



UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

Facultad de Medicina

DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA, HISTORIA
DE LA CIENCIA Y GINECOLOGÍA

TESIS DOCTORAL

**ENDOMETRIOSIS Y CÁNCER DE OVARIO, ¿HAY
EVIDENCIA DE RELACIÓN?**

DOCTORANDO

Dº. ERNESTO BAS ESTEVE

DIRECTOR

PROF. DR. Dº. PEDRO ACIÉN ÁLVAREZ

San Juan de Alicante, 2015



Dº ILDEFONSO HERNÁNDEZ AGUADO, Director del Departamento de Salud Pública, Historia de la Ciencia y Ginecología de la Universidad Miguel Hernández

Informa:

Que **Dº Ernesto Bas Esteve**, ha realizado bajo la coordinación de este Departamento su memoria de Tesis Doctoral titulada “Endometriosis y Cáncer de Ovario, ¿hay evidencia de relación?”, cumpliendo todos los objetivos previstos, finalizando su trabajo de forma satisfactoria para su defensa pública y capacitándole para optar al Grado de Doctor.

Lo que certifico en San Juan de Alicante, a 24 de Septiembre de 2015.

Fdo: D. ILDEFONSO HERNÁNDEZ AGUADO



Prof. Dr. D. Pedro Ación Álvarez. Catedrático de Obstetricia y Ginecología,
Facultad de Medicina, Universidad Miguel Hernández de Elche.

CERTIFICO QUE:

El trabajo de tesis doctoral titulado “**Endometriosis y Cáncer de Ovario ¿Hay evidencia de Relación?**” ha sido realizado íntegramente bajo mi dirección en el Departamento de Salud Pública, Historia de la Ciencia y Ginecología por don **Ernesto Bas Esteve**, y reúne las condiciones necesarias, para ser defendida públicamente ante la comisión correspondiente para optar al título de Doctor en medicina.

PROF. DR. D. PEDRO ACIÓN ÁLVAREZ.

SAN JUAN DE ALICANTE, 24 SEPTIEMBRE 2015



Agradecimientos:

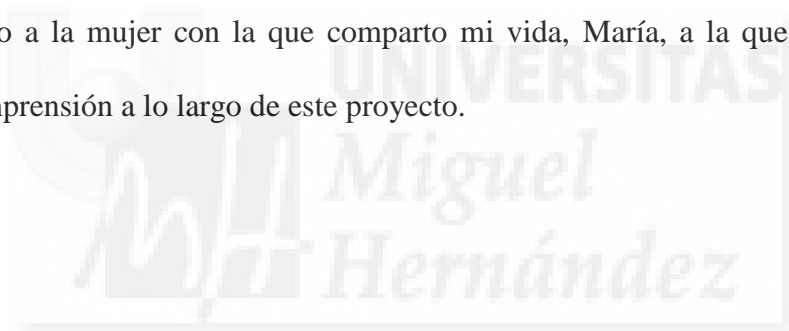
Al Prof, Dr, Dº Pedro Acién Álvarez, Catedrático de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Miguel Hernández de Elche, le agradezco su gran entrega como Director de la tesis. Gracias por su confianza, paciencia, orientación, dirección y supervisión.

A mis compañeros de los Departamentos de Anatomía Patológica, Documentación Clínica y Administración, a quienes agradezco su colaboración desinteresada para este proyecto.

A mi servicio, gracias por la confianza depositada en mi.

A mis padres, quienes siempre han creído en mi.

Y por último a la mujer con la que comparto mi vida, María, a la que agradezco su apoyo y comprensión a lo largo de este proyecto.



*Este estudio fue realizado (en parte) con la ayuda de investigación FIS PI10/01815 (sobre fisiopatología y tratamiento de la endometriosis) del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad, Madrid, España, con la cofinanciación FEDER, dentro del Plan Nacional de I+D+I 2008-2011, (y cuyo IP es el Prof. Pedro Acién Alvarez)

ÍNDICE

Agradecimientos:	v
ÍNDICE	6
Abreviaturas	7
1 INTRODUCCIÓN:	9
1.1 CÁNCER DE OVARIO	9
1.2 ENDOMETRIOSIS	14
1.3 ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	18
1.4 HIPÓTESIS	22
1.5 OBJETIVOS	22
1.5.1 Objetivo Principal	22
1.5.2 Objetivos Secundarios	23
2 MATERIAL Y MÉTODO	25
2.1 DISEÑO DEL ESTUDIO:	25
2.2 PACIENTES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO	25
2.3 MATERIAL:	26
2.4 RECOGIDA DE DATOS:	27
2.5 ANÁLISIS DEL MATERIAL	28
2.5.1 TEO atendidos en el HMB	28
2.5.2 TEO asociado a endometriosis.	32
2.5.3 Estudio Inmunohistoquímico	36
2.5.4 Casos con endometriosis previa	36
2.6 MÉTODO:	37
2.7 DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO:	39
2.8 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	39
3 RESULTADOS	41
3.1 Análisis y comparación de las pacientes con TEO atendidas en el HBM versus los casos atendidos en el HUSJ.	41
3.2 Análisis y comparación de las pacientes con TEO asociado a endometriosis (36) versus las 116 pacientes con TEO sin endometriosis asociada atendidas en el HMB.	45
3.3 Análisis y comparación inmunohistoquímica de pacientes con TEO Endometrioides versus Células Claras con endometriosis asociada.	60
3.4 Presentación y análisis de las 2 pacientes con TEO asociado a endometriosis con endometriosis previa confirmada histológicamente y seguidas en su evolución	62
4 DISCUSIÓN	68
5 CONCLUSIONES	78
BIBLIOGRAFIA	81

Abreviaturas

Bl: borderline
C.C: Células claras
CO: Cáncer de ovario
DE: Desviación estándar
EA: Endometriosis atípica
End: Endometriosis
FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics
HMB: Hospital Marina Baixa de Villajoyosa
HUSJ: Hospital Universitario de San Juan de Alicante
I/Inv: Invasor
IARC: Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer
IC: Intervalo de confianza
m: Media
MT: Marcador tumoral
n: Número
NS: No significación estadística
OMS: Organización Mundial de la Salud
OR: Odds ratio
P: Valor p
r: Rango
RE: Receptores de estrógeno
RP: Receptores de progesterona
RR: Riesgo Relativo
TEO: Tumor epitelial de ovario
VS: Versus
VSG: Velocidad de sedimentación globular

INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN:

1.1 CÁNCER DE OVARIO

El Cáncer de Ovario (CO) es el 5º tumor más frecuente de la mujer en el mundo tras el de mama, pulmón, colo-rectal y endometrio, pero el 4º en número de muertes tras pulmón, mama y colo-rectal (Acién, 2004).

Aproximadamente 7 de cada 100 mujeres llegan a tener un tumor de ovario a lo largo de su vida, y el 15% de los tumores ováricos suelen ser malignos, siendo esta malignidad más probable después de los 50 años (Acién, 2004).

La incidencia del CO varía según las zonas geográficas que analicemos, siendo superior en el Norte y Oeste de Europa, Estados Unidos e Israel y más baja en Japón y países en vías de desarrollo (Centeno y Xercavins, 2011).

Existen instrumentos estadísticos que nos ayudan a imaginar lo que suponen estos datos de incidencia aplicados a la población, es el caso del desarrollado por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) que es el organismo especializado para el cáncer de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En 2012, la IARC dio a conocer el informe Globocan; se trata de la más actualizada recopilación de datos de incidencia, prevalencia y mortalidad a nivel mundial de los tipos más frecuentes de cáncer (entre los que se encuentra el CO) en 184 países. Es por tanto, una valiosa visión de lo que representa la carga del CO en el mundo, ya que incluye información de población adulta, con datos globales de la población pero también por países y regiones del mundo, según sexo, y con predicciones hasta dentro de 20 años (calculadas considerando el envejecimiento y el crecimiento de la población).

Siguiendo este patrón, para el año 2015, los cálculos de la Sociedad Americana Contra El Cáncer (American Cancer Society, 2104; National Cancer Institute, 2015) para el CO en los Estados Unidos son:

- Alrededor de 21,290 mujeres recibirán un nuevo diagnóstico de CO.
- Alrededor de 14,180 mujeres morirán de CO.

Para poder entender esta patología hablaremos en primer lugar sobre el órgano en cuestión.

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 pueden desarrollar diferentes tipos tumorales, ello explica la diversidad histológica de los múltiples tipos tumorales ováricos (Acién, 2004).

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 (Acién, 2004). En la Figura 1 podemos ver la clasificación histológica de los mismos.

1. Tumores epiteliales
 - A. Serosos
 - B. Mucinosos
 - C. Endometrioides
 - D. Mesonéfricos o células claras
 - E. Tumor de Brenner
 - F. Epiteliales mixtos
 - G. Carcinoma indiferenciado
 - H. No clasificables

2. Tumores de los cordones sexuales-estroma
 - A. Tumores de células de la granulosa y Tecoma-fibroma
 - B. Androblastomas (Tumores de células de Sertoli-Leydig)
 - C. Ginandroblastoma
 - D. No clasificados

3. Tumores de células lipídicas

4. Tumores de células germinales
 - A. Disgerminoma
 - B. Tumores del saco vitelino
 - C. Carcinoma embrionario
 - D. Piliembrioma
 - E. Coriocarcinoma
 - F. Teratomas

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

Figura 1: Clasificación histológica abreviada de los tumores ováricos según la OMS

Puntualizar, que 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 (Acién , 2004).

Los tumores ováricos derivados del epitelio o estroma superficiales (conocidos como Tumores Epiteliales de Ovario/TEO) representan un 75% de todos los tumores de ovario y un 90% de los tumores borderline o malignos en esta localización (Acién, 2004). Cuando hablamos de CO nos referimos a los TEO malignos.

Las neoplasias epiteliales de ovario se originan en el epitelio de revestimiento que, a su vez, embriológicamente procede del peritoneo primitivo (mesotelio celómico). Por otro lado, el conducto de Müller (paramesonéfrico) procede también de una invaginación de ese peritoneo primitivo y da lugar al útero y a las trompas; de ahí que los tumores epiteliales de ovario se asemejen a los derivados del conducto de Müller: trompas (serosos), endocervix (mucinosos), endometrio (endometrioides y células claras), e incluso pueden experimentar una metaplasia urotelial (tumores de células transicionales) (Acién, 2004).

Según Prat (2012) 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%)

Estos subtipos, representan entidades diferentes tal como indican su diferente epidemiología, factores de riesgo genético, lesiones precursoras, oncogénesis, respuesta a tratamiento y resultado. Por lo que es de suma importancia la identificación del subtipo específico, ya que supone progreso hacia el manejo individualizado del CO.

Los tumores epiteliales de ovario endometriode y células claras están frecuentemente asociados a endometriosis (Prat, 2012), y ésta podría ser el origen de este tipo de tumores.



1.2 ENDOMETRIOSIS

La Endometriosis es una enfermedad de la mujer, con frecuencia calificada de enigmática, y que se define por la presencia de tejido idéntico o muy semejante a la mucosa endometrial, pero localizado en lugares diferentes al fisiológico. Es decir, se trata de islotes heterotópicos de endometrio, que histológicamente contienen glándulas y estroma, y que funcionalmente responden al estímulo hormonal exógeno, endógeno o local (Acién, 2004).

La prevalencia global de endometriosis es todavía desconocida y difícil de determinar, porque los síntomas son diversos e inespecíficos y existen mujeres asintomáticas. Por lo que se estima que la endometriosis afecta hasta el 8-10% de las mujeres en edad reproductiva (Acién and Velasco, 2013).

En el estudio de la **histogénesis** de la enfermedad muchas son las teorías que intentan explicar esta enfermedad, sin embargo, ninguna de las hipótesis predominantes puede explicar por sí sola todos los casos de endometriosis (Acién, 2004; Speroff and Fritz, 2006; Schenken et al., 2014):

- **Teoría de Sampson o de la implantación o menstruación retrógrada:** defiende que durante la menstruación existe un flujo retrógrado de tejido endometrial a través de las trompas hacia cavidad abdominal, implantándose en estructuras pélvicas. De igual manera, la endometriosis puede desarrollarse también en heridas quirúrgicas (episiotomía, laparotomía,...).
- **Teoría de la Metaplasia Celómica:** sostiene que la endometriosis se debe a un cambio metaplásico espontáneo en las células mesoteliales derivadas del epitelio celómico (localizadas en peritoneo y pleura).
- **Teoría de la Inducción:** considera que la metaplasia celómica es inducida por la exposición al flujo de salida menstrual y otros estímulos.

Muchos han sido los esfuerzos para determinar la **patogenia** de la enfermedad, señalando que el reflujo de fragmentos menstruales y su implantación es un fenómeno universal necesario, pero insuficiente. Y dos teorías han sido propuestas para contestar al respecto: 1) la primera está basada en la presencia de desórdenes o alteraciones en el endometrio que le hace resistir los medios naturales de limpieza peritoneal. Y 2) la segunda teoría sugiere que la enfermedad es secundaria a anomalías de los componentes celulares y humorales del líquido peritoneal (Acién, 2004).

Además de un necesario estímulo hormonal exógeno, endógeno o local existe una predisposición genética en la mujer.

Attar and Bulum (2006) mostraron que el proceso patológico de la endometriosis es el crecimiento y la inflamación; causando dolor pélvico e infertilidad. Esto es una consecuencia de la expresión de una aromatasa aberrante, el aumento de la producción de estradiol (causando crecimiento) y un aumento de prostaglandinas por la actividad de la COX – 2 (causando inflamación). A su vez, las prostaglandinas pueden estimular la actividad de la aromatasa, que establece un feed-back positivo alterado.

Por otro lado, Wei et al. (2011) han revisado la historia natural de la endometriosis; el papel de la inflamación inducida por la endometriosis y la producción auto o paracrina de hormonas esteroides sexuales, citokinas y prostaglandinas podría contribuir a la tumorogénesis ovárica debido a que estos cambios aportan un microambiente que favorece el acúmulo de suficientes alteraciones genéticas para la transformación maligna, así como la progresión a tumores epiteliales de ovario asociados a endometriosis. Ello apuntaría a que bajo esa influencia, se produciría la progresión fisiopatológica que comienza con proliferación epitelial atípica (endometriosis atípica y

metaplasia), y luego es seguida por la formación de tumores borderline bien definidos, y finalmente, culmina con el cáncer de ovario totalmente maligno.

La endometriosis atípica (EA) fue descrita por primera vez por Czernobilsky and Morris (1979), y posteriormente Thomas and Campbell (2000) describieron sus criterios anatomopatológicos. Recientemente se ha propuesto a la EA como una etapa de transición desde endometriosis benigna a carcinoma, y se define por las características displásicas que la hacen diferente de la endometriosis típica (Wei et al., 2011).

La EA podría ser una lesión precursora de ciertos tipos de cáncer de ovario como son endometrioides y células claras (Czernobilsky and Morris, 1979; LaGrenade and Silverberg, 1988; Fukunaga et al., 1997; Ogawa et al., 2000; Wei et al., 2011; Munksgaard and Blaakaer, 2012), y parece ser una entidad diferente con distintos subtipos histológicos, presentación temprana y un relativo mejor pronóstico (Boyras et al., 2013; Schmidt and Ulrich, 2014; Lyttle et al., 2014). Mientras que otros autores han sugerido una dependencia hormonal o una relación con otras patologías hormono dependientes (Ación y cols., 1999; Guarch et al., 2001), muchos TEO endometrioides presentan estroma tumoral funcionante o hiperplasia estromal en el ovario sano residual, con receptores de estrógenos y de progesterona tanto en el TEO como en la endometriosis, sugiriendo producción hormonal local que favorecería la transformación maligna.

Sin embargo, el reconocimiento de la EA como criterio diagnóstico para el manejo clínico-patológico del CO permanece controvertido.

Por tanto, el ginecólogo debe tener presente la posibilidad de desarrollo de tumores de ovario borderline o malignos en las pacientes con endometriosis y debe sospecharlo siempre que se presente un cambio inesperado su la evolución.



1.3 ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Aunque han sido muchos los autores que han investigado sobre endometriosis y CO en la actualidad, Sampson (1925) fue el primero en describir la asociación, y sus criterios para identificar los tumores malignos que tienen origen endometrioso se han mantenido: *A*: que la endometriosis esté vinculada de manera estrecha con el cáncer, *B*: que la histología del cáncer sea compatible con un origen endometrial, y *C*: que no se identifique otro cáncer primario. Posteriormente Scott (1953) definió el diagnóstico de endometriosis asociada a TEO estableciendo que la endometriosis benigna podría estar adyacente al tejido maligno. Posteriormente, esta asociación ha sido ratificada en varios estudios (Chew et al., 1997; Oral et al., 2003; Van Gorp et al., 2004; Somigliana et al., 2006; Nezhat et al., 2008; Pearce et al., 2012) y particularmente para la asociación de endometriosis con TEO endometriode y de células claras, sugiriéndose además, que la endometriosis concurrente podría ser un factor de buen pronóstico en estos subtipos de TEO (Gates et al., 2010; Melin et al., 2011; Kumar et al., 2011).

Los TEO endometriode y células claras son los más comúnmente asociados con la endometriosis, y alrededor del 50% de estos tipos de tumores se encuentran asociados a esta patología (Acién and Velasco, 2013).

Dos mecanismos han sido propuestos para explicar el nexo de unión entre endometriosis y CO (Schenken et al., 2014):

- Las células endometriósicas pueden sufrir una transformación maligna.
- La coexistencia de endometriosis y TEO puede hacer que compartan factores de riesgo, antecedentes y mecanismos tales como la predisposición genética, desregulación inmune, y factores medioambientales .

Como hemos comentado, Wei et al. (2011) han revisado la historia natural de la endometriosis y el papel de los microambientes que favorece la acumulación de alteraciones genéticas, así como la progresión a TEO asociado a endometriosis. Efectivamente, algunos casos de TEO con endometriosis asociada parecen ser la consecuencia final de tales procesos evolutivos, pero en la mayoría de los casos esa evolución y transformación neoplásica no es tan convincente (Acién and Velasco 2013).

En un meta-análisis de 13 estudios caso-control que incluían casi 8000 mujeres con TEO (Pearce et al., 2012), se encontró una asociación estadísticamente significativa entre historia de endometriosis y un incremento del riesgo de TEO de células claras (Odds Ratio: OR 3.05, 95% Intervalo de Confianza : IC 2.43-3.84), endometrioides (OR 2.04, 95% IC 1.67-2.48), y seroso de bajo grado (OR 2.11, 95% IC 1.39-3.20), pero no en seroso de alto grado (OR 1.13, 95% IC 0.97-1.32) o mucinoso (OR 1.02, 95% IC 0.69-1.50).

El riesgo global de desarrollar TEO a partir de endometriosis es generalmente bajo. Un gran estudio de cohortes, y casos y controles ha concluido que el riesgo de TEO a partir de endometriosis es de 1.3-1.9% (Wei et al., 2011). Y que la frecuencia de transformación maligna de la endometriosis se estima en 0.3-0.8%, aunque en otras series llega al 2.5% (Wei et al., 2011; Schenken et al., 2014).

De acuerdo a la Clasificación de Kurman and Shilh (2008), los TEO se dividen en 2 grupos (Tipo I y Tipo II) según las características morfológicas, moleculares e histológicas.

- Tumores ováricos Tipo I: crecimiento lento, bajo grado, generalmente confinados al ovario o peritoneo en el momento del diagnóstico. Son genéticamente estables y se caracterizan por mutaciones y disfunciones de K-

Ras, B-Raf, Pten y β -catetina/wnt, e inestabilidad de microsatélites. Incluye los tipos: endometrioides, células claras, mucinosos y serosos de bajo grado.

- Tumores ováricos Tipo II: alto grado y crecimiento rápido. Este grupo tiene un alto nivel de inestabilidad genética y se caracteriza por mutación del p53. Incluye los tipos: serosos de alto grado, tumor mülleriano mixto maligno, y carcinomas indiferenciados.

La endometriosis está generalmente ligada a la tumorigénesis de los Tipo I (Wei et al., 2011).

Actualmente, se ha sugerido un modelo dualístico de progresión de la endometriosis y su evolución a TEO asociado a endometriosis (Mandai et al., 2009; Tanase et al., 2012; Ación et al., 2015), donde podemos observar que en ciertos casos de endometriosis, con frecuentes episodios de recurrencia y quistes lúteos hemorrágicos, con especial incremento del marcador tumoral (MT) CA-19-9, puede existir un mayor riesgo de desarrollar **carcinoma endometrioides** (hormono-dependiente) de ovario. Sin embargo, los episodios inflamatorios agudos asociados a estrés oxidativo hierro-mediado, con severo aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (y menos de los MT), podrían promover la regulación a la baja de los receptores estrogénicos y aromatasa y la transformación multifocal de endometriosis a un **carcinoma hormono-independiente de células claras**. El resultado final podría ser la completa transformación maligna en endometrioides (por los efectos hormonales e inflamatorios debidos a los episodios de recurrencia) o en carcinoma de células claras (por menstruaciones retrogradadas, efectos inflamatorios agudos, estrés oxidativo y ascitis hemorrágica).

Sin embargo, el hallazgo de endometriosis asociada a TEO es sincrónico en la mayoría de los casos, y no hay suficientes evidencias de casos con endometriosis confirmada histológicamente que luego hayan evolucionado a carcinoma endometrioide o de células claras. Recientemente, Wang et al. (2013a; 2013b) han notificado que solo una de sus pacientes con endometriosis asociada a TEO (17 entre 226 casos de cáncer de ovario) tenía historia de endometriosis quirúrgicamente demostrada.

Con el fin de profundizar sobre la relación entre endometriosis y TEO, decidimos emprender este proyecto para intentar aportar más información que nos ayude a entender mejor esta relación.



1.4 HIPÓTESIS

Una vez revisada la bibliografía, nos planteamos si desde nuestra experiencia sobre el tema podemos aportar nuevos datos que confirmen esta hipótesis:

**“La endometriosis podría progresar a tumor epitelial
de ovario borderline o maligno de estirpe
endometriode y células claras”**

1.5 OBJETIVOS

Con la intención de verificar nuestra hipótesis, planteamos este proyecto y proponemos los siguientes objetivos.

1.5.1 Objetivo Principal

1) Analizar los casos de TEO borderline o malignos asociados a endometriosis y valorar frente a aquellos sin endometriosis, que factores podrían haber influido en la progresión a CO.

2) Analizar los casos con endometriosis previa histológicamente confirmada y deducir si los hallazgos clínicos evolutivos, histopatológicos e inmunohistoquímicos apoyan la posible progresión de Endometriosis → Endometriosis-CO → CO.

1.5.2 Objetivos Secundarios

- Comparar las características epidemiológicas, clínicas e histológicas de las pacientes con TEO en el Hospital Marina Baixa (HMB) con los casos atendidos en el Hospital Universitario de San Juan de Alicante (HUSJ) publicados en *Gynecol Obstet Invest* 2015;79:126-135 (Acién et al., 2015).
- Analizar las características epidemiológicas, clínicas e histológicas de las pacientes con TEO asociado a endometriosis .
- Analizar y comparar las características epidemiológicas, clínicas e histológicas de las pacientes con TEO asociado a endometriosis (muestra obtenida del HMB junto con los casos del HUSJ), con las pacientes con TEO sin endometriosis asociada (del HMB).
- Analizar y comparar la supervivencia global entre las pacientes con TEO asociado a endometriosis (muestra obtenida de HMB + HUSJ), con las pacientes con TEO sin endometriosis asociada (del HMB).
- Analizar las características inmunohistoquímicas (receptores hormonales y p53) de las pacientes con TEO asociado a endometriosis (muestra del HMB + HUSJ).
- Analizar las características de los casos con endometriosis previa al diagnóstico de TEO.

MATERIAL Y

MÉTODO



2 MATERIAL Y MÉTODO

2.1 DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se pretende realizar un Estudio Descriptivo, Observacional y Retrospectivo, que trate de dar respuesta a la Hipótesis inicial planteada.

Este proyecto es una labor investigadora desarrollada por los Servicios de Ginecología, Anatomía Patológica y Documentación Clínica del HMB, con la colaboración del HUSJ.

2.2 PACIENTES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO

Las pacientes que se incluirán en el estudio son todas aquellas que cumplan los criterios de inclusión, y no presenten ningún criterio de exclusión:

Criterios de Inclusión:

Las pacientes incluidas en el estudio son aquellas mujeres atendidas en las áreas de salud del HMB y HUSJ que hayan presentado TEO (borderline o invasivo) desde su apertura hasta diciembre de 2014.

Criterios de Exclusión:

Tumores de ovario no epiteliales.

Tumores de ovario benignos.

Derivación a otro centro de referencia por sectorización .

Paciente no operada .

Éxito previo a diagnóstico definitivo o cirugía.

2.3 MATERIAL:

En el presente estudio se han incluido 2 series de pacientes:

1. Todos los casos de TEO (borderline o malignos) diagnosticados y atendidos en el HMB desde 1995 hasta diciembre de 2014. En total hemos operado 131 pacientes, 15 de las cuales (11.4%) presentaron TEO con endometriosis asociada. Además, en 4 de ellas la endometriosis había sido diagnosticada con anterioridad al diagnóstico de TEO en otro hospital, y no disponemos de la confirmación histopatológica en ninguno de ellos.
2. Todos los casos de TEO (borderline o malignos) asociados a endometriosis que habían sido diagnosticados y atendidos en el HUSJ desde 1993 hasta diciembre de 2014. Se incluyeron 21 pacientes. En 2 de ellas la endometriosis había sido diagnosticada y confirmada histológicamente con anterioridad al diagnóstico de TEO.

En este último Hospital, entre 1993 y 2013 se habían operado 192 casos de TEO que están publicados en *Gynecol Obstet Invest* 2015;79:126-135 (Acién et al., 2015). Entre ellos, 20 pacientes presentaban TEO asociado a endometriosis (10.4%).

2.4 RECOGIDA DE DATOS:

Los casos a estudio se han obtenido de la base de datos del registro de tumores ginecológicos del HMB, con la posterior revisión de las historias clínicas y petición al Servicio de Anatomía Patológica de la realización de inmunohistoquímica en los casos de TEO con endometriosis asociada; más aquellos aportados del HUSJ.

Todos los datos fueron incluidos en una base de datos SPSS versión 20 para MAC.

Las variables registradas son las siguientes:

- Datos de Filiación: número de historia clínica e iniciales.
- Datos Epidemiológicos: edad, edad de la menopausia, uso terapia hormonal sustitutiva, paridad, antecedentes personales y familiares, endometriosis previa.
- Datos de Exploración: sintomatología, ascitis, diagnóstico prequirúrgico.
- Pruebas Complementarias: VSG, CA-125 y CA-19-9.
- Datos Quirúrgicos: fecha intervención, estadio, tipo de cirugía, y grado de citorreducción.
- Datos Anatomopatológicos: tipo histológico, grado, y patología asociada
- Datos Inmunohistoquímicos: receptores hormonales y p 53.
- Datos postquirúrgicos: adyuvancia.
- Datos de Seguimiento a los 6, 12 y 24 meses: VSG, CA-125 y CA-19-9
- Datos de Recurrencia: meses, diagnóstico, tratamiento posterior
- Datos de Supervivencia: a los 2, 5 y 10 años.

2.5 ANÁLISIS DEL MATERIAL

2.5.1 TEO atendidos en el HMB

De este modo, tenemos **131** casos de TEO atendidos en el HMB, que pueden ser estudiados, analizados y también comparados con los atendidos en el HUSJ. Las características de estas 131 pacientes se muestran en la Tabla 1.

La edad media al diagnóstico de nuestras pacientes fue de 56 años, y el 67% eran multíparas. Respecto al estado menopáusico, un 65% eran postmenopáusicas con una edad media de la misma a los 48 años.

Como antecedente personal destacan 4 casos (3,1%) que presentan endometriosis diagnosticada previa al TEO, pero de los cuales no disponemos de la confirmación histológica. Un 2,3% habían presentado cáncer de mama y un 0,8% cáncer de endometrio.

Respecto a los antecedentes familiares el 1,5% manifestaban un antecedente familiar de cáncer de ovario, y el 3,1% de endometrio.

El valor medio para la VSG fue de 35,9 mm/h, para el CA-125 de 521,8 U/ml y para el CA-19-9 fue de 638,3 U/ml.

En lo referente al estadio FIGO, el 52,7% de los casos se encontraban en estadio I, y el otro 47,3% repartido entre los estadios II, III y IV (6,1%, 29% y 11,5% respectivamente).

En cuanto a la invasividad del tumor, un 72,5% fueron invasivos y un 27,5% borderline.

Respecto al porcentaje de subtipos histológicos la mayor proporción pertenecía a los subtipos serosos y mucinosos (59%), y el 27% incluía todos los endometrioides y células claras solos o mixtos.

La recurrencia de la enfermedad tuvo lugar en 20 de los casos estudiados (15,2%). La media en meses hasta el diagnóstico de la recaída fue de 20. Perteneciendo a los subtipo: seroso (30%), endometrioides (25%), células claras (20%) e indiferenciado (25%); presentando un estadio avanzado III-IV en el 65% de los casos. Además, tres de las recurrencias presentaban un cáncer de endometrio sincrónico junto al TEO (2 de tipo endometrioides Estadio I sincrónico con un seroso de ovario y 1 de tipo endometrioides Estadio III sincrónico con un endometrioides de endometrio). Se realizó una cirugía reglada y óptima con quimioterapia posterior en todos ellos.

Además, cabe destacar la asociación de endometriosis al TEO en el 11,4% de los casos.

Y también subrayar la presencia de cáncer de endometrio sincrónico con el TEO en el 7,6% de los casos (3 serosos y 7 endometrioides).



Tabla 1: Características de las 131 pacientes con TEO del HBM

Variables	Todos los TEO del HMB
Nº de casos	131
Edad, [n] m ± DE (r)	[131] 55,89 ± 14,81 (16-87)
Paridad, (n, %)	
• Nuligesta	36 (27,4)
• ≥ 1	88 (67,1)
• No conocida	7 (5,3)
Premenopausia, (n, %)	45 (34,4)
Postmenopausia, (n, %)	86 (65,6)
Edad de menopausia, años [n] m ± DE (r)	[79] 48,66 ± 4,64 (36-57)
Antecedentes Personales (n, %)	
• Sin antecedentes	91 (69,5)
• Cáncer de mama	3 (2,3)
• Cáncer de Endometrio	1 (0,8)
• Endometriosis	4 (3,1)
• Otras	32 (24,4)
Antecedentes Familiares, (n, %)	
• Sin antecedentes	91 (69,5)
• Cáncer de ovario	2 (1,5)
• Cáncer Endometrio	4 (3,1)
• Cáncer de mama	9 (6,9)
• Otras	25 (19,1)
Endometriosis Previa (n, %)	4 (3)
VSG mm/h [n] m ± DE (r)	[77] 35,9 ± 32,37 (2-120)
CA-125 U/ml [n] m ± DE (r)	[114] 521,81 ± 1085,38 (2-6000)
CA-19-9 U/ml [n] m ± DE (r)	[109] 638,29 ± 4873,09 (0,3-50000)
Estadio FIGO, (n, %)	
• I	69 (52,7)
• II	8 (6,1)
• III	38 (29)
• IV	15 (11,5)
• No conocido	1 (0,8)
TEO, (n, %)	
• Borderline	36 (27,5)
• Invasivo	95 (72,5)
Grupos Histológicos (n, %)	
• Seroso	47 (35,9)
• Mucinoso	30 (22,9)
• Endometriode	17 (13)
• Células claras	12 (9,2)
• Mixto-Endometriode	1 (0,8)
• Mixto-Células claras	3 (2,3)
• Mixto-Endometriode/Células claras	2 (1,5)
• Indiferenciado	19 (14,5)
Recurrencia: n, meses [n] m ± DE (r)	[20] 19,95 ± 13,41 (1-47)
Supervivencia, (n, %)	
• 2 años:	Operada < 2 años: 14 (10,7) Fallece < 2 años: 26 (19,8) Sobrevive > 2 años: 78 (59,5) No conocido: 13 (9,9)
Supervivencia, (n, %)	
• 5 años	Operada < 5 años: 26 (19,8) Fallece < 5 años: 34 (26) Sobrevive > 5 años: 52 (39,7) No conocido: 19 (14,5)
Supervivencia, (n, %)	
• 10 años	Operada < 10 años: 39 (29,8) Fallece < 10 años: 39 (29,8) Sobrevive > 10 años: 28 (21,4) No conocido: 25 (19,1)
TEO con endometriosis asociada, (n, %)	15 (11,45)
Cáncer Endometrio asociado, (n, %)	10 (7,6)

[n]=número; m=media; DE=desviación estándar; (r)=rango; %= porcentaje

En cuanto a la supervivencia (Figuras 2 y 3) podemos observar que el 71% sobreviven al segundo año de seguimiento, el 62% al 5 año y el 25% a los 10 años. La muertes objetivadas se presentan en casos con estadios avanzados (III-IV) y en mayor proporción en el subtipo indiferenciado.

Figura 2: Curva de Supervivencia Kaplan Meier TEO

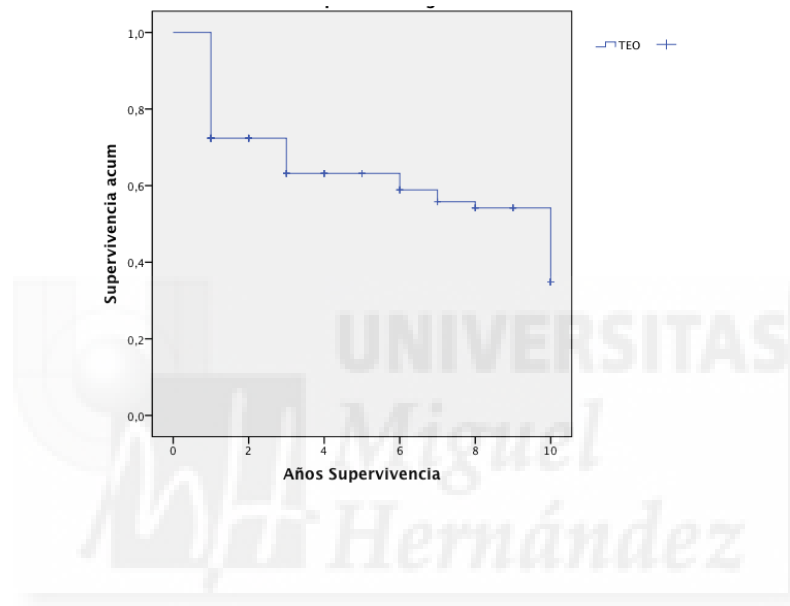
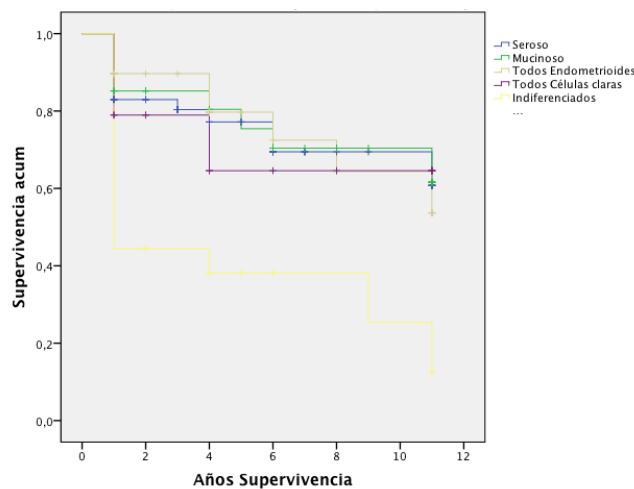


Figura 3: Curvas de Supervivencia Kaplan Meier según subtipo histológico.



2.5.2 TEO asociado a endometriosis.

Las características de las 36 pacientes con TEO asociado a endometriosis se muestran en la Tabla 2.

La edad media de las pacientes con TEO asociado a endometriosis fue de 50,8 años, con un 50% de mujeres nulíparas. Un 55,6% eran premenopáusicas. Como antecedente personal destacan 2 casos (5,6%) con endometriosis diagnosticada y confirmada previamente al TEO y un 2,8% de pacientes con cáncer de mama. Respecto a los antecedentes familiares, sólo 1 caso (2,8%) presentaba un antecedente familiar de cáncer de ovario.

El valor medio para la VSG fue de 41,5 mm/h, para el CA-125 de 224,9 U/ml y para el CA-19-9 fue de 244,6 U/ml.

En lo referente al estadio tumoral FIGO, la mayor parte de los casos se encontraban en estadios iniciales, siendo 63,9% para estadio I (dentro de estos, el 47,8% pertenecen a endometrioides, y el 26% a células claras), 16,7% para estadio II y 19,4% para el III.

Entre los grupos histológicos más frecuentes destacaron el endometrioides con un total del 50% (30,6% para endometrioides y 19,4% para mixto-endometrioides) y el células claras con un porcentaje del 22,2% (19,4% para células claras y 2,8% para mixto-células claras).

Un 36,1% fueron tumores borderline y un 63,9% invasivos. De estos últimos, el 60,8% pertenecían al subtipo endometrioides y el 34,7% al células claras.

Las recurrencias en este grupo tuvieron lugar en 2 casos (5,5%) de los 36 estudiados.

La media en meses hasta el diagnóstico de la recaída fue de 15 (6-24). Ambos pertenecían al subtipo endometrioides y presentaban un Estadio III, además uno de ellos asocia un cáncer de endometrio tipo endometrioides Estadio IB GII. Se realizó una cirugía reglada y óptima con quimioterapia posterior en ambos.

Destacar la presencia de cáncer de endometrio sincrónico con el cáncer de ovario en 6 de los casos (16,7%), todos ellos en TEO subtipo endometrioides.



Tabla 2: Características de las 36 pacientes con TEO y endometriosis asociada

Variables	TEO con endometriosis asociada
Nº de casos	36
Edad, [n] m ± DE (r)	[36] 50,89 ± 11,2 (32-76)
Paridad, (n, %)	
• Nuligesta	18 (50)
• ≥ 1	18 (50)
Premenopausia, (n, %)	20 (55,6)
Postmenopausia, (n, %)	16 (44,4)
Edad de menopausia, años [n] m ± DE (r)	[16] 50,31 ± 4,64 (43-65)
Antecedentes Personales (n, %)	
• Sin antecedentes	22 (61,1)
• Cáncer de mama	1 (2,8)
• Cáncer de Endometrio	0 (0)
• Endometriosis	2 (5,6)
• Otras	11 (30,5)
Antecedentes Familiares, (n, %)	
• Sin antecedentes	28 (77,8)
• Cáncer de ovario	1 (2,8)
• Cáncer Endometrio	0 (0)
• Cáncer de mama	2 (5,6)
• Otras	5 (13,8)
Endometriosis Previa (n, %)	2 (5,6)
VSG mm/h [n] m ± DE (r)	[26] 41,50 ± 34,63 (2-120)
CA-125 U/ml [n] m ± DE (r)	[29] 224,90 ± 311,18 (4 – 1262)
CA-19-9 U/ml [n] m ± DE (r)	[28] 244,67 ± 484,56 (2,1 – 1908)
Estadio FIGO, (n, %)	
• I	23 (63,9)
• II	6 (16,7)
• III	7 (19,45)
• IV	0 (0)
• No conocido	0 (0)
TEO, (n, %)	
• Borderline	13 (36,1)
• Invasivo	23 (63,9)
Grupos Histológicos (n, %)	
• Seroso	3 (8,3)
• Mucinoso	6 (16,7)
• Endometriode	11 (30,6)
• Células claras	7 (19,4)
• Mixto-Endometriode	7 (19,4)
• Mixto-Células claras	1 (2,8)
• Mixto-Endometriode/Células claras	0 (0)
• Indiferenciado	1 (2,8)
Recurrencia: n, meses [n] m ± DE (r)	[2] 15 ± 12,72 (6-24)
Supervivencia, (n, %)	
• 2 años:	Operada < 2 años: 9 (25) Fallece < 2 años: 3 (8,3) Sobrevive > 2 años: 22 (61,1) No conocido: 2 (5,6)
Supervivencia, (n, %)	
• 5 años	Operada < 5 años: 16 (44,4) Fallece < 5 años: 5 (13,9) Sobrevive > 5 años: 11 (30,6) No conocido: 4 (11,1)
Supervivencia, (n, %)	
• 10 años	Operada < 10 años: 19 (52,8) Fallece < 10 años: 6 (16,7) Sobrevive > 10 años: 6 (16,7) No conocido: 5 (13,9)
Cáncer Endometrio asociado, (n, %)	6 (16,7)

[n]=número; m=media; DE=desviación estándar; (r)=rango; %= porcentaje

En cuanto a la supervivencia podemos observar en las Figuras 4 y 5, que el 85% sobreviven al segundo año de seguimiento, el 72% al 5 año y el 63% al décimo año. La muertes objetivadas se presentan en casos con estadios avanzados (III) y el 85% en subtipos endometriode y células claras.

Figura 4: Curva de Supervivencia Kaplan Meier TEO con endometriosis asociada.

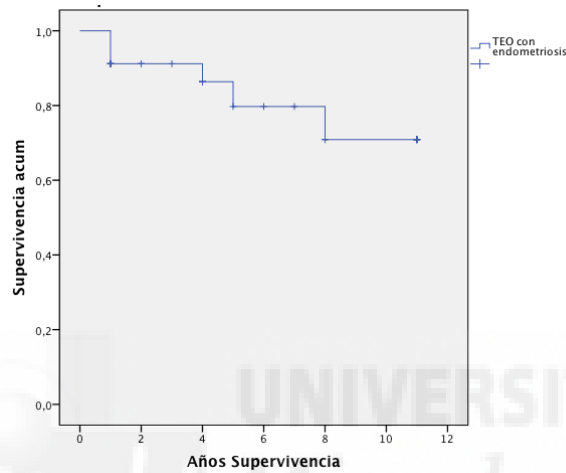
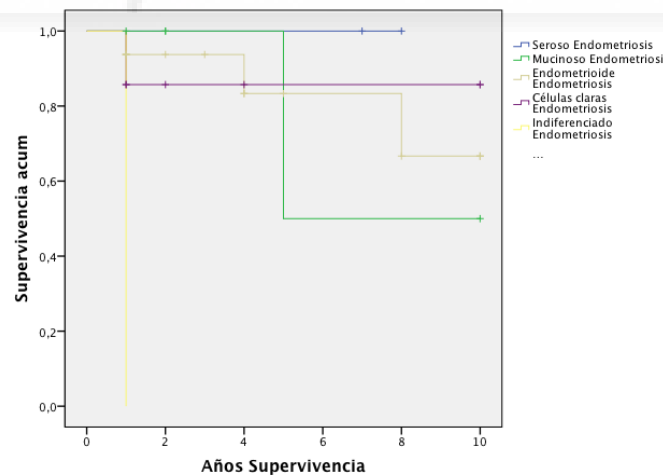


Figura 5: Curvas de Supervivencia Kaplan Meier TEO con endometriosis según subtipo histológico.



2.5.3 Estudio Inmunohistoquímico

Así mismo, se ha realizado estudio inmunohistoquímico en **13** de los casos estudiados con TEO endometrioides y células claras asociado a endometriosis, 11 procedentes del HMB y 2 del HUSJ.

Así contamos con 7 TEO endometrioides y 6 de células claras que van a ser objeto de estudio, con la finalidad de analizar posibles diferencias respecto a la presencia o no de RE, RP y la expresión de p53.

2.5.4 Casos con endometriosis previa y seguimiento evolutivo

6 de nuestros 167 casos con TEO analizados tenían el antecedente de endometriosis previa al TEO, pero solo en 2 de ellos conocemos la confirmación histológica, sus características clínicas, histológicas, evolución e inmunohistoquímica, y serán expuestas en la sección de resultados.

2.6 MÉTODO:

- Se han comparado las características epidemiológicas, clínicas, histológicas y de supervivencia de todos los casos atendidos en el HMB con aquellos publicados del HUSJ.
- Se han comparado las características epidemiológicas, clínicas, histológicas y de supervivencia de las 116 pacientes con TEO sin endometriosis procedentes del HMB con los 36 TEO con endometriosis asociada .
- Se ha analizado y comparado la inmunohistoquímica (receptores de estrógenos: RE, receptores de progesterona: RP, y p53) de pacientes con TEO endometrioides y células claras con endometriosis asociada.
- Se analizan y describen individualmente los casos con endometriosis previa confirmada histológicamente al diagnóstico de TEO.

El **análisis inmunohistoquímico** fue realizado por el Servicio de Anatomía Patológica, y se llevó a cabo con el siguiente procedimiento; en un primer tiempo, se procede a la inclusión de la muestra en parafina, y posteriormente se realiza el corte de la pieza y preparación de las muestras. Para la tinción inmunohistoquímica (receptores de estrógenos y progesterona [RE/RP] y p53) se utiliza el Kit “ultraview universal” (constituido por un inhibidor de la peroxidasa endógena, un anticuerpo primario [RE/RP y p53], un anticuerpo secundario y un puente de aminobencidina) y a continuación se procede a la tinción de las mismas con Hematoxilina-Eosina.

La valoración inmunohistoquímica se realiza atendiendo a los siguientes criterios: 1) para la valoración del p53 se analiza la tinción de los núcleos celulares, considerando positivos aquellos casos en que más de un 10% presentan inmunotinción y negativos cuando la inmunotinción es menor del 10%, 2) para valorar los RE/RP se realizó una evaluación semicuantitativa, objetivando en cada caso el porcentaje de células positivas

y la intensidad de la inmunotinción (nuclear para el receptor de progesterona y citoplasmática para la proteína asociada al receptor de estrógenos). Se consideró como positivos aquellos valores $>60\%$.

Entendemos como endometriosis, la presencia de tejido endometrial y glandular fuera de su localización habitual, encontrándolo en el ovario o en peritoneo principalmente. Además, definimos el concepto de endometriosis atípica, de acuerdo con los criterios anatomopatológicos de Thomas y Campbell (grandes núcleos hipercromáticos o pálidos con relación nuclear-citoplasmática moderada y marcado pleomorfismo, aumento del hacinamiento celular y estratificación junto con expresión del p53).

En este estudio, el concepto de TEO con endometriosis asociada, ha sido definido como la presencia sincrónica de TEO y endometriosis tanto en el mismo ovario como en el contralateral, así como la presencia de endometriosis extrapélvica.

Como se ha indicado, todos los datos fueron incluidos en una base de datos SPSS. El **análisis estadístico** realizado fue el siguiente: los datos cualitativos fueron analizados por frecuencia y porcentajes, los datos cuantitativos en medias y desviación estándar. El análisis se llevó a cabo utilizando la t-Student para datos independientes y el test de Chi Cuadrado para comparar proporciones. Finalmente, en el análisis de la supervivencia se utilizaron las curvas de Kaplan-Meier.

Se consideró para la significación estadística un valor de p menor de 0,05 .

Para el tratamiento estadístico de los datos, se han utilizado los programas SPSS versión 20 para MAC (IBM-Spain), Rsigma (Systat Software, San Jose, Calif., USA) y Sequalita-aplicación web (Herramienta de gestión de calidad asistencial de la Sociedad Española de Calidad asistencial).

2.7 DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO:

Como hemos expuesto en apartados anteriores del proyecto, el estudio se ha llevado a cabo en el HMB; se trata de un hospital secundario que atiende a una población estimada de 192.000 pacientes. La actividad principal en este tipo de centros es mayoritariamente asistencial, por lo que encontramos dificultades económicas y humanas para llevar a cabo trabajos de investigación.

Asimismo, el hecho de utilizar bases de datos antiguas y realizar un estudio multicéntrico, tiene ventajas respecto al aumento de la muestra, pero puede dar lugar a sesgos.

Además, el largo seguimiento al que se someten a las pacientes puede suponer un factor de confusión, ya que puede originar muchas pérdidas de seguimiento, con el riesgo de pérdida de validez del estudio que ello supone.

Por otro lado, aunque los resultados generados de las series del HMB y HUSJ son similares, hay ciertas diferencias en los informes de anatomía patológica. Los patólogos son diferentes y llama la atención que la endometriosis atípica solo ha sido diagnosticada en el HUSJ

2.8 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El proyecto del estudio fue puesto en conocimiento del comité ético del HMB, que garantiza que, aunque se trata de un estudio observacional, se cumplen todos los principios éticos básicos y el respeto a los Derechos Humanos.

RESULTADOS



3 RESULTADOS

3.1 Análisis y comparación de las pacientes con TEO atendidas en el HBM versus los casos atendidos en el HUSJ.

Tras realizar el análisis de las 131 pacientes con TEO atendidas en el HMB y compararlas con los datos del HUSJ publicados en Gynecol Obstet Invest 2015;79:126-135 (Ación et al., 2015), podemos afirmar que tal y como se puede ver en las Tablas 3 y 4, no existen diferencias significativas respecto a los datos epidemiológicos (edad, paridad y estado postmenopáusico) entre las dos poblaciones.

NOTA: las abreviaturas que aparecen en las tablas se explican en el apartado Abreviaturas.

Tabla 3: Comparación edad, paridad entre TEO HMB y HUSJ

	TEO HMB	TEO HUSJ	P
Nº de casos	131	192	-
Edad, años [n]m ±DE (r)	[131] 55,89 ± 14,81 (16-87)	[19] 55,33 ± 14,5 (21-88)	NS
Paridad, (n,%)			NS
Nulípara	36 (27,4)	56 (29,16)	
≥ 1 parto	88 (67,1)	133 (69,27)	
No Conocido	7 (5,3)	3 (1,5)	

Tabla 4: Comparación estado menopáusico entre TEO HMB y HUSJ

Estado Menopáusico	TEO HMB (n:131)	TEO HUSJ (n:192)	P
Premenopasia, (n, %)	45 (34,4)	76 (39,58)	NS
Postmenopausia, (n, %)	86 (65,6)	116 (60,42)	NS
Edad de menopausia, años [n]m ±DE	[79] 48,66 ± 4,64	[192] 49,08 ± 3,92	NS

En relación a los parámetros analíticos, podemos ver en la Tabla 5 que, tanto en la VSG como en el valor de los MT no existen diferencias entre los TEO estudiados en el HMB y HUSJ.

Tabla 5: Comparación marcadores tumorales entre TEO HMB y HUSJ

	TEO HMB (n:131)	TEO HUSJ (n:192)	P
CA-125 U/ml [n] m ±DE	[114] 521,81 ± 1085,38	[96] 460,53 ± 978,81	NS
CA-19-9 U/ml [n] m ±DE	[109] 638,29 ± 4873,09	[92] 235,9 ± 802,04	NS
VSG mm/h [n]m ±DE	[77] 35,9 ± 32,37	[94] 35,07 ± 24324	NS

En cuanto al estadio tumoral (Tabla 6) encontramos una mayor proporción de pacientes en estadio I de la FIGO (>50%) en las pacientes estudiadas en el HMB, que es estadísticamente significativa.

Tabla 6: Comparación Estadio tumoral entre TEO HMB Y HUSJ

Estadio FIGO	TEO HMB (n,%) (n:131)	TEO HUSJ (n,%) (n:192)	P
I	69 (52,7)	77 (40,2)	<0.05
II	8 (6,1)	22 (11,4)	NS
III/IV	53 (40,5)	93 (48,4)	NS
No conocido	1 (0,8)		

Igualmente, según la clasificación de Kurman y Shih (Tabla 7) es menos frecuente el Tipo II entre las pacientes del HMB.

Tabla 7: Comparación clasificación de Kurman y Shih entre TEO HMB Y HUSJ

Clasificación de Kurman y Shih	TEO HMB (%) (n:131)	TEO HUSJ (%) (n:192)	P
Tipo I	84 (64,1)	110 (57,29)	NS
Tipo II	25 (19,1)	82 (42,7)	<0,05
Desconocido	22 (16,8)	0 (0)	

El porcentaje de tumores borderline fue mayor en el HUSJ (32,8% frente a 27,5% del HMB) y los invasores en el HMB (72,5% frente 67,2 del HUSJ), aunque sin diferencias significativas (Tabla 8). Y por subtipo histológico (Tabla 9) tampoco se encontró ninguna diferencia salvo en los serosos, existiendo mayor proporción en el HUSJ.

De todas formas, obsérvese que el 26,8% (HMB) y 21,2% (HUSJ) fueron TEO endometriode y células claras.

Tabla 8: Comparación Borderline vs Invasivo entre TEO HMB y HUSJ

TEO BL o I	TEO HMB (n,%) (n:131)	TEO HUSJ (n,%) (n:192)	P
Borderline	36 (27,5)	63 (32,8)	NS
Invasivo	95 (72,5)	129 (67,2)	NS

Tabla 9: Comparación Subtipo Histológico entre TEO HMB y HUSJ

Subtipo Histológico	TEO HMB (n,%) (n:131)	TEO HUSJ (n,%) (n:192)	P
Seroso	47 (35,9)	91 (47,3)	< 0.05
Mucinoso	30 (22,9)	37 (19,2)	NS
Todos Endometrioides	18 (13,8)	28 (14,5)	NS
Todos Células claras	17 (13)	13 (6,7)	NS
Endometriode y Células claras	35 (26,8)	41 (21,2)	NS
Indiferenciado	19 (14,5)	23 (11,9)	NS

Y se puede observar en la Tabla 10, que tanto la proporción de casos de TEO con endometriosis asociada, así como los casos con cáncer de endometrio asociado eran similares: 11,4% y 10,4% para endometriosis y 7,5% y 5,2% para cáncer de endometrio respectivamente.

Tabla 10: Comparación patología endometrial asociada entre TEO HMB y HUSJ

	TEO HMB (n:131)	TEO HUSJ (n:192)	P
Endometriosis asociada, (n,%)	15 (11,4)	20 (10,4)	NS
Cáncer Endometrio asociado, (n,%)	10 (7,6)	12 (5,2)	NS

En cuanto a la supervivencia, encontramos diferencias estadísticamente significativas a favor del HMB con una mayor supervivencia a los 2 y 5 años, probablemente en relación con un menor estadio tumoral, menor tipo II, menor proporción de serosos, ect. Aunque no existen diferencias entre los grupos a los 10 años, tal y como se expresa en la Tabla 11.

Tabla 11: Comparación supervivencia Kaplan-Meier entre TEO HMB y HUSJ

Supervivencia (Kaplan-Meier)	TEO HMB (%) (n:131)	TEO HUSJ (%) (n:192)	P
2 años	(71)	(53,5)	<0.05
5 años	(62)	(33,8)	<0.05
10 años	(25)	(18,9)	NS



3.2 Análisis y comparación de las pacientes con TEO asociado a endometriosis (36) versus las 116 pacientes con TEO sin endometriosis asociada atendidas en el HMB.

Como se muestra en el Tabla 12, se ha encontrado una edad media menor estadísticamente significativa en el grupo de TEO con endometriosis asociada, siendo esta de 50 años frente a los 56 en TEO sin endometriosis. Además, también encontramos diferencias en la paridad, presentándose la mayor proporción de pacientes nulíparas (50%) en el grupo de TEO asociado a endometriosis.

Tabla 12: Comparación edad, paridad entre TEO con y sin endometriosis

	TEO con endometriosis	TEO sin endometriosis	P
Nº de casos	36	116	-
Edad, años [n]m ±DE (r)	[36] 50,89 ± 11,2 (32-76)	[116] 56,21 ± 15,23 (16-87)	<0,05
Paridad, (n,%)			<0,05
Nulípara	18 (50)	29 (26,6)	
≥ 1 parto	18 (50)	80 (73,4)	

En cuanto al estado menopáusico (Tabla 13) observamos que hay un mayor porcentaje de mujeres premenopáusicas en el grupo de TEO con endometriosis asociada, siendo la diferencia estadísticamente significativa. Aunque no existen diferencias respecto a la edad en la que aconteció la menopausia.

Tabla 13: Comparación estado menopáusico entre TEO con y sin endometriosis

Estado Menopáusico	TEO con Endometriosis (n:36)	TEO sin endometriosis (n:116)	P
Pre-menopausia, (n, %)	20 (55,6)	38 (32,7)	<0,05
Postmenopausia, (n, %)	16 (44,4)	78 (67,2)	<0,05
Edad de menopausia, años [n]m ±DE	[16] 50,31 ± 4,64	[79] 48,32 ± 4,6	NS

A destacar la presencia de endometriosis previa como antecedente personal en el 5,6% y el 3,4% de los casos respectivamente (Tabla 14).

Tabla 14: Comparación antecedentes entre TEO con y sin endometriosis

Antecedentes	TEO con Endometriosis (n:36)	TEO sin endometriosis (n:116)	P
Personales (n,%)			NS
• Sin antecedentes	22(61,1)	85 (73,3)	
• Cáncer de mama	1 (2,8)	2 (1,7)	
• Cáncer de Endometrio	0 (0)	1 (0,9)	
• Endometriosis	2 (5,6)	4 (3,4)	
• Otros	11 (30,5)	24 (20,6)	
			NS
Familiares (n,%)			
• Sin antecedentes	28 (77,8)	81 (69,8)	
• Cáncer de ovario	1 (2,8)	2 (1,7)	
• Cáncer de endometrio	0 (0)	4 (3,4)	
• Cáncer de mama	2 (5,6)	7 (6)	
• Otros	5 (13,8)	22 (19)	
Endometriosis previa (n,%)	2 (5,6)	4 (3,4)	NS

Además, en 5 de los 36 casos (13,9%) se catalogó la endometriosis como atípica, presentándose todos en el grupo endometriode (80%) y células claras (20%). Y todos ellos corresponden a casos diagnosticados en el HUSJ.

Respecto a los datos analíticos en el preoperatorio, los MT CA-125 y CA-19-9 estuvieron más elevados en las pacientes con TEO sin endometriosis, siendo significativa la diferencia para el CA-125.

Respecto a la VSG, no se encontró diferencias aunque si una tendencia de este MT a presentar mayor valor en el grupo de TEO con endometriosis (Tabla 15).

Tabla 15: Comparación marcadores tumorales entre TEO con y sin endometriosis

	TEO con Endometriosis (n:36)	TEO sin endometriosis (n:116)	P
CA-125 U/ml [n, m ±DE]	(29) 224,9 ± 311,18	(100) 575,79 ± 1146,6	<0,05
CA-19-9 U/ml [n, m ±DE]	(28) 244,67 ± 484,56	(96) 699,73 ± 5189,46	NS
VSG mm/h [n, m ±DE]	(26) 41,20 ± 34,63	(67) 36,88 ± 33,92	NS

Respecto a la presencia de ascitis (Tabla 16), en la mitad de los casos en ambos grupos no se halló en el momento del diagnóstico, y aunque tampoco se encontraron diferencias en esta variable, si se observa una disminución del riesgo de presentar ascitis (RR, 0.08; 95% IC, 0.6-0.87) para el grupo de TEO asociado a endometriosis.

Tabla 16: Comparación presencia ascitis al diagnóstico entre TEO con y sin endometriosis

Ascitis	TEO con endometriosis (n,%) (n:36)	TEO sin endometriosis (n,%) (n:116)	P
Abundante	2 (5,5)	18 (15,5)	NS
Escasa	3 (8,3)	13 (11,2)	NS
No ascitis	18 (50)	66 (56,89)	NS
No Conocido	13 (36,1)	19 (16,37)	

En lo referente al tipo de cirugía realizada en ambos grupos, no se encontró diferencia alguna como se muestra en la Tabla 17. Sin embargo la proporción de citorreducción óptima fue mayor para el grupo con TEO asociada a endometriosis con un 94,3% frente al 68,5% en el TEO sin endometriosis.

Tabla 17: Comparación tipo cirugía y citorreducción entre TEO con y sin endometriosis

	TEO con Endometriosis (n:36)	TEO sin endometriosis (n:116)	P
Cirugía, (n, %)			NS
Cirugía conservadora laparotomía	3 (8,3)	11 (10,3)	
Cirugía conservadora laparoscopia	2 (5,6)	4 (3,7)	
Histerectomía+Doble anexectomía*	3 (8,3)	16 (15)	
Cirugía Ampliada	28 (77,8)	76 (71)	
Citorreducción, (n, %)			
Óptima	34 (94,3)	76 (68,5)	<0,05
Queda > 1 cm	2 (5,7)	23 (20,7)	<0,05
Solo biopsia y cierre	0 (0)	12 (10,8)	

*En este punto se incluyen pacientes en los que se ha realizado solo biopsia y cierre (vía laparotómica o laparoscópica)

Lo mismo ocurre con el estadio tumoral FIGO, donde encontramos diferencias estadísticamente significativas en el grupo con TEO asociado a endometriosis, que presenta un estadio menor (Tabla 18).

Tabla 18: Comparación estadio tumoral entre TEO con y sin endometriosis

Estadio FIGO	TEO con endometriosis (n,%) (n:36)	TEO sin endometriosis (n,%) (n:116)	P
I	25 (69,4)	58 (50)	<0,05
II	6 (16,7)	5 (4,3)	NS
III	5 (13,9)	37 (31,9)	<0,05
IV	0 (0)	15 (12,9)	<0,05

Interesantes fueron los hallazgos en relación con los subtipos histológicos y en la Tabla 19 podemos apreciar que el porcentaje total de TEO endometrioide y células claras, tanto individual como conjuntamente, es mayor en el grupo con TEO asociado a endometriosis, 72% frente a 20%, mientras que a la inversa sucedió que los TEO seroso y mucinoso fueron un 25% en el grupo con endometriosis frente al 63% sin endometriosis.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre endometriosis y un incremento del riesgo de TEO endometrioide (RR 4; 95% IC, 0.5-9.06) y células claras (RR 2.14;95% IC, 0.95-4.84). Así mismo, se evidenció que los subtipos serosos e indiferenciados eran estadísticamente más frecuentes en el grupo sin endometriosis.

Tabla 19: Comparación subtipo histológico entre TEO con y sin endometriosis

Subtipo Histológico	TEO con endometriosis (n,%) (n:36)	TEO sin endometriosis (n,%) (n:116)	P
Seroso	3 (8,3)	46 (39,7)	<0,05
Mucinoso	6 (16,7)	27 (23,3)	NS
Todos Endometrioides	18 (50)	12 (10,3)	<0,05
Todos Células claras	8 (22,2)	12 (10,3)	<0,05
Endometrioide y Células claras	26 (72,2)	24 (20,7)	<0,05
Indiferenciado	1 (2,8)	19 (16,4)	<0,05

Tampoco se encontraron diferencias estadísticas en el diagnóstico de tumor borderline versus invasor, tal y como muestra la Tabla 20, aunque había mayor proporción de tumores borderline entre los casos con endometriosis asociada.

Tabla 20: Comparación borderline vs invasivo entre TEO con y sin endometriosis

TEO BL o I	TEO con endometriosis (n,%) (n:36)	TEO sin endometriosis (n,%) (n:116)	P
Borderline	13 (36,1)	32 (27,6)	NS
Invasivo	23 (63,9)	84 (72,4)	

Aunque si analizamos por separado los subtipos histológicos encontramos que, en los TEO asociados a endometriosis, el subtipo endometrioide se presenta como borderline con mayor frecuencia que en los TEO no asociados a endometriosis siendo este dato estadísticamente significativo y que los serosos y mucinosos asociados a endometriosis son prácticamente todos borderline (Tabla 21).

Tabla 21: Comparación borderline vs invasivo entre TEO con y sin endometriosis por subtipos histológicos

	n	TEO con endometriosis (n/ %) (n:36)	TEO sin endometriosis (n/ %) (n:116)	p
Seroso				
BL	19	2 (66,67)	17 (36,96)	<0,05
I	30	1 (33,33)	29 (63,04)	<0,05
Mucinoso				
BL	21	6 (100)	15 (55,56)	<0,05
I	12	0 (0)	12 (44,44)	<0,05
Todos los Endometrioides				
BL	5	5 (27,78)	0 (0)	<0,05
I	25	13 (72,22)	12 (100)	<0,05
Todos los Células claras				
BL	0	0 (0)	0 (0)	NS
I	20	8 (100)	12 (100)	NS
Indiferenciados				
BL	0	0 (0)	0 (0)	NS
I	20	1 (100)	19 (100)	NS
Endometrioides y células claras				
BL	5	5 (19,23)	0 (0)	<0,05
I	45	21 (80,77)	24 (100)	<0,05

En el análisis comparativo de los datos epidemiológicos y MT por subtipo histológicos (Tablas 22, 23 y 23.1) no se muestran diferencias por subtipo histológico individualmente, aunque si en el total. Observándose que las mujeres con TEO y endometriosis asociada son más jóvenes, nulíparas y premenopausicas, de forma estadísticamente significativa, a la vez que presentan un menor valor de CA-125 al diagnóstico. Respecto al CA-19-9, observamos una mayor proporción de casos con valores por encima del valor normal en el grupo de TEO con endometriosis.

Tabla 22: Comparación datos epidemiológicos por subtipo histológico .

	Nº de casos con (Endom/No Endom)	Edad (m±DE)			Paridad ≥1 (%)			Postmenopausia (%)		
		Con endom	Sin endom	P	Con endom	Sin endom	P	Con endom	Sin endom	P
Serosos	(3/46)	38,66±7,37	55,10±16,97	NS	(33,33)	(79,06)	NS	(0)	(69,56)	NS
Mucinosos	(6/27)	48,33±14,52	55,22±18,01	NS	(16,66)	(59,25)	NS	(33,33)	(62,96)	NS
Todos Endometrioides	(18/12)	52,39±8,57	54,50±5,55	NS	(61,1)	(75)	NS	(55,6)	(58,3)	NS
Todos Células claras	(8/12)	54,5±12,2	52,42±8,56	NS	(50)	(66,7)	NS	(50)	(58,3)	NS
Todos End y C.C.	(26/24)	53,04±10,26	53,46±7,13	NS	(57,7)	(70,8)	NS	(53,8)	58,3)	NS
Indiferenciado	(1/19)	47	63,73±12,43	NS	(100)	(86,66)	NS	(0)	(78,94)	NS
Total	(36/116)	50,89±11,2	56,21±15,23	<0,05	(50)	(73,4)	<0,05	(44,4)	(67,2)	<0,05

Tabla 23: Comparación de los marcadores tumorales por grupo histológico .

	N° de casos con (endom/ No endom)	VSG [n](m+DE)			CA-125 [n](m+DE)			CA-19-9 [n](m+DE)		
		Con endom	Sin endom	P	Con endom	Sin endom	P	Con endom	Sin endom	P
		Serosos	(3/46) [2]10,50±2,12	[25]38,44±32,06	NS	[2] 20,5±23,33	[40] 562,69±953,69	NS	[2] 12,8±4,52	[39] 112,57±351,72
Mucinosos	(6/27) [4] 13±16,77	[18]31,17±35,12	NS	[5] 79,76±83,74	[22] 355,23±1270,25	NS	[5] 405,52±840,48	[20] 3057,95±11268,86	NS	
Todos Endometrioides	(18/12) [13]46,15±31,08	[6]43,33±34,44	NS	[14] 227,44±260,92	[11] 466,28±451,42	NS	[13] 302,91±494,61	[11] 35,32±39,16	NS	
Todos Células claras	(8/12) [6]51,50±41,03	[5] 26,4±31,55	NS	[7] 233,72±297,95	[11] 302,35±297,95	NS	[7] 58,84±48,37	[11] 43,04±46,73	NS	
Todos End y C.C	(26/24) [19]47,84±33,44	[11]35,64±32,63	NS	[21] 229,53±266,266	[22] 353,93±392,16	NS	[20] 217,48±411,76	[22] 411,72±42,96	NS	
Indiferenciados	(1/19) [1] 97	[13]42,85±39,31	NS	[1] 1262	[16] 1216,88±1804,38	NS	[1] 448	[15] 50,87±152,15	NS	
Total	(36/116) [26]41,50±34,63	[67]36,88±33,92	NS	[29] 224,90±311,18	[100] 575,79±1146,61	<0,05	[28] 244,67±484,56	[96] 699,73±5189,46	NS	

Tabla 23.1: Comparación de los marcadores tumorales por grupo histológico .

	Nº de casos (Con endom/No endom)	VSG (% > 20mm/h)			CA-125 (%>35U/ml)			CA-19-9 (%>37U/ml)		
		Con endom	Sin endom	P	Con endom	Sin endom	P	Con endom	Sin endom	P
Serosos	(3/46)	0	39	NS	33,3	71,7	NS	0	15,2	NS
Mucinosos	(6/27)	16,6	33,3	NS	50	33,3	NS	33,3	25,9	NS
Todos Endometrioides	(18/12)	50	41,6	NS	55	75	NS	44,4	33,3	NS
Todos Células claras	(8/12)	50	16	NS	62,5	83,3	NS	50	50	NS
Todos End y C.C	(26/24)	50	29	NS	57,6	79	NS	50	41,6	NS
Indiferenciados	(1/19)	100	42	NS	100	73,6	NS	100	10	NS
Total	(36/116)	41	36	NS	55,5	66,66	NS	44,44	22,41	<0,05

Según la clasificación de Kurman y Shih, se observa en la Tabla 24 que las pacientes con TEO asociado a endometriosis se clasifican mayoritariamente en el Tipo I.

Tabla 24: Comparación clasificación de Kurman y Shih, entre TEO con y sin endometriosis

Clasificación Kurman y Shih	TEO con endometriosis (n/ %) (n:36)	TEO sin endometriosis (n/ %) (n:116)	P
Tipo I	34 (94,4)	70 (60,3)	<0,05
Tipo II	1 (2,8)	25 (21,6)	<0,05
No Conocido	1(2,8)	21 (18,1)	

En la actitud a seguir tras la cirugía (Tabla 25) no hallamos diferencias en el tratamiento recibido; ya sea quimioterapia, seguimiento estrecho u otro tipo de tratamiento. Aunque cabe destacar que el 73,5% de las pacientes que recibieron quimioterapia, ésta fue platino más taxol.

Tabla 25: Comparación tratamiento posterior entre TEO con y sin endometriosis

Tratamiento posterior	TEO con endometriosis (n/ %) (n:36)	TEO sin endometriosis (n/ %) (n:116)	P
Expectación	10 (27,8)	30 (30,3)	NS
Quimioterapia	22 (61,1)	67 (67,7)	
Otros	4 (11,2)	2 (2)	

No se observaron diferencias entre los grupos en cuanto al porcentaje de recurrencias (Tabla 26). En el grupo con TEO asociada endometriosis la recurrencia tuvo lugar en 2 casos (5,2%), con unas edades de 45 y 74 años respectivamente. La media en meses de intervalo libre de enfermedad fue de 15. Ambos pertenecían al subtipo endometriode y presentaban un estadio III, además uno de ellos asociaba un cáncer de endometrio sincronico tipo endometriode estadio IB GII.

Tabla 26: Comparación recurrencia entre TEO con y sin endometriosis

	TEO con endometriosis (n:36)	TEO sin endometriosis (n:116)	P	RR (IC)
Nº Recurrencias, en meses [n]{ % } m ±DE (r)	[2] {5,2} 15±12,72; (6-24)	[19] {16,4} 20,68±13,35; (1-47)	NS	0,33 (0,08-1,38)

La recurrencia en el grupo de TEO sin endometriosis asociada tuvo lugar en 19 casos (16,4%). La media en meses de intervalo libre de enfermedad fue de 20,6. Las recurrencias pertenecían a los subtipos seroso (31,5%), endometriode (21%), células claras (21%) e indiferenciado (26,3%); presentando un estadio avanzado III-IV en el 63% de los casos. Además en dos de los casos, al TEO seroso primario, se asociaba un cáncer de endometrio sincrónico tipo endometriode estadio IB y IC GII.

Pero aunque no se observaron diferencias en cuanto al número de recurrencias, se observó una disminución del riesgo de presentar recurrencias (RR 0.33; 95% IC, 0.08-1.38) en el grupo con TEO asociado a endometriosis.

En referencia a la existencia de patología endometrial, señalar el hallazgo de cáncer de endometrio sincrónico con el TEO (Tabla 27). Aún no siendo significativa esta asociación, sí encontramos un aumento del riesgo (RR 2.76; 95% IC, 0.99-7.69) en el grupo de TEO con endometriosis asociada. Además, en este grupo el subtipo único fue el cáncer de endometrio endometriode. Y en los TEO sin endometriosis asociada encontramos 3 serosos (42,85%), 3 endometrioides (42,85%) y 1 mixto endometriode-células claras (14,28%)

Tabla 27: Comparación patología endometrial sincrónica entre TEO con y sin endometriosis

	TEO con endometriosis (n:36)	TEO sin endometriosis (n:116)	P	RR (IC)
Cáncer Endometrio asociado, (n,%)	6 (16,8)	7 (6,1)	NS	2,76 (0,99-7,69)

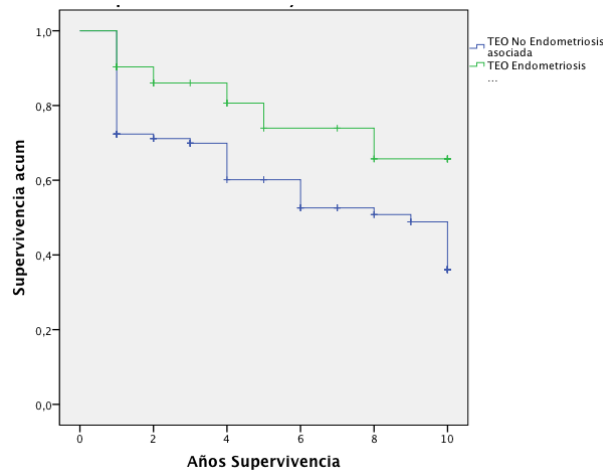
Respecto a la supervivencia (Tabla 28 y Figura 6), observamos que es mayor en todos los intervalos de tiempo establecidos (2, 5 y 10 años) en el grupo de TEO con endometriosis asociada. Las muertes objetivadas en este grupo se presentan en casos con estadios avanzados (III) y el 85% en subtipos endometrioide y células claras, con una edad media de 59 años.

En cuanto al grupo de TEO sin endometriosis, las muertes se presentan también en casos con estadios avanzados (III-IV) y el 31,5% para el subtipo seroso, 15,7% mucinoso, 10,5% endometrioide, 10,5% células claras, 2,6% mixto endometrioide-células claras y 23,6% para el indiferenciado. La edad media al fallecimiento es de 61 años.

Tabla 28: Comparación supervivencia entre TEO con y sin endometriosis

Supervivencia Kaplan-Meier	TEO con endometriosis (%) (n:36)	TEO sin endometriosis (%) (n:116)	P
2 años	(85)	(70)	<0,05
5 años	(72)	(59)	
10 años	(63)	(28)	

Figura 6: Curvas de Supervivencia Kaplan Meier según TEO con y sin endometriosis



Comparando la supervivencia de los TEO con y sin endometriosis asociada por subtipos histológicos, tal y como vemos en las Figura 7-9, se deduce que existen diferencias estadísticamente significativas, ya que en el grupo con endometriosis la supervivencia es mayor.

Figura 7: Curvas de Supervivencia Kaplan Meier comparadas por tipos histológicos en TEO con endometriosis

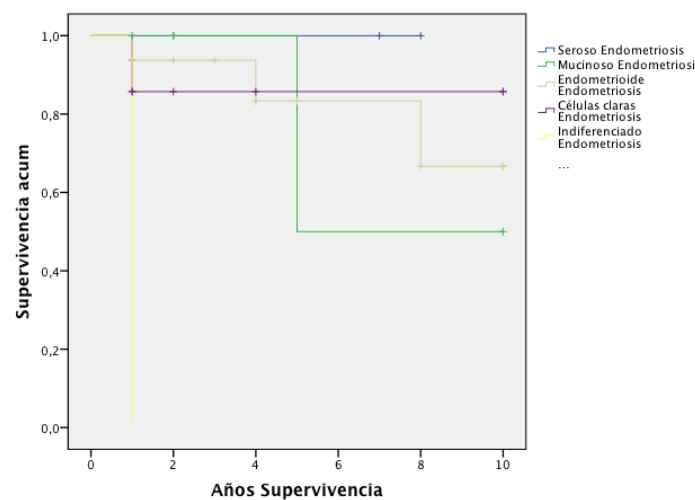


Figura 8: Curvas de Supervivencia Kaplan Meier comparadas por tipos histológicos en TEO sin endometriosis

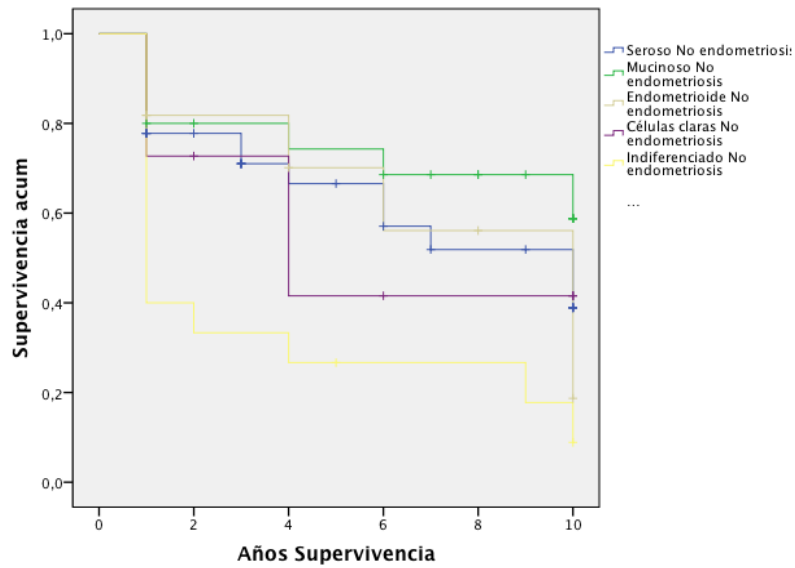
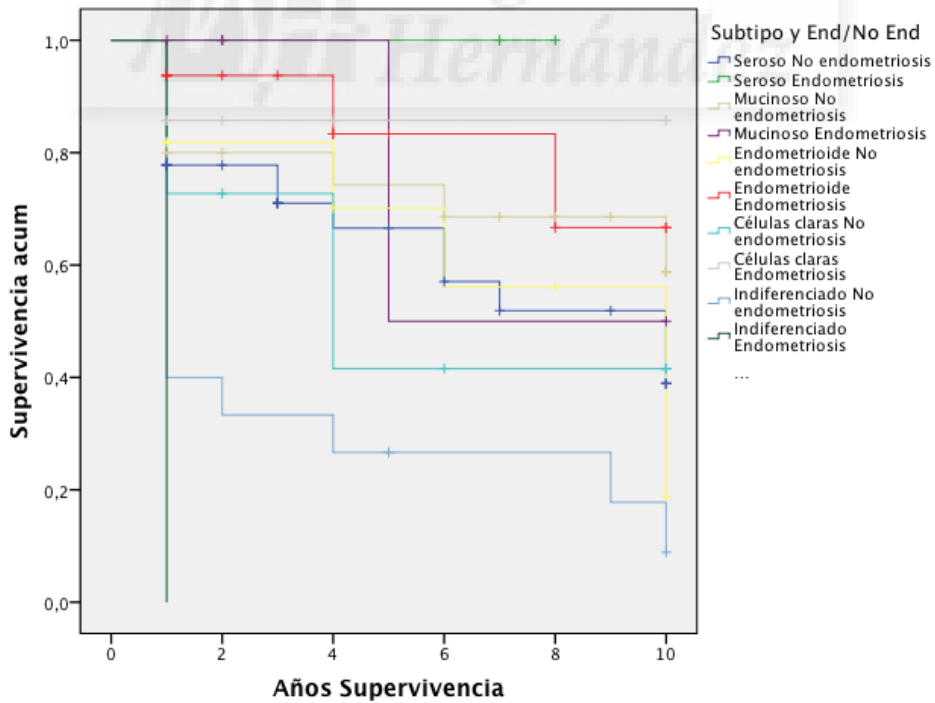


Figura 9: Curvas de Supervivencia Kaplan Meier comparadas por subtipos histológicos en TEO con y sin endometriosis asociada.

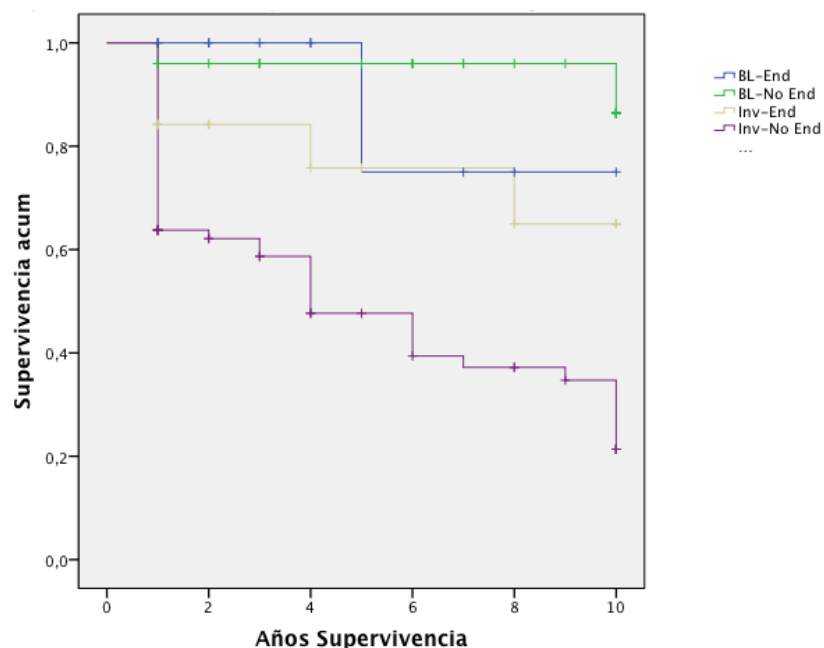


En cuanto a la invasividad y su relación con la endometriosis (Tabla 29 y Figura 10) se estima con significación estadística ($p < 0,05$) que las pacientes con tumores borderline sobreviven más que las que presentan un tumor invasor. Respecto a la supervivencia según si los TEO borderline presentan o no endometriosis asociada no se encuentran diferencias significativas. Sin embargo, aquellas mujeres con tumores invasivos no asociados a endometriosis, presentan una supervivencia menor que las que sí la asocian ($p < 0,05$).

Tabla 29: Comparación supervivencia entre TEO con y sin endometriosis según sea Borderline o Invasivos

Supervivencia Kaplan-Meier,	TEO BL con endometriosis (n:12)	TEO BL sin endometriosis (n:25)	P	TEO Inv con endometriosis (n:19)	TEO Inv sin endometriosis (n: 69)	P
2 años	(100)	(96)	NS	(82)	(61)	<0,05
5 años	(75)	(96)		(74)	(46)	
10 años	(75)	(78)		(62)	(15)	

Figura 10: Curvas de Supervivencia Kaplan Meier comparadas entre TEO con y sin endometriosis según sean Borderline o Invasivos.



3.3 Análisis y comparación inmunohistoquímica de pacientes con TEO Endometrioide versus Células Claras con endometriosis asociada.

Tal y como podemos observar en la Tablas 30 y 30.1, los subtipos endometrioides presentan RE y RP positivos y expresión del p53, tanto en el tejido endometriósico como en el tumor. Sin embargo, en el subtipo de células claras los RE y RP son positivos en el tejido endometriósico y se negativizan en el tumor, siendo estadísticamente significativo este hecho. Y el p53 se encuentra presente tanto en el tejido endometriósico como en el tumor en este grupo.

Tabla 30: Inmunohistoquímica de pacientes con TEO endometrioide y células claras con endometriosis asociada

	Subtipo histológico	Estadio	Inv vs Bl	Asociación	Tumor			Endometriosis		
					RE	RP	P53	RE	RP	P53
Caso 1	Endometrioide	I	Inv	-	+	+	+	(*)	(*)	(*)
Caso 2	Endometrioide	III	Inv	Endometrioide de endometrio	-	-	+	+	+	-
Caso 3	Endometrioide	I	Inv	Endometrioide de endometrio	+	+	+	+	+	+
Caso 4	Endometrioide	I	Bl	-	+	+	-	(*)	(*)	(*)
Caso 5	Endometrioide	I	Bl	-	+	+	+	+	+	-
Caso 6	Endometrioide	I	Inv	-	+	+	-	(*)	(*)	(*)
Caso 7	Endometrioide	I	Inv	Endometrioide de endometrio	+	+	+	+	+	+
Caso 8	Células Claras	I	Inv	-	-	-	+	(*)	(*)	(*)
Caso 9	Células Claras	I	Inv	-	-	+	-	+	-	+
Caso 10	Células Claras	I	Inv	-	-	-	+	(*)	(*)	(*)
Caso 11	Células Claras	II	Inv	-	-	-	+	(*)	(*)	(*)
Caso 12	Células Claras	I	Inv	-	-	-	+	(*)	(*)	(*)
Caso 13	Células Claras	II	Inv	-	-	-	+	+	+	+

(*) No suficiente estroma para realizar la técnica.

Tabla 30.1: Inmunohistoquímica de pacientes con TEO endometrioide versus células claras con endometriosis asociada

IHQ		TEO Endometrioide (n,%)	TEO Células Claras (n, %)	P
Endometriosis	RE(+)	4/4 (100)	2/2 (100)	NS
	RP(+)	4/4 (100)	1/2 (50)	NS
	P53(+)	2/4 (50)	2/2 (100)	NS
Tumor	RE(+)	6/7 (85,7)	0/6 (0)	<0,05
	RP(+)	6/7 (85,7)	1/6 (16,6)	<0,05
	P53(+)	5/7 (71,4)	5/6 (83,4)	NS



3.4 Presentación y análisis de las 2 pacientes con TEO asociado a endometriosis con endometriosis previa confirmada histológicamente, y seguidas en su evolución

- **Caso 1:** Se trata de una mujer de 30 años de origen rumano, nulípara que consultó en mayo de 2010 por infertilidad, dismenorrea, dolor pélvico bilateral y quistes ováricos bilaterales. Fue atendida previamente en otro centro por dolor, malestar y un posible quiste lúteo hemorrágico, mostrando niveles elevados de los marcadores tumorales CA-19-9 y CA-125 (1,023U/ml y 682U/ml, respectivamente). Durante el ingreso los MT descendieron a 66,5 y 62,5 U/ml, respectivamente.

Ya en el HUSJ, una analítica en la segunda fase del ciclo mostró los siguientes resultados: parámetros bioquímicos normales; VSG, 21 mm/h; Hb, 12.9 g/dl; CA-19-9, 12 U/ml y CA-125, 23.1 U/ml. La ecografía transvaginal sugería endometriosis pélvica con endometriomas bilaterales, y la paciente fue sometida a laparotomía y cirugía conservadora con adhesiolisis, excisión de endometrioma izquierdo, y coagulación de los implantes endometriósicos.

El diagnóstico histopatológico en el ovario izquierdo fue de “quiste endometriósico con lesión epitelial proliferativa papilar atípica” mostrando las siguientes características: p53^{+ /+++}, RE⁺⁺⁺ (>75%), RP^{+ /+++} (<25%), y aromatasa⁺.

Cuatro meses más tarde, los valores de VSG, CA-125 y CA-19-9 eran normales; sin embargo, la ecografía transvaginal revelaba la presencia de un quiste lúteo en el ovario derecho y dos pequeños endometriomas en el ovario izquierdo. La paciente prefirió ser tratada con contraceptivos de baja dosis. En

febrero de 2011, bajo los efectos de este tratamiento, la ecografía mostró endometriomas ováricos bilaterales y quistes adherenciales; la analítica reveló una VSG de 19 mm/h, un valor de CA-19-9 de 169.7 U/ml, y un valor de CA-125 de 187.7U/ml. Dos meses más tarde, los hallazgos ecográficos fueron similares, y los valores analíticas eran normales.

En octubre de 2011, la analítica sanguínea mantenía valores normales, pero se encontró un endometrioma de 3cm y quiste adherencial en el ovario derecho, y un endometrioma de 7cm en el ovario izquierdo. La paciente refería estar tomando un tratamiento homeopático y puesto que se encontraba asintomática deseaba seguir con el.

En mayo de 2012, los hallazgos ecográficos fueron similares, y los MT se elevaron (CA-19-9 165.7 U/ml, y CA-125 60.5 U/ml).

Cuatro meses más tarde, se presentó en el servicio de urgencias por dolor agudo en hipogastrio y malestar, el cual sugería una rotura de los endometriomas. Ecográficamente se visualizó un quiste septado bilateral: endometrioma de 8.6cm en ovario derecho y otro de 9.6cm en ovario izquierdo junto con un quiste simple trilobulado de 5.8cm. La analítica sanguínea mostró los siguientes resultados: Hb 11.9 g/dl, VSG 18 mm/h, CA-19-9 442 U/ml, y CA-125 de 71 U/ml. La paciente recibió tratamiento sintomático y se programó para realizar una laparotomía ante la sospecha de tumor mucinoso borderline asociado a la endometriosis atípica ya conocida. En octubre de 2012 se realizó una nueva cirugía conservadora existiendo endometriomas ováricos bilaterales y una tumoración solido-quística derecha. El estudio anatomopatológico mostró un quiste endometriósico en el ovario izquierdo (p53⁻, RE⁺⁺⁺ [>75%], RP⁺⁺⁺

[>75%]), y endometriosis atípica junto a tumor endometriode borderline en el derecho (p53^{+/+++}, RE⁺⁺⁺ [>75%], RP^{+/+++} [<25%] y aromatasa⁺).

Posteriormente siguió tratamiento con GnRH y anastrozol durante 6 meses y se le aconsejó buscar gestación.

En febrero de 2013, permanecía asintomática con los MT normales y no había gestado; pero en la ecografía transvaginal de control se observó un quiste adherencial en ovario derecho y un endometrioma de 7cm en el ovario izquierdo. La paciente rechazó una nueva cirugía y no realizó más seguimientos posteriormente puesto que volvió a su país de origen.

- **Caso 2:** Una mujer española de 45 años con endometriosis confirmada quirúrgicamente e infertilidad, que había conseguido una gestación gemelar mediante fecundación in vitro 8 años antes; y había sido controlada por un endometrioma derecho hasta hace 3 años. Acude a urgencias tumoración en hipogastrio, fiebre y severos síntomas que sugerían enfermedad inflamatoria pélvica. Aunque un endometrioma infectado o absceso también fueron sospechados en base a los hallazgos ecográficos.

La TAC evidenció leve ascitis hemorrágica y una masa heterogénea en hipogastrio de 10 cm que impresionaba de lesión quística de ovario derecho; la masa parecía estar complicada por hemorragia o infección intraquística. La analítica sanguínea mostró leucocitosis (16.000/ μ l) con desviación izquierda (89% de neutrófilos), anemia (Hb 9.7 g/dl), y un nivel de PCR normal (4.16 mg/dl).

La paciente fue tratada con antibioterapia, y al día siguiente presentaba los siguientes valores analíticos: leucocitos 9300/μl, Hb 9.3 g/dl, VSG 71 mm/h, PCR 7.9 mg/dl, CA-19-9 104.3U/ml, y CA-125 de 489 U/ml. Horas más tarde la PCR aumento a 15.8mg/dl, y al día siguiente presentaba unos valores de 23.6mg/dl, aunque permanecía asintomática y afebril.

Por su historial médico, hallazgos clínicos y progresión, se sometió a una cirugía de urgencia, donde se realizó histerectomía más doble anexectomía tras adherenciolisis de pelvis bloqueada y enucleación de un gran tumor intraovárico derecho (previo a aspiración parcial). Además se realizó exéresis de implantes en ligamento uterosacro y áreas de recto-sigma, apendicectomía y parcial omentectomía.

La evaluación histopatológica fue de carcinoma pobremente diferenciado de células claras con foco de tumor de los cordones sexuales-estromal (5%). Los implantes a nivel de uterosacros fueron también diagnosticados como carcinoma de células claras. Se apreciaron cambios inflamatorios a nivel de omento, implantes de recto-sigma, endometriosis en los ovarios, serosa uterina, parametrio derecho y pared apendicular.

El perfil inmunohistoquímico del carcinoma de células claras fue: keratina-7⁺, antígeno de la membrana epitelial⁺, vimentina⁻, C-erbB2⁺, RE⁻, RP⁻, y p53^{+/+++} (25%); para la endometriosis fue: RE^{+/+++}, RP^{+/+++}, y p53^{+/+++} (25%); y para el tumor estromal de los cordones sexuales fue: vimentina⁺, inhibina⁺, keratina-7⁻, y antígeno de la membrana epitelial⁻.

El tumor se catalogó como estadio II de la FIGO y la paciente se sometió a tratamiento adyuvante con quimioterapia (taxol-carboplatino) y laparotomía con linfadenectomía, omentectomía y 1 hora de quimioterapia hipertérmica

intraperitoneal con oxaliplatino en agosto de 2014. No se encontró tumor residual en el segundo examen histológico.

Los controles de seguimiento con TAC en diciembre de 2014 y marzo de 2015 mostraron un linfocele postquirúrgico adyacente a los vasos ilíacos derechos, sin signos de recaída. Y el último control clínico en abril de 2015 se encontraba dentro de la normalidad.

Tabla 31: Casos de TEO con endometriosis previa confirmada histológicamente

	Caso 1 (Endometrioide)	Caso 2 (Células Claras)
Años desde 1er diagnóstico quirúrgico	2	9
Esterilidad 1ª	Sí	Sí
Histopatología en la 1ª cirugía	Endometriosis Atípica	Endometriosis.
Inmunohistoquímica en la 1ª cirugía	RE+, RP+, p53+	No conocido
Embarazo posterior	No	Si, FIV, gestación gemelar
Episodio de recurrencia	Frecuente	No. Endometrioma Ovario derecho estable. Último control 3 años antes.
TAC/Ecografía transvaginal	Endometriomas bilaterales	Masa heterogénea sospechosa de endometrioma infectado o absceso o hemorragia intraquística o ascitis hemorrágica??
Hb	11,8 – 11,9 g/dl	9,7 – 9,3 – 9,1 g/dl
PCR	No conocida	4,16 – 15,8 – 23,6 mg/dl
VSG	10 - 18 mm/h	71 mm/h
CA-125	71 U/ml	489 U/ml
CA-19-9	442 U/ml	104 U/ml
Cirugía	Conservadora	Radical
Edad	32	45
Histopatología	Ovario derecho: endometriosis atípica + tumor borderline endometrioide Ovario izquierdo: quiste endometriósico	Carcinoma indiferenciado de células claras en ovario derecho + focos de endometriosis en toda la pelvis.
p53 en la endometriosis	Negativo	Positivo (+)
p53 en el tumor	Positivo (++)	Positivo (+)
RE y RP en la endometriosis	Positivo (+++)	Positivo (++)
RE y RP en el tumor	Positivo (+++)	Negativo
Aromatasa	Positivo	No conocido
Recurrencia	Si, después de GnRh (análogos + anastrozol)	No, quimioterapia



DISCUSIÓN

4 DISCUSIÓN

Desde Sampson (1925), numerosos estudios han analizado la relación entre endometriosis y CO señalándose una frecuencia de asociación del 8-12% (Dzatic-Smiljkovic et al., 2011; Pearce et al., 2012; Wang et al., 2013b), y mayor en los casos de TEO endometriode y células claras. Además, la endometriosis se ha considerado un factor de riesgo para el CO (RR 4.6; 95% IC, 1.12-12.11) en el reciente trabajo de Kok et al (2015).

En nuestro material, el porcentaje de pacientes con TEO asociado a endometriosis fue del 11.4% y podemos afirmar que la proporción encontrada se corresponde a lo publicado en la literatura tal y como hemos explicado en el párrafo anterior, aunque los datos varían según las series que consultemos (Sainz de la Cuesta et al., 1996; Fukunaga et al., 1997; Ogawa et al., 2000; Wang et al., 2013a; Heidemann et al., 2014).

Tal y como se refleja en la bibliografía, la asociación entre endometriosis y TEO es particularmente más frecuente en los subtipos endometriode y células claras, aunque este porcentaje varía según los autores (35-50% y 23-47% respectivamente) (Somigliana et al., 2006; Lim et al., 2010; Wang et al., 2013b). Nosotros hemos encontrado que el 50% de los TEO endometrioides mostraron asociación con endometriosis, presentando mayor número de casos borderline que en los TEO sin endometriosis. Y que el 22,2% de los TEO de células claras asociados a endometriosis fueron observados íntegramente en casos invasores.

Además, también se ha encontrado tejido endometriósico en pacientes con otros subtipos de TEO, aunque en menor proporción. Y que la mayoría de los TEO serosos y mucinosos asociados a endometriosis son borderline.

El hallazgo anatomopatológico de tejido caracterizado como EA, es considerado como una lesión precancerosa, dada su relación con el TEO asociado a endometriosis (Wei et al., 2011). Esto ha sido reportado por evidencias histológicas de transformación de endometriosis a endometriosis atípica y TEO asociado a endometriosis. Aun así, existe controversias sobre la EA respecto a su reconocimiento como criterio diagnóstico para el manejo clínico y patológico.

La EA es relativamente frecuente. Una revisión de una gran serie de estudios afirma que aproximadamente el 8% de la endometriosis analizada contenía EA tras su estudio anatomopatológico. En el CO, la EA se encuentra presente en el 23% de los tipos endometrioides y en el 36% de los células claras (Wei et al., 2011).

Coincidiendo con los estudios mencionados, en nuestro trabajo encontramos EA en un 13.8% de los TEO asociados a endometriosis (80% en subtipo endometrioide y un 20% en el de células claras).

En cuanto a las características epidemiológicas, las pacientes con TEO asociado a endometriosis tienden a ser más jóvenes, premenopáusicas y presentar menor paridad que aquellas con TEO sin endometriosis asociada (Wei et al., 2011; Acién et al., 2015). En nuestro caso, hemos recopilado datos similares con significación estadística.

Además, como destacamos en nuestros resultados, el 86.1% de los TEO asociados a endometriosis presentan un estadio temprano (69.4% estadio I y 16.7 estadio II) siendo estadísticamente significativa esta diferencia frente a los TEO sin endometriosis asociada. Ante estos hallazgos y según lo publicado (Deligdish, 2007;Orezzoli et al., 2008; Gates et al., 2010; Kumar et al., 2011; Wang et al., 2013a; Taniguchi et al., 2014), encontramos características más favorables en el grupo de TEO con endometriosis

asociada, como son una mayor proporción de tumores de bajo grado y Tipo I de Kurman y Shih, valores menores en los MT y mayor supervivencia.

Otra variable analizada en nuestro estudio es el MT CA-125. La elevación en suero de los niveles de este MT, se asocia al TEO (sobre todo a los de tipo seroso) y de otros tejidos de origen mülleriano. Hasta el momento es el único marcador sérico que ha demostrado utilidad en el diagnóstico inicial del cáncer de ovario, en la evaluación de la respuesta a la quimioterapia y en el diagnóstico precoz de la recidiva. Sin embargo, no podemos basar el diagnóstico de TEO exclusivamente en la elevación de este marcador, ya que no todos los TEO producen una elevación del CA-125 hasta que se encuentran en estadios muy avanzados (Macías y cols., 2005).

La patología benigna que mayor elevación produce en los niveles de CA-125 es la endometriosis. Aunque en los raros casos publicados de endometriosis con niveles muy elevados de CA-125, se ha observado (en algunos de ellos) el posterior desarrollo de un cáncer de ovario años después. Aun así, no existe evidencia suficiente para considerar los niveles de CA-125 como predictores del posterior desarrollo de cáncer ovárico en estas pacientes, a pesar de que hay autores (Macías y cols., 2005) que recomiendan la realización de ooforectomía bilateral profiláctica si se han cumplido los deseos genésicos en los casos de endometriosis con niveles de CA-125 mayores de 1000 U/ml, o al menos un estricto seguimiento con estudios ecográficos seriados.

Dentro del marco de los TEO, se ha constatado que el valor de CA-125 es menor en los TEO asociados a endometriosis que en los TEO no asociados. Wang et al (2013b) concluyen que el valor preoperatorio de CA-125 es menor en los TEO asociados a endometriosis respecto al resto de TEO, de manera estadísticamente significativa.

De igual modo, en nuestro trabajo encontramos también valores de CA-125 menores en el grupo de TEO asociado a endometriosis con significación estadística, y en un 55,5% de ellos el valor del MT se encontraba por encima del valor normal.

Quizá esto se deba a que este tipo de tumores se suelen diagnosticar en estadios más tempranos, presentan un crecimiento más lento, y suelen ser de bajo grado.

De modo similar, la tumorogénesis Tipo I de la clasificación de Kurman and Shih (2008) encontrada en nuestro estudio es de un 94.4% ($p < 0,05$) en el grupo de TEO asociado a endometriosis, lo que reafirmaría el hecho de que el este tumor presente un crecimiento más lento, con desarrollo por etapas, bajo grado y generalmente confinado al ovario o peritoneo.

Como hemos explicado anteriormente, los TEO asociados a endometriosis se diagnostican en estadios precoces observándose una mayor proporción de TEO borderline en el grupo con endometriosis asociada. Esto nos plantea dudas sobre si los TEO asociados a endometriosis presentan características más favorables (mejor pronóstico, y un estadio evolutivo intermedio) porque se diagnostican como tumores de bajo grado o borderline, o si estas características están relacionadas con la existencia de endometriosis asociada al tumor (Gates et al., 2010; Kumar et al., 2011).

Algunos correlacionan las mayores tasas de supervivencia en los TEO con endometriosis asociada, con la mayor prevalencia de pacientes diagnosticados en estadio temprano y una mayor posibilidad de recibir la cirugía citorreductora óptima o quimioterapia (Yang et al., 2015).

Por lo tanto, con la evidencia científica actual, y según los resultados obtenidos en nuestro estudio podríamos afirmar que esta mejor supervivencia observada en el grupo de TEO con endometriosis asociada se debe a que las pacientes presentaron un estadio FIGO < II en el 86.1% de los casos, junto a una citorreducción óptima en el 94.3%, frente a los casos de TEO sin endometriosis ($p < 0.05$). Y que la recurrencia solo se observó en un pequeño porcentaje, y aunque no resulta estadísticamente significativo, se aprecia una tendencia a la disminución de la recurrencia (RR, 0.33; 95% IC, 0,08-1,38) en el grupo de TEO asociado a endometriosis. Por lo que con estos datos sugerimos que la asociación de endometriosis al TEO es un factor de buen pronóstico.

La presencia de cáncer de endometrio sincrónico con TEO ha sido demostrada (Falkenberry et al., 1996; Acién et al., 2015), y en nuestro estudio registramos un 16.8% de cáncer de endometrio sincrónico en el grupo de TEO con endometriosis asociada, frente al 6.1% en el grupo de TEO sin endometriosis, aunque el hallazgo no es estadísticamente significativo, si existe una tendencia al cáncer de endometrio sincrónico (RR 2.76; 95% IC, 0.99-7.69) en el grupo de TEO con endometriosis asociada.

En porcentajes absolutos, nuestro estudio refleja que un 33.3% de los TEO subtipo endometriode asociado a endometriosis presentan cáncer de endometrio endometriode sincrónico, probablemente en relación con la dependencia hormonal (RE+ y aromatasa +) y la frecuente producción local de estrógenos por estroma tumoral funcionante o hiperplasia estromal en el ovario no tumoral. Este hecho también queda reflejado en otras publicaciones donde se ha encontrado un porcentaje similar de cáncer de endometrio sincrónico con TEO asociado a endometriosis (Falkenberry et al., 1996; Zaino et al., 2001; Mangili et al., 2012; Peng et al., 2013).

La inflamación y las hormonas sexuales esteroideas son dos vías señaladas para el desarrollo de TEO células claras y endometrioides. Los estrógenos parecen ser un mitógeno para la endometriosis y los TEO endometrioides que presentan RE y RP. Además, la mayoría de tejido endometrioso y carcinomas endometrioides presentan estroma funcionante y producción in situ de estrógenos (Acién et al., 2007; Tokunaga et al., 2007; Soslow, 2008; Wei et al., 2011; Peng et al., 2013).

A diferencia, los TEO de células claras no presentan expresión de RE y RP en el tejido tumoral, por lo que se piensa que la endometriosis puede transformarse en un TEO de células claras pudiendo llegar a convertirse en hormono independiente durante el proceso de transformación (Soslow, 2008; Gilks, 2010; Wang et al., 2013a).

De ahí que ciertos autores sugieran un modelo dualista de progresión de la endometriosis y su evolución a TEO endomeroide asociado a endometriosis (con RE y RP positivos) y TEO células claras asociado a endometriosis (con RE y RP negativos, y asociado a stress oxidativo hierro mediado) (Mandai et al., 2009; Tanase et al., 2012; Acién et al., 2015).

Cada vez es más evidente que la inflamación crónica producida por la endometriosis (Attar and Bulum, 2006; Tariverdian et al., 2007), junto con alteraciones genéticas (mutación del gen supresor tumoral p53) promueven la progresión hacia un TEO asociada a endometriosis.

Es frecuente encontrar la mutación del p53 en el TEO asociado a endometriosis tipo endomeroide (21-42%) y de células claras (0-27.3%) según las series (Olson et al., 2002; Tokunaga et al., 2007; Chuarie-Noack et al., 2008).

El gen p53 tiene papel como inhibidor de la proliferación y como promotor de la apoptosis celular bajo condiciones de estrés.

Las mutaciones del p53, constituyen la alteración genética más frecuente en el cáncer, desencadenando una disfunción de su papel como regulador del ciclo celular y de la apoptosis, favoreciendo el crecimiento descontrolado de las células tumorales.

En nuestro estudio hemos analizado los parámetros inmunohistoquímicos (RE, RP y p53) en el tejido endometriósico y en el tejido tumoral de aquellas pacientes con TEO endometriode y células claras. Y hemos encontrado una negativización de los RE y RP y persistencia de la expresión de p53 en los TEO de células claras de manera estadísticamente significativa. Ello sugiere que procesos inflamatorios relacionados con las prostaglandinas destruirían los RE y RP, y favorecería la progresión a TEO de células claras.

Sin embargo, en el subtipo endometriode permanecen positivos los RE y RP, y la expresión del p53 tanto en el tejido endometriósico como en el tejido tumoral. Sugiriendo que el estroma tumoral funcionante o una hiperplasia estromal en el ovario sano residual tendría producción hormonal local y podría favorecer la transformación maligna.

Se ha sugerido un modelo dualístico de progresión de la endometriosis y su evolución a TEO asociado a endometriosis (Mandai et al., 2009; Tanase et al., 2012; Acién et al., 2015). Tras el análisis y descripción realizada de las 2 pacientes con diagnóstico y confirmación histológica de endometriosis previa al desarrollo del TEO asociado a endometriosis, los hallazgos encontrados (y plasmados en el apartado de resultados 3.4) también sugieren que en los casos de endometriosis que cursan con frecuentes episodios de recurrencia y quistes lúteos hemorrágicos y mayor incremento del MT CA-19-9, puede existir un mayor riesgo de desarrollar carcinoma endometriode (hormono-dependiente) de ovario. Sin embargo, los cuadros de endometriosis que cursan con episodios inflamatorios agudos asociados a estrés oxidativo hierro-mediado, con severo

aumento de la VSG, podrían promover la regulación a la baja de los receptores estrogénicos y la transformación multifocal de endometriosis a un carcinoma hormono-independiente de células claras.

El resultado final podría ser la completa transformación a carcinoma endometriode (por los efectos hormonales e inflamatorios debidos a los episodios de recurrencia) o de células claras (por menstruaciones retrogradas, efectos inflamatorios agudos, estrés oxidativo y ascitis hemorrágica).

Por tanto, esto parece apuntar a que la progresión y transformación maligna de la endometriosis presenta el siguiente orden patológico: 1) Endometriosis típico o atípica, 2) carcinomas endometrioides o células claras asociados a endometriosis, y 3) carcinomas endometrioides o de células claras (Acién et al, 2015).

La hipótesis del Prof. Acién y que nosotros con este estudio reafirmamos se muestra en la Figura 11.

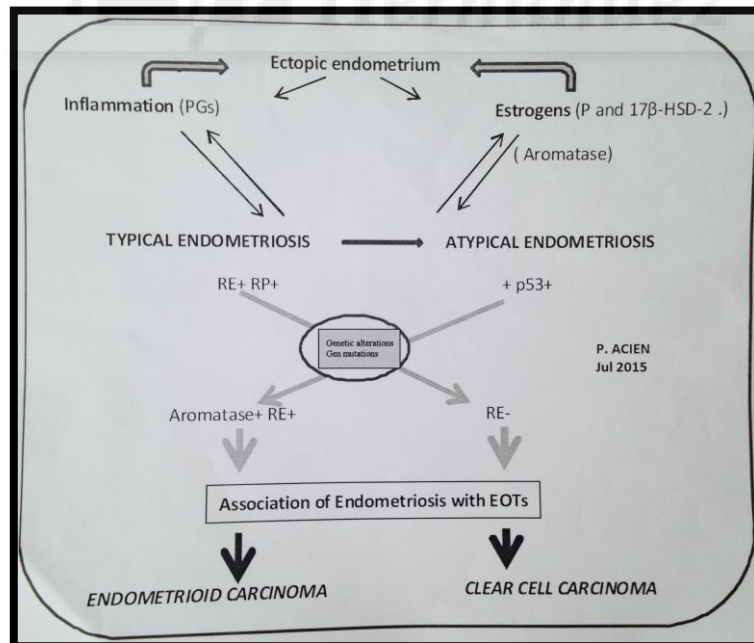


Figura 11: Hipótesis de progresión y transformación maligna de la endometriosis del Prof. Acién.

En resumen, el TEO asociado a endometriosis es y seguirá siendo un tema candente en futuras investigaciones, ya que se necesitan más estudios centrados en identificar los mecanismos y los factores de riesgo subyacentes a la transformación de la endometriosis ovárica hacia el cáncer de ovario, así como en el papel que desarrollan en esta progresión (de endometriosis hacia endometriosis atípica, tumor borderline de ovario y carcinoma asociado a endometriosis) las hormonas sexuales esteroideas, los procesos inflamatorios crónicos relacionados con la endometriosis y las alteraciones genéticas.



CONCLUSIONES

*Miguel
Hernández*

5 CONCLUSIONES

- Tras el análisis realizado podemos concluir que existe relación entre endometriosis y cáncer de ovario. El 11.45% de los TEO borderline o invasivos son TEO asociados a endometriosis.
- Si separamos los TEO en borderline vs invasor y comparamos ambos grupos (endometriosis vs no endometriosis asociada), la relación es mayor en el grupo de los TEO borderline asociado a endometriosis. Además, la mayoría de los serosos y mucinosos asociados a endometriosis son borderline.
- Sin embargo, si separamos los TEO por subtipo histológico, el 50% de endometrioides (solos y mixtos) y el 30% de células claras (solos y mixtos) están asociados a endometriosis y con más frecuencia a endometriosis atípica los primeros.
- Las pacientes con TEO asociado a endometriosis son más jóvenes, tiene menor paridad, menor estadio tumoral y mayor supervivencia, sugiriendo que la asociación a endometriosis es un factor de buen pronóstico para el CO.
- Pero además, todo lo anterior sugiere que la asociación de endometriosis a TEO representa un estadio intermedio en la evolución endometriosis →CO+endometriosis→ y finalmente carcinoma endometrioide o de células claras.
- Muchos de los carcinomas endometrioides presentan estroma funcionante o hay hiperplasia estromal en el ovario sano residual, con RE y RP positivos tanto en el TEO como en la endometriosis, sugiriendo producción hormonal local que favorecería la transformación maligna.

- En los carcinomas de células claras los RE y RP son negativos, mientras que son positivos la endometriosis asociada. Ello sugiere que procesos inflamatorios relacionados con las prostaglandinas destruirían los RE y RP, y favorecería la progresión a carcinoma de células claras.
- Los casos con endometriosis previamente conocida apuntan que episodios de recurrencia, quistes lúteos hemorrágicos con endometriosis atípica y aumento del CA-19-9 favorecerían el desarrollo de carcinoma endometrioide. Mientras que los episodios inflamatorios agudos, con aumento de la VSG, y CA-125, con regulación a la baja de los RE y RP desarrollarían un carcinoma de células claras.
- El resultado final podría ser que toda la endometriosis se transformara en carcinoma endometrioide o de células claras y podría ser ese 50% de casos de carcinoma con este subtipo sin endometriosis, que presentan mayor edad, mayor paridad, menor supervivencia y por tanto, son más agresivos y de peor pronóstico.
- Con este trabajo dejamos abiertas nuevas vías de investigación que determinen la existencia de mecanismos que puedan influir en el desarrollo de ambas patologías, o de los mecanismos que puedan determinar la progresión endometriosis-carcinoma endometrioide y/o células claras.

BIBLIOGRAFÍA



BIBLIOGRAFIA

- Ación P. Endometriosis. En: Tratado de Obstetricia y Ginecología. GINECOLOGÍA. Ediciones Molloy, Alicante. 2004.p.619-684.
- Ación P. Tumores malignos y borderline del ovario. Cáncer de Ovario. Otra patología tumoral y cáncer de trompa. En: Tratado de Obstetricia y Ginecología. GINECOLOGÍA. Ediciones Molloy, Alicante. 2004.p.1237-1294.
- Ación P, Quereda F, Gómez-Torres MF. Miomas y endometriosis. Cuad Med Reprod 1999;5:91-98.
- Ación P, Velasco I, Gutiérrez M, Martínez-Beltran M. Aromatase expression in endometriotic tissues and its relationship to clinical and analytical findings. Fertil Steril 2007;88(1):32–38.
- Ación P, Velasco I. Endometriosis: a disease that remains enigmatic. Obstet Gynecol 2013;2013:242149.
- Ación P, Velasco I, Ación M, Capello C, Vela P. Epithelial ovarian cancers and endometriosis. Gynecol Obstet Invest 2015;79(2):126-35.
- Attar E, Bulun SE. Aromatase and other steroidogenic genes in endometriosis: translational aspects. Hum Reprod Update 2006;12(1):49-56.
- Boyraz G, Selcuk I, Yazicioglu A, Tuncer Zs. Ovarian carcinoma associated with endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013;170(1):211-3.
- Cancer.gov [internet]. Bethesda (Estados Unidos : National Cancer Institute); 2015 [actualizado 18 may 2015; citado 1 jun 2015] Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/tipos/ovario/pro/tratamiento-epitelial-ovario-pdq>

- Cancer.org [internet]. Atlanta (Georgia): American Cancer Society; 2014 [actualizado 9 Sep 2014; citado 1 jun 2015] Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002317-pdf.pdf>
- Centeno C, Xercavins J. Epidemiología y factores de riesgo del cáncer de ovario. En : Cabero L, Lailla JM, Xercavins J, Ponce J editores. Workshop FIGO on: Ginecología oncológica y patología mamaria / XVIII curso intensivo de formación continuada. 1ª ed. Madrid: Ergon; 2011.p.111-117.
- Chew S, Tham KF, Ratnam SS. A series of ovarian clear cell and endometrioid carcinoma and their association with endometriosis. Singapore Med J 1997;38(7):289-291.
- Chuarie-Noack L, Sánchez-Corredor MC, Ramírez-Clavijo S. P53 and its role in the ovarian surface epithelium. A review. Invest Clin 2008;49(4):561-93.
- Czernobilsky B, Morris WJ. A histologic study of ovarian endometriosis with emphasis on hyperplastic and atypical changes. Obstet Gynecol 1979;53(3):318-323.
- Deligdish L. Stage I ovarian carcinoma: two distinct malignancies?. Bull Acad Natl Med 2007;191(8):1695-700 .
- 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):394-398.
- Falkenberry SS, Steinhoff MM, Gordinier M, Rappoport S, Gajewski W, Granai CO. Synchronous endometrioid tumors of the ovary and endometrium. A clinicopathologic study of 22 cases. J Reprod Med 1996;41(10):713-718.

- Fukunaga M, Nomura K, Ishikawa E, Ushigome S. Ovarian atypical endometriosis: its close association with malignant epithelial tumours. *Histopathology* 1997;30(3):249-255.
- Gates MA, Rosner BA, Hecht JL, Tworoger SS. Risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic subtype. *Am J Epidemiol* 2010;171(1):45-53.
- Gilks CB. Molecular abnormalities in ovarian cancer subtypes other than high-grade serous carcinoma. *J Oncol* 2010;2010:740968.
- Guarch R, Puras A, Ceres R, Isaac MA, Nogales FF. Ovarian endometriosis and clear cell carcinoma, leiomyomatosis peritonealis disseminata, and endometrial adenocarcinoma: an unusual, pathogenetically related association. *Int J Gynecol Pathol* 2001;20(3):267-270.
- 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.
- Kajihara H, Yamada Y, Kanayama S, Furukawa N, Nogucho T, Haruta S, Yoshida S, Sado T, Oi H, Kobayashi H. Clear Cell carcinoma of the ovary: Potential pathogenic mechanism. *Oncol Rep* 2010;23(5):1193-1203.
- Kok VC, Tsai HJ, Su CF, Lee CK. The Risks for ovarian, endometrial, breast, colorectal, and other cancers in women with newly diagnosed endometriosis or adenomyosis. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25(6):968-976.
- 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.e1-7.

- Kurman RJ, Shih IeM. Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *Int J Gynecol Pathol* 2008;27(2):151–60.
- LaGrenade A, Silverberg SG. Ovarian tumors associated with atypical endometriosis. *Hum Pathol* 1988;19(9):1080-1084.
- Lim MC, Chun KC, Shin SJ, 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.
- Lyttle B, Bernardi L, Pavone ME. Ovarian cáncer in endometriosis: clinical and molecular aspects. *Minerva Ginecol* 2014;66(2):155-64.
- Macías MJ, Rodríguez Bújez AB, González Blanco I, Martínez Martín A, Martín E M. Carcinoma de células claras de ovario asociado a endometriosis. *Ginecol Obstet Clín* 2005;6(4):216-220.
- Mandai M, Yamaguchi K, Matsumura N, Baba T, Konishi I. Ovarian cáncer in endometriosis: molecular biology, pathology, and clinical management. *Int J Clin Oncol* 2009;14(5):383-391.
- Mangili G, Bergamini A, Taccagni G, Gentile C, Panina P, Viganò P, Candiani M. Unraveling the two entities of endometrioid ovarian cáncer: a single center clinical experience. *Gynecol Oncol* 2012;126(3):403-407.
- Melin A, Lundholm C, Malki N, Swahn ML, Sparen P, Bergqvist A. Endometriosis as a prognostic factor for cancer survival. *Int J Cancer* 2011;129(4):948-955.

- 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.
- Nezhat F, Datta MS, Hanson V, Pejovic T, Nezhat C. The relationship of endometriosis and ovarian malignancy: a review. *Fertil Steril* 2008;90(5):1559-1570.
- 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.
- Olson JE, Cerhan JR, Janney CA, Anderson KE, Vachon CM, Sellers TA. Postmenopausal cancer risk after self-reported endometriosis diagnosis in the Iowa Womens's Health Study. *Cancer* 2002;94(5):1612-1618.
- 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.
- Orezza JP, Russell AH, Oliva E, Del Carmen MG, Eichhorn J, Fuller AF. Prognostic implication of endometriosis in clear cell carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 2008;110(3):336-344.
- 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.
- Peng M, Zhang H, Jaafar L, Risinger JI, Huang S, Mivechi NF, et al. Human ovarian cancer stroma contains luteinized theca cells harboring tumor suppressor gene GT198 mutations. *J Biol Chem* 2013;288(46):33387-33397.

- Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch* 2012;460(3):237-49.
- Sainz de la Cuesta R, Eichhorn JH, Rice LW, Fuller AF Jr, Nikrui N, Goff BA. Histologic transformation of benign endometriosis to early epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1996;60(2):238-244.
- Sampson JA. Endometrial carcinoma of the ovary arising in endometrial tissue in that organ. *Arch Surg* 1925;10(1):1-72.
- Schenken RS, Barbieri RL, Eckler K. Endometriosis: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis. [Monografía en Internet]. Wolters Kluw: UpToDate; 2014 [acceso 26 de abril de 2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
- Schmidt D, Ulrich U. Endometriosis-related ovarian tumours. *Pathologie* 2014;35(4):348-54.
- Scott RB. Malignant Changes in endometriosis. *Obstet Gynecol* 1953;2(3):283-289.
- Somigliana E, Vigno 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):331-341.
- Soslow RA. Histologic subtypes of ovarian carcinoma: an overview. *Int J Gynecol Pathol* 2008;27(2):161-174.
- Speroff L, Fritz MA. Endometriosis. En: Weinberg RW, Murphy J, Pancotti R, Rivera B, et al. editores. *Endocrinología Ginecológica Clínica y Esterilidad*. 7ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006.p.1103-1134.

- Tanase Y, Yamada Y, Shigetomi H, Kajihara H, Oonogi A, Yoshizawa Y, et al. Modulation of estrogenic action in clear cell carcinoma of the ovary (Review). *Exp Ther Med* 2012;3(1):18-24.
- Taniguchi F, Harada T, Kobayashi H, Hayashi K, Momoeda M, Terakawa N. Clinical characteristics of patients in Japan with ovarian cancer presumably arising from ovarian endometrioma. *Gynecol Obstet Invest* 2014;77(2):104-10.
- Tariverdian N, Theoharides TC, Siedentopf F, Gutiérrez G, Jeschke U, Rabinovich GA, et al. Neuroendocrine-immune disequilibrium and endometriosis: an interdisciplinary approach. *Semin Immunopathol* 2007;29(2):193-210.
- Tokunaga H, Akahira J, Suzuki T, Moriya T, Sasano H, Ito K, et al. Ovarian epithelial carcinoma with estrogen-producing stroma. *Pathol Int* 2007;57(5):285-290.
- Thomas EJ, Campbell IG. Molecular genetic defects in endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2000;50(suppl 1):44-50.
- Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18(2):349-371.
- 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.e1-9.
- 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.e1-5.

- Wei JJ, William J, Bulun S. Endometriosis and ovarian cancer: a review of clinical, pathologic, and molecular aspects. *Int J Gynecol Pathol* 2011;30(6):553-568.
- Yang B, Wang D, Chen H, Yang F. The association between endometriosis and survival outcomes of ovarian cancer: Evidence-based on a meta-analysis. *Niger J Clin Pract* 2015;18(5):577-3.
- Zaino R, Whitney C, Brady MF, DeGeest K, Burger RA, Buller RE. Simultaneously detected endometrial and ovarian carcinomas, a prospective clinicopathologic study of 74 cases: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2001;83(2):355-362.



