir en el probable mejor pronóstico que presentan las pacientes con COAE (101,102,156,157,159,160). Algunos autores han considerado la edad como un factor pronóstico controvertido (80), potencialmente las pacientes más jóvenes tienen mejor estado clínico basal, y por ello la cirugía puede ser más agresiva consiguiendo una citorreducción óptima en mayor número de casos, aunque hay autores que no observaron diferencias significativas en la citorreducción entre los COAE y CO (91). Nosotros, de forma similar a otros autores no encontramos diferencias en la edad media de nuestras pacientes con COAE (56,1 años) vs CO (53,3 años) (92,99).

Más de la mitad de las pacientes tanto en el grupo de COAE como en el CO eran menopáusicas, el 57,7% y 51,9% respectivamente. Resultados similares han sido descritos con anterioridad (161), sin embargo el grupo de Lim (102), comunica una mayoría de pacientes postmenopáusicas en los CO, en parte explicado por la menor prevalencia de la EN en la postmenopausia, en torno al 2-5% (73). Sólo el 4,4% de las pacientes con EN de nuestra serie eran postmenopáusicas ($p < 0,001$).

Son múltiples los estudios que correlacionan la obesidad y el sobrepeso con el riesgo de CO (101,102). En nuestra serie el grupo de EN tenían un IMC inferior (IMC medio 24,54) que los grupos con CO, mientras que no hallamos diferencias de peso entre las pacientes con COAE (IMC 28,53) y CO (IMC 27,44), ambos con sobrepeso, similar a otras series publicadas (101).

El tabaco que clásicamente se ha considerado con factor de riesgo del cáncer de ovario (77), aunque su papel en la endometriosis es controvertido (1); en nuestro estudio tiene una menor frecuencia de fumadoras en el grupo de COAE (7,7%), frente a 35 % de fumadoras en EN y 23,5% de fumadoras en CO ($p = 0,004$). No hemos encontrado resultados similares descritos.

Según se ha descrito en la literatura, los antecedentes familiares de CO pueden multiplicar hasta por 3 el riesgo de padecer CO, sobre todo para variedades asociadas a mutaciones BRCA (77,101). Al revisar los antecedentes familiares de cáncer de ovario en nuestra serie, no encontramos diferencias significativas entre los grupos de nuestro estudio ($p=0.056$) a pesar de que el 9,9% de las pacientes de CO tenían al menos algún familiar con antecedente de CO, mientras que no encontramos ninguna en el grupo de COAE y un 4,4% de AF de CO para nuestras pacientes con EN. Esto difiere por ejemplo, del estudio de Dzatic-Smiljkovic sobre COAE, donde 13% tenían antecedentes familiares de CO (101). Sin embargo, al preguntar en la anamnesis por los antecedentes familiares de endometriosis, encontramos asociación para el grupo de las pacientes con EN aislada ($p<0,007$), que presentaban un 8,8% de AF de EN, datos similares a lo descrito en la literatura, con hasta un 10% de AF de endometriosis (32).

Son pocos los estudios que aportan datos sobre los factores de riesgo de la malignización de la EN. Varios factores de riesgo son comunes a las dos entidades clínicas como la menarquia precoz, la menopausia tardía o periodo interciclos corto (34,95,106), por lo que algunos autores se han planteado, si la relación entre ambas es casual (105). En nuestra serie, no encontramos diferencias significativas en la duración de la menstruación, edad de la menarquia, ni edad de menopausia, análogo a otros estudios (102). Por otro lado, diversos autores observan un mayor riesgo de malignización en aquellas pacientes que presentan endometriomas de gran tamaño (>9-10cm), con más de 10 años de evolución, los diagnosticados a edades tempranas (menores de 30 años) y los de aparición en la postmenopausia (34,92,120). Aunque, sólo el tamaño mayor a 9 cm y la edad de más de 40 años, han demostrado ser factores predictores independientes (162). En nuestra serie 2 casos de COAE tenían EN conocida y confirmada histológicamente, en los demás el diagnóstico fue simultáneo. Otros autores comunican porcentajes similares, como Dzatic-Smiljkovic (101), con sólo 2 casos de entre 23 COAE, con EN conocida y tratada quirúrgicamente, 5 y 9 años previos a la aparición del cáncer. En los casos ya diagnosticados previamente de EN, el tiempo entre el diagnóstico de EN y el de COAE fue de 11 años, y 12 años. Estos datos, aunque son escasos, apuntan a un acción persistente y duradera en el tiempo de los factores etiopatogénicos implicados en la malignización de la EN (34). Por tanto, en la práctica clínica creemos que esta información hay que facilitársela a las pacientes que

presentan características similares, para que valoren el riesgo/beneficio de una opción terapéutica quirúrgica más resolutive.

Comorbilidades como la esterilidad, relacionada con la endometriosis también se asocian a CO (163), aunque la esterilidad es más frecuente en el grupo de pacientes con endometriosis (102). En nuestros resultados observamos diferencias significativas ($p < 0,001$), presentando esterilidad el 40,9% de las EN, frente a 19,2% COAE y 7,4% de CO. De forma similar a lo descrito por otros autores (102) hay diferencias en la gravidez y paridad entre EN y CO. En nuestro estudio encontramos un mayor número de nuligestas en el grupo de pacientes con endometriosis ($p = 0,009$), frente a los otros grupos (42,1% vs 38,5% en COAE y 27,2% en CO). Como era de esperar, algo similar ocurre con la paridad ($p < 0,001$), donde hay más pacientes nulíparas en el grupo de EN frente a COAE y CO (58,8% vs 46,2 y 38,3% respectivamente). Del mismo modo esperábamos encontrar una mayor proporción de mujeres nulíparas entre aquellas con COAE debido a la estrecha relación entre la endometriosis y la esterilidad, sin embargo, no observamos diferencias significativas entre los dos grupos con cáncer en cuanto a la esterilidad (19,2% de COAE vs 7,4% de CO) ni a la paridad (46,2% nulíparas COAE vs 38,3% nulíparas en CO).

Se ha intentado relacionar las Técnicas de Reproducción Asistida (TRA) con el riesgo de CO. Sin embargo, en una revisión de Cochrane, no se encontró evidencia convincente de un aumento en el riesgo de tumores ováricos invasivos con el tratamiento farmacológico de fertilidad. Los estudios sobre el riesgo de cáncer de ovario son susceptibles de presentar importantes sesgos, debido al diseño retrospectivo del estudio, la falta de contabilidad de posibles factores de confusión y las estimaciones basadas en pequeño número de casos (107). En nuestra serie, las TRA se realizaron con más frecuencia en el grupo de EN aislada (20,1%) $p = 0,004$, pero no encontramos relación con el grupo de COAE ni con el de CO (7,7 y 4,9%), datos similares a la literatura reportada.

Los marcadores tumorales, se utilizan de forma habitual en el diagnóstico y seguimiento de la patología anexial, en especial el Ca125 (49,51), aunque no es un predictor significativo de malignidad(50). Si revisamos la bibliografía, la mayoría de autores (102,157,160) no encuentran diferencias entre COAE y CO, similar a nuestros resultados. Por el contrario, el estudio de Wang et al (100) comunican niveles más bajos

de Ca125 en COAE frente a CO. Según Lederman (49), las concentraciones séricas de Ca125 pueden ser útiles para diferenciar los endometriomas de otros quistes ováricos, aunque no así del cáncer de ovario (CO), puesto que a veces en estadios iniciales (estadio I) sólo encontramos elevado el Ca125 en aproximadamente un 50% de los casos. Cuando comparamos en nuestra muestra los marcadores tumorales entre EN y COAE, encontramos valores medios más elevados en el grupo de COAE frente a EN para el Ca125 ($p=0,028$), para CEA ($p=0,011$) y para HE4 ($p<0,000$).

Nos planteamos si habría diferencias en los marcadores entre la EN típica y la EA. Los valores medios de Ca125 estaban más elevados en la EA ($p<0,011$). Pero si eliminamos a las pacientes con COAE de ambos grupos, desaparece la significancia estadística, aunque las diferencias de Ca125 entre ambos grupos fue notable: una media de 70,38 UI/ml en EN típica frente a 239, 59 UI/ml en la EA. Sin embargo, aunque nuestros datos no fueron significativos, si observamos una mayor elevación de las cifras de Ca125 en la EA que en la endometriosis sin atipias. Pensamos que hay que profundizar en la investigación en este sentido (126) y en la clínica diaria, creemos que hay que extremar la vigilancia en aquellas pacientes con endometriomas y con cifras progresivamente crecientes de Ca125, y tenerlo en cuenta a la hora de tomar decisiones en su manejo quirúrgico.

Desde el punto de vista del grado de afectación pélvica y basándonos en la clasificación de ASF/ASRM, nos planteamos si habría diferencias en la severidad de las lesiones endometriósicas halladas durante la cirugía entre las EA y el resto de EN. Una vez analizados los datos, no encontramos diferencias en la puntuación de ASF/ASRM entre EN típica y EA ($p=0,685$).

En cuanto a la lateralidad de las tumoraciones, el mayor porcentaje de las Endometriosis son unilaterales, preferentemente en el lado izquierdo ($p<0,001$), apoyando la teoría de Vercellini del reflujo menstrual (23). También hay diferencias entre la bilateralidad entre los grupos con CO, siendo más frecuentes los unilaterales en el grupo de COAE que en el de CO (4,2% vs 27,8%), resultados similares a los ya descritos por otros autores (101,156). Esta diferencia en la bilateralidad, creemos que puede ser debido al estadio más precoz en el que se diagnostican los COAE vs CO.

El grado de diferenciación es un factor pronóstico que ha demostrado tener menos valor como predictor de supervivencia que el tipo histológico del tumor, pero sí

como predictor de la sensibilidad a la quimioterapia (84). En nuestra serie no encontramos diferencias significativas entre los COAE vs CO respecto al grado de diferenciación tumoral, análogo a lo descrito por otros autores (92). De todas formas considerar el grado de diferenciación como factor pronóstico aislado es controvertido, parece que solo sería un factor diferencial a igualdad de estadio tumoral (85).

El estadio tumoral avanzado parece ser el único factor pronóstico independiente (92). Como se ha comunicado ampliamente (92,125,126,156,157), también en este trabajo se confirma la precocidad con la que se diagnostica el COAE frente a los CO no asociados a EN, encontrando que un 76,9% de los COAE fueron diagnosticados en estadio I, frente al 44,45% de los CO ($p < 0,001$).

En la actualidad persiste la controversia en torno al supuesto mejor pronóstico de los AcCC y los AcE asociados a endometriosis frente a los no asociados (100,128). Algunos autores, como hemos mencionado anteriormente, apoyan la idea de que el COAE se diagnostica en estadios más precoces debido a la sintomatología más manifiesta de la endometriosis que asocian (100). Para tratar de aportar luz en esta discusión, nosotros analizamos comparativamente las variables clínicas entre las pacientes con COAE vs CO, no hallando diferencias en ninguno de los síntomas analizados: dismenorrea ($p=0,160$), dispareunia ($p=0,141$), disquecia ($p=0,466$), disuria (0,170), dolor pélvico crónico ($p=0,129$) o SUA ($p=0,259$). Tampoco hallamos diferencias en la exploración física entre ambos grupos ($p=0,489$). En nuestra serie el COAE no es más sintomático que el CO, y esto no puede explicar el diagnóstico más precoz, en contraposición de lo que han postulado otros autores (100,128).

En cuanto al tratamiento quirúrgico de la EN, va a depender fundamentalmente de los deseos genésicos de la paciente, optando por preservar la fertilidad haciendo una cirugía más conservadora y restaurando la anatomía en la medida de lo posible en aquellas pacientes con una paridad no satisfecha. Sin embargo, en pacientes con deseos genésicos cumplidos, cuando el dolor es resistente a diferentes tratamientos médicos y la paciente está multioperada, es razonable la realización de ooforectomía con o sin histerectomía (59). Nuestras pacientes con EN fueron tratadas en su mayoría con cirugía conservadora (76,7%), optando por la histerectomía más salpingooforectomía bilateral sólo el 23,3% ($p < 0,001$). La vía de abordaje laparoscópica fue la más utilizada en el tratamiento de la Endometriosis en nuestra serie (59,1%) ($p < 0,001$). Actualmente

no hay duda de que salvo excepciones muy concretas, la laparoscopia es la vía de acceso de elección frente a la vía laparotómica en el manejo de la EN. Múltiples estudios han demostrado que los resultados son similares en términos de fertilidad, mejoría sintomática y recurrencias, pero con una menor tasa de complicaciones (59). Cuando hacemos cirugía conservadora, la recurrencia de los endometriomas es común, con una incidencia entre el 11-50% de los casos en los 5 primeros años tras la cirugía (34). Respecto a una “segunda cirugía o cirugía de segunda línea” por recidiva de la enfermedad en el caso de las pacientes con EN fue necesaria en 30 casos (18,9%), volviéndose a realizar cirugía conservadora en 16 de ellas (10,1%), y cirugía más radical con histerectomía con salpingooforectomía bilateral en 14 (8,8%), siendo la vía laparoscopia también la más frecuente ($p=0,014$) (58,7%). La indicación de una cirugía de segunda línea para los endometriomas ováricos debe ser muy selectiva, y esto se debe al peor pronóstico reproductivo frente a los casos tratados con una única cirugía de primera línea. Por lo tanto, en mujeres sin dolor severo que buscan un embarazo y sin quistes recurrentes > 4 cm o con hallazgos ecográficos sospechosos, se prefiere la FIV en lugar de repetir la cirugía. Probablemente también debido a la selección de los pacientes, la cirugía de segunda línea para el dolor generalmente logra resultados comparados con la intervención primaria, aunque a costa de una mayor morbilidad, particularmente en los casos de lesiones profundas (5).

Se acepta de forma universal, que las opciones terapéuticas más útiles en el abordaje del CO son la cirugía y la QT(88,164). El diagnóstico de certeza de malignidad debe ser histopatológico, mediante biopsia eco-dirigida, intraoperatoria o diferida. Es preciso una exploración quirúrgica de la cavidad abdominal, que es el método de elección para estadificar la enfermedad (49). Además de una cirugía de citorreducción óptima, la mayoría de pacientes con cáncer epitelial de ovario recibirán quimioterapia puesto que, sólo las pacientes de bajo riesgo, es decir, aquellas con estadios IA-IB grado I y una correcta cirugía de estadificación (excluyendo tipos histológicos de mal pronóstico como Células Claras), no requieren tratamiento adyuvante, ya que la supervivencia a largo plazo en estos casos es superior al 90% (88,164).

En nuestra serie, tanto el tratamiento quirúrgico aplicado como el de quimioterapia fue muy similar para ambos grupos (COAE vs CO): En el 72,8% y en el 61,5% de las pacientes con CO y COAE respectivamente, se realizó cirugía radical en

un primer abordaje quirúrgico. Se trataron con anexectomía unilateral por encontrarse en estadio Ia (tras estadiaje completo) con histología favorable y deseos genésicos el 15,4% de pacientes del grupo de COAE y frente al 7,4% de CO, no siendo esta diferencia significativa estadísticamente. Cifras similares son las descritas por Dzatic-Smiljkovic et al en su estudio (101). Fue preciso realizar citorreducciones secundarias en el 23,7% de los COAE (6 casos), 4 en pacientes con citorreducciones subóptimas derivadas de diferentes Hospitales Comarcales, y 2 en pacientes jóvenes nulíparas que optaron por cirugía con biopsia en diferido y ambas fueron Ac CC, estadio Ia y Ic. Precisaron citorreducción secundaria el 19,7% de CO (16 casos), 15 tras la quimioterapia neoadyuvante y 1 tras un diagnóstico de AP en diferido.

Comparando nuestros grupos, no hay diferencias en la administración de quimioterapia entre COAE y CO, ni en los tipos de fármacos empleados; aunque sí fue necesario el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante ($p=0,02$) en mayor número de pacientes con CO (18,5%) vs COAE (0%) debido al mayor porcentaje de estadios avanzados en las pacientes con CO, como confirmamos al estratificar el resultado por estadios ($p=0.057$).

Otro aspecto que nos puede aportar información sobre el pronóstico es el grado de recidivas tumorales tras una citorreducción primaria. En nuestra serie no hallamos diferencias significativas entre COAE y CO a pesar de que la tasa de recidivas fue casi del doble en el CO vs COAE (21% vs 11,5%), aunque debido al corto periodo de seguimiento por las características de nuestro estudio esto es poco valorable, y esta es una de nuestras limitaciones. No hay demasiado publicado en la literatura sobre este tema, pero sí se ha descrito menor tasa de recurrencias para COAE que en CO (165). Algo similar nos ocurre con la supervivencia libre de enfermedad, dónde la literatura si encuentra mejor pronóstico en los COAE, en parte debido a los estadios más iniciales al diagnóstico (125,126,156,159,165). Nosotros en nuestra serie no podemos aportar datos de supervivencia, pues el periodo de seguimiento es corto con una media de seguimiento de 28,07 meses (8-48). No encontramos diferencias significativas entre COAE y CO, aunque las cifras recogidas hasta la fecha en nuestra muestra, el grupo de CO tiene aproximadamente el doble de éxitos que los COAE (13,6% vs 7,7%).

Por lo tanto, para algunos autores, se debería considerar al COAE como una enfermedad con diferente desarrollo y distinto pronóstico (123), aunque según algún

estudio, la presencia de endometriosis asociada a CO no tiene relación con la supervivencia libre de enfermedad (127). Posiblemente la mayor supervivencia en COAE frente a CO comunicada por algunos autores, se deba a que una mayoría de pacientes con COAE reciben una cirugía de citorreducción óptima al diagnosticarse en estadios más precoces (130), pero nosotros en esta tesis no hemos encontrado diferencias en los tratamientos aplicados. Otros autores sí han encontrado mejores índices de supervivencia en COAE que en CO sin endometriosis (128), incluso algún estudio detecta que la supervivencia global a los 10 años es un 90% mayor en COAE que en CO (129). Sin embargo, cuando se controlan todos estos factores (estadio, GD etc.), la asociación con endometriosis no parece ser un factor predictivo de supervivencia independiente (66,128,131).

Existe controversia respecto a si la presencia de la mutación del ARID1A en el tejido tumoral puede tener relación con la resistencia al platino y por tanto en el pronóstico de la enfermedad (132,133). Nosotros hemos estudiado en nuestra muestra esta posibilidad, hallamos 9 casos que presentaron recidiva precoz (menos de 6 meses) y se catalogaron como platinoresistentes, y recidiva tumoral durante el tiempo de seguimiento de nuestro estudio. Los 9 casos pertenecían al grupo CO.

El Ki-67 es una proteína nuclear que se expresa en las células en proliferación. El porcentaje de células que muestran tinción nuclear positiva para Ki-67 indica el índice de proliferación celular o índice mitótico. En tumores agresivos este porcentaje es alto e indica mal pronóstico (141). En nuestra serie, ambos grupos de COAE y CO tenían Ki-67 alto sin diferencias entre ellos. Cuando comparamos EN típica vs EA, hallamos que la EA tenía mayor índice de proliferación celular (Ki67 moderado-alto) que la EN típica (con Ki-67 bajo) ($p < 0,001$). La comparación entre ambos subtipos de EA (EAC y EAA) mostró que el índice de proliferación celular (Ki-67) fue significativamente superior en los casos de EAA vs EAC ($p < 0.001$). Estos datos nos permiten avanzar en la idea de considerar a la EAA como un cuadro histológico relacionado con la progresión hacia COAE, ya que apuntando en la misma dirección que los datos comunicados por Yamamoto et al (140), donde el Ki-67 fue superior en la EA y en el AcCC, que en la endometriosis sin neoplasia.

Siguiendo en el apartado de análisis inmunohistoquímico, también se analizó la expresión de la COX-2. Varios estudios han demostrado que la COX-2 se expresa tanto

en procesos inflamatorios como en muchos tumores malignos (28). La COX-2 aumenta de manera anormal la síntesis de prostaglandinas, la angiogénesis y la carcinogénesis (29). Se ha observado un incremento progresivo de la expresión de COX-2 en tumores ováricos malignos. En un metanálisis reciente, se encontró una asociación significativa entre la expresión de COX-2 y determinadas variables clínicas analizadas en pacientes con CO tales como el estadio FIGO, el tipo histológico y la edad. Estos resultados mostraron que los pacientes con mayor expresión de COX-2 tenían una tasa de supervivencia significativamente menor, indicando que podemos considerar a la expresión de COX-2 como un potencial marcador pronóstico de cáncer de ovario (28). Por otro lado, el aumento de producción de prostaglandinas inducido por el aumento de expresión de la COX-2, podría ser responsable de la dismenorrea severa y la inflamación en la EN por lo que también tendría utilidad como marcador inflamatorio (30). En nuestra Tesis no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos de COAE y CO en la COX-2. Si había diferencias entre los distintos grupos de pacientes con endometriosis para la tinción de COX-2 (EN, EAC y EAA); encontramos mayor proporción de expresión de la tinción para COX-2 en EN típica frente a EA ($p < 0,001$), lo que podría afirmar que la EN típica se observa un mayor grado del proceso inflamatorio. Cuando comparamos ambos subtipos de EA, la COX-2 era positiva en el 80% de las EAC frente al 20% de las EAA. Y aunque son escasos los datos y no podemos extraer conclusiones significativas, pero la diferencia de porcentajes orienta a que quizás la EAC podría ser un cambio reactivo como postuló Seidman (135).

Uno de los objetivos más importantes en la investigación actual en la patogénesis del COAE, es la identificación de las primeras alteraciones genéticas responsables de la iniciación de COAE desde la endometriosis. En este sentido, nosotros nos acercamos al tema con el estudio inmunohistoquímico de la BAF250a como marcador subrogado de la mutación del ARID1A (9). Se ha identificado la mutación de ARID1A en COAE (adenocarcinoma de células claras y endometriode) sugiriendo además que, dicha inactivación ocurre precozmente en el desarrollo de estos tumores durante la transformación de endometriosis a cáncer de ovario (143). En nuestra serie, observamos la pérdida de expresión de la BAF250a en el 9,1% de las EAC frente al 40% de las EAA. No podemos extraer conclusiones significativas pese a la diferencia de porcentajes, debido a los pocos datos recogidos en este sentido, pero

sería coherente con los datos obtenidos respecto al Ki-67, ya que ambos van en consonancia con que la EAA podría constituir un escalón evolutivo entre la endometriosis y el COAE.

La mutación del ARID1A es frecuente en CO y COAE, aunque no en todos los histotipos (células claras alrededor del 46-50% y endometrioide 30%)(146). Es más frecuente en los COAE que en los CO. La información actual apunta a que dicha mutación ocurre en estadios precoces del hipotético proceso evolutivo de endometriosis a COAE, de forma similar a la progresión desde hiperplasia atípica endometrial a cáncer de endometrio. Por lo tanto, el estudio de la mutación del ARID1A podría ser útil en el diagnóstico temprano de COAE y en la terapia molecular (147). Wiegand et al. basados en genome-wide mutational analysis, encontraron mutaciones de ARID1A en el 46% y 30% carcinomas de células claras y carcinoma endometrioide de ovario respectivamente y no se detectaron en carcinomas serosos de alto grado de ovario. Pero lo más importante es que en dos pacientes, las mutaciones en ARID1A y el descenso de la expresión de BAF250a fueron evidentes en el tumor y en la endometriosis atípica contigua al tumor, pero no en las lesiones endometriósicas distantes del tumor (143). En otro estudio se comunica la pérdida de BAF250a en el 47% de los COAE, no encontrando diferencias significativas entre subtipos histológicos. Todos los resultados son similares en la endometriosis atípica contigua a las zonas malignas(110). La pérdida de la expresión de la BAF250a apareció en el 66% de los COAE tanto en la neoplasia como en el epitelio del quiste endometriósico adyacente en el estudio de Ayham (148). En nuestra serie, no encontramos diferencias en la pérdida de expresión de la BAF250a entre COAE y CO ($p=0,374$). Sin embargo, observamos, que la pérdida de expresión de la BAF250a es mayor en el grupo de la EA frente a la EN (23,8% vs 3%) ($p=0,004$). Cuando comparamos la expresión de la BAF250a entre EAC vs EAA, encontramos que la pérdida de BAF250a es de 9,1% para EAC vs 40% para EAA. Estos datos apoyan nuestra hipótesis aunque, debido al insuficiente número de casos, estos no son estadísticamente significativos como para que nos permitan sacar conclusiones definitivas ($p=0,149$).

Si analizamos la patología ginecológica asociada, encontramos que el COAE se relaciona con el cuadro Hiperplasia de endometrio sin atipias (19,2%) ($p=0,005$), con los pólipos endometriales (26,9%) ($p<0,001$) y con Adenocarcinoma endometrial

(15,4%) ($p < 0,001$). La Adenomiosis, como sabemos una forma de endometriosis, se relaciona con la EN aislada (16,4%) ($p = 0,046$). No encontramos relación de la Adenomiosis con CO (41). No hay asociación con otras patologías ginecológicas como los miomas e Hiperplasia endometrial con atipias. Otros estudios (8) han encontrado asociaciones similares, sobre todo de EN con quistes ováricos benignos de otras estirpes, adenomiosis y miomas. Sorprende que observemos asociación del COAE con Hiperplasia endometrial sin Atipias y con Adenocarcinoma de endometrio y no la observemos con la Hiperplasia Atípica de endometrio. En cuanto a la relación del cáncer de endometrio y la EN es dudosa, ambas patologías comparten factores predisponentes (42), son necesarios más estudios en este sentido (43).

Como resumen podemos decir que nuestros datos, con las limitaciones antes mencionadas, apoyan en primer lugar el hecho de que la endometriosis, en el contexto del COAE, no sólo puede representar una asociación meramente casual. La asociación significativa, observada por la endometriosis atípica y el COAE, así como la de los tipos histológicos de células claras y endometrioides apoyan esta afirmación. Así mismo, en este trabajo hemos observado como el COAE se asocia significativamente con un diagnóstico en estadios más precoces que el CO no asociado a esta enfermedad. Este hecho junto con otras observaciones realizadas en pacientes con COAE vs CO, como mayor porcentaje de tratamiento conservador, menor necesidad de neoadyuvancia, menor tasa de recidivas precoces, menor mortalidad, que aunque no significativas, orientan en la dirección de que el COAE podría tener un pronóstico mejor que el CO.

En segundo lugar las evidencias obtenidas en esta tesis nos permiten apoyar la hipótesis de que la endometriosis atípica arquitectural o hiperplásica podría constituir una lesión premaligna en la patogénesis del cáncer de ovario asociado a endometriosis, al igual que ocurre con la hiperplasia endometrial atípica y el cáncer de endometrio (154). Las conclusiones obtenidas en esta tesis permiten reforzar la línea, ya apuntada hace unos años por algunos autores (134-136), de que existen dos tipos de cuadros histológicos distintos definidos como Endometriosis con Atipia Celular y Endometriosis con Atipia Arquitectural o Hiperplasia, englobados en el concepto de EA y con un significado diferente en cuanto al pronóstico y el rol que juegan en la etiopatogenia del COAE. Nuestros datos demuestran una asociación significativa de la

Atipia Arquitectural con el COAE que además presenta una actividad proliferativa más pronunciada que la Atipia Celular reflejado en un significativo mayor índice de Ki-67. Además, de los 8 casos de EAA encontrados en COAE, en 6 de ellos disponemos de hallazgos histológicos de EN-EAA-CO en el mismo ovario lo que podríamos interpretar como pruebas de transición histológica entre EN y CO. Otros datos que apoyarían esta relación, aunque no alcanzan valores significativos, son la mayor presencia de la mutación del gen ARID1A, puesto de manifiesto por la pérdida de la expresión de la proteína BAF250a, principalmente en la discriminación EA vs EN y también en la EAA frente a la EAC. También hallamos cifras más elevadas para Ca-125 en EA que EN, lo cual podría ser una futura línea de investigación. Como es obvio, son necesarias más evidencias en el mismo sentido antes de tomar decisiones clínicas puesto que es muy importante, ante una patología tan prevalente como la endometriosis, poder definir a un subgrupo de pacientes que realmente tienen mayor riesgo de padecer COAE. La principal limitación de este trabajo y la dificultad de investigar en esta dirección radica en la baja prevalencia de la Endometriosis Atípica y aún más de los subgrupos EAC y EAA.

VIII. CONCLUSIONES

VIII. CONCLUSIONES

1. Existe una asociación significativa entre Endometriosis Atípica y Cáncer de Ovario Asociado a Endometriosis.
2. Los tipos histológicos de Cáncer de Ovario asociados de forma significativa a Endometriosis fueron el Adenocarcinoma de Células Claras y el Adenocarcinoma Endometrioide, ambos incluidos en el tipo I del modelo de Kurman y Shild.
3. Nuestros datos sugieren que el Cáncer de Ovario Asociado a Endometriosis podría presentar un mejor pronóstico dentro del Cáncer de Ovario.
4. Existe una asociación significativa entre Endometriosis Atípica Arquitectural y Cáncer de Ovario Asociado a Endometriosis.
5. Nuestros datos apoyan la hipótesis de que la Endometriosis Atípica Arquitectural o Hiperplásica podría constituir una lesión precursora en la patogénesis del Cáncer de Ovario Asociado a Endometriosis.

IX. BIBLIOGRAFÍA

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Guo S-W. Endometriosis and ovarian cancer: potential benefits and harms of screening and risk-reducing surgery. *Fertil Steril*. 2015;104(4):813-30.
2. Somigliana E, Vigano' P, Parazzini F, Stoppelli S, Giambattista E, Vercellini P. Association between endometriosis and cancer: a comprehensive review and a critical analysis of clinical and epidemiological evidence. *Gynecol Oncol*. 2006;101(2):331-41.
3. Brinton LA, Gridley G, Persson I, Baron J, Bergqvist A. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176(3):572-9.
4. Munksgaard PS, Blaakaer J. The association between endometriosis and ovarian cancer: A review of histological, genetic and molecular alterations. *Gynecol Oncol*. 2012;124(1):164-9.
5. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;10(5):261-75.
6. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2009;360(3):268-79.

7. Berkley KJ, Rapkin AJ, Papka RE. The Pains of Endometriosis. *J Urol*. 2006;175(2):573.
8. Matalliotaki C, Matalliotakis M, Ieromonachou P, Goulielmos GN, Zervou MI, Laliotis A, et al. Co-existence of benign gynecological tumors with endometriosis in a group of 1,000 women. *Oncol Lett*. 2018;15(2):1529-32.
9. Samartzis EP, Samartzis N, Noske A, Fedier A, Caduff R, Dedes KJ, et al. Loss of ARID1A/BAF250a-expression in endometriosis: a biomarker for risk of carcinogenic transformation? *Mod Pathol*. 2012;25(6):885-92.
10. Stamp JP, Gilks CB, Wesseling M, Eshragh S, Ceballos K, Anglesio MS, et al. BAF250a Expression in Atypical Endometriosis and Endometriosis-Associated Ovarian Cancer: *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(5):825-32.
11. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2005;20(10):2698-704.
12. Zafrakas M, Grimbizis G, Timologou A, Tarlatzis BC. Endometriosis and ovarian cancer risk: a systematic review of epidemiological studies. *Front Surg*. 2014;1(14):1-6.
13. Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18(2):177-200.
14. Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, et al. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2012;27(5):1292-9.
15. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril*. 2011;96(2):366-373.e8.
16. Mirkin D, Murphy-Barron C, Iwasaki K. Actuarial analysis of private payer administrative claims data for women with endometriosis. *J Manag Care Pharm JMCP*. 2007;13(3):262-72.
17. Bianconi L, Hummelshoj L, Coccia ME, Viganò P, Vittori G, Veit J, et al. Recognizing endometriosis as a social disease: the European Union-encouraged Italian Senate approach. *Fertil Steril*. 2007;88(5):1285-7.
18. Bischoff FZ, Simpson JL. Heritability and molecular genetic studies of endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2000;6(1):37-44.
19. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2012;98(3):511-9.

20. Ahn SH, Monsanto SP, Miller C, Singh SS, Thomas R, Tayade C. Pathophysiology and Immune Dysfunction in Endometriosis. *BioMed Res Int*. 2015;2015:1-12.
21. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol*. 1927;14(4):422-69.
22. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol*. 1984;64(2):151-4.
23. Vercellini P, Aimi G, Giorgi O, Maddalena S, Carinelli S, Crosignani PG. Is cystic ovarian endometriosis an asymmetric disease? *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 1998;105(9):1018-21.
24. Gargett CE, Schwab KE, Brosens JJ, Puttemans P, Benagiano G, Brosens I. Potential role of endometrial stem/progenitor cells in the pathogenesis of early-onset endometriosis. *Mol Hum Reprod*. 2014;20(7):591-8.
25. Mandai M, Yamaguchi K, Matsumura N, Baba T, Konishi I. Ovarian cancer in endometriosis: molecular biology, pathology, and clinical management. *Int J Clin Oncol*. 2009;14(5):383-91.
26. Worley M, Welch W, Berkowitz R, Ng S-W. Endometriosis-Associated Ovarian Cancer: A Review of Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2013;14(3):5367-79.
27. Nezhat F, Datta MS, Hanson V, Pejovic T, Nezhat C, Nezhat C. The relationship of endometriosis and ovarian malignancy: a review. *Fertil Steril*. 2008;90(5):1559-70.
28. Sun H, Zhang X, Sun D, Jia X, Xu L, Qiao Y, et al. COX-2 expression in ovarian cancer: an updated meta-analysis. *Oncotarget* [Internet]. 2017;8(50). Disponible en: <http://www.oncotarget.com/fulltext/21538>
29. Cho EI, Kowalski DP, Sasaki CT, Haffty BG. Tissue Microarray Analysis Reveals Prognostic Significance of COX-2 Expression for Local Relapse in T1??N0 Larynx Cancer Treated with Primary Radiation Therapy: The Laryngoscope. 2004;114(11):2001-8.
30. Grimstad FW, Decherney A. A Review of the Epigenetic Contributions to Endometriosis: *Clin Obstet Gynecol*. 2017;60(3):467-76.
31. Machado-Linde F, Pelegrin P, Sanchez-Ferrer ML, Leon J, Cascales P, Parrilla JJ. 2-Methoxyestradiol in the Pathophysiology of Endometriosis: Focus on Angiogenesis and Therapeutic Potential. *Reprod Sci*. 2012;19(10):1018-29.
32. Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC. Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *Am J Obstet Gynecol*. 1980;137(3):327-31.

33. Thomas EJ, Campbell IG. Molecular genetic defects in endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2000;50 Suppl 1:44-50.
34. Nezhat FR, Pejovic T, Reis FM, Guo S-W. The Link Between Endometriosis and Ovarian Cancer: Clinical Implications. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(4):623-8.
35. Nezhat FR, Apostol R, Nezhat C, Pejovic T. New insights in the pathophysiology of ovarian cancer and implications for screening and prevention. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(3):262-7.
36. Giudice LC. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2010;362(25):2389-98.
37. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril.* 1997;68(4):585-96.
38. Practice Bulletin No. 114: Management of Endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2010;116(1):223-36.
39. Duyos I, López-Carrasco A, Hernández A, Zapardiel I, de Santiago J. Management of thoracic endometriosis: single institution experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;178:56-9.
40. Qiu L, Wang S, Lang JH, Shen K, Huang HF, Pan LY, et al. The occurrence of endometriosis with ovarian carcinomas is not purely coincidental. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(1):225-8.
41. Melin A. Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. *Hum Reprod.* 2006;21(5):1237-42.
42. Wilbur M, Shih I-M, Segars J, Fader A. Cancer Implications for Patients with Endometriosis. *Semin Reprod Med.* 2017;35(01):110-6.
43. Kvaskoff M, Mu F, Terry KL, Harris HR, Poole EM, Farland L, et al. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? *Hum Reprod Update.* 2015;21(4):500-16.
44. Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD, Keckstein J, Taylor HS, Abrao MS, et al. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod.* 2017;32(2):315-24.
45. Schenken RS, Guzick DS. Revised endometriosis classification: 1996. *Fertil Steril.* 1997;67(5):815-6.
46. Koninckx PR, Barlow D, Kennedy S. Implantation versus Infiltration: The Sampson versus the Endometriotic Disease Theory. *Gynecol Obstet Invest.* 1999;47(Suppl. 1):3-10.
47. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril.* 1997;67(5):817-21.

48. Koninckx PR, Martin DC. Deep endometriosis: A consequence of infiltration or retraction or possibly adenomyosis externa? *Int J Gynecol Obstet.* 1993;42(1):89-90.
49. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 2013;24 Suppl 6:vi24-32.
50. Kadan Y, Fiascone S, McCourt C, Raker C, Granai CO, Steinhoff M, et al. Predictive factors for the presence of malignant transformation of pelvic endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;185:23-7.
51. Macedo ACL, da Rosa MI, Lumertz S, Medeiros LR. Accuracy of Serum Human Epididymis Protein 4 in Ovarian Cancer Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(7):1222-31.
52. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29(3):400-12.
53. Anastasi E, Manganaro L, Granato T, Benedetti Panici P, Frati L, Porpora MG. Is CA72-4 a Useful Biomarker in Differential Diagnosis between Ovarian Endometrioma and Epithelial Ovarian Cancer? *Dis Markers.* 2013;35:331-5.
54. Vercellini P, Parazzini F, Somigliana E, Viganò P, Bolis G, Fedele L. The endometriosis–ovarian cancer connection: the case against preventive surgery. *Fertil Steril.* 2009;91(5):e37-e37.
55. Guerriero S, Ajossa S, Mais V, Risalvato A, Lai MP, Melis GB. The diagnosis of endometriomas using colour Doppler energy imaging. *Hum Reprod.* 1998;13(6):1691-5.
56. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(5):500-5.
57. Morisawa N, Kido A, Kataoka M, Minamiguchi S, Konishi I, Togashi K. Magnetic resonance imaging manifestations of decidualized endometriotic cysts: comparative study with ovarian cancers associated with endometriotic cysts. *J Comput Assist Tomogr.* 2014;38(6):879-84.
58. Clement PB. The Pathology of Endometriosis: A Survey of the Many Faces of a Common Disease Emphasizing Diagnostic Pitfalls and Unusual and Newly Appreciated Aspects. *Adv Anat Pathol.* 2007;14(4):241-60.
59. Johnson NP, Hummelshoj L, for the World Endometriosis Society Montpellier Consortium, Abrao MS, Adamson GD, Allaire C, et al. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod.* 2013;28(6):1552-68.

60. Falcone T, Flyckt R. Clinical Management of Endometriosis: *Obstet Gynecol.* 2018;131(3):557-71.
61. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril.* 2008;90(5):S260-9.
62. Vercellini P, Cortesi I, Crosignani PG. Progestins for symptomatic endometriosis: a critical analysis of the evidence. *Fertil Steril.* 1997;68(3):393-401.
63. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Aimi G, Zaina B, Crosignani PG. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril.* 2003;80(2):305-9.
64. Webb PM, Jordan SJ. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;41:3-14.
65. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012: Globocan 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-86.
66. Kim HS, Kim TH, Chung HH, Song YS. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2014;110(7):1878-90.
67. Prat J. New insights into ovarian cancer pathology. *Ann Oncol.* 2012;23(suppl 10):x111-7.
68. Meinhold-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, Kurzeder C, Mustea A, Wimberger P, et al. The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(4):695-700.
69. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch.* 2012;460(3):237-49.
70. Prat J. Staging Classification for Cancer of the Ovary, Fallopian Tube, and Peritoneum: Abridged Republication of Guidelines From the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). *Obstet Gynecol.* 2015;126(1):171-4.
71. Scully RE, Young RH, Clement PB. Tumors of the Ovary, Maldeveloped Gonads, Fallopian Tube, and Broad Ligament: *Int J Gynecol Pathol.* 1999;18(3):288.
72. Brett M. R, Jennifer B. P, Thomas A. S, Brett M. R, Jennifer B. P, Thomas A. S. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med.* 2017;14(1):9-32.

73. Kurman RJ, Shih I-M. The Origin and Pathogenesis of Epithelial Ovarian Cancer: A Proposed Unifying Theory: *Am J Surg Pathol*. 2010;34(3):433-43.
74. Kurman RJ, Shih I-M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer—Shifting the paradigm. *Hum Pathol*. 2011;42(7):918-31.
75. Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, White E, Arslan AA, Patel AV, et al. Ovarian Cancer Risk Factors by Histologic Subtype: An Analysis From the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *J Clin Oncol*. 2016;34(24):2888-98.
76. Hunn J, Rodriguez GC. Ovarian Cancer: Etiology, Risk Factors, and Epidemiology. *Clin Obstet Gynecol*. 2012;55(1):3-23.
77. La Vecchia C. Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. *Eur J Cancer Prev*. 2017;26(1):55-62.
78. Garrett LA, Growdon WB, Goodman A, Boruta DM, Schorge JO, del Carmen MG. Endometriosis-associated ovarian malignancy: a retrospective analysis of presentation, treatment, and outcome. *J Reprod Med*. 2013;58(11-12):469-76.
79. Suryawanshi S, Vlad AM, Lin H-M, Mantia-Smaldone G, Laskey R, Lee M, et al. Plasma microRNAs as novel biomarkers for endometriosis and endometriosis-associated ovarian cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2013;19(5):1213-24.
80. Khoo SK, Battistutta D, Hurst T, Sanderson B, Ward BG, Free K. The prognostic value of clinical, pathologic, and biologic parameters in ovarian cancer. *Cancer*. 1993;72(2):531-7.
81. Jang RW, Caraiscos VB, Swami N, Banerjee S, Mak E, Kaya E, et al. Simple Prognostic Model for Patients With Advanced Cancer Based on Performance Status. *J Oncol Pract*. 2014;10(5):e335-41.
82. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival Effect of Maximal Cytoreductive Surgery for Advanced Ovarian Carcinoma During the Platinum Era: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2002;20(5):1248-59.
83. Tentis A-A., Tripsiannis G, Markakidis S., Karanikiotis C., Tzegas G, Georgiadis G, et al. Peritoneal cancer index: a prognostic indicator of survival in advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol EJSO*. 2003;29(1):69-73.
84. Heintz A, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn M, Benedet J, Creasman W, et al. Carcinoma of the Ovary. *Int J Gynecol Obstet*. 2006;95:S161-92.
85. Silverberg SG. Histopathologic Grading of Ovarian Carcinoma: A Review and Proposal: *Int J Gynecol Pathol*. 2000;19(1):7-15.
86. Goff B. Ovarian Cancer: Symptoms and Presentation. En: Lichtman SM, Audisio RA, editores. *Management of Gynecological Cancers in Older Women [Internet]*.

- London: Springer London; 2013 p. 139-49. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4471-4605-6_9
87. Rutten MJ, Leeftang MM, Kenter GG, Mol BWJ, Buist M. Laparoscopy for diagnosing resectability of disease in patients with advanced ovarian cancer. Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet] 2014; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009786.pub2>
 88. Coordinating author for the ESMO Guidelines Working Group: P. Vasey. Epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2007;18(Supplement 2):ii12-ii14.
 89. Bell J, Brady MF, Young RC, Lage J, Walker JL, Look KY, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2006;102(3):432-9.
 90. Sampson J. A. Endometrial carcinoma of the ovary arising in endometrial tissue in that organ. *Arch Surg.* 1925;10:1-72.
 91. Scott RB. Malignant changes in endometriosis. *Obstet Gynecol.* 1953;2(3):283-9.
 92. Bounous VE, Ferrero A, Fuso L, Ravarino N, Ceccaroni M, Menato G, et al. Endometriosis-associated Ovarian Cancer: A Distinct Clinical Entity? *Anticancer Res.* 2016;36(7):3445-9.
 93. Gadducci A, Lanfredini N, Tana R. Novel insights on the malignant transformation of endometriosis into ovarian carcinoma. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(9):612-7.
 94. Chang W-H, Wang K-C, Lee W-L, Huang N, Chou Y-J, Feng R-C, et al. Endometriosis and the subsequent risk of epithelial ovarian cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2014;53(4):530-5.
 95. Munksgaard PS, Blaakaer J. The association between endometriosis and gynecological cancers and breast cancer: A review of epidemiological data. *Gynecol Oncol.* 2011;123(1):157-63.
 96. Heidemann LN, Hartwell D, Heidemann CH, Jochumsen KM. The relation between endometriosis and ovarian cancer - a review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93(1):20-31.
 97. Mogensen JB, Kjær SK, Mellekjær L, Jensen A. Endometriosis and risks for ovarian, endometrial and breast cancers: A nationwide cohort study. *Gynecol Oncol.* 2016;143(1):87-92.
 98. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian

- cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol.* 2012;13(4):385-94.
99. Machado-Linde F, Sánchez-Ferrer ML, Cascales P, Torroba A, Orozco R, Sánchez YS, et al. Prevalence of endometriosis in epithelial ovarian cancer. Analysis of the associated clinical features and study on molecular mechanisms involved in the possible causality. *Eur J Gynaec Oncol* 2015; 36(1):21–24.
 100. Wang S, Qiu L, Lang JH, Shen K, Yang JX, Huang HF, et al. Clinical analysis of ovarian epithelial carcinoma with coexisting pelvic endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(5):413.e1-413.e5.
 101. Dzatic-Smiljkovic O, Vasiljevic M, Djukic M, Vugdelic R, Vugdelic J. Frequency of ovarian endometriosis in epithelial ovarian cancer patients. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2011;38(4):394-8.
 102. Lim MC, Chun K-C, Shin S-J, Lee IH, Lim KT, Cho CH, et al. Clinical Presentation of Endometrioid Epithelial Ovarian Cancer with Concurrent Endometriosis: A Multicenter Retrospective Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(2):398-404.
 103. Oral E, Ilvan S, Tustas E, Korbeyli B, Bese T, Demirkiran F, et al. Prevalence of endometriosis in malignant epithelial ovary tumours. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;109(1):97-101.
 104. Ogawa S, Kaku T, Amada S, Kobayashi H, Hirakawa T, Ariyoshi K, et al. Ovarian Endometriosis Associated with Ovarian Carcinoma: A Clinicopathological and Immunohistochemical Study. *Gynecol Oncol.* 2000;77(2):298-304.
 105. Viganò P, Somigliana E, Parazzini F, Vercellini P. Bias versus causality: interpreting recent evidence of association between endometriosis and ovarian cancer. *Fertil Steril.* 2007;88(3):588-93.
 106. Vlahos NF, Kalampokas T, Fotiou S. Endometriosis and ovarian cancer: A review. *Gynecol Endocrinol.* 2010;26(3):213-9.
 107. Rizzuto I, Behrens RF, Smith LA. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(8):CD008215.
 108. Kajihara H, Yamada Y, Shigetomi H, Higashiura Y, Kobayashi H. The Dichotomy in the Histogenesis of Endometriosis-associated Ovarian Cancer: Clear Cell-type Versus Endometrioid-type Adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 2012;31(4):304-12.
 109. Bedaiwy MA, Hussein MRA-E, Biscotti C, Falcone T. Pelvic Endometriosis is Rarely Associated with Ovarian Borderline Tumours, Cytologic and Architectural Atypia: A Clinicopathologic Study. *Pathol Oncol Res.* 2009;15(1):81-8.

110. Lai C-R, Hsu C-Y, Chen Y-J, Yen M-S, Chao K-C, Li AF-Y. Ovarian cancers arising from endometriosis: A microenvironmental biomarker study including ER, HNF1 β , p53, PTEN, BAF250a, and COX-2. *J Chin Med Assoc.* 2013;76(11):629-34.
111. Nagle CM, Olsen CM, Webb PM, Jordan SJ, Whiteman DC, Green AC. Endometrioid and clear cell ovarian cancers – A comparative analysis of risk factors. *Eur J Cancer.* 2008;44(16):2477-84.
112. King CM, Barbara C, Prentice A, Brenton JD, Charnock-Jones DS. Models of endometriosis and their utility in studying progression to ovarian clear cell carcinoma: Endometriosis models. *J Pathol.* 2016;238(2):185-96.
113. Mikami Y. Endometriosis-related ovarian neoplasms: pathogenesis and histopathologic features. *Diagn Histopathol.* 2014;20(9):357-63.
114. Lee AW, Templeman C, Stram DA, Beesley J, Tyrer J, Berchuck A, et al. Evidence of a genetic link between endometriosis and ovarian cancer. *Fertil Steril.* 2016;105(1):35-43.e10.
115. Suryawanshi S, Huang X, Elishaev E, Budiu RA, Zhang L, Kim S, et al. Complement pathway is frequently altered in endometriosis and endometriosis-associated ovarian cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2014;20(23):6163-74.
116. Banz C, Ungethuen U, Kuban R-J, Diedrich K, Lengyel E, Hornung D. The molecular signature of endometriosis-associated endometrioid ovarian cancer differs significantly from endometriosis-independent endometrioid ovarian cancer. *Fertil Steril.* 2010;94(4):1212-7.
117. Ma X, Hui Y, Lin L, Wu Y, Zhang X, Qin X. Possible relevance of tumor-related genes mutation to malignant transformation of endometriosis. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2016;37(1):89-94.
118. Garry R. Is insulin resistance an essential component of PCOS?: The endometriosis syndromes: a clinical classification in the presence of aetiological confusion and therapeutic anarchy. *Hum Reprod.* 2004;19(4):760-8.
119. Wei J-J, William J, Bulun S. Endometriosis and Ovarian Cancer: A Review of Clinical, Pathologic, and Molecular Aspects. *Int J Gynecol Pathol.* 2011;30(6):553-68.
120. Kobayashi H, Sumimoto K, Kitanaka T, Yamada Y, Sado T, Sakata M, et al. Ovarian endometrioma—Risks factors of ovarian cancer development. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;138(2):187-93.
121. Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I, Moerman P. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18(2):349-71.

122. Stern RC, Dash R, Bentley RC, Snyder MJ, Haney AF, Robboy SJ. Malignancy in endometriosis: frequency and comparison of ovarian and extraovarian types. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* 2001;20(2):133-9.
123. Scarfone G, Bergamini A, Noli S, Villa A, Cipriani S, Taccagni G, et al. Characteristics of clear cell ovarian cancer arising from endometriosis: A two center cohort study. *Gynecol Oncol.* 2014;133(3):480-4.
124. Van Le L, Jackson A, Schuler K, Suri A, Doll K, Stine J, et al. Ovarian epithelial carcinoma with pelvic endometriosis: Wang et al. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(5):415-6.
125. Boyraz G, Selcuk I, Yazıcıoğlu A, Tuncer ZS. Ovarian carcinoma associated with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(1):211-3.
126. Acién P, Velasco I, Acién M, Capello C, Vela P. Epithelial Ovarian Cancers and Endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2015;79(2):126-35.
127. Wang S, Qiu L, Lang JH, Shen K, Huang HF, Pan LY, et al. Prognostic analysis of endometrioid epithelial ovarian cancer with or without endometriosis: a 12-year cohort study of Chinese patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(3):241.e1-241.e9.
128. Kumar S, Munkarah A, Arabi H, Bandyopadhyay S, Semaan A, Hayek K, et al. Prognostic analysis of ovarian cancer associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(1):63.e1-63.e7.
129. Noli S, Cipriani S, Scarfone G, Villa A, Grossi E, Monti E, et al. Long Term Survival of Ovarian Endometriosis Associated Clear Cell and Endometrioid Ovarian Cancers: *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23(2):244-8.
130. Yang B, Yang F, Chen H, Wang D. The association between endometriosis and survival outcomes of ovarian cancer: Evidence-based on a meta-analysis. *Niger J Clin Pract.* 2015;18(5):577-83.
131. He D, C M, S P, A P-L, Yl C, D G, et al. Does the Presence of Endometriosis Affect Prognosis of Ovarian Cancer? *Cancer Invest.* 2016;34(3):148-54.
132. Maeda D, Shih I-M. Pathogenesis and the role of ARID1A mutation in endometriosis-related ovarian neoplasms. *Adv Anat Pathol.* 2013;20(1):45-52.
133. Yokoyama Y, Matsushita Y, Shigeto T, Futagami M, Mizunuma H. Decreased ARID1A expression is correlated with chemoresistance in epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol.* 2014;25(1):58-63.
134. Czernobilsky B, Morris WJ. A histologic study of ovarian endometriosis with emphasis on hyperplastic and atypical changes. *Obstet Gynecol.* 1979;53(3):318-23.

135. Seidman JD. Prognostic importance of hyperplasia and atypia in endometriosis. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* 1996;15(1):1-9.
136. Prefumo F, Todeschini F, Fulcheri E, Venturini PL. Epithelial abnormalities in cystic ovarian endometriosis. *Gynecol Oncol.* 2002;84(2):280-4.
137. LaGrenade A, Silverberg SG. Ovarian tumors associated with atypical endometriosis. *Hum Pathol.* 1988;19(9):1080-4.
138. Fukunaga M, Ushigome S. Epithelial metaplastic changes in ovarian endometriosis. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* 1998;11(8):784-8.
139. Deng S-M, Zhang W, Zhang B, Chen Y-Y, Li J-H, Wu Y-W. Correlation between the Uptake of 18F-Fluorodeoxyglucose (18F-FDG) and the Expression of Proliferation-Associated Antigen Ki-67 in Cancer Patients: A Meta-Analysis. *PloS One.* 2015;10(6):e0129028.
140. Yamamoto S, Tsuda H, Miyai K, Takano M, Tamai S, Matsubara O. Cumulative alterations of p27-related cell-cycle regulators in the development of endometriosis-associated ovarian clear cell adenocarcinoma. *Histopathology.* 2010;56(6):740-9.
141. Yalcin SE, Ocal I, Yalcin Y, Selim HS, Caltekin MD, Aydogmus H, et al. Evaluation of the Ki-67 Proliferation Index and Urocortin Expression in Women with Ovarian Endometriomas. *Eurasian J Med.* 2017; 49(2):107-12.
142. Sáinz de la Cuesta R, Izquierdo M, Cañamero M, Granizo JJ, Manzarbeitia F. Increased prevalence of p53 overexpression from typical endometriosis to atypical endometriosis and ovarian cancer associated with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004; 113(1):87-93.
143. Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, Zhao Y, Tse K, Zeng T, et al. *ARID1A* Mutations in Endometriosis-Associated Ovarian Carcinomas. *N Engl J Med.* 2010; 363(16):1532-43.
144. Ohlsson Teague EMC, Print CG, Hull ML. The role of microRNAs in endometriosis and associated reproductive conditions. *Hum Reprod Update.* 2010; 16(2):142-65.
145. Kim TH, Yoo J-Y, Wang Z, Lydon JP, Khatri S, Hawkins SM, et al. *ARID1A* Is Essential for Endometrial Function during Early Pregnancy. Paria BC, editor. *PLOS Genet.* 2015;11(9):e1005537.
146. Katagiri A, Nakayama K, Rahman MT, Rahman M, Katagiri H, Nakayama N, et al. Loss of *ARID1A* expression is related to shorter progression-free survival and chemoresistance in ovarian clear cell carcinoma. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* 2012; 25(2):282-8.

147. Takeda T, Banno K, Okawa R, Yanokura M, Iijima M, Irie-Kunitomi H, et al. ARID1A gene mutation in ovarian and endometrial cancers (Review). *Oncol Rep.* 2016; 35(2):607-13.
148. Ayhan A, Mao T-L, Seckin T, Wu C-H, Guan B, Ogawa H, et al. Loss of ARID1A Expression Is an Early Molecular Event in Tumor Progression From Ovarian Endometriotic Cyst to Clear Cell and Endometrioid Carcinoma: *Int J Gynecol Cancer.* 2012; 22(8):1310-5.
149. Lowery WJ, Schildkraut JM, Akushevich L, Bentley R, Marks JR, Huntsman D, et al. Loss of ARID1A-associated protein expression is a frequent event in clear cell and endometrioid ovarian cancers. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2012;22(1):9-14.
150. Guan B, Wang T-L, Shih I-M. ARID1A, a factor that promotes formation of SWI/SNF-mediated chromatin remodeling, is a tumor suppressor in gynecologic cancers. *Cancer Res.* 2011;71(21):6718-27.
151. Jones S, Wang T-L, Shih I-M, Mao T-L, Nakayama K, Roden R, et al. Frequent mutations of chromatin remodeling gene ARID1A in ovarian clear cell carcinoma. *Science.* 2010;330(6001):228-31.
152. Kato M, Takano M, Miyamoto M, Sasaki N, Goto T, Suzuki A, et al. Effect of ARID1A/BAF250a expression on carcinogenesis and clinicopathological factors in pure-type clear cell adenocarcinoma of the ovary. *Mol Clin Oncol.* 2016;5(4):395-401.
153. Prat J. FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. *J Gynecol Oncol.* 2015;26(2):87.
154. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of «untreated» hyperplasia in 170 patients. *Cancer.* 1985;56(2):403-12.
155. Fukunaga M, Nomura K, Ishikawa E, Ushigome S. Ovarian atypical endometriosis: its close association with malignant epithelial tumours. *Histopathology.* 1997;30(3):249-55.
156. Brilhante AVM, Augusto KL, Portela MC, Sucupira LCG, Oliveira LAF, Pouchaim AJMV, et al. Endometriosis and Ovarian Cancer: an Integrative Review (Endometriosis and Ovarian Cancer). *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.* 2017;18(1):11-6.
157. Ruderman R, Pavone ME. Ovarian cancer in endometriosis: an update on the clinical and molecular aspects. *Minerva Ginecol.* 2017;69(3):286-94.
158. Moll UM, Chumas JC, Chalas E, Mann WJ. Ovarian carcinoma arising in atypical endometriosis. *Obstet Gynecol.* 1990;75(3 Pt 2):537-9.

159. Cuff J, Longacre TA. Endometriosis does not confer improved prognosis in ovarian carcinoma of uniform cell type. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(5):688-95.
160. Mangili G, Bergamini A, Taccagni G, Gentile C, Panina P, Viganò P, et al. Unraveling the two entities of endometrioid ovarian cancer: A single center clinical experience. *Gynecol Oncol.* 2012;126(3):403-7.
161. Haas D, Chvatal R, Reichert B, Renner S, Shebl O, Binder H, et al. Endometriosis: a premenopausal disease? Age pattern in 42,079 patients with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;286(3):667-70.
162. Kobayashi H. Ovarian cancer in endometriosis: epidemiology, natural history, and clinical diagnosis. *Int J Clin Oncol.* 2009;14(5):378-82.
163. Wang K-C, Chang W-H, Lee W-L, Huang N, Huang H-Y, Yen M-S, et al. An increased risk of epithelial ovarian cancer in Taiwanese women with a new surgico-pathological diagnosis of endometriosis. *BMC Cancer.* 2014;14:831-40.
164. Suh DH, Chang SJ, Song T, Lee S, Kang WD, Lee SJ, et al. Practice guidelines for management of ovarian cancer in Korea: a Korean Society of Gynecologic Oncology Consensus Statement. *J Gynecol Oncol.* 2018;29(4):e56.
165. Park J-Y, Kim D-Y, Suh D-S, Kim J-H, Kim Y-M, Kim Y-T, et al. Significance of Ovarian Endometriosis on the Prognosis of Ovarian Clear Cell Carcinoma: *Int J Gynecol Cancer.* 2017;1-8.