



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE

Título:

**Prevalencia de Endometriosis Asociada a
Cáncer de Ovario en el Servicio de Onco-
Ginecología del Hospital Regional 1º
Octubre, ISSSTE, 2010-2014**

NO. REGISTRO INSTITUCIONAL 114.2015

PRESENTA

Dra. Fabiola Judith Núñez Pérez

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

MÉDICO ESPECIALISTA EN:

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL, JULIO 2015.





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIONES

Dr. José Ricardo Juárez Ocaña
Coordinador de Enseñanza e Investigación

M. en C. José Vicente Rosas Barrientos.
Jefe de Investigación

Dr. Francisco Javier Alvarado Gay.
Titular del curso de la especialidad
de Ginecología y Obstetricia

Dra. Ángela Hernández Rubio
Medico Adscrito al Servicio de Ginecología
Encargada de la Clínica de Onco-Ginecología
Asesor de tesis

AGRADECIMIENTOS

Antes que a todos quiero agradecer a Dios por darme la oportunidad de estudiar esta hermosa carrera que es la medicina, y brindarme los medios necesarios para lograrlo, colocando en mi camino a las personas indicadas, y dándome las fuerzas necesarias en los momentos en que más las necesité y bendecirme con la posibilidad de caminar a su lado durante toda mi vida y llegar hasta el día de hoy para culminar esta gran meta en mi vida profesional.

Quiero dedicar este trabajo a mi familia, siempre como un gran ejemplo mis padres porque me han dado lo mejor de ellos poniendo un enorme esfuerzo para que yo ahora este culminando esta etapa, por lo que agradezco su apoyo incondicional en todos los momentos alegres y difíciles de mi vida, siempre junto a mí, dándome sus sabios consejos y su amor; gracias a ellos soy lo que ahora soy.

También quiero agradecer a todos mis distinguidos maestros que con nobleza y entusiasmo vertieron su experiencia y conocimientos e hicieron de mí un buen médico y una mejor persona.

Al Dr. Javier Alvarado por su preocupación por nuestra enseñanza, para formar especialistas de excelencia.

A la Dra. Ángela Hernández Rubio por su apoyo, sus enseñanzas, en el ámbito teórico y quirúrgico y su tutoría para la realización de la tesis presente.

Gracias.



ÍNDICE

| | |
|-----------------------|----|
| Resumen | 5 |
| Abstract | 6 |
| 1. MARCO TEÒRICO | 7 |
| Introducción | 7 |
| Antecedentes | 8 |
| 2. MATERIAL Y METODOS | 43 |
| 3. RESULTADOS | 44 |
| 4. DISCUSIÓN | 54 |
| 5. CONCLUSIONES | 57 |
| 6. BIBLIOGRAFÍA | 58 |

RESUMEN

“Prevalencia de Endometriosis Asociada a Cáncer de Ovario en el Servicio de Onco-Ginecología del Hospital Regional 1º Octubre, ISSSTE, 2010-2014”.
México. D.F

Introducción. La Endometriosis es un trastorno ginecológico frecuente en la mujer en edad reproductiva, la cual se caracteriza por tejido endometrial ectópico con múltiples síntomas entre los cuales destaca dolor pélvico crónico, dispareunia e infertilidad. Estudios previos han mostrado que la endometriosis tiene un potencial que induce diversos tipos de lesiones premalignas. El cáncer epitelial ovario es la neoplasia ginecológica que tiene la mortalidad clínica más elevada de todos los tumores malignos ginecológicos porque más de dos tercios de las pacientes presentan la enfermedad en estado avanzado en el momento del diagnóstico. En México, en el 2006 ocupó el tercer lugar en incidencia de los tumores malignos, prevalece después de la quinta década de la vida, aunque cada vez se diagnostican más casos en mujeres de edad menor. Sin embargo no se cuenta con información sobre la prevalencia de la asociación de endometriosis con cáncer de ovario lo cual se pretende resolver con el presente estudio así como identificar a las pacientes con mayor riesgo en nuestra población.

Metodología. Estudio descriptivo, observacional, transversal y analítico, teniendo como población pacientes del servicio de Gineco-Oncología, Laparoscopia Ginecológica y Biología de la Reproducción. Se realizó revisión de expedientes de pacientes atendidas durante el periodo 2010 al 2014, obteniendo datos correspondientes. Realizando estadística descriptiva con frecuencias, porcentajes y medidas de tendencia central.

Resultados. Se incluyeron 79 pacientes con media de edad 38.2 años \pm 12.8. Los hallazgos más significativos fueron pacientes que nunca usaron anticonceptivos orales 56%, obesidad 55%, dismenorrea 54%, nuligestas 48%, infertilidad 44%, edad (3ª-4ª década) 39%, menarca precoz 28%, tabaquismo 20%, inductores de la ovulación 19% y terapia de reemplazo hormonal 6%.

El estadio clínico según la Sociedad Americana de Fertilidad: I 17%, II 19%, III 28%, IV 6% y No estadificable 30%; y según la FIGO: I y II 5%, III 24%, IV 3%, no estadificable 63%. El 38% recibió tratamiento médico, 25% quirúrgico (cistectomía, ooforectomía unilateral), 36% rutina de ovario y quimioterapia; y 1 paciente no aceptó tratamiento. El subtipo histopatológico más frecuente fue seroso papilar en un 20%.

La complicación más frecuente fue el síndrome adherencial en un 8% y derrame pleural en 4%, y recurrencia de la enfermedad en 3%.

Conclusiones. Se determinó que la prevalencia de endometriosis asociada a cáncer de ovario en pacientes tratadas en el servicio de Gineco-Oncología durante el periodo 2010-2014, fue de 17.2%.

Palabras clave: endometriosis, cáncer de ovario, prevalencia.

ABSTRACT

Prevalence of Endometriosis-associated ovarian cancer in patients treated at the Gynecological Oncology Service of H. R. October 1st, ISSSTE 2010- 2014 ". México. D.F.

Introduction. Endometriosis is a common gynecological disorder in women of reproductive age, which is characterized by ectopic endometrial tissue with multiple symptoms among which dyspareunia, pelvic pain and infertility. Previous studies have shown that endometriosis has potential to induce various types of premalignant lesions. Epithelial ovarian cancer is the gynecologic malignancy that has the highest case fatality of all gynecologic malignancies because more than two thirds of the patients have advanced disease at the time of diagnosis. In Mexico, in 2006 he ranked third in incidence of malignant tumors, prevailing after the fifth decade of life, although most cases are increasingly diagnosed in younger women. However there is no information on the prevalence of the association of endometriosis with ovarian cancer which is intended to resolve the present study and identify patients most at risk in our population.

Methodology. Descriptive, observational, cross-sectional and analytical study, with the patients population service Gynecology Oncology, Gynecologic Laparoscopy and Reproductive Biology. Review of records of patients attended was conducted during the period 2010 to 2014, obtaining relevant data. Performing descriptive statistics frequencies, percentages and measures of central tendency

Results. 79 patients with mean age 12.8 ± 38.2 years were included. The most significant findings were patients who never used oral contraceptives 56%, obesity 55%, dysmenorrhea 54%, nulligravida 48%, infertility 44%, age (3rd-4th decade) 39%, early menarche 28%, smoking 20%, inductors of ovulation 19% and HRT 6%. The clinical stage according to the American Society of Fertility: I 17% II 19% III 28% IV 6% and 30% not estadificable; and FIGO: I and II 5%, III 24%, IV 3%, not estadificable 63%. The 38% received medical treatment, 25% surgery (cystectomy, unilateral oophorectomy), 36% routine ovarian and chemotherapy; and 1 patient I do not accept treatment. The most common histopathological papillary serous subtype was 20%.

The most common complication was the adherence syndrome by 8% and pleural effusion in 4%, and recurrence of the disease in 3%.

Conclusions. It was determined that the prevalence of endometriosis-associated ovarian cancer patients treated in the Gynecology-Oncology service during the period 2010-2014, was 17.2%.

Keywords: endometriosis, ovarian cancer, prevalence

MARCO TEÓRICO

Introducción.

El cáncer epitelial ovario es la neoplasia ginecológica que tiene la mortalidad clínica más elevada de todos los tumores malignos ginecológicos porque más de dos tercios de las pacientes presentan la enfermedad en estado avanzado en el momento del diagnóstico ⁽¹⁻²⁾. En México, en el 2006 ocupó el tercer lugar en incidencia de los tumores malignos, prevalece después de la quinta década de la vida, aunque cada vez se diagnostican más casos en mujeres de edad menor ⁽³⁾.

La endometriosis es un trastorno ginecológico frecuente en la mujer en edad reproductiva que se presenta hasta en un 10%, la cual se caracteriza por tejido endometrial ectópico con múltiples síntomas entre los cuales destaca dolor pélvico crónico, dispareunia e infertilidad. Estudios previos han mostrado que la endometriosis tiene un potencial que induce diversos tipos de lesiones premalignas ⁽⁵⁾. Sin embargo no se cuenta con información sobre la prevalencia de la asociación de endometriosis con cáncer de ovario lo cual se pretende resolver con el presente estudio así como identificar a las pacientes con mayor riesgo.

En nuestra población, la incidencia del cáncer de ovario está en aumento, probablemente debido a los cambios en la pirámide poblacional y el estilo de vida.

En el caso de la endometriosis es una patología que a pesar de llevar siglo y medio de haber sido descrita como tal; y reconocida como entidad clínica desde los tiempos de Sampson en los años veinte del siglo pasado, todavía en la actualidad continua siendo como una “enfermedad controvertida y enigmática”; de etiología no bien conocida, con una fisiopatología poco entendida, con ausencia de síntomas patognomónicos, muy difícil de diagnosticar por la clínica, cuya evolución es incierta y por lo tanto, sin una terapéutica adecuada para todas las pacientes ⁽⁶⁾.

Este estudio evaluará y reportará la prevalencia de endometriosis asociada a cáncer de ovario en pacientes del servicio de Gineco-Oncología, Biología de la reproducción y Laparoscopia Ginecológica ya que en estos dos últimos servicios se hace seguimiento de pacientes con endometriosis y ayudará a conocer la etapa en que se realiza el diagnóstico, y las características de nuestras pacientes como el grupo de edad, comparándolas con lo reportado en la literatura y posteriormente evaluar el manejo de estas pacientes dentro del servicio.

Así como identificar la relación entre el cáncer de ovario con obesidad, infertilidad y tratamientos para la misma, entre otras; ya que no se cuenta con método de detección oportuna, por lo cual es muy importante identificar a las pacientes con mayor riesgo en nuestra población.

Antecedentes

En México el cáncer de ovario representa 5.3% de los diagnósticos de cáncer en todos los grupos de edad y el 21% de los cánceres ginecológicos. Los estados con mayor incidencia son Nuevo León, Estado de México y Distrito Federal ocupando la tercera causa de muerte ^(3,4).

El gen BRCA1 aumenta el riesgo de padecer la enfermedad hasta en un 60% y el gen BRCA2 en un 27% a diferencia del riesgo inferior a 1% que tiene la población general sin estas alteraciones genéticas ⁽⁷⁾.

La prevalencia de endometriosis en cada subtipo histológico de cáncer de ovario es distinta; el subtipo de tumor con la prevalencia más elevada es el de células claras (29-39%) seguido por tumores endometrioides (20-30%). ⁽⁸⁾.

La etiología exacta de la endometriosis no se conoce. Una de las teorías es el reflujo de tejido endometrial a través de las trompas de Falopio producido durante la menstruación, metaplasia celomica, restos de tejido embrionario, diseminación linfática y vascular. Sin embargo esta aceptado que la endometriosis tiene un origen multifactorial, incluyendo factores genéticos, hormonales e inmunológicos ⁽⁹⁾

Áreas comúnmente afectadas por la endometriosis son la superficie de los ovarios y el peritoneo pélvico, lo que produce inflamación, adherencias, dolor pélvico crónico e infertilidad ⁽⁹⁾

Transformación maligna de la endometriosis

En 1925 Sampson fue el primero en describir la transformación maligna de la endometriosis a carcinoma de ovario ⁽⁶⁾. No fue sino hasta 70 años más tarde en que se sustentó la progresión de endometriosis a cáncer de ovario por evidencia molecular. Jiang y cols, examinaron el DNA de 40 casos de endometriosis para determinar si estas muestras albergaban alteraciones comunes a tumores malignos de ovario. Específicamente, alteraciones en TP 53 o K RAS, como perdida de los alelos en genes supresores en los brazos de los cromosomas 6q,9p11q,17p,17q y 22q, fueron evaluados. Sin embargo no se detectaron mutaciones en TP53 o K RAS, perdida de heterozigocidad (LOH) de uno o más de los locus evaluados fueron demostrados en 11 de 40 casos (28%)⁽⁹⁾. En un estudio similar, Sato y cols. evaluaron el gen supresor de tumor PTEN/MMAC1, localizado en el brazo del cromosoma 10q (10q,23.3) ⁽⁹⁾. La pérdida de la heterozigocidad de este sitio ocurrió en 8 de 19 cánceres de tipo endometriode (42.1%), 6 de 22 carcinomas de células claras (27.3%) y en 13 de 23 quistes solitarios endometrioides (56.5%). En adición, las mutaciones somáticas en PTEN fueron identificadas en 4 de 20 carcinomas endometrioides (20%), en 2 de 24 carcinomas de células claras (8.3%) y en 7 de 34 quistes endometrioides solitarios (20.6%) ⁽⁹⁾.

Estudios como estos apoyan la teoría de que las lesiones histológicamente benignas de endometriosis pueden albergar defectos genéticos que son permisivas para la transformación maligna. Se cree que esta transformación puede progresar de manera gradual a través de una lesión endometrial intermedia. Aunque el precursor intermedio para el desarrollo del cáncer de ovario no ha sido bien definido, diversos autores han evaluado un blanco potencial que puede representar una lesión intermedia como una "endometriosis atípica", cuyas características fueron definidas por Czernobilsky y Morris ⁽⁹⁾, y LaGrenade y Silverberg ⁽⁹⁾, que incluye núcleos pálidos e hiper Cromáticos, de moderado marcado pleomorfismo, con incremento de la relación núcleo citoplasma y hacinamiento celular. De acuerdo al estudio de Fukunaga y cols. los cuales identificaron endometriosis atípica en 54% de cánceres de células claras y 42% en cánceres de subtipo endometriode ⁽⁹⁾. Separadamente, Ogawa y cols determinaron en 37 casos de carcinomas de ovario con endometriosis, 22 casos mostraban la transición de endometriosis típica a endometriosis atípica y 23 casos mostraron la transición de endometriosis atípica a carcinoma. ⁽⁹⁾ Ballouk y cols. encontraron en la mitad de los quistes endometriósicos con atipia severa mostraban aneuploidia del DNA, sugiriendo el potencial invasivo epitelial maligno de estos quistes endometriósicos atípicos. ⁽⁹⁾

En el estudio mencionado anteriormente por Sato y cols, endometriosis sincrónica se identificó en 5 casos de carcinoma endometriode y 7 casos de carcinoma de células claras. En los 5 carcinomas endometrioides sincrónicos con endometriosis, 3 muestran LOH eventos comunes tanto para el carcinoma y la endometriosis. Entre los 7 carcinomas de células claras sincrónicos con endometriosis, 3 muestran LOH eventos comunes tanto para el carcinoma y la endometriosis ⁽⁹⁾. Proteínas marcadoras específicas para tumores malignos de ovario también se han evaluado en el contexto de la endometriosis contigua o atípica. Factor nuclear de hepatocitos-1 β (HNF-1 β) es un factor de transcripción que se ha demostrado ser significativamente sobre expresado en el carcinoma de células claras de ovario y rara vez expresado en las muestras de carcinoma de células no claras ⁽⁹⁾. Evaluando HNF-1 β , Kato y cols, identificaron 17 tumores de células claras asociadas con la endometriosis. Epitelio endometriósico se identificó en 12 de estos 17 casos, con un total de 9 que muestra la expresión de HNF-1 β . Aunque histológicamente benignos, los 9 casos de endometriosis que está representada expresión HNF-1 β incluyó 5 casos de epitelio reactivo y 4 casos de "endometriosis atípica". Cuando fueron evaluados una serie de 40 casos de endometriosis no asociado con un carcinoma primario de células claras de ovario, 16 (40%) de los casos muestran positividad HNF-1 β . Sin embargo, los autores observaron que la expresión de HNF-1 β se detectó casi exclusivamente en el epitelio que muestra atipia inflamatoria. Kato y cols por tanto concluyeron que algunas células epiteliales de endometriosis ovárica, incluyendo endometriosis atípica y endometriosis que sufre de regeneración repetida y cambios inflamatorios, ya han adquirido un fenotipo de células claras ⁽⁹⁾.

Recientemente, Wiegand y cols identificaron mutaciones en el gen supresor de tumor ARID1A que son comunes a carcinoma endometriode y de células claras. De 119 carcinomas de células claras de ovario y 33 carcinomas endometrioides, las mutaciones ARID1A estaban presentes en 55 (46%) y 10 (30%) casos,

respectivamente. Se evaluaron además dos conjuntos de muestras de pacientes que contienen un carcinoma de células claras asociado con la endometriosis atípica. Mutaciones de ARID1A se encontraron en la lesión maligna primaria y la endometriosis atípica. Expresión ARIDA se mantuvo, sin embargo, en las áreas de endometriosis desde sitios distantes de la lesión maligna primaria ⁽¹⁰⁾. En una evaluación inmunohistoquímica de la expresión de proteínas ARID1A en 28 casos de carcinomas de células claras asociada a la endometriosis, Yamamoto y cols encontraron que 17 casos (61%) eran ARID1A negativo. En estos casos, toda la endometriosis atípica y 86% de la endometriosis no atípica también perdió expresión ARID1A, lo que sugiere que la pérdida de expresión ARID1A ocurre como un evento muy temprano en el desarrollo de malignidad ⁽¹¹⁾.

Vías de carcinogénesis

Estudios recientes dirigidos de secuenciación de todo el genoma han identificado mutaciones frecuentes de ARID1A y genes PIK3CA, y las mutaciones moderadas de PPP2R1A y KRAS en carcinomas de células claras de ovario ^(9,10) y las mutaciones de PTEN, CTNNB1 y KRAS en cáncer de endometrio ⁽⁹⁾. En combinación con los resultados de perfiles de expresión génica de estos dos tipos de tumores ⁽¹²⁾, la activación de KRAS oncogénicos y vías de supervivencia PI3K, y la inactivación de genes supresores de tumores PTEN y ARID1A se sugieren para carcinoma de células claras y carcinomas de ovario endometrioides, respectivamente. Hacemos hincapié aquí el significado de las siguientes vías en tumores de células claras y endometrioides en asociación con endometriosis.

- Estrés oxidativo

El estrés oxidativo ha sido implicado en el desarrollo de numerosas enfermedades. Estos incluyen cáncer, aterosclerosis, diabetes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, fibrosis pulmonar, enfermedades del hígado, el SIDA y el envejecimiento ⁽⁹⁾. Como se mencionó anteriormente, la endometriosis se define como la aparición de tejido endometrial fuera del útero, a menudo en la superficie de los ovarios y el peritoneo pélvico. Hemorragia repetitiva y la acumulación de hemo y hierro libre dentro de las lesiones de endometriosis se cree que desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de carcinoma de ovario a través de la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) ⁽¹³⁾. Yamaguchi y cols. evaluaron el contenido de 21 quistes endometriósicos, 4 carcinomas de células claras, y 11 quistes no endometriósicos para determinar las concentraciones de hierro libre y varios factores relacionados con el estrés (por ejemplo, la lactosa deshidrogenasa, el potencial antioxidante de peróxido lipídico, y 8-hidroxi-2 'desoxiguanosina). Cuando se compara con los quistes no endometriósicos, la concentración de hierro libre en los quistes de endometriosis fue significativamente mayor ($p < 0,01$). Además, el promedio de los factores evaluados relacionados con el estrés fue significativamente mayor en los quistes de endometriosis, en comparación con los quistes no endometriósicos. Análisis in vitro mostraron que el contenido de

quiste de endometriosis podrían producir más ROS y podrían inducir mutaciones genéticas con más frecuencia que los contenidos en los otros quistes ⁽⁹⁾. Del mismo modo, Sánchez y cols. encontraron que los marcadores de daño oxidativo, tales como rotura de cadenas de ADN y productos de peroxidación de lípidos todos podrían ser detectados en el tejido de cáncer de ovario ⁽⁹⁾.

En última instancia, el estrés oxidativo se produce cuando la producción de ROS excede la capacidad de las defensas antioxidantes de las células para eliminar ROS tóxico. El exceso de ROS puede resultar en daños relacionados con el estrés oxidativo a las proteínas, los lípidos, el ADN y la membrana celular a través de numerosas mutaciones o pérdidas del ADN cancerígenos. La teoría de que el estrés oxidativo está implicado en el desarrollo del carcinoma de ovario, se ve apoyado por microarreglos de genes de expresión. Cincuenta y cuatro genes se han encontrado para ser altamente regulados en el carcinoma de células claras de ovario. De estos 54 genes, 47 (87%) son los genes relacionados con reducción, incluyendo oxidantes y enzimas de desintoxicación. Las vías cancerígenas posteriores siguen siendo poco conocidos pero HNF-1 β parece jugar un papel clave como 22 (40,7%) de los 54 genes sobre regulados ⁽⁹⁾.

HNF-1 β es un factor de transcripción que apunta a genes que codifican proteínas esenciales para la proliferación celular, la diferenciación, la gluconeogénesis y la síntesis de glucógeno. En un estudio realizado por Liu y cols con respecto al carcinoma de ovario y las vías de HNF 1 β relacionadas con el estrés oxidativo revelo que la baja regulación de HNF-1 β por estrategia shRNA sensibiliza las células de cáncer de ovario a cisplatino o la citotoxicidad inducida por paclitaxel tanto in vitro como in vivo ⁽⁹⁾.

- Inflamación

En 1863, Rudolf Virchow observó leucocitos en tejidos neoplásicos e hizo una conexión entre la inflamación y el cáncer. Sugirió que el "infiltrado linforreticular" refleja el origen del cáncer en sitios de inflamación crónica ⁽⁹⁾. Tanto inflamaciones agudas y crónicas son características clásicas de la endometriosis y diversa literatura ahora soporta la conceptualización de la endometriosis como una condición inflamatoria de la pelvis. En las mujeres con endometriosis, el fluido peritoneal contiene a menudo un aumento del número de macrófagos activados. Además, varias citocinas y quimiocinas importantes están presentes en concentraciones mayores. Estos incluyen TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, reguladas en la activación de células T normales expresadas y secretadas (RANTES), y proteína-1 quimiotáctica de monocitos. Los tres últimos son quimioatrayentes, que facilitan el reclutamiento de macrófagos ⁽⁹⁾.

Similar a los resultados en endometriosis, numerosos estudios sugieren mediadores inflamatorios y varias citoquinas (por ejemplo, TNF- α , IL-1 β , IL-6) promueven el desarrollo, el crecimiento y la progresión de CEO. Szlosarek y cols. exploraron el papel del TNF- α en el desarrollo de carcinoma de ovario, incluyendo el carcinoma seroso y de células claras, se aumentó la expresión de TNF- α en comparación con el

nivel de expresión dentro del tejido ovárico normal. Además, las células de cáncer de ovario en cultivo expresan hasta 1000 veces más TNF- α mRNA que cultivan epitelio superficial del ovario normal. Un estudio de seguimiento del mismo grupo mostró que la elevada expresión del gen TNF en el microambiente del tumor resultó en un incremento de señalización relacionados con la angiogénesis, la adhesión celular, el ciclo celular, la inflamación, así como la señalización. En otro estudio de microarreglo de perfiles de expresión de cáncer de ovario endometriode asociada a la endometriosis, la expresión de citocina inducible pequeña A2 (SICA2) y pequeña citoquina inducible subfamilia A, miembro 14 (CCL14) fueron los genes sobre expresados en la mayoría de los tumores de ovario endometrioides asociada a la endometriosis, lo que sugiere que las citoquinas inflamatorias son importantes en la etiología de la endometriosis y la asociación de tumores endometrioides. Por último, la prostaglandina E2 (PGE2) es un mediador central de la respuesta inflamatoria pero también se ha demostrado que regulan procesos vitales relacionados con el crecimiento del tumor, incluyendo la angiogénesis, la proliferación y la inhibición de la apoptosis ^(14,15).

- Estrógeno

Numerosos estudios han demostrado una asociación entre el hiperestrogenismo y malignidades ginecológicas. Estos incluyen los cánceres de mama, endometrio y ovario. Específicamente para cáncer de ovario asociado a endometriosis el hiperestrogenismo se ha asociado con la transformación maligna de los quistes de endometriosis y el micro-entorno proporcionado por endometriosis facilita la acumulación de exceso de estrógeno a través de varios mecanismos. Por ejemplo, la enzima aromatasa esta normalmente ausente en tejido endometrial ectópico, pero presente en altos niveles dentro de tejido del endometrio. Esta enzima cataliza la conversión de androstendiona y testosterona, derivados de fuentes ováricos y suprarrenales, a estrona y estradiol (E2), respectivamente. En el tejido endometrial, esto resulta en la expresión constitutiva de E2. A continuación, los tejidos endometriósicos carecen de la enzima 17 β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa (17 β -HSD) de tipo 2, que está presente en el tejido endometrial eutópico y sirve para convertir E2 a estrona, que es un estrógeno menos potente. En contraste, 17 β -HSD tipo 1 convierte la estrona a la más potente E2 y esta enzima se puede encontrar en el tejido de endometriosis con el efecto acumulativo de aumentar la concentración local altamente estrogénica de E2 a través de aumento de la producción y la disminución de la inactivación ^(16,17).

El exceso de E2 puede resultar en la proliferación celular a través de la estimulación de la producción de citoquinas, específicamente IL-8 y RANTES. Además, E2 estimula la producción de PGE2. Como se mencionó anteriormente, PGE2 promueve el crecimiento tumoral, pero también sirve para estimular la actividad de la aromatasa, resultando así en un círculo de retroalimentación positiva a favor de la formación continua de estrógenos en la endometriosis. En suma, el micro-entorno en el tejido endometrial está marcado por la presión proliferativa con un mayor nivel de actividad reparadora y, por tanto, una mayor probabilidad de daño en el ADN y mutaciones. ^(16,17).

Entre EAO, la expresión del receptor de estrógeno (ER) y del receptor de progesterona (PR) se encuentra predominantemente en el sub-tipo endometriode. El subtipo de célula claro normalmente no expresa ER o PR. Los acontecimientos descritos anteriormente, mediada por el estrés oxidativo y la inflamación secundaria a la hemorragia repetida de endometriosis, resultan en la metilación del ADN que se ha vinculado a la disminución de la expresión de ER. Algunos investigadores han postulado un modelo dualista para el desarrollo de EAO, en el que la pérdida de expresión de ER marca un punto crucial en la vía cancerígenos que separa el desarrollo de carcinomas dependientes de estrógenos (es decir, endometriode) a partir de carcinomas de estrógeno independiente (es decir, clara celular) ^(16,17). Mientras que la separación de EAO dependiente de estrógenos y de estrógenos independiente se apoya sobre la base de la morfología y la genómica ⁽¹⁸⁾.

Epidemiología

Es difícil determinar la prevalencia de la endometriosis pues muchas pacientes no son sometidas a estudio laparoscópico ante la sospecha clínica de endometriosis y nos vemos forzados a extrapolar los datos demográficos de varios subgrupos de mujeres sometidas a laparoscopia o laparotomía. ⁽⁶⁾

Cerca de 1.7 a 5.6 millones de mujeres norteamericanas tienen endometriosis y aproximadamente 400,000 histerectomías son realizadas anualmente por esta enfermedad. ⁽⁶⁾

La prevalencia del diagnóstico varía de acuerdo al modo en el cual se realizó el diagnóstico teniendo los siguientes datos:

- La prevalencia de mujeres con endometriosis como hallazgo durante la esterilización quirúrgica tiene un rango entre 2% al 18%.
- La prevalencia en mujeres con infertilidad reportan rangos de entre 35% al 50%.
- La prevalencia en mujeres que ingresan al hospital por causa de dolor pélvico es del 5% al 21%.
- La prevalencia en adolescentes con dismenorrea severa es de aproximadamente 50%.

En cuanto al cáncer de ovario en México en el 2006 según el Registro Histopatológico de las Neoplasias Malignas ocupó el tercer lugar en incidencia de los tumores malignos, prevalece después de la quinta década de la vida teniendo una mortalidad de 1,403 casos (4.6%) ^(3,4)

A nivel mundial ocupa el séptimo lugar en mortalidad. Se producen más de 21 550 nuevos casos de cáncer de ovario anualmente en Estados Unidos, esperándose que más de 14 600 mujeres fallezcan a causa de su enfermedad. Es el responsable del 4% de todos los cánceres femeninos y es la cuarta causa más frecuente de mortalidad en mujeres. La supervivencia a 5 años al cáncer ovárico de cualquier estadio es de un 45% en Estados Unidos. ⁽²⁾

Factores de Riesgo

El principal factor de riesgo tanto para endometriosis como para cáncer de ovario es la nuliparidad, con un riesgo relativo de 2.42 para desarrollar cáncer de ovario y la esterilidad por se durante 5 años o más se asocia a un riesgo relativo de 2.7. La menarca precoz aumenta el riesgo. Estos factores y la relación de paridad y esterilidad con el riesgo de cáncer ovárico han llevado a la hipótesis de que la supresión de la ovulación podría ser un factor importante. Teóricamente el epitelio superficial experimenta rotura y reparación repetitivas. Se cree que este proceso podría conllevar una mayor probabilidad de mutaciones espontaneas que enmascaran mutaciones de línea germinal o de otro tipo y producir un fenotipo oncogénico. ⁽²⁾

Se encontró una asociación positiva entre el IMC, para endometriosis y cáncer de ovario especialmente de tipo endometriode con un riesgo relativo de 1.56. ⁽²⁾ El tabaquismo se ha visto relacionado al cáncer de ovario principalmente del subtipo mucinoso con un riesgo relativo de 2.1. ⁽¹⁾ Los factores hereditarios se presentan del 5-10% y muestran una mutación de la línea germinal en el BRCA1 o BRCA2 y se relacionan 2 síndromes: el síndrome mama-ovario que representa el 90% del cáncer hereditario, con un riesgo acumulado de 40% para BRCA1 y 20% para BRCA2 y el síndrome de Lynch II que representa en 10% del cáncer hereditario con un riesgo acumulado de 12% y la mutación mas asociada es la del MSH2 (24%) ⁽²⁾

Otros factores de riesgo relacionados a cáncer de ovario son: síndrome de ovario poliquístico, terapia de reemplazo hormonal en pacientes menopausicas con estrógenos solos y la endometriosis. ⁽¹⁹⁾

La obstrucción del flujo menstrual por alteraciones müllerianas, ciclos menstruales cortos y larga duración del flujo menstrual así como alteraciones autoinmunes (aumento en el número y activación de los macrófagos) son factores que se encuentran relacionados más a endometriosis. ⁽⁶⁾

Factores protectores

La lactancia prolongada y la paridad se asocian a una disminución de la endometriosis. ⁽⁶⁾

El uso de anticonceptivos orales reducen el riesgo de cáncer de ovario, las mujeres que los usan por 5 años o más reducen el riesgo relativo a 0.5, es decir, hay una reducción del 50% de la probabilidad de desarrollar cáncer de ovario. Las mujeres que han tenido 2 hijos y han utilizado anticonceptivos orales durante 5 años o más tienen un RR de cáncer ovárico de solo un 0.3 es decir una reducción del riesgo del 70%. ⁽²⁾

Otros factores protectores para el cáncer de ovario son: ligadura tubaria, salpingectomia y el consumo de la Vitamina D ⁽¹⁹⁾

Tipos de cáncer de ovario

El 90% de los cánceres ováricos surgen de células del epitelio celómico o mesotelio modificado (el resto pertenece a tumores menos frecuentes como los derivados de las células germinales y los derivados del estroma y cordones sexuales). Estas células son producto del mesotelio primitivo, que pueden experimentar metaplasia. La transformación neoplásica puede producirse cuando las células tengan predisposición genética a la oncogenia o estén expuestas a un agente oncogeno. ⁽²⁾

Se cree que los cánceres epiteliales del ovario surgen de una sola capa de células que cubre el ovario o que recubre el epitelio o que recubre los quistes de inclusión derivados de la ovulación. Este hecho es estadísticamente confirmado por cada año de ovulación aumenta 6% el riesgo de padecer cáncer de ovario epitelial ⁽²⁾

En la actualidad, se pretende clasificar al cáncer epitelial de ovario de acuerdo correlacionando su estructura morfológica y molecular, resultando así que las diferentes variedades histológicas (seroso, mucinoso, endometriode, células claras) y las diferentes mutaciones y patrones moleculares más frecuentes (p53, KRAS) han sido agrupadas en dos tipos: el tipo I (tumores de bajo riesgo) y tipo II (tumores de alto riesgo). ⁽¹⁾

Los tumores tipo I representan el 25% de los cánceres epiteliales de ovario e incluyen a los serosos papilares de bajo grado, endometrioides grado 1 y 2 así como los mucinosos. Son tumores genéticamente estables, que comparten mutación por KRAS 60-70%, edad de presentación temprana y respuesta al platino baja ⁽¹⁾

Los tumores tipo II representan el 75% de los cánceres epiteliales de ovario e incluyen a los de alto grado o indiferenciados. Son tumores genéticamente inestables con más del 80% de mutaciones para p53, confiriendo un perfil agresivo, edad de presentación tardía, sensibles al platino y debut clínico en etapas avanzadas ⁽¹⁾

Etiopatogenia de la Endometriosis

La etiología es multifactorial y se puede explicar con las siguientes teorías:

Teoría de la metaplasia celómica

Sostiene que la enfermedad se hace presente por la diferenciación continua de la original membrana celómica, por metaplasia. Es decir que la endometriosis es resultado de los cambios que sufren las células mesoteliales del peritoneo pélvico, cuando son estimuladas por diferentes factores, transformándose en otro tipo de tejido, en este caso endometrio hormonodependiente. ⁽⁶⁾

Es conocida como la teoría mesotelica, basada en estudios embriológicos que encontraron que los conductos de Muller y por lo tanto el endometrio, el epitelio germinal del ovario y el peritoneo pélvico tienen un origen común, el epitelio celómico

y que estos tejidos contienen células indiferenciadas o incluso diferenciales capaces por un proceso de metaplasia, de transformarse en células endometriales y que esta metaplasia del mesotelio pélvico, es producto de la continua estimulación de la sangre menstrual retrograda. ⁽⁶⁾

Inicialmente fue enunciada por Iwanoff, pero fue el patólogo alemán Robert Meyer quien propuso y defendió esta teoría. Sin embargo en esta teoría no pudieron precisar si esta transformación de los epitelios era causada por una degeneración tumoral, como consecuencia de un proceso infeccioso (inflamación repetida), por un factor hormonal activador u otro tipo de estímulo. Esta teoría explicaría el encontrar focos de células ováricas salpingeanas, endocervicales y mesoteliales pélvicas (Mullerianas), en las áreas con endometriosis, pero no explica la aparición de endometriosis en otras serosas. ⁽⁶⁾

Existe otra serie de hechos que no pueden ser explicadas por esta teoría como; a) la endometriosis solo se presenta en las mujeres (ocasionalmente en algunos hombres tratados con estrógenos), existiendo restos de los conductos de Muller también en los varones. b) La endometriosis en general solo se presenta durante la etapa reproductiva de la mujer, siendo que los cambios metaplasicos, deberían irse acrecentando con la edad, como sucede en otros procesos metaplasicos. c) Los implantes endometrioticos no siguen la distribución de la membrana celomica, que contribuye por igual al recubrimiento de la cavidad abdominal y torácica, existiendo endometriosis muy raramente en esta última y en la parte superior del abdomen. d) No hay una evidencia contundente de esta diferenciación histogenica. ⁽⁶⁾

Esta metaplasia celomica nos permite entender determinados casos de endometriosis, que de otra forma no podrían serlo, como son; 1) “Se dice que la endometriosis, solo puede provenir del endometrio”; lo que no podría explicar los casos de endometriosis reportados en pacientes con agenesia o ausencia de útero. 2) La rara presencia de endometriosis en hombres, después de estimulación estrogenica. 3) Los casos de la endometriosis antes de la pubertad; así como en aquellas mujeres que nunca menstraron y que además tenían endometrio inactivo, pacientes con Síndrome de Turner y Síndrome de Rokitansky. 4) La presencia de endometriosis en sitios alejados de la mucosa endometrial. ⁽⁶⁾

Teoría de los restos embrionarios o mulleriosis

Sustenta que el origen de la endometriosis consiste en un defecto en la diferenciación y/o migración de cualquier componente celular del sistema de los conductos de Muller, ya sea endometrial, miometrial, tubario, cervical o del sistema de anclaje del epitelio celomico del peritoneo adulto, del que parten los mencionados conductos y el peritoneo. ⁽⁶⁾

Esta teoría se basa en el hallazgo de restos embrionarios aberrantes, encontrados en el ovario y en que los caminos de diferenciación y migración mulleriana son hacia abajo, hacia la parte caudal del epitelio celomico dorsal, lo que ocasiona que los

sitios más frecuentes de implantes endometriósicos están en la parte posterior de la pelvis, en el fondo de saco y en los ligamentos uterosacros. ⁽⁶⁾

También explica la rara presencia de endometriosis en la vejiga y próstata masculinos y el síndrome de Rokitansky. ⁽⁶⁾

Teoría de la menstruación retrógrada (teoría de la trasplatación)

Fue propuesta por John Sampson, en 1927. Esta teoría propone el paso retrógrado que realiza el tejido endometrial viable a través de las trompas de Falopio durante la menstruación y su implantación en la superficie peritoneal o en los órganos pélvicos. Esta teoría está basada en tres aseveraciones. Primero, hay una menstruación retrógrada a través de las trompas de Falopio. Segundo, las células endometriales refluídas son viables en la cavidad peritoneal. Tercero, el reflujo de células endometriales se encuentra en condiciones para adherirse al peritoneo con la subsecuente invasión, implantación y proliferación. ⁽⁶⁾

Existen varias observaciones que apoyan esta teoría:

- 1) La menstruación retrógrada ocurre aparentemente en cada ciclo menstrual esto es favorecido por falta de resistencia en la unión utero-tubaria al paso del contenido uterino hacia la pelvis
- 2) Se han cultivado células endometriales provenientes del líquido peritoneal de la fase folicular, llegando a producir lesiones endometriósicas cuando se colocan en tejidos, como la pared abdominal.
- 3) Se han encontrado células endometriales en el líquido peritoneal tanto en mujeres con y sin endometriosis. Estas células están en mayor proporción en los primeros días del ciclo y van disminuyendo hacia el final del mismo
- 4) La distribución de las células endometriósicas en la pelvis sigue la gravedad.
- 5) La endometriosis esta incrementada en casos de dificultad de salida de la menstruación hacia la vagina (anomalías congénitas, estenosis) lo que predispone a la regurgitación a través de las trompas.

Sin embargo, aunque el 90% de las mujeres con trompas de Falopio permeables presentan menstruación retrógrada hacia la cavidad peritoneal, sólo un 1-5% de estas mujeres desarrollan esta patología, y un 30% de éstas últimas tienen una historia de infertilidad. Por lo que la teoría de Sampson falla al explicar por qué la endometriosis se desarrolla solamente en algunas mujeres. Este aspecto podría ser debido a otros factores como inmunológicos, hereditarios o incluso factores por descubrir aún. ⁽⁶⁾

Implantación endometrial

Hoy en día es un hecho comprobado que el endometrio puede implantarse y sobrevivir, desarrollarse e incluso metastatizarse fuera de la cavidad uterina. Cierto es que el endometrio que se desprende durante la menstruación, se adhiere e invade el epitelio sobre el cual cae. El proceso acontece en 3 fases: unión o implantación,

degradación e invasión. En parte esto es parecido a la invasión por células tumorales. ⁽⁶⁾

El primer paso para que se establezca endometriosis es la adhesión a la cubierta peritoneal de las células descamadas, fenómeno que al parecer esta incrementado en la endometriosis. ⁽⁶⁾

Después estos mismos implantes de endometriosis (por falta de defensa en contra) sobreviven y coexisten con el medio peritoneal, sin que se les perturbe. Entonces establecen su aporte sanguíneo y producen sustancias o señales bioquímicas, diferentes al del endometrio normal que logran alterar el ambiente peritoneal. Así por ejemplo, se ha comprobado que el líquido peritoneal de las personas con endometriosis tiene una potente actividad angiogénica (a través del factor alfa de necrosis tumoral), que contribuye a la vascularización de los implantes, especialmente en los estadios tempranos de la enfermedad. ⁽⁶⁾

El peritoneo, así como las paredes laterales de la cavidad son sitios factibles de implantación, ya que se componen de una capa celular y tienen buena vascularización. Está demostrado que una vez que las células endometriales sobreviven a la respuesta inmunológica, producen sustancias quimiotácticas que favorecen su implantación y desarrollo. Es decir que el mismo endometrio expulsado, es el tejido que origina la endometriosis y después se adhiere a la superficie del peritoneo. Las células del estroma son las responsables del proceso de adhesión y las células glandulares intervienen en el desarrollo de las lesiones y con posterioridad viene la invasión del mesotelio (que en un principio está intacto). ⁽⁶⁾

Se ha visto que las concentraciones de factores fibrinolíticos como el activador plasminogeno uroquinasa (U-PA) y los inhibidores de plasminogeno activador (PAIS), están aumentadas en el endometrio ectópico y como consecuencia de esta mayor actividad enzimática, se favorece la implantación y contribuye a su crecimiento invasivo. Los niveles altos de estos factores, favorecen la reacción inflamatoria y participan en la activación de macrófagos. ⁽⁶⁾

Teoría de la inducción

Es una extensión de la hipótesis de la metaplasia y considera que el endometrio ectópico o los productos que este produce (inductores), pueden producir metaplasia del mesénquima peritoneal y ocasionar endometriosis. Es decir que el endometrio descamado no se implanta y crece sino que induce metaplasia endometrial en la serosa con la que hace contacto. Esta es pues una combinación de la metaplasia celómica y la menstruación retrograda. ⁽⁶⁾

Alteraciones inmunológicas

Existe evidencia de que las pacientes con endometriosis presentan alteración en el sistema inmunológico tanto en la inmunidad humoral como celular; al grado que los defectos inmunológicos pueden ser considerados como un precursor de la enfermedad; se sugiere que en todas las mujeres se implantan células endometriales en el peritoneo y se forman implantes espontáneamente, los cuales aparecen y

desaparecen; siendo eliminados por el sistema de defensa inmunológico normal del peritoneo; pero si estos sistemas fallan, la enfermedad se hace presente. ⁽⁶⁾

Trastornos en la inmunidad celular

Existe una disminución de la inmunidad celular, tanto a nivel sistémico como en el peritoneo pélvico en las mujeres con endometriosis, como consecuencia de una baja o ausente citotoxicidad celular contra el tejido endometrial; y que esta deficiencia de la estimulación linfocítica, es mayor conforme más avanzada esta la endometriosis. ⁽⁶⁾

A lo anterior se une una mayor actividad biológica (quimiotaxis) de los leucocitos (monocitos), lo que confirma la presencia de una reacción inflamatoria peritoneal asociada a endometriosis; esta respuesta inflamatoria (tanto a los detritus menstruales como a los producidos por los implantes endometriales) es el primer mecanismo de defensa peritoneal. ⁽⁶⁾

Los linfocitos y las células natural killers NK tienen acción específica de destruir las células endometriales y cuando se altera su función se produce la implantación y el desarrollo de estas células ectópicas. En pacientes con endometriosis la actividad citolítica de linfocitos y células NK contra el tejido endometrial esta disminuida existiendo una relación inversamente proporcional entre la gravedad de la enfermedad y dicha disminución de actividad de las células NK. Resultando así que la primer línea de defensa es más deficiente en el momento en que más se necesita su eficacia. Esta función se encuentra alterada tanto en el líquido peritoneal como en el plasma. La citotoxicidad disminuida se potencializa con el aumento en la resistencia de las células endometriales a la destrucción citotóxica de las NK. ⁽⁶⁾

Los factores supresores contra la proliferación linfocitaria en general y por ende de los NK en particular, provienen de las sustancias liberadas por los mismos tejidos endometriales ectópicos. Esto mismo sucede con los macrófagos y su capacidad de fagocitosis y de citotoxicidad, que esta mermada en estas pacientes. ⁽⁶⁾

En mujeres sanas, la implantación de las células endometriales es evitada primeramente por los monocitos y si sobreviven algunas, estas son destruidas por macrófagos activados, las células NK y los linfocitos T citotóxicos, por el contrario esta actividad antiinflamatoria peritoneal esta disminuida o suprimida en las pacientes con endometriosis. ⁽⁶⁾

En estos casos, las proteínas endometriales provenientes de la fagocitosis de los macrófagos pasan a la circulación, ocasionando un fenómeno de autoinmunidad. Además in vitro se ha demostrado que los macrófagos de las mujeres con endometriosis, estimulan la proliferación celular de los epitelios endometriales y de las células del estroma, así mismo se ha visto que los monocitos en lugar de evitar la proliferación de las células endometriales, la estimulan. ⁽⁶⁾

Por su parte los monocitos y macrófagos (quienes constituyen el primer sistema de defensa) intervienen en la respuesta humoral, con la producción de interleucinas,

citoquinas y en la diferenciación y activación de las células; también están alterados en pacientes con endometriosis; no solo en su producción y número total de células, sino que están aumentadas en su citotoxicidad, liberando mayores cantidades de PG, GF, enzimas y otros productos secretores, lo que podría sugerir una disminución del reconocimiento de las células endometriales ectópicas y su consecuente destrucción, facilitando por contraparte su implantación y desarrollo. ⁽⁶⁾

Cambios en la inmunidad humoral

Las pacientes con endometriosis presentan una hiperreactividad a la respuesta inmunidad humoral inmunitaria, con la producción de autoanticuerpos específicos contra células endometriales, ováricas y de otros tejidos del aparato reproductor tanto en suero como en líquido peritoneal y en el mismo endometrio ectópico, así como en el eutópico en particular IGG, IGA e incluso IGM antiendometrio. Al respecto se han encontrado inmunoglobulinas (principalmente IGG) aumentadas tanto en suero como en los endometrios eutópicos como ectópicos e incluso niveles elevados de IL-8 en los monocitos periféricos, y también de inespecíficos (ANA) contra los fosfolípidos, histonas y nucleótidos derivados de las mismas células endometriales, los cuales se encuentran presentes en 60% de las pacientes con endometriosis, disminuyéndose con tratamientos con danazol y Gn-RH. ⁽⁶⁾

Igualmente se ha descrito una elevación de los anticuerpos antianhidrasa carbónica en pacientes con endometriosis (35.4%) y de otras proteínas específicas (que no se producen en el endometrio normal) y que a su vez son reguladas por la secreción de las células de la respuesta inmunológica. ⁽⁶⁾

Esta mayor incidencia de anticuerpos nucleares y antifosfolípidos de las pacientes con endometriosis también se presentan en esterilidad sin causa aparente. Así mismo se ha visto que hay niveles más altos de anticuerpos en los estadios tempranos de endometriosis, en comparación con casos más graves. ⁽⁶⁾

Dos hechos colaterales que también manifiestan parte de los trastornos inmunológicos en la endometriosis son, la elevación del antígeno CA-125 en las mujeres con esta patología, especialmente en los casos avanzados, quizá como manifestación de la reacción inflamatoria que la acompaña o a una diferenciación epitelial celómica. De igual forma se ha visto que las concentraciones séricas de complemento en sus fracciones C3 y C4 están aumentadas en el endometrio de las pacientes con endometriosis; en especial la expresión del componente del complemento C3 (C3m RNA) en el mismo endometrio ectópico. ⁽⁶⁾

Por último Ota y cols demuestran que las proteínas de shock al calor (involucradas en el sistema inmunológico) están aumentadas, en especial la número 27, en el endometrio endouterino de las pacientes con endometriosis, lo que sugiere que estas proteínas tienen algún papel en la fisiopatología de esta enfermedad. ⁽⁶⁾

Teoría de las metástasis linfáticas y vasculares

Halban, en 1924 y Sampson, en 1925, sugirieron que la endometriosis podría ser resultado de la diseminación linfática y hematógena de células endometriales. Existen evidencias que muestran que las células endometriales pueden metastatizarse a través de la vía linfática y rutas hematógenas. La metástasis de células endometriales a través del sistema linfático a áreas alejadas, como la pleura, cordón umbilical, espacio retroperitoneal, extremidades inferiores, vagina, y cérvix, es anatómicamente posible debido a la comunicación linfática entre estas estructuras. ⁽⁶⁾ Sampson demostró la presencia de tejido endometrial en venas uterinas de pacientes con adenomiosis. El grupo de Hobbs y Borthnick indujeron una endometriosis pulmonar al inyectar tejido endometrial de forma intravenosa en conejos. ⁽⁶⁾

Esta teoría es la más aceptada a la hora de explicar casos de endometriosis en zonas alejadas de la pelvis como lo son músculo, cerebro, nervios y espacio intervertebral. ⁽⁶⁾

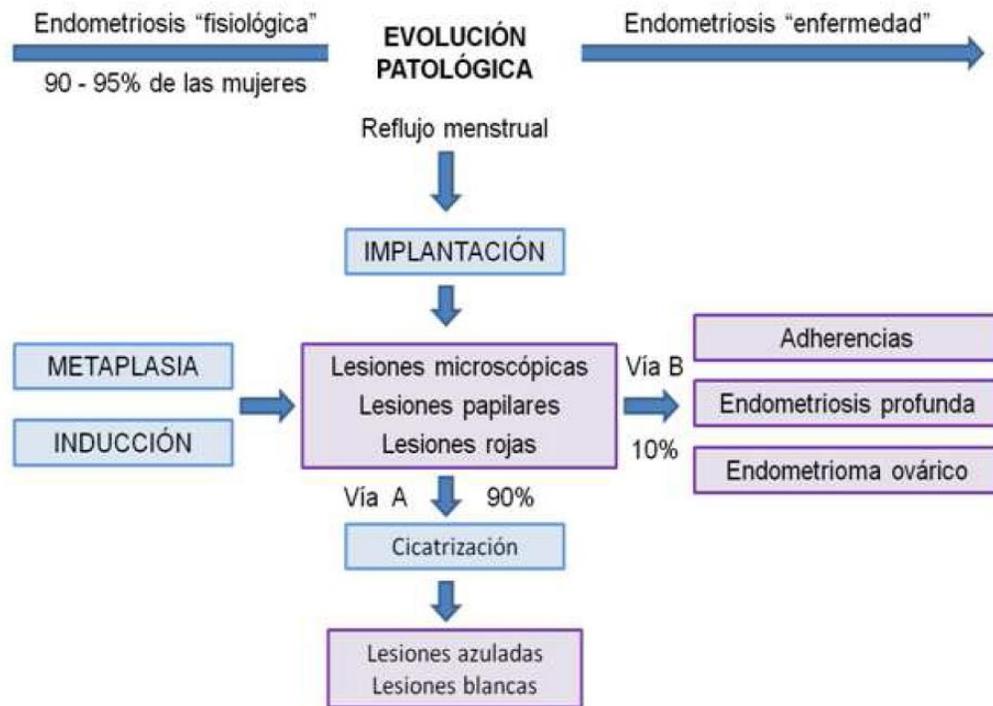


Figura 1.4. Teorías fisiopatológicas de la endometriosis. La menstruación retrógrada es un proceso fisiológico que ocurre en la mayoría de las mujeres. La mayoría de las lesiones endometriósicas iniciales sufren un proceso de cicatrización y pierden su actividad. Algunas de estas lesiones y en algunas de las mujeres siguen un proceso diferente que desemboca en una enfermedad con manifestaciones clínicas diferentes (Belaisch, J., 1999, modificado).

Localización de la Endometriosis

Los sitios de implantación más frecuentes se encuentran dentro de la cavidad pélvica. ⁽⁶⁾

Los ovarios son el principal sitio de afección, dos de cada tres mujeres presenta endometriosis en este sitio. En la gran mayoría de las mujeres es bilateral. El peritoneo sobre el útero, el fondo de saco posterior y anterior así como los ligamentos útero sacros son los sitios en frecuencia que le siguen la endometriosis del ovario. Broten y colaboradores han enfatizado la importancia de distinguir las lesiones superficiales como profundas de endometriosis, estableciendo que una lesión profunda debe tener una penetración mayor a 5mm, y esta traduce una mayor progresión de la enfermedad. Tan sólo el 10 al 15% de las mujeres con la enfermedad avanzada presenta lesiones rectosigmoideas. ⁽⁶⁾

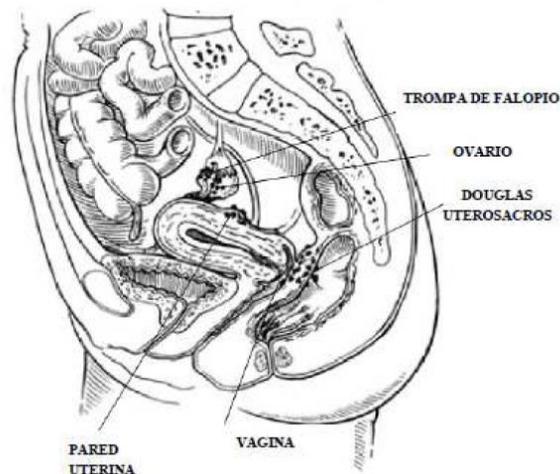


Figura 1.1. Localización de la endometriosis. La endometriosis se localiza en las regiones cercanas a las fimbrias de ambas trompas de Falopio, situación clínica que refuerza la teoría de la menstruación retrógrada como factor determinante en la patogenia de la enfermedad (Healthsquare Website, 1997).

Patología

Histológicamente tres son los hallazgos para establecer el diagnóstico histopatológico y son: la presencia de glándulas endometriales ectópicas, estroma endometrial ectópico y una hemorragia adyacente al tejido estudiado. La hemorragia puede ser descubierta identificando una gran cantidad de macrófagos con hemosiderina cercanos a la periferia de la lesión. Estos hallazgos pueden o no tener sincronización con el endometrio eutópico. Se calcula que aproximadamente el 25%

de los casos de endometriosis, la presencia viable de glándulas endometriales y estroma no son identificadas. ⁽⁶⁾

Endometriomas ováricos

El endometrioma ovárico es causado por la menstruación recurrente de tejido endometrial ectópico sobre la pared ovárica formando con esta una pared quística. Más del 90% de los endometriomas son pseudoquistes formados por la invaginación de la corteza ovárica, la cual es sellada por adherencias. El interior del quiste se caracteriza por una fibrosis y retracción de la corteza, la presencia de islotes glandulares de tejido endometrial y la organización de coágulos. La pared quística es suave y contiene una delgada superficie epitelial y gran microvascularización del estroma. El sitio más común de los endometriomas es el ovario izquierdo quien está situado en una posición anatómica que favorece la formación de adherencias entre el ovario y otras estructuras pélvicas. No existe evidencia de que el tejido endometriósico invada el estroma ovárico. ⁽⁶⁾

La visualización de contenido semejante al chocolate, representa un sangrado crónico y antiguo, sin embargo no es patognomónico ya que también se puede encontrar en otros quistes hemorrágicos del ovario. ⁽⁶⁾

Endometriosis retroperitoneal profunda

La apariencia histológica representa una forma nodular, mioproliferativa característica de la presencia de microendometriomas con acúmulos glandulares y de tejido estroma. Similar a la adenomiosis, las lesiones endometriósicas profundas no tienen cápsula y se encuentran en continuidad con el tejido fibromuscular o estructuras musculares. No todas estas lesiones profundas son proliferativas. Preferentemente ocupan el septo rectovaginal y vesicouterino así como ligamentos uterinos. ⁽⁶⁾

Diagnostico

El cáncer de ovario en etapas tempranas es asintomático, se encuentra como hallazgo sonográfico de una lesión anexial y, cuando se manifiesta, es en una variedad amplia y poco específica de síntomas y signos, siendo los más frecuentes la distensión abdominal en 43% y síntomas gastrointestinales y urinarios derivados de la presión por la lesión anexial, y generalmente se presentan en estadios avanzados. ⁽²⁾

El cuadro clínico de la endometriosis es diferente, las pacientes pueden asistir a consulta con multiplicidad de síntomas, la historia clínica y en el examen físico algunos signos nos pueden orientar la sospecha del diagnóstico. Sin embargo es importante enfatizar que la endometriosis se puede manifestar de diferentes e impredecibles maneras, se sabe que aproximadamente una de cada tres mujeres con endometriosis cursan asintomáticas. La sintomatología clásica es la dismenorrea, y el dolor pélvico con o sin presencia de dispareunia. No existe una correlación entre el

grado de endometriosis y la sintomatología, variando ésta de una mujer a otra. La dispareunia asociada a la endometriosis es descrita como un dolor profundo en la pelvis, la etiología de esta sintomatología parece ser debida a la inmovilidad de los órganos pélvicos durante el coito o la presión directa sobre áreas de endometriosis, sobre ligamentos útero sacros o el fondo de saco de Douglas, el dolor pélvico puede presentarse durante la penetración y continuar por varias horas más. ⁽⁶⁾

En general el sangrado anormal sólo lo llegan a presentar entre el 15% y el 20% de las pacientes con endometriosis. Otra sintomatología asociada son alteraciones gastrointestinales y del tracto urinario. Con síntomas como diarrea, o constipación, dispepsia; ocasionalmente disuria y hematuria como posibles síntomas.

Infertilidad y la endometriosis.

Un alto porcentaje de mujeres que padecen endometriosis presentan esterilidad, pero existe un porcentaje de gestaciones espontáneas en estas pacientes que debe ser considerado, por lo que la asociación entre endometriosis y esterilidad no es clara, hablándose en general de “subfertilidad”. ⁽⁶⁾

La infertilidad puede resultar de: 1) los efectos tóxicos del proceso inflamatorio sobre los gametos y embriones, 2) la funcionalidad de las fimbrias Existen otros mecanismos por los que la endometriosis puede provocar infertilidad como son: ⁽⁶⁾

- Bloqueo físico de las trompas de Falopio por adherencias pélvicas.
- Alteraciones en la foliculogénesis provocando disfunción ovulatoria, mala calidad ovocitaria, baja tasa de fecundación e implantación.
- Desarrollo embrionario anormal.
- Embriotoxicidad.
- Fagocitosis espermática.
- Anomalías del sistema endocrino (luteinización folicular, LUF).
- Resistencia a la progesterona (P4).

En cuanto a hallazgos físicos estos son inespecíficos, pudiendo encontrar dolor a la palpación de órganos pélvicos, con o sin restricción del movimiento de las estructuras pélvicas a la palpación, tumor anexial, retroversión, fijación o lateralización del útero o nódulo en fondo de saco de Douglas generalmente doloroso

El *estándar de oro* para el diagnóstico de endometriosis es la visualización directa por *laparoscopia o laparotomía*, con toma de biopsia y confirmación por examinación histológica, ya que el diagnóstico puede ser errado hasta en una de cada cinco pacientes. Sobre todo se recomienda la toma de biopsia en las lesiones atípicas para confirmar el diagnóstico. ⁽⁶⁾

Los resultados arrojados por un estudio realizado en México por Preciado y colaboradores sobre la incidencia de endometriosis en mujeres con infertilidad, la sintomatología predominante de las 68 pacientes estudiadas fué la dismenorrea, con las siguientes características: leve en el 50%, moderada en el 22.1%, y severa en el 27.9% La dispareunia se encontró en el 11.8% de las pacientes y el dolor pélvico

crónico en el 10.3%. En cuanto a los hallazgos endometriósicos observados con más frecuencia mediante laparoscopia fueron: endometriosis leve en el 50%, moderada en el 23.5%, y severa en el 26.5%. De estos, en el 25% de los casos se observó un sólo foco endometriósico. Los sitios de endometriosis más frecuente encontrados fueron, fondo de saco posterior, ovarios y ligamentos útero sacros. El endometriomas fue el más frecuente en los casos severos así como el daño tubario bilateral. ⁽⁶⁾

Lesiones en Endometriosis

Las lesiones observadas en la laparoscopia se dividen en 2 tipos: lesiones típicas y lesiones atípicas.

Lesiones Típicas

La apariencia macroscópica de tejido endometrial ectópico probablemente dependa de lo antiguo que sea el proceso. Las células viables que se implantan, su apariencia inicial es como una decoloración o una irregularidad en la superficie del peritoneo. El signo más temprano sería una tinción de hemosiderina en la superficie peritoneal que demostrara estas lesiones. La evolución de estas lesiones, es que se vuelvan hemorrágicas, sin embargo el flujo menstrual de estos implantes inician la reacción inflamatoria que provoca la escarificación del peritoneo. La presencia de residuos menstruales atrapados en el peritoneo son los responsables de las lesiones típicas de la endometriosis descrita como quemadura de pólvora, o lesiones azulosas. Si el proceso inflamatorio oblitera o desvasculariza las células endometriales, estas lesiones desaparecen sustituidas por una placa de colágena como remanente del implante ectópico de endometrio. ⁽⁶⁾

La confirmación de endometriosis con lesiones sutiles fue realizada por Jansen y Russel quienes encontraron los siguientes datos que confirmaban endometriosis: 81% fueron lesiones blanquecinas opacas; 81% lesiones en quemadura de pólvora; 67% lesiones glandulares; 50% adherencias subováricas; 47% placas café amarillentas y 45% defectos circulares sobre el peritoneo. Estudios posteriores realizados por Stripling confirmaron la endometriosis con los siguientes hallazgos: 91% lesiones blanquecinas, 75% lesiones rojizas, 33% lesiones de hemosiderina y 85% otras lesiones. ⁽⁶⁾

Lesión endometriósica tipo quemadura de pólvora

En cuanto a las llamadas lesiones invisibles se realizaron 2 estudios en grupos de mujeres que no mostraban lesiones en el peritoneo durante la laparoscopia tomando biopsias la cuales reportaron presencia de endometriosis entre el 6% y el 13%, sin embargo los estudios fueron realizados con grupos reducidos de mujeres (uno con una muestra de 52 paciente y otro con 32). El tamaño de la lesión endometriósica en peritoneo normal por lo menos debe de medir 313 μm para ser visible lo que explicaría el porque se habla de lesiones invisibles, por lo que se debería de hacer una inspección más estrecha para identificar lesiones pequeñas y no hemorrágicas.

Estadificación de la Endometriosis

Numerosas clasificaciones han sido propuestas. La más reciente es la de la American Society for Reproductive Medicine en 1996. Es un sistema de puntuación de implantes y de adherencias en peritoneo, ovarios y Douglas que la divide en 4 estadios: Estadio I Mínima: Implantes aislados y sin adherencias. Estadio II Leve: Implantes superficiales menores de 5 cm. Adheridos o diseminados sobre la superficie del peritoneo y ovarios. Estadio III Moderada: Implantes múltiples superficiales o invasivos. Adherencias alrededor de las trompas o periováricas, que pueden ser evidentes. Estadio IV Severa: Implantes múltiples, superficiales y profundos que incluyen grandes endometriomas ováricos. Usualmente se observan adherencias membranosas extensas. ⁽⁶⁾



THE AMERICAN FERTILITY SOCIETY CLASIFICACION REVISADA DE LA ENDOMETRIOSIS

Nombre del Paciente _____ Fecha _____
 Estadio I (Mínimo) - 1-5 Laparoscopia _____ Laparotomía _____ Fotografía _____
 Estadio II (Leve) - 6-15 Tratamiento Recomendado _____
 Estadio III (Moderado) - 16-40
 Estadio IV (Severo) - >40
 Total _____ Pronóstico _____

| PERITONEO | ENDOMETRIOSIS | | <1cm | 1-3cm | >3cm |
|------------------------------------------|---------------|-------------|-------------------|----------------------|-------------------|
| | | Superficial | | 1 | 2 |
| | Profunda | | 2 | 4 | 6 |
| OVARIO | D | Superficial | 1 | 2 | 4 |
| | | Profunda | 4 | 16 | 20 |
| | I | Superficial | 1 | 2 | 4 |
| | | Profunda | 4 | 16 | 20 |
| OBLITERACION DEL FONDO DE SACO POSTERIOR | | Parcial | Completa | | |
| | | 4 | 40 | | |
| OVARIO | ADHERENCIAS | | Comprometido <1/3 | Comprometido 1/3-2/3 | Comprometido >2/3 |
| | D | Delgada | 1 | 2 | 4 |
| | | Densa | 4 | 8 | 16 |
| | I | Delgada | 1 | 2 | 4 |
| | | Densa | 4 | 8 | 16 |
| | TROMPA | D | Delgada | 1 | 2 |
| Densa | | | 4* | 8* | 16 |
| I | | Delgada | 1 | 2 | 4 |
| | | Densa | 4* | 8* | 16 |

*Si el extremo distal de la trompa (fimbria) esta comprometido completamente, asigne un puntaje de 16.

Ultrasonido

El ultrasonido se solicita en pacientes con tumor anexial o dolor pélvico crónico. El diagnóstico ultrasonográfico vaginal es una útil herramienta para detectar y monitorear endometriomas ováricos mayores de 10mm de diámetro. La sensibilidad y especificidad en general se reporta ente el 84% y el 86% y la especificidad oscila entre un 98% a 100% de acuerdo al autor que se tome de referencia. La mayor limitación de este estudio es que la imagen obtenida no puede tener una correlación histológica del espécimen in situ. Los hallazgos como una pared delgada, nodularidad, e imagen hiperecoica son sólo datos sugestivos de un endometrioma. No se ha encontrado mayor beneficio con la realización de ultrasonido con doppler color para el estudio de los endometriomas. ⁽⁶⁾

El ultrasonido también ha sido utilizado para la realización de aspiración dirigida, sin embargo esto no es un tratamiento efectivo para los endometriomas, y excepcionalmente se utiliza cuando la paciente ya ha sido sometida a un procedimiento quirúrgico y se presenta recurrencia. ⁽⁶⁾

En el caso de estudio de endometriosis retroperitoneal pocos son los estudios que se han hecho sobre la detección mediante el ultrasonido. Las lesiones nodulares son apenas identificables con una medición aproximada de 0.5cm o más de tipo sólidas hipocogénicas y las cuales se adhieren a la pared anterior del recto. Característicamente este tipo de lesiones son más dolorosas cuando son examinadas durante el periodo menstrual. Una rectoendosonografía puede ser útil en la evaluación de esta patología. ⁽⁶⁾

Los signos ecográficos de malignidad incluyen masa anexial pélvica con áreas de complejidad, como bordes irregulares, múltiples patrones ecogenicos dentro de la masa y, múltiples septos densos e irregulares. Los tumores bilaterales tienen mayor posibilidad de ser malignos, aunque las características individuales de las lesiones son más significativas. El sistema doppler de sonografía dinámica en color aumenta la especificidad de la ecografía porque permite llegar a conclusiones coherentes de malignidad. El tamaño de la lesión reviste importancia; si una masa quística compleja supera los 8 a 10cm de diámetro, la posibilidad de que sea neoplásica es alta, a menos que la paciente este con tratamiento a base de inductores de la ovulación. ⁽²⁾

Resonancia Magnética

La resonancia magnética permite la valoración global de la pelvis y tiene especial interés en los casos de endometriosis infiltrante profunda. Su papel primordial es la identificación de lesiones en el tabique rectovaginal, la evaluación de dolor recurrente y/o la monitorización de la respuesta al tratamiento. ⁽⁶⁾

Estas últimas dos técnicas representan un diagnóstico pobre para la detección de implantes y adherencias, tanto peritoneales como ováricas. ⁽⁶⁾

Sin embargo, aportan buena información sobre endometriomas ováricos (Moore y cols., 2002), con rangos de sensibilidad entre el 80 y 90% y de especificidad entre el 82 y 98%. La imagen en un modo T1 aparece como una masa de alta intensidad homogénea; y en el modo T2 se observa como una señal de baja intensidad con un área focal de alta intensidad. ⁽⁶⁾

En relación a la endometriosis rectovaginal las imágenes son de tipo nodular que varían entre 2 y 2.5cm aproximadamente, las cuales en modo T1 son isointensas con un puntillero hiperintenso que indican la presencia de microendometriomas. En imágenes modo T2 la señal es isointensa o hipointensa. Los falsos positivos son frecuentes debido a la mal interpretación de estructuras anatómicas normales. Debido a su bajo coste, la ultrasonografía transvaginal es preferida frente a la resonancia magnética (Stratton y cols., 2003; Brosens y cols., 2004). ⁽⁶⁾

Marcadores Bioquímicos

Marcadores endometriales

La aromatasa P450 es la enzima que cataliza la conversión de androstendiona y testosterona hacia estrona (E1). Esta aromatasa es expresada en endometrio ectópico de mujeres con endometriosis, pero no en endometrio de mujeres sin la enfermedad. La expresión de ARNm de la aromatasa P450 parece ser independiente de la fase del ciclo lo que lo vuelve potencialmente el marcador ideal, marcador que no requiere cuantificación o toma de biopsia para su obtención. Kitawaki y cols reportó que la detección de la proteína aromatasa P450 en biopsias endometriales estaba fuertemente relacionada con la presencia de endometriosis o adenomiosis, con una sensibilidad del 91% y especificidad del 100% (Kitawaki y cols., 1999).

Otro estudio prospectivo realizado por Dheenadayalu y colaboradores reporta que la expresión del ARNm de la aromatasa P450 detectada por PCR transcriptasa reversa y análisis Southern blot no está únicamente presente en mujeres con endometriosis, pero también está asociada a la mayoría de los trastornos proliferativos hormono-dependientes del útero. El diagnóstico a través del ARNm de la aromatasa P450 presenta una sensibilidad del 82% y una especificidad del 59% Con valores predictivos positivos de 76% y valor predictivo negativo de 67%. (Dheenadayalu y cols., 2002).

En contraposición, Donnez y colaboradores reportaron, mediante técnicas de inmunohistoquímica y de análisis de expresión de ARNm, la ausencia de la proteína aromatasa y niveles muy bajos de expresión del ARNm de la aromatasa en lesiones endometriósicas ováricas (Colette y cols., 2009). Estos niveles de expresión del ARNm de la aromatasa, prácticamente inapreciables, se deban probablemente a la presencia de células foliculares en las biopsias, ya que se conoce que los folículos tienen altos niveles de aromatasa antes de la ovulación (Sasano y cols., 1989).

Marcadores séricos

El CA-125 es una glucoproteína con membrana de alto peso molecular que se encuentra presente en los tejidos derivados de epitelio celómico embrionario, incluyendo el endometrio, endocervix, trompas de Falopio, peritoneo, pleura y pericardio y es clínicamente el marcador sérico más utilizado. Los niveles de CA-125 pueden estar elevados en pacientes que sufren de endometriosis, así como durante los primeros días del ciclo menstrual, las concentraciones elevadas no son específicas de endometriosis, ya que lo pueden elevar otras patologías benignas y neoplasias como el cáncer de ovario. ⁽⁶⁾

Otro marcador de interés es la IL-6. Estudios recientes han demostrado el aumento de los niveles de IL-6 con un punto de cohorte de 2pg/ml en pacientes diagnosticadas de una endometriosis moderada (Martínez y cols., 2007), por lo que se considera un marcador fiable y no invasivo de estadios intermedios de la enfermedad. ⁽⁶⁾

El marcador HE4, (Human Epididymis Protein) de mayor sensibilidad y especificidad para cáncer epitelial de ovario no asciende en procesos tumorales benignos o infecciosos, ni en situaciones fisiológicas (embarazo, menstruación). Es 5 positivo en estadios iniciales (I-II), en tumores serosos, endometrioides y de células claras. Su nivel normal es de 90 a 150 pmol/l. En poco tiempo estará para su uso en nuestro país. Su resultado es falso positivo en pacientes con insuficiencia renal y valores de creatinina mayores de 1,5 mg/dl ⁽¹⁹⁾

La Cirugía Etapificadora de Ovario (rutina de ovario) es el estándar de oro para el diagnóstico definitivo, etapificación y tratamiento de las etapas tempranas. En el caso de enfermedad diseminada a la cavidad abdominal el término será Cirugía Citorreductiva. ⁽¹⁾

Etapificación (FIGO)

1. Crecimiento limitado a los ovarios
 - IA. Limitado a un ovario; no hay ascitis que contenga células malignas. Ningún tumor en la superficie externa; capsula intacta.
 - IB. Crecimiento limitado a ambos ovarios; no hay ascitis que contenga células malignas. Ningún tumor en las superficies externas; capsulas intactas.
 - IC. Tumor en estadio IA o IB con tumor en la superficie de uno o de ambos ovarios, o con rotura capsular, o con ascitis que contenga células malignas o con lavados peritoneales positivos.
2. Crecimiento que afecta uno o ambos ovarios con extensión pélvica
 - IIA. Extensión o metástasis al útero o las trompas.
 - IIB. Extensión a otros tejidos pélvicos.

- IIC. Tumor en estadio IIA o IIB con tumor en la superficie de uno o de ambos ovarios, o con rotura capsular, o con ascitis que contenga células malignas o con lavados peritoneales positivos.
- 3. Tumor que afecta uno o ambos ovarios con implantes peritoneales fuera de la pelvis o ganglios retroperitoneales o inguinales positivos, la metástasis hepática superficial equivale al estadio III. El tumor se limita a la pelvis verdadera pero con extensión maligna demostrada histológicamente al intestino delgado o al omento.
 - IIIA. Tumor macroscópico limitado a la pelvis verdadera con ganglios negativos pero siembra microscópica confirmada histológicamente en las superficies peritoneales abdominales.
 - IIIB. Tumor en uno o ambos ovarios con implantes confirmados histológicamente en las superficies peritoneales abdominales, ninguno de los cuales supera los 2cm de diámetro. Ganglios negativos.
 - IIIC. Implantes abdominales de más de 2cm de diámetro o ganglios retroperitoneales o inguinales positivos
- 4. Metástasis a distancia

Tratamiento

La endometriosis es un problema multifactorial que tiene su origen, muy probablemente, en la menstruación retrógrada hormono-dependiente, lo que la convierte en una patología crónica y recidivante, por lo que su tratamiento se adapta a las circunstancias individuales de cada paciente. ⁽⁶⁾

Los objetivos del tratamiento de la endometriosis deben ser eliminar las lesiones endometriósicas y prevenir las recidivas. Además, el dolor y la infertilidad podrían hacer necesaria la utilización de analgésicos y de técnicas de reproducción asistida (TRA). La actitud terapéutica dependerá fundamentalmente de la sintomatología que presente la paciente y del deseo gestacional. La base del tratamiento está en la creencia de que las hormonas esteroideas son el principal estímulo para el crecimiento y el mantenimiento del tejido endometrial ectópico. ⁽⁶⁾

Tratamiento médico sintomático

El tratamiento médico de las mujeres con dolor pélvico crónico sospechoso de estar relacionado con endometriosis debe comenzar con un ensayo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE'S) o anticonceptivos orales (ACO), o una combinación de ambos.

La selección de un agente de primera línea terapéutica médica debe basarse en la naturaleza del dolor (cíclico o no cíclico) y las contraindicaciones de los AINE'S o de los ACO (individualmente o en combinación). Los AINE'S son fármacos anti prostaglandínicos como el aceclofenaco, diclofenaco, ibuprofeno y ketorolaco, que actúan sobre las prostaglandinas (PG). Estas PG, al aumentar la intensidad de la contracción intestinal y la contracción muscular uterina, causan dolor y calambres

musculares típicos de los dolores menstruales (Moghissi 1999). Estos AINE'S son eficaces contra la dismenorrea, pero no frente a otros componentes del dolor pélvico asociado a la endometriosis (Allen y cols., 2005). El uso de antagonistas del receptor del leucotrieno es útil en aquellas pacientes que no responden a los inhibidores de la prostaglandina sintetasa (Abu y cols., 2000).

Tratamiento médico hormonal

Este tratamiento, basándose en la dependencia estrogénica de los implantes y en la gestación, pretende reducir el dolor a través de distintos mecanismos, incluyendo una reducción de la inflamación, interrupción o supresión de la producción hormonal del ciclo ovárico, inhibición de la acción y la síntesis de estradiol (E2) y reducción o eliminación de la menstruación (Giudice 2010). Entre las distintas estrategias destacan:

a) Anticonceptivos orales (ACO) Los ACO inhiben la ovulación y parece ser que este reposo ovárico disminuye la posibilidad de progresión y recaídas de la endometriosis, ya que pueden provocar que el tejido endometrial regrese o desaparezca. Los ACO más utilizados son los que combinan un estrógeno y un gestágeno. La administración aislada de estrógenos estaría contraindicada, ya que favorece el desarrollo de esta patología estrógeno-dependiente, por lo que la combinación con P4 contrarresta el efecto que tienen los estrógenos sobre el endometrio. Los ACO pueden utilizarse de forma cíclica o continua para tratar el dolor asociado a la endometriosis y son combinados generalmente con uno de los AINE'S. Estos fármacos pueden ser utilizados como primera línea de tratamiento en pacientes sin contraindicaciones para el uso de ACO (Giudice 2010).

b) Danazol: es un esteroide sintético derivado de la 17- etinilt testosterona. Altera el estado endocrino e inmunológico de la paciente. Es responsable de la inhibición de: el aumento de gonadotropina y de la síntesis de esteroides ováricos (Metzger y cols., 1989). Su eficacia deriva de la capacidad de producción de andrógenos con baja producción de estrógenos, lo que provoca una supresión de la ovulación, menstruación y una atrofia del endometrio generando una pseudomenopausia, además de tener una acción inmunitaria. Este medicamento está contraindicado en mujeres con insuficiencia cardiaca, hipertensión arterial, insuficiencia renal, hepatopatías y durante el embarazo, por sus efectos androgénicos en el feto. El inconveniente del danazol en el tratamiento de la endometriosis es la presencia de algún efecto secundario en un 85% de las pacientes, siendo el más característico el efecto masculinizante que en algunos casos y según la intensidad del tratamiento y la dosis, obligan a la interrupción de la medicación (Fedele y cols., 2004; Luciano 2006).

c) Gestrinona: es un derivado de la 19-nortestosterona con propiedades androgénicas, antigonadotrópicas, antiestrogénicas y antiprogéstágenas. Actúa a nivel central y periférico aumentando los niveles de testosterona libre que se traducen en una atrofia del endometrio y de las lesiones endometriósicas. Al igual

que el danazol, es efectiva frente a la dismenorrea, la dispareunia y el dolor pélvico ocasionados por la presencia de endometriosis (Lindsay 1995).

d) Progestágenos Una alternativa al danazol son los progestágenos o progestinas, sustancias que imitan la acción de la P4. Actúan inhibiendo la función de las hormonas gonadotropas, produciendo la transformación decidual del endometrio con una atrofia transitoria de éste (Cirkel 1996). Constituyen una buena alternativa si otros medicamentos no son posibles, o como terapia de mantenimiento. Estos fármacos tienen el inconveniente de que, una vez que se suspende el tratamiento, existe un retraso de la presencia del ciclo ovárico de entre seis a nueve meses, por lo que no está indicado en mujeres que deseen una gestación a corto plazo. Los efectos adversos dependen del tipo, la dosis, la duración del tratamiento y la vía de administración, siendo los más comunes las alteraciones menstruales, náuseas, vómitos, cefaleas, mastalgia, ganancia de pesos entre otros (Mahutte y cols., 2003; Surrey 2006). Uno de los progestágenos de reciente desarrollo es el Dienogest (DNG). El DNG es una progestina oral derivada de la 19- nortestosterona, que debido a su actividad antiovulatoria y antiproliferativa sobre las células endometriales, y sus efectos inhibitorios sobre la secreción de citocinas, se espera que sea un tratamiento efectivo para la endometriosis (Harada y cols., 2010). Este fármaco tiene mayor afinidad por los receptores de progesterona que la P4 natural (Harada y cols., 2010) e inhibe la angiogénesis del endometrio ectópico, produciendo cambios en los microvasos sanguíneos (Katayama y cols., 2010).

e) Agonistas de la GnRH Los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) son péptidos sintéticos que han sufrido modificaciones en su estructura para alterar su afinidad con el receptor de la GnRH o para retrasar su aclaramiento metabólico, aumentado así su vida media y su potencia. Éstos están ampliamente utilizados en el tratamiento de la endometriosis. Estos agonistas tienen mayor afinidad por el receptor de la GnRH, que la propia GnRH, y además poseen la propiedad de causar un aumento inicial de la liberación de la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH), denominado efecto flare up; produciendo una inhibición tanto de los receptores como de las vías de transmisión de mensajeros post-receptores, debido a la acción permanente sobre su receptor. Se consigue así su objetivo principal que es la supresión hipofisaria, disminuyendo finalmente la producción de LH y FSH por el ovario. Esto se traduce en la interrupción del ciclo menstrual resultando en un estado hipoestrogénico, atrofia endometrial y amenorrea, reversible al dejar la medicación (Bergqvist 1995). Se han desarrollado diferentes análogos de vida media corta (buserelina, triptorelina y nafarelina) y los depot, de vida media más larga (triptorelina, leuprorelina y goserelina) (Figura 1.6), al sustituir aminoácidos en la GnRH original. Estos análogos son inactivos por vía oral y deben administrarse por vía intramuscular, subcutánea o nasal. El uso crónico de estos medicamentos presenta efectos adversos sobre la densidad mineral ósea, por lo que el problema que presenta este tratamiento es el riesgo de sufrir osteoporosis (Revilla y cols., 1995; Al Kadri y cols., 2009). También son comunes otros efectos secundarios como sequedad vaginal, depresión, irritabilidad, sofocos y disminución de la libido, todos relacionados con el hipoestrogenismo que inducen. ⁽⁶⁾

f) Antagonistas de la GnRH Los antagonistas de la GnRH, como la cetrorelina y la ganirelina, actúan de forma competitiva uniéndose a su receptor, bloqueándolo y provocando en el transcurso de unas horas la supresión hipofisaria. Tienen la ventaja de conseguir este efecto desde la primera aplicación, a diferencia de los agonistas que lo consiguen a partir de la segunda dosis. Poseen el inconveniente de que hay que administrarlos a diario (no existen formulaciones depot) e inducen los mismos efectos secundarios que los agonistas de la GnRH. ⁽⁶⁾

g) Inhibidores de la aromatasa (IA) Debido a que la endometriosis es un problema estrógeno dependiente, estos inhibidores de la aromatasa, enzima final de la biosíntesis de estrógenos, provocan un bloqueo en la transformación de androstendiona en testosterona y ésta en estrógenos. El bloqueo de la actividad de la aromatasa representa una nueva generación de tratamiento para la endometriosis. Estos inhibidores poseen una gran potencia y han sido utilizados con éxito en el tratamiento frente a la endometriosis. Son el anastrozol y el letrozol (Noble y cols., 1996; Amsterdam y cols., 2005; Nawathe y cols., 2008; Bulun 2009). Su problema a corto/medio plazo es el mismo que los análogos de la GnRH, el hipoestrogenismo y sus consecuencias ⁽⁶⁾

h) Terapia antiangiogénica El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) promueve la angiogénesis. Este factor está expresado de forma abundante en las células del endometrio ectópico, por lo que juega un papel importante en la patogénesis de la endometriosis. Los macrófagos del líquido menstrual y peritoneal son responsables de la producción de VEGF. En consecuencia, la angiogénesis y la adhesión de las células endometriales se favorecen por la presencia de sangre menstrual en la cavidad peritoneal. La eficacia de la terapia antiangiogénica en el tratamiento de la endometriosis fue demostrada por Hull (2003) y Nap (2004). Hull demostró que el uso de un receptor soluble truncado que antagonizaba el VEGF lograba la destrucción vascular, y reducía significativamente los implantes endometriósicos (Hull y cols., 2003). Del mismo modo, Nap experimentó en ratones con varios agentes antiangiogénicos como la avastina y endostatina. Señaló que dichos agentes disminuían el número de lesiones endometriósicas y vasos sanguíneos, en comparación con los controles (Nap y cols., 2004). En resumen, las investigaciones realizadas en roedores mostraron que el tratamiento antiangiogénico podría prevenir el desarrollo de lesiones endometriósicas. Sin embargo, el uso de estos agentes puede provocar la inhibición de procesos fisiológicos y el desarrollo de efectos secundarios. ⁽⁶⁾

Tratamiento quirúrgico

En el caso de que la paciente necesite cirugía, ésta puede ser de dos tipos: conservadora y radical.

a) Cirugía conservadora laparoscópica o laparotómica El tratamiento conservador busca preservar la integridad del aparato reproductor, tratando de eliminar la mayor cantidad posible de focos, nódulos y placas endometriósicas, liberar las adherencias que comprometen su función y reseca los endometriomas ováricos dejando la

cavidad libre de enfermedad. Sólo es útil en el caso de endometriosis mínima o leve, y en mujeres jóvenes con intención reproductiva en las que la terapia hormonal ha fracasado. En general, se intenta conservar la anatomía pélvica lo máximo posible conservando total o parcialmente el útero, las trompas y los ovarios. El tratamiento quirúrgico por laparoscopia de endometriomas puede abordarse mediante:

- Drenaje del endometrioma Es técnicamente sencillo, pero con alta tasa de recurrencias (80- 100%), por lo que no es de elección (Marana y cols., 1996).
- Quistectomía Es el procedimiento de elección para el tratamiento conservador de los endometriomas. Consiste en la punción del quiste, drenaje, lavado, identificación de la pared del quiste y resección mediante tracción con pinzas de agarre. Es la técnica con menor tasa de recurrencias (Alborzi y cols., 2006).
- Drenaje y ablación de la pared quística Esta técnica sería una alternativa posible cuando existen dificultades técnicas para la quistectomía, la punción, drenaje, y la coagulación bipolar o la vaporización con láser de CO2 de la pared del quiste. La tasa de recurrencias parece algo mayor que con la quistectomía, posiblemente por la incompleta destrucción del endometrioma (Hart y cols., 2005), aunque esto varía mucho en función de la habilidad y experiencia del cirujano.

b) Cirugía radical o histerectomía Por otro lado, el tratamiento radical implica además provocar una castración al retirar los ovarios, pudiendo complementarse con una histerectomía con salpingooforectomía bilateral si se estima conveniente. Este tratamiento está indicado en los casos en que la sintomatología dolorosa no cese con ningún tipo de tratamiento. La histerectomía es útil en los casos de endometriosis avanzada en mujeres que no tengan intenciones de quedar embarazadas. Está recomendado prescribir terapia de reemplazo hormonal (TRH) después de la extracción de los ovarios, aunque se ha descrito algún caso de recidiva con TRH (Matorras y cols., 2002)

Tratamiento de la Infertilidad

El tratamiento para la infertilidad provocada por la endometriosis consiste en la eliminación quirúrgica del tejido endometrial o el uso de Técnicas de Reproducción Asistida (TRA) (Somigliana y cols., 1999). La reserva ovárica de las pacientes con endometriosis se encuentra con frecuencia disminuida, especialmente cuando han sido sometidas a varias intervenciones quirúrgicas. El número de ovocitos recuperados en las pacientes con endometriosis es más bajo cuando se compara con otras afecciones (Minguez y cols., 1997). Como tratamiento de la infertilidad haciendo referencia a las TRA encontramos:

a) Inseminación intrauterina (IUI) Esta técnica está indicada en endometriosis leves o moderadas sin afectación tubárica y ateniéndose a las indicaciones de la propia técnica. ⁽⁶⁾

b) Fecundación in vitro (FIV) Esta es la técnica de reproducción asistida de elección, estando descrito un descenso en la tasa de gestación debido a una peor calidad embrionaria. ⁽⁶⁾

c) Donación de ovocitos La donación de óvulos es la opción terapéutica que se suele recomendar tras varios fallos repetidos en TRA, ya que se ha observado en varios trabajos que pacientes con endometriosis poseen la misma probabilidad de: implantación, embarazo, aborto y tasa de recién nacido vivo, que otras receptoras cuando los ovocitos provienen de donantes sin endometriosis (Simón y cols., 1994; Díaz y cols., 2000). Estos fallos repetidos en TRA, en los casos de estadios avanzados de endometriosis, podrían estar relacionados con un número reducido de ovocitos recuperados, lo que reduce el número de embriones seleccionados disponibles para ser transferidos (Díaz y cols., 2000). Respecto a la receptividad endometrial, un estudio de García-Velasco comprobó que el endometrio de mujeres con endometriosis desarrollaba una respuesta adecuada a la TRH en términos de receptividad uterina. ⁽⁶⁾

Tratamiento del cáncer de ovario

Como ya se mencionó anteriormente la Cirugía Etapificadora de Ovario (rutina de ovario) es el estándar de oro para el diagnóstico definitivo, etapificación y tratamiento de las etapas tempranas. En el caso de enfermedad diseminada a la cavidad abdominal el término será Cirugía Citorreductiva. ⁽¹⁾

Debe realizarse una estadificación quirúrgica completa para valorar el tratamiento posterior en función del estadio de la enfermedad. ⁽²⁾

La rutina de ovario incluye muestreo de ascitis o lavado peritoneal, exploración sistemática de la cavidad abdominal, histerectomía y salpingooforectomía bilateral, muestreo peritoneal, omentectomía y linfadenectomía pélvica sistemática con muestreo paraaortico. ⁽¹⁾

La cirugía preservadora de la fertilidad será realizada solo en pacientes jóvenes con deseos de paridad, EC IA Grado I o histología no epitelial. ⁽¹⁾

Los criterios de reseabilidad preoperatorios más usados para una citorreduccion en etapas avanzadas son los publicados por Nelson en 1993: engrosamiento del epiplón mayor con involucro del bazo, enfermedad >2cm en el mesenterio, superficie hepática, diafragma y transcavidad de los epiplones, implantes pericárdicos o pleurales, ascitis masiva y CA 125 >1000U/ml. ⁽¹⁾

Los criterios transquirurgicos asociados a citorreducción suboptima son: infiltración de vasos mesentéricos, trígono vesical y linfadenopatía con infiltración mural de los vasos pélvicos o retroperitoneales. ⁽¹⁾

Cirugía primaria

Es la que se realiza en una paciente virgen de tratamiento. Tiene tres objetivos fundamentales:

- Confirmar el diagnóstico de sospecha de cáncer.
- Efectuar una correcta estadificación.
- Dejar la menor cantidad posible de enfermedad residual (citorreducción).

Concepto de enfermedad residual

- Citorreducción completa: ausencia de tumor macroscópico, luego de la cirugía primaria.
- Citorreducción óptima: enfermedad residual menor de 1 cm.
- Citorreducción subóptima: enfermedad residual mayor de 1 cm.

Fundamentos de la citorreduccion

La máxima extirpación de tumor permite mejorar la efectividad de la quimioterapia, prolongando la sobrevida. Se fundamenta en:

- 1- La disminución de la carga tumoral, que favorece el pasaje celular a etapas de mayor proliferación celular y por lo tanto de mayor sensibilidad a la quimioterapia.
- 2- Elimina masas tumorales mal vascularizadas, con baja oxigenación y menor fase de crecimiento, donde la quimioterapia tiene menor acción. La mala vascularización además, lleva a la difícil llegada de las drogas a esos tejidos.
- 3- La remoción de grandes masas lleva a un mejor estado de inmunocompetencia.
- 4- La extracción de grandes masas mejora el funcionamiento intestinal, disminuye el catabolismo y mejora el estado general y la sobrevida. ⁽¹⁹⁾

Estrategia quirúrgica

Antes de realizar la cirugía, se efectuará evaluación completa del riesgo quirúrgico, cobertura antibiótica, preparación intestinal por eventual resección, y heparinización profiláctica. ⁽¹⁹⁾

Incisión mediana infraumbilical. Abierto peritoneo, de encontrarse líquido ascítico se extrae para estudio citológico y si no lo hubiere, se procede con el mismo fin al lavado peritoneal. Esto se realiza lavando con solución fisiológica la pelvis, las correderas paracólicas derecha e izquierda y las zonas subdiafragmáticas derecha e izquierda. El líquido obtenido luego del lavado se extrae para ser remitido inmediatamente para su estudio citológico; o se refrigera hasta su envío. De no ser posible ninguna de las opciones anteriores, debe mezclarse con igual cantidad de alcohol (al 96%) para su estudio ulterior. ⁽¹⁹⁾

A continuación se procederá a la exéresis del tumor (quistectomía, oforectomía o anexectomía, según el hallazgo macroscópico). Si la biopsia por congelación confirma la malignidad, la incisión debe transformarse en xifopubiana. ⁽¹⁹⁾

Se procede a inspeccionar la pelvis, el abdomen en forma completa incluyendo las cúpulas diafragmáticas, la cara superior del hígado, las masas anexiales, la superficie peritoneal en su totalidad, en la búsqueda de tejido neoplásico sobre las adherencias y/o la superficie intestinal. Se debe realizar biopsia de todo tejido sospechoso. En los casos que se presenten con aparentes estadios iniciales, además se deberá efectuar biopsias al azar tomadas del fondo de saco de Douglas, la serosa vesical y rectal, la serosa de las paredes pelvianas izquierda y derecha, y en ambas correderas para-cólicas. ⁽¹⁹⁾

El objetivo final, de ser posible, es extirpar las masas tumorales en forma completa; esto incluye la histerectomía total con la salpingooforectomía bilateral, la omentectomía infra y/o supra colónica, la resección completa de nódulos metastáticos peritoneales pelvianos y la linfadenectomía pelviana y paraaórtica bilateral sistemática extendida hasta las venas renales. ⁽¹⁹⁾

Los territorios ganglionares involucrados en la linfadenectomía sistemática son:

- Pelvianos: ilíacos primitivos, ilíacos externos y obturatrices.
- Paraaórticos: laterocavos, intercavaoárticos, precavos, preaórticos, lateroaórticos hasta las venas renales, especialmente del lado izquierdo.

La resección del apéndice debe realizarse en los tumores mucinosos y es discutida en el resto. ⁽¹⁹⁾

Cirugía primaria - Casos Especiales

Cuando se obtiene el diagnóstico de malignidad en el postoperatorio a través del informe de anatomía patológica diferida, se debe re-intervenir a la paciente para efectuar una correcta y completa estadificación y tratamiento. ⁽¹⁹⁾

Cirugía conservadora para preservar la fertilidad.

En mujeres jóvenes (hasta 40 años) con deseo de procrear puede efectuarse una cirugía conservadora que deberá ser llevada a cabo por un cirujano entrenado en ginecología oncológica, siempre que se cumplan las siguientes condiciones:

1. Consentimiento informado, solicitando la cirugía conservadora.
2. Evaluación endometrial.
3. Debe existir compromiso ovárico unilateral en tumores bien diferenciados.

Otros casos, deberán analizarse en forma individualizada. La cirugía conservadora en el cáncer epitelial de ovario consistirá en:

1. Lavado peritoneal.

2. Anexectomía y exéresis de 5 cm de pedículo infundíbulo-pelviano.
3. Evaluación palpatoria y visual del ovario contralateral.
4. Estadificación completa.

No se recomienda la biopsia contralateral del ovario, ya que de por sí se la considera causa de esterilidad. ⁽¹⁹⁾

Citorreducción secundaria:

Aproximadamente 70-80% de las pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario tienen una recurrencia después de recibir una quimioterapia de primera línea basada en platino y taxanos. Según el Segundo Consenso sobre cáncer epitelial de ovario llevado a cabo en 1998, una recurrencia fue definida por la presencia de al menos dos de los siguientes criterios: ⁽²⁰⁾

- Síntomas que sugieran enfermedad (dolor abdominal, distensión, etc).
- Evidencia clínica o radiológica de enfermedad.
- Elevación progresiva de CA 125 confirmado por duplicado según los criterios del Intergrupo de Cáncer Ginecológico (GCIG). ⁽²⁰⁾

Los abordajes quirúrgicos para el tratamiento de mujeres con cáncer epitelial de ovario recurrente son en general paliativos, destinados a prolongar la supervivencia y calidad de vida. La mayoría de las recurrencias ocurren dentro del abdomen y son, por lo tanto, potencialmente pasibles de cirugía. ⁽²⁰⁾

Candidatas posibles a cirugía de citorreducción secundaria: ⁽²⁰⁾

- Intervalo libre de progresión de al menos 12 meses.
- Potencial resecabilidad de toda la masa tumoral (nódulos aislados resecables, no más de 3 en lo posible).
- Respuesta a la quimioterapia de primera línea.
- Buen performance status.
- Antecedente de cirugía primaria completa u óptima.
- No ascitis.

Cirugía del Intervalo (CI)

Es la cirugía primaria que se realiza luego de la quimioterapia neoadyuvante (generalmente 3 ciclos). Requiere una biopsia previa (PAAF ó paracentesis). Luego de la cirugía se completa con quimioterapia. Se puede considerar este procedimiento en tumores muy voluminosos estadios III y IV donde no hay acceso a un ginecólogo oncólogo, siendo lo ideal la derivación a un centro especializado. El objetivo de la CI es el mismo que el de la cirugía primaria tradicional con iguales procedimientos, para lo cual se va a requerir al ginecólogo oncólogo. El beneficio terapéutico de la CI se mantiene controversial y el estándar de tratamiento es la cirugía primaria tradicional, no la CI. ⁽²⁰⁾

Terapia adyuvante

Quimioterapia en estadios iniciales de cáncer de ovario (estadios I y II) ⁽¹⁹⁾

Enfermedad en estadio temprano de bajo riesgo: Son aquellas pacientes con enfermedad confinada a uno o ambos ovarios, con histología bien o moderadamente diferenciada (G1-G2), cápsula intacta, sin tumor extracapsular ni ascitis y el lavado peritoneal es negativo. Estos casos son catalogados como estadios Ia–b, G1-2. En este grupo, la sobrevida es mayor al 90%. ⁽¹⁹⁾

Estas pacientes deberán ser observadas sin tratamiento adyuvante. ⁽²⁾

Enfermedad en estadio temprano de alto riesgo: Son las pacientes que presentan cualquiera de los siguientes factores de riesgo:

1. G3 o tumor indiferenciado
2. Estadios Ic o II
3. Histología de células claras

En ellas el riesgo de recidiva está en el orden del 30 – 40% y el riesgo de muerte entre 25% - 30%.

Se debe de administrar quimioterapia adyuvante, el tipo depende del estado general de salud de la paciente y de la presencia de comorbilidades médicas. En la mayoría de las pacientes, se usa el tratamiento de quimioterapia con carboplatino y paclitaxel durante 3 a 6 ciclos aunque en mujeres más delicadas podría ser preferible el carboplatino como agente único. ⁽²⁾

El tratamiento con docetaxel + carboplatino es útil en pacientes con neuropatías. ⁽¹⁹⁾

Quimioterapia en estadios avanzados del cáncer de ovario

La estrategia terapéutica recomendada actualmente para el tratamiento del cáncer epitelial de ovario avanzado (IIC-IV) es la cirugía citorreductora óptima seguida por 6 ciclos de paclitaxel y carboplatino. Tres estudios randomizados compararon la combinación de paclitaxel-cisplatino frente a paclitaxel-carboplatino; no se observaron diferencias en la sobrevida libre de progresión (SLP). Los perfiles de toxicidad y tolerabilidad fueron mejores en los brazos de combinación con carboplatino. De acuerdo con la 4th Ovarian Cancer Consensus Conference, el tratamiento estándar debe incluir paclitaxel (175 mg/m²) y carboplatino (AUC 5 - 6) cada 3 semanas durante 6 ciclos. ⁽²⁰⁾

Es decir la opción estándar para estas pacientes es recibir quimioterapia adyuvante, siendo el esquema a utilizar 6 ciclos, uno cada 21 días de Paclitaxel + Carboplatino o Paclitaxel + Cisplatino. ⁽²⁰⁾

Para las pacientes con alergia a Paclitaxel, la alternativa es Doxorubicina Liposomal Pegilada + Carboplatino [Guías GEICO (Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario, ESMO 2013)]. ⁽²⁰⁾

El tratamiento con Docetaxel + Carboplatino es útil en pacientes con neuropatía periférica: 6 ciclos, uno cada 21 días. ⁽²⁰⁾

- Doxorubicina Liposomal Pegilada + Carboplatino 6 ciclos uno cada 21 días
- Docetaxel + Carboplatino 6 ciclos uno cada 21 días

La **quimioterapia intraperitoneal (IP)** tiene ciertas ventajas clínicas y farmacológicas sobre la quimioterapia intravenosa (IV) en pacientes con cáncer epitelial de ovario limitado a la cavidad abdominal que han sido sometidos a una cirugía citorreductora óptima. Tres grandes estudios randomizados han encontrado mejorías en la SLP y la ST, el estudio el más importante fue el GOG-172 (2006, actualización 2013). Varios meta-análisis y revisiones sistemáticas han confirmado categóricamente los resultados en términos de beneficios en la SLP y la ST, aunque mostrando un incremento de la toxicidad. Por estas dificultades, la quimioterapia IP puede ser una opción solamente para pacientes seleccionadas y en centros seleccionados. ⁽²⁰⁾

- Quimioterapia Intraperitoneal: Paclitaxel IV día 1, Cisplatino IP (intraperitoneal) día 2, Paclitaxel IP día 8 cada 3 semanas, por 6 ciclos.

Régimen de dosis densa Un estudio efectuado en Japón evaluó la administración semanal (dosis densa) de paclitaxel en pacientes con cáncer de ovario avanzado. En el estudio fase III se observó una mejoría estadísticamente significativa en la SLP (28 vs. 17.2 meses; $p=0,015$) a favor del brazo de dosis densa. Luego de un seguimiento a largo plazo (mediana de 6.4 años) se continuó observando una mejoría altamente significativa en la mediana de SLP a favor del grupo de dosis densa comparado con el grupo de tratamiento convencional, como así también un beneficio en la ST a 5 años. ⁽²⁰⁾

Antiangiogénicos:

Dos estudios fase III (GOG-218 e ICON-7) han mostrado que bevacizumab puede ser beneficioso cuando se lo agrega al tratamiento estándar con paclitaxel y carboplatino en el tratamiento de primera línea del cáncer de ovario. Ambos estudios cumplieron la variable principal (end-point primario). En el GOG-218 la administración de bevacizumab en forma concurrente con la quimioterapia, seguido por una fase de mantenimiento con bevacizumab, se asoció con un incremento significativo de la mediana de SLP desde 10.3 hasta 14.1 meses (HR 0.71; IC 95%: 0.625 a 0.824; $p < 0.001$). En el ICON-7, la mediana de SLP fue de 17.3 meses en el grupo de tratamiento estándar y de 19.0 meses en el grupo de bevacizumab (HR 0.81; IC 95%: 0.70 a 0.94; $p = 0.004$). Respecto a la tolerabilidad, la principal toxicidad asociada a la administración de bevacizumab fue hipertensión arterial, de grado 2 o superior en 22.9 y 18.9% de los pacientes en los estudios GOG-218 e ICON-7, respectivamente. Además, no se observaron diferencias significativas en las tasas de otros eventos adversos. ⁽²⁰⁾

- Paclitaxel + Carboplatino + Bevacizumab 15 mg/kg de peso corporal una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa x 6 ciclos. Tratamiento seguido de uso constante de Bevacizumab en monoterapia hasta la progresión de enfermedad, toxicidad inaceptable o un máximo de 15 meses. (22 ciclos). ⁽²⁰⁾

Terapia Neo-adyuvante

Los estadios clínicos avanzados con criterios de irsecabilidad son candidatos a recibir quimioterapia neoadyuvante a base de cisplatino y carbotaxol de 3-6 ciclos ⁽²⁾

Tratamiento para el cáncer de ovario recurrente

Aproximadamente 70-80% de las pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario tienen una recurrencia después de la quimioterapia de primera línea basada en platino y taxanos. Se considera: Paciente que recae

- Dentro de los 6 meses: Platino Resistente
- Dentro de los 6–12 meses: Platino Parcialmente Sensibles
- Después de los 12 meses: Se consideran Platino Sensible

Tratamientos a considerar:

- Tratamiento de paciente Platino-Resistente: se recomienda agente único “sin platino”: Gemcitabina, Doxorubicina Liposomal Pegilada (DLP), Paclitaxel semanal y Topotecan.
- Tratamiento de pacientes Parcialmente-Sensible: Se mantienen las opciones de quimioterapia utilizadas en Platino sensible, aunque se ha visto beneficio con el esquema Trabectedina + Doxorubicina Liposomal Pegilada (estudio OVA 301).
- Tratamiento de paciente Platino-Sensible: Dado que no hay una combinación que pueda ser considerada superior en términos de eficacia, se debe repetir un esquema de combinación con platino, en función de sus perfiles de toxicidad: Paclitaxel + Carboplatino (ICON 4, AGO-OVAR 2.2), Gemcitabina + Carboplatino (AGO-OVAR 2.5), Doxorubicina Liposomal Pegilada + Carboplatino (Calypso) Gemcitabina + Carboplatino+ Bevacizumab (mantenimiento) (OCEANS)

En enfermedad recurrente se emplea bevacizumab con carboplatino y gemcitabina durante 6 a 10 ciclos, seguido de mantenimiento con bevacizumab en monoterapia hasta la progresión de enfermedad, a una dosis recomendada de 15 mg/Kg una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa. ⁽²⁰⁾

Radioterapia

La RT con criterio de rescate o paliativo ha logrado gran alivio sintomático tanto del dolor pélvico como óseo, así como en otros síntomas de enfermedad difusa (sangrado, edema, obstrucción intestinal). Su uso en las metástasis aisladas de cerebro luego de la cirugía, ha logrado excelentes resultados, con sobrevividas (en algunos casos) superiores a los 3 años. ⁽²⁰⁾

Seguimiento

Las pacientes tratadas por un carcinoma de ovario serán controladas cada 3 meses, durante los dos primeros años posteriores a su terapéutica inicial; luego el período se extenderá a 6 meses hasta los 5 años, para finalmente pasar a ser anual. En cada control se efectuará examen físico, examen ginecológico completo, análisis de rutina y dosaje del marcador específico (optativo). Los estudios por imágenes de mayor complejidad (TC, RM) se solicitarán anualmente o ante la sospecha de recurrencia. Se realizará examen mamario cada 6 meses con mamografía anual. ⁽¹⁹⁾

El seguimiento intensivo no ha mostrado utilidad para mejorar la supervivencia global. Es de indicación precisa en aquellos casos de cirugía conservadora de la fertilidad.

Rol del PET/TC con FDG (fluordesoxiglucosa): se ha sugerido su utilidad en aquellas pacientes asintomáticas con aumento del marcador y sin evidencia de hallazgos patológicos en estudios convencionales y en la evaluación de la estrategia quirúrgica para la citorreducción de la recurrencia. ⁽¹⁹⁾

Supervivencia

La tasa de supervivencia a 5 años para los estadios clínicos IA es del 89.6%, IB 86.1%, IC 83.4%, IIA 71.4%, IIB 70.7%, IIC 65.5%, IIIA 46.7%, IIIB 41.5%, IIIC 32.5% y para el estadio IV es de 18.6% ⁽²⁾

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal y analítico en un grupo de pacientes, con diagnóstico de Endometriosis atendidas en los servicios de Biología de la Reproducción y Laparoscopia Ginecológica y con diagnóstico de Cáncer de Ovario atendidas en el servicio de Onco-Ginecología del Hospital Regional 1° Octubre del ISSSTE, en un período de 5 años (2010-2014), con el objetivo de conocer la prevalencia de la relación entre estas patologías.

Se incluyeron a todas las pacientes con los diagnósticos mencionados atendidas durante el periodo de 5 años, las cuales tuvieran derechohabencia al ISSSTE, con expediente clínico completo, de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana, con diagnóstico histopatológico confirmado, reporte de estadio clínico así como el grado de severidad y tratamiento instalado, excluyendo a todas aquellas con expediente clínico mal conformado, que abandonaron seguimiento, con diagnóstico de otra neoplasia o sin diagnóstico definitivo. Se eliminaron expedientes de pacientes que no se encontraron en el archivo y que no contaron con la información requerida.

Para lograrlo se realizó una búsqueda sistemática en registros de la consulta externa mediante el sistema de información medico financiera del ISSSTE, con lo cual se obtuvo el total de pacientes atendidos en los servicios antes mencionados correspondientes al periodo en estudio y sus diagnósticos; una vez recopilado los expedientes que cumplieron con la adecuada conformación, se capturo los antecedentes de importancia riesgo de endometriosis asociado a cáncer de ovario, exploración física, estudios de laboratorio y gabinete, reportes histopatológicos, estadio clínico, tratamiento y complicaciones, los cuales se colocaron en la hoja de recolección de datos.

Se agrupo la edad de las pacientes en categorías: 4 rubros para pacientes con endometriosis; 1: < 20 años, 2: 21-29, 3: 30-39 y 4: 40-49; y 5 rubros para pacientes con cáncer de ovario; 1: 30-39, 2: 40-49, 3: 50-59, 4: 60-60 y 5 > 70 años.

Se obtuvo el IMC de la relación de peso y talla de la paciente con la expresión matemática: peso en kilogramos dividido entre talla en metros al cuadrado y se categorizo en normal IMC 18-24.4kg/m², sobrepeso IMC > 25kg/m² y obesidad IMC >30kg/m²

De los reportes de histopatología se obtuvo la confirmación del diagnóstico de endometriosis y el subtipo de Cáncer de Ovario, así como el Estadio de severidad de la endometriosis según la Sociedad Americana de Fertilidad por Laparoscopia y el Estadio Clínico de acuerdo a la clasificación de la FIGO.

Con la información capturada se constituyó una base de datos en el programa Excel y posteriormente se realizó estadística descriptiva con frecuencias, porcentajes, medidas de tendencia central y dispersión, así como la obtención de ji de bondad ajuste de acuerdo a la distribución de cada una de las variables en el programa SPSS.

RESULTADOS

Se obtuvo una lista total de 160 pacientes de las cuales 100 pacientes están siendo atendidas en la consulta externa del servicio de biología de la reproducción y laparoscopia ginecológica por diagnóstico de endometriosis; y 60 pacientes en la consulta externa de Onco-ginecología con diagnóstico de cáncer de ovario, durante el periodo que comprende del 1º de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2014 (Gráfico1). Revisándose dichos expedientes de los cuales únicamente 79 cumplieron con todos los criterios de inclusión (Gráfico 2). Las características generales de estas pacientes se encuentran en el cuadro 1

Cuadro 1. Características generales*

| Característica | Frecuencia (n=79) |
|----------------------------------------|----------------------|
| Edad (años al momento del diagnóstico) | 38.2 ± 12.8 |
| Antecedente Familiar de Cáncer | |
| Negados | 67 (85) |
| Otro tipo de cáncer | 8 (10) |
| Cáncer Ovario, Mama y Endometrio | 4 (5) |
| Tabaquismo | |
| Negativo | 63 (80) |
| Positivo | 16 (20) |
| Alcoholismo Ocasional | |
| Negativo | 67 (85) |
| Positivo | 12 (15) |
| Índice de masa corporal | |
| Obesidad | 43 (55) |
| Sobrepeso | 28 (35) |
| Peso normal | 8 (10) |

* Para variables cuantitativas se reporta promedio y DE, para cualitativas frecuencias y porcentajes

En la realización del estudio encontramos que la frecuencia de la endometriosis en pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario en un periodo de 5 años en el servicio de Onco-Ginecología represento el 17.2% de la consulta en dicho periodo. (Gráfico 3)

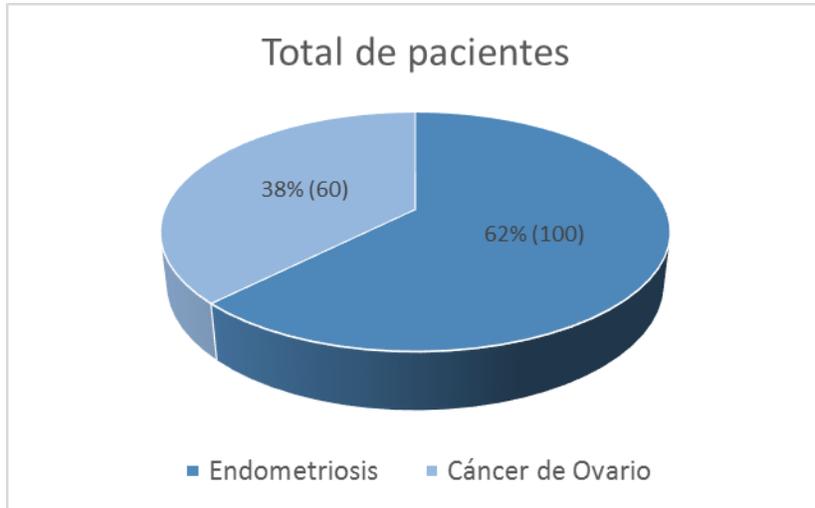


Gráfico 1. Total de pacientes atendidos en las consultas externas de los servicios de Biología de la Reproducción, Laparoscopia Ginecológica y Onco-Ginecología del Hospital Regional 1° de Octubre del ISSSTE, México, D.F.

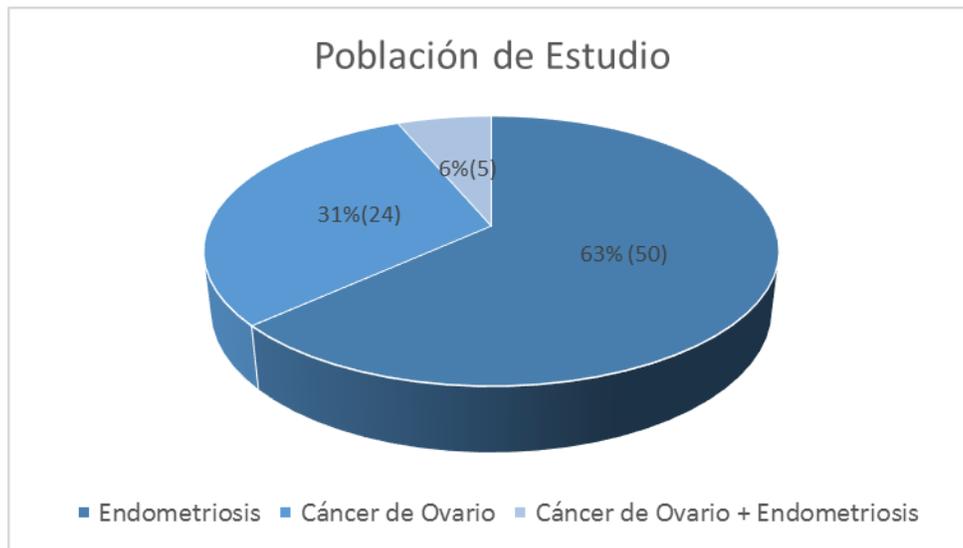


Gráfico 2. Población de Estudio que cumplió con criterios de inclusión de pacientes atendidos en las consultas externas de los servicios de Biología de la Reproducción, Laparoscopia Ginecológica y Onco-Ginecología del Hospital Regional 1° de Octubre del ISSSTE, México, D.F.

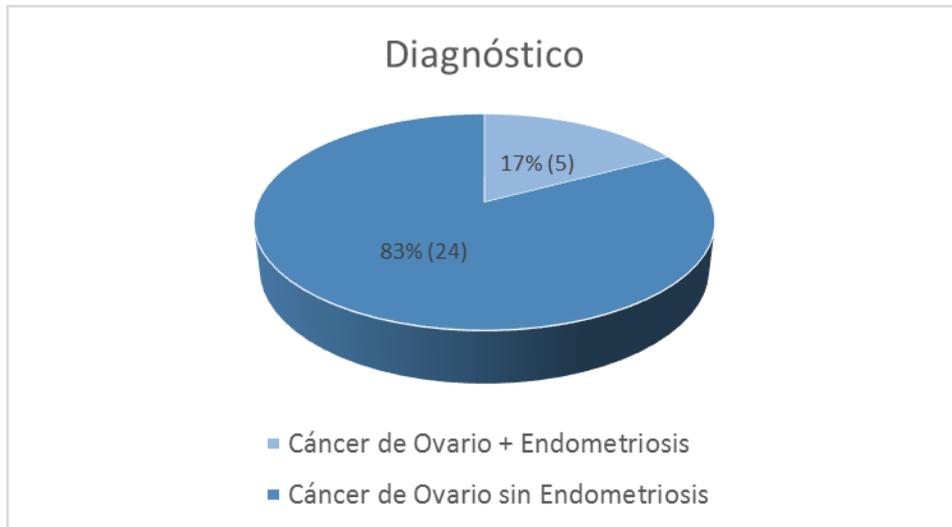


Gráfico 3. Frecuencia de diagnósticos en el servicio de Onco-Ginecología del Hospital Regional 1º de Octubre del ISSSTE, México, D.F.

Se incluyeron un total de 50 pacientes con endometriosis con un rango de edad entre 15 y 42 años al momento del diagnóstico, con un promedio de 31 años y una DE de 7,3. Los datos obtenidos en el estudio por grupo de edad se muestran en el gráfico 4

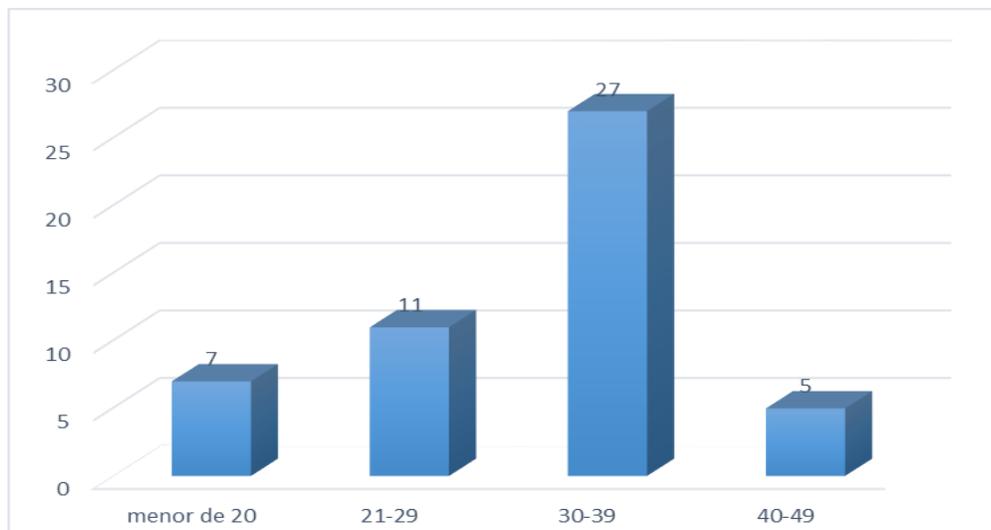


Gráfico 4. Rangos de edad de pacientes con endometriosis.

Se incluyeron un total de 29 pacientes con cáncer de ovario con un rango de edad entre 34 y 75 años al momento del diagnóstico, con un promedio de 50.8 años y una DE de 10.5. Los datos obtenidos en el estudio por grupo de edad se muestran en el gráfico 5

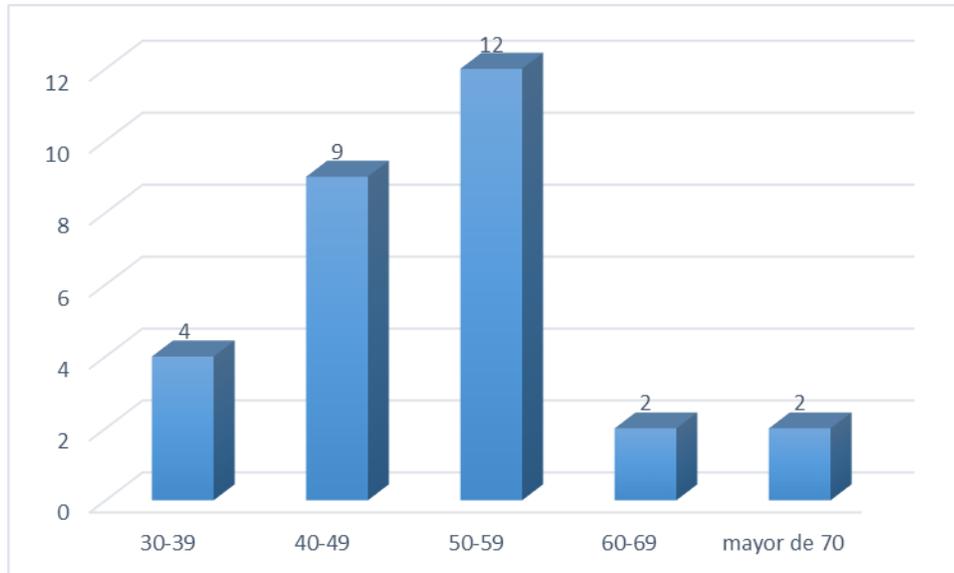


Gráfico 5. Rangos de edad de pacientes con cáncer de ovario

De las 29 pacientes con cáncer de ovario, las que se relacionaron con endometriosis tienen un rango de edad entre 34 y 54 años al momento del diagnóstico, con un promedio de 44.4 años y una DE de 7.5. Los datos obtenidos en el estudio por grupo de edad se muestran en el gráfico 6

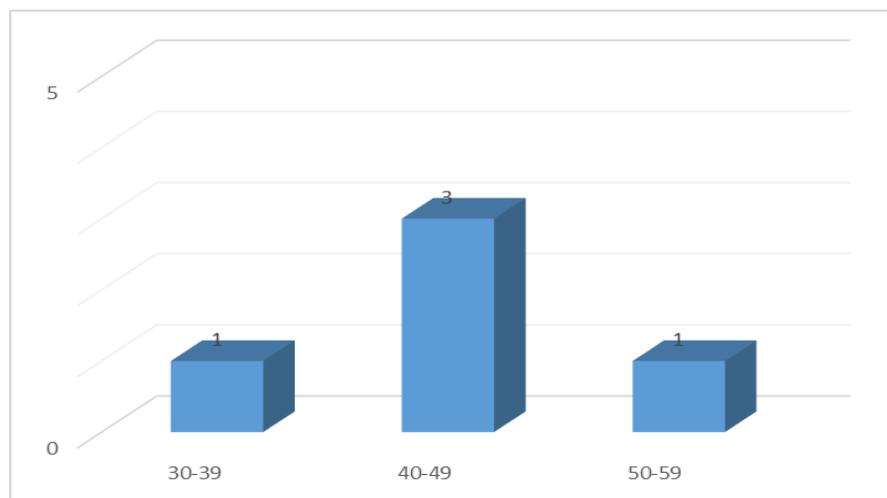


Gráfico 6. Rangos de edad de pacientes con cáncer de ovario asociado a endometriosis

Podemos observar que en 85% de nuestras pacientes no presentaban antecedentes heredofamiliares de cáncer, el 5% tenían familiares con cáncer de mama, endometrio y ovario; y 10% tenían antecedente familiar de algún otro tipo de cáncer.

Se observó que el 20% de las pacientes eran fumadoras y 15% bebían alcohol ocasionalmente, la distribución de las pacientes de acuerdo al índice de masa corporal fue un 10% con peso normal, 35% con sobrepeso y 55% con obesidad.

Se analizó las características ginecoobstétricas de las pacientes las cuales se muestran en el cuadro 2.

Cuadro 2. Características ginecoobstétricas*

| Característica | Frecuencia (n=79) |
|---------------------------|------------------------------|
| Menarca | |
| Normal | 49 (62) |
| Precoz | 22 (28) |
| Tardía | 8 (10) |
| Ciclos Menstruales | |
| Regulares | 62 (79) |
| Irregulares | 17 (21) |
| Dismenorrea | |
| Incapacitante | 43 (54) |
| No incapacitante | 19 (24) |
| No tiene | 17 (22) |
| Embarazos | |
| Nuligesta | 38 (48) |
| Embarazo(s) a termino | 28 (35) |
| Embarazo(s) no de termino | 13 (17) |
| Infertilidad | |
| No tuvo | 35 (44) |
| Primaria | 26 (33) |
| Secundaria | 18 (23) |

* Variables cualitativas se reporta en frecuencias y porcentajes

Se observó que un 62% de las pacientes referían haber tenido según su historia clínica una menarca a edad normal, un 28% había sido precoz y un 10% tardía. Los ciclos menstruales de las pacientes en un 79% habían sido regulares y un 21% irregulares. En cuanto al grado de dismenorrea que presentaban 54% de las pacientes la refirieron incapacitante, 24% no incapacitante y el 22% no tenía dolor menstrual.

En el gráfico 7, se muestra el número de pacientes con antecedentes de embarazo(s); por lo menos un embarazo de término representa un 35% del grupo de pacientes, embarazo(s) que no llegaron a término un 17% y pacientes que nunca se embarazaron un 48%.

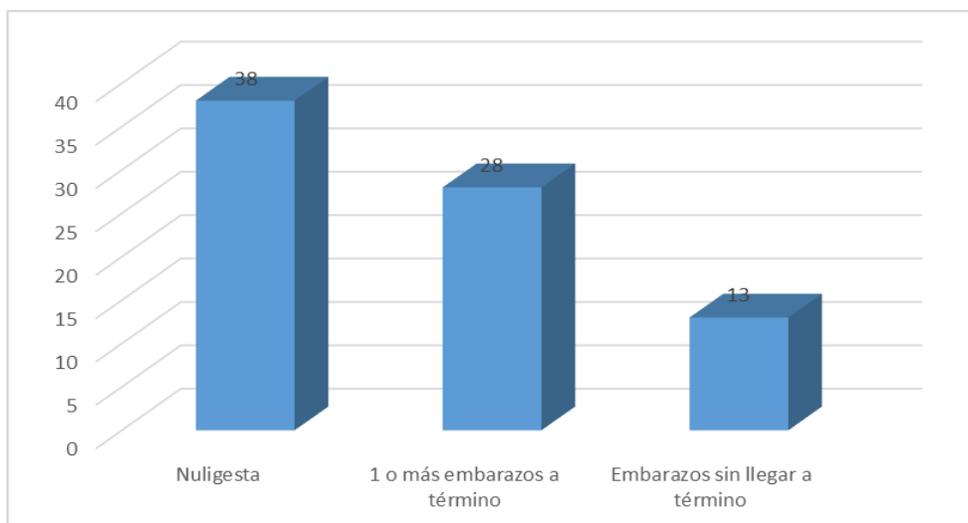


Gráfico 7. Número de gestas en pacientes con diagnósticos de Endometriosis y Cáncer de Ovario

En cuanto a si tenían antecedente de infertilidad las pacientes se encontró que un 44% no tenía antecedente de la misma, 33% tenían infertilidad primaria y 23% infertilidad secundaria.

En el marco teórico se hace mención de todos los factores de riesgo conocidos y en el cuadro número 3 se enuncian todos los factores de riesgo encontrados en nuestras pacientes.

Cuadro 3. Presencia de factores de riesgo*

| Factor | Frecuencia (n= 79)* |
|----------------------------------|----------------------------|
| Ciclos Menstruales Regulares | 62 (79) |
| Menarca Normal | 49 (62) |
| Nunca Usaron Anticonceptivos | 44 (56) |
| Obesidad | 43 (55) |
| Dismenorrea Incapacitante | 43 (54) |
| Nulligesta | 38 (48) |
| Edad (3ª y 4ª década de la vida) | 31 (39) |
| Sobrepeso | 28 (35) |
| Infertilidad Primaria | 26 (33) |
| Menarca Precoz | 22 (28) |
| Dismenorrea no incapacitante | 19 (24) |
| Infertilidad Secundaria | 18 (23) |
| Ciclos Irregulares | 17 (21) |
| Tabaquismo | 16 (20) |
| Inductores de la Ovulación | 15 (19) |
| Alcoholismo Ocasional | 12 (15) |
| Terapia de remplazo hormonal | 5 (6) |
| Antecedente de cáncer ovario | 4 (5) |

*Se considera que en una paciente puede presentar uno o más factores

Se observa en orden descendente la frecuencia de estos factores de riesgo, tomando en cuenta que en una paciente se pueden encontrar varios de estos factores, ciclos menstruales regulares en un 79%, menarca normal en un 62%, pacientes que nunca usaron anticonceptivos orales un 56%, obesidad en un 55%, dismenorrea incapacitante 54%, nuligestas 48%, encontrarse entre la tercera y cuarta década de la vida en un 39%, sobrepeso 35%, infertilidad primaria 33%, menarca precoz 28%, dismenorrea no incapacitante 24%, infertilidad secundaria 23%, ciclos irregulares 21%, tabaquismo 20%, pacientes con antecedente de tratamiento de infertilidad a base de inductores de la ovulación un 19%, alcoholismo ocasional 15%, pacientes que fueron tratadas con TRH un 6% y con antecedentes familiares de cáncer de ovario 5%.

Tomando la población por diagnóstico se observó que un 77% de las pacientes con endometriosis iniciaron el cuadro clínico con dismenorrea incapacitante, 82% presentaron algún tipo de infertilidad y un 66% eran nuligestas, en cuanto a las pacientes de cáncer de ovario un 97% inicio el cuadro clínico con tumor pélvico el cual provocaba dolor abdomino-pélvico inespecífico, un 28% eran nuligestas, 18% referían dismenorrea y 14% eran infértiles; en cuanto al marcador CA-125 se encontró elevado en un 79% de las pacientes con cáncer de ovario y en un 60% de las pacientes con endometriosis.

Se refiere en el cuadro 4 el método diagnóstico que confirmó tanto la endometriosis como el cáncer de ovario

Cuadro 4. Método Diagnóstico

| Método | Frecuencia (n= 79)* |
|------------------------------------------|--------------------------------|
| Clínica | 62 (78) |
| USG | 56 (71) |
| Laparoscopia | 54 (68) |
| Resultado Histopatológico postquirúrgico | 29 (37) |

*Se considera que en una paciente puede presentar uno o más métodos de diagnóstico

Se encontró que el método diagnóstico en las pacientes de estudio fue por clínica en un 78%, 71% por USG, 68% por laparoscopia y un 37% por resultado histopatológico posquirúrgico.

El estadio clínico de la endometriosis de acuerdo a la Sociedad Americana de Fertilidad (AFS) se resume en el cuadro 5.

Cuadro 5. Estadificación Endometriosis según la AFS*

| Etapa | Frecuencia (n= 79) |
|------------------|-------------------------------|
| I Mínima | 13 (17) |
| II Leve | 15 (19) |
| III Moderado | 22 (28) |
| IV Grave | 5 (6) |
| No Estadificable | 24 (30) |

*AFS American Fertility Society

Se observa que de acuerdo a la estadificación un 17% se diagnosticó en etapa I, 19% en etapa II, 28% en etapa III, 6% en etapa IV y un 30% no fue estadificable.

El estadio clínico del cáncer de ovario de acuerdo a la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) se resume en el cuadro 6.

Cuadro 6. Estadificación Cáncer de Ovario según la FIGO*

| Etapa | Frecuencia (n= 79) |
|------------------|-------------------------------|
| IA | 2 (3) |
| IB | 2 (3) |
| IC | 2 (3) |
| II A | 0 (0) |
| II B | 2 (3) |
| II C | 2 (3) |
| III A | 0 (0) |
| III B | 1 (1) |
| III C | 16 (20) |
| IV | 2 (3) |
| No Estadificable | 50 (63) |

*FIGO: Federación internacional de ginecología y obstetricia

Se observa que de acuerdo a la estadificación un 3% se diagnosticó en etapa IA, IB y IC, 3% en etapa IIB y IIC, 1% en etapa IIIB, 20% en etapa IIIC y 3% en etapa IV y un 63% no fue estadificable ya que estas pacientes tenían diagnóstico de endometriosis sin cáncer.

Se encontró que de las 29 pacientes con cáncer de ovario los subtipos más frecuentes son seroso papilar con 16 casos, endometriode con 5 casos, mucinoso con 3 casos, tumor de células de la granulosa y disgerminoma con 2 casos cada uno y de células claras 1 caso. Dichos pacientes y porcentajes se resumen en el cuadro 7.

Cuadro 7. Subtipo Histopatológico de Cáncer Ovario

| Hallazgo | Frecuencia (n= 79) |
|----------------------------------|-----------------------|
| Sin reporte de Cáncer | 50 (63) |
| Seroso Papilar | 16 (20) |
| Endometriode | 5 (6) |
| Mucinoso | 3 (4) |
| Tumor de células de la granulosa | 2 (3) |
| Disgerminoma | 2 (3) |
| Células Claras | 1 (1) |

En el cuadro 7.1 se resume el subtipo histopatológico de cáncer de ovario relacionado con endometriosis.

Cuadro 7.1 Subtipo Histopatológico de Cáncer Ovario Relacionado con Endometriosis

| Hallazgo | Frecuencia (n= 79) |
|------------------------------------------------------|-----------------------|
| Sin reporte de Cáncer | 50 (63) |
| Con reporte de Cáncer sin asociación a endometriosis | 24 (30) |
| Con reporte de Cáncer y asociación a endometriosis: | |
| Seroso Papilar | 3 (11) |
| Endometriode | 1 (3) |
| Mucinoso | 1 (3) |

En nuestro estudio se observó que 5 pacientes con cáncer se relacionaron a endometriosis y los subtipos histopatológicos más frecuentes son seroso papilar en un 11%, endometriode y mucinoso 3% para cada uno.

En el cuadro 8 se enumeran las distintas terapéuticas empleadas; en las pacientes con endometriosis 38% recibieron tratamiento médico y un 25% quirúrgico (cistectomía, ooforectomía unilateral); y en las pacientes con cáncer de ovario con o sin relación a endometriosis todas las pacientes recibieron tratamiento quirúrgico

más quimioterapia excepto una paciente que no acepto tratamiento cuando se le realizo el diagnostico.

Cuadro 8. Terapéutica empleada

| Tratamiento | Frecuencia (n= 79) |
|---------------------------------------------------|-------------------------------|
| Medico | 30 (38) |
| Quirúrgico (Cistectomía, Ofoorectomía unilateral) | 20 (25) |
| Rutina de ovario + quimioterapia | 28 (36) |
| Ninguno | 1 (1) |

Las mayoría de las pacientes no presentaron complicaciones y de las complicaciones reportadas se observó principalmente el síndrome adherencial en un 8%, derrame pleural en un 4%, hiperestimulación ovárica (en pacientes con tratamiento para infertilidad), recaída y ascitis (en pacientes con cáncer) fue de un 3% para cada una; y oclusión intestinal en 1 paciente con cáncer de ovario.

Cuadro 9. Complicaciones reportadas

| Complicaciones | Frecuencia (n= 39) |
|---------------------------|-------------------------------|
| Sin complicaciones | 63 (80) |
| Síndrome Adherencial | 6 (8) |
| Derrame Pleural | 3 (4) |
| Hiperestimulación Ovárica | 2 (3) |
| Recaída | 2 (3) |
| Ascitis | 2 (3) |
| Oclusión Intestinal | 1 (1) |

*Se considera que en una paciente puede presentar uno o más factores.

DISCUSIÓN

El cáncer de ovario tiene la tasa de mortalidad clínica más elevada de todos los tumores malignos ginecológicos porque más de los dos tercios de las pacientes presentan la enfermedad en estado avanzado en el momento del diagnóstico. ⁽²⁾

En México en el 2006 según el Registro Histopatológico de las Neoplasias Malignas ocupó el tercer lugar en incidencia de los tumores malignos, prevalece después de la quinta década de la vida teniendo una mortalidad de 1,403 casos (4.6%) ^(3,4) y a pesar de que su frecuencia ha aumentado, no existen estudios que reporten su prevalencia en población mexicana.

En nuestro estudio se obtuvo del universo de 160 pacientes de la consulta externa del servicio de Onco-Ginecología, Biología de la reproducción y Laparoscopia Ginecológica, un grupo que incluyó a 79 pacientes con diagnóstico histopatológico de endometriosis y cáncer de ovario, representando una prevalencia de asociación entre estas patologías del 17.2%.

Según la literatura el cáncer de ovario se diagnostica en etapas avanzadas hasta en un 70% y en nuestra población el 68% se diagnosticó en etapas avanzadas y solamente un 34% en etapas tempranas lo que concuerda con la literatura.

La dismenorrea es uno de los factores de riesgo más importantes implicado en las pacientes con endometriosis ⁽⁶⁾, y puede representar hasta el 50% de los casos ⁽⁶⁾. En nuestro estudio las pacientes con dismenorrea incapacitante fue el factor de riesgo más frecuente en un 54% superando lo reportado en la literatura.

La menarca precoz es un factor de riesgo tanto para endometriosis como para cáncer de ovario debido a que tienen una mayor exposición a estrógenos endógenos ^(2,6) y en nuestras pacientes se encontró en un 28%.

La mayoría de los casos de pacientes con endometriosis se diagnostican en mujeres en edad fértil ⁽⁶⁾ y en pacientes con cáncer de ovario prevalece después de la quinta década de la vida ^(3,4). En nuestra población se encontró que un 39% de las pacientes pertenecían al grupo de edad entre la tercera y cuarta década de la vida, de las pacientes con cáncer predominó el grupo de quinta y sexta década de la vida, seguido de las pacientes que se encontraban entre los 40-49 años grupo en el que se encontraron 3 de los 5 casos relacionados a endometriosis y cáncer de ovario, lo que concuerda con la literatura.

En cuanto a la infertilidad en nuestro estudio se encontraron 27 pacientes que padecían algún tipo de infertilidad entre el rango de edad de 30-39 años, esto se ve reflejado ya que en la sociedad actual las mujeres esperan para formar su familia después de los 30 años por diversas razones y como sabemos la fertilidad disminuye a partir de esta edad, pero disminuye aún más a partir de los 35 años teniendo una posibilidad de embarazo de un 20%.

La esterilidad per se durante 5 años o más se asocia a un riesgo relativo de 2.7 de desarrollar cáncer de ovario ⁽²⁾.

Otro factor de riesgo muy importante que se encontró fue la obesidad tanto para cáncer de ovario como para endometriosis y dentro de nuestras pacientes tuvo una frecuencia de 43 pacientes que corresponde a un 55%.

El cáncer de ovario y la endometriosis se asocian a la nuliparidad o a la baja paridad ya que durante el embarazo el ovario entra en un estado de reposo y los focos endometriósicos tienden a involucionar, teniendo un riesgo relativo de 2.42 de desarrollar cáncer ⁽²⁾, en nuestra población de estudio fue de un 48%

En cuanto al tabaquismo se ha visto relacionado al cáncer de ovario principalmente del subtipo mucinoso con un riesgo relativo de 2.1, ⁽¹⁾ en nuestro estudio se encontró que un 20% de las pacientes son fumadoras.

En cuanto a los antecedentes con cáncer de ovario se encontró en nuestra población que 4 pacientes que corresponden al 5% tenían antecedentes positivos de cáncer y de estas 1 paciente con cáncer de ovario asociada a endometriosis tuvo una hermana con antecedente de cáncer de mama y ovario; y pacientes que tomaron terapia de reemplazo hormonal durante el periodo menopaúsico fueron 5 que corresponde al 6% ninguna de ellas se encontraba dentro de las 5 pacientes de cáncer asociado a endometriosis.

Un factor protector para cáncer de ovario y tratamiento para endometriosis es el uso de anticonceptivos orales, se ha comprobado que las mujeres que usan anticonceptivos orales durante 5 años o más, reducen el riesgo relativo a 0.5, es decir hay una reducción del 50% de la probabilidad de desarrollar cáncer de ovario ⁽²⁾ En nuestras pacientes se encontró que el 56% NO usaron anticonceptivos orales, un 32% usaron por un periodo menor a 2 años, 8% de 2 a 5 años y solo un 4% usaron anticonceptivos orales por más de 5 años y de las 5 pacientes que se encontraron con cáncer de ovario asociado a endometriosis ninguna uso ACO, lo que concuerda con la literatura

El marcador CA-125 es una glicoproteína de alto peso molecular que no es específico sin embargo detecta hasta un 50% de las pacientes con Estadio I y 60% en estadio II y la especificidad mejora al combinar con la ecografía, además de que es de utilidad para predecir persistencia de la enfermedad en el seguimiento de las pacientes con cáncer de ovario ⁽²⁾, en nuestro estudio se encontró elevado en un 79% de las pacientes con cáncer de ovario y en un 60% de las pacientes con endometriosis.

En cuanto al grado de severidad de la endometriosis en el momento del diagnóstico se encontró que el moderado fue el más frecuente en un 28%, seguido del mínimo en un 19%, el leve en un 17% y el severo en un 6% y según la literatura la frecuencia de severidad es de un 50% para estadio II (leve), 24% moderada y 26% severa, no relacionándose con lo encontrado. En las pacientes con cáncer de ovario y

endometriosis se encontró que 4 pacientes tenían antecedente de un Grado III (moderado) y una con antecedente de Grado II (leve), concluyendo que no es necesario tener una endometriosis severa para poder desarrollar un cáncer de ovario.

El subtipo histopatológico del cáncer de ovario más frecuente es el seroso papilar hasta en un 75 a 80%, seguido de mucinoso y endometriode en un 10% y células claras 1%⁽²⁾. El análisis del tipo histológico, representó 55% el tipo seroso, 17% endometriode, mucinoso 10%, células claras 3% observando que con respecto a la literatura el seroso se encontró por debajo de lo reportado, y el endometriode se encontró mayor a lo reportado.

En cuanto a las pacientes con cáncer de ovario y endometriosis el tipo histológico que predominó fue el seroso papilar con 3 de 5 pacientes correspondiendo a un 11%, un mucinoso y un endometriode que corresponden a un 3% para cada uno. Según la literatura el carcinoma de tipo células claras y endometriode tiene una prevalencia mayor que el seroso papilar no concordando con los resultados obtenidos en este estudio.

En las pacientes con cáncer de ovario la enfermedad se diagnostica en etapas avanzadas como ya se había mencionado antes, predominando el estadio IIIC en un 55%, estadios IV, IIC, IIB, IC, IB y IA, en un 7% para cada uno, y para el estadio IIIB en un 3%.

En las pacientes con endometriosis 38% recibieron tratamiento médico y un 25% quirúrgico (cistectomía, ooforectomía unilateral); y en las pacientes con cáncer de ovario con o sin relación a endometriosis todas las pacientes recibieron tratamiento quirúrgico más quimioterapia excepto una paciente que no aceptó tratamiento cuando se le realizó el diagnóstico.

De las complicaciones reportadas, el síndrome adherencial fue la complicación más frecuente con un 8%, derrame pleural en un 4%, hiperestimulación ovárica (en pacientes con tratamiento para infertilidad), recaída y ascitis (en pacientes con cáncer) fue de un 3% para cada una; y oclusión intestinal en 1 paciente con cáncer de ovario.

CONCLUSIONES

Con los resultados obtenidos en el presente estudio, se pudo determinar la prevalencia de endometriosis asociada a cáncer de ovario en el servicio de Gineco-Oncología fue del 17.2%.

Cada vez es más frecuente esta enfermedad y no existe prueba de escrutinio para este tipo de cáncer por lo que es importante identificar a la población en riesgo, que de acuerdo a nuestro estudio se encontró que la mayoría de nuestras pacientes pertenecen a la tercera y cuarta década de la vida, en edad fértil, y la gran mayoría con antecedente de menarca precoz, dismenorrea, obesidad e infertilidad.

Al observar la fuerte presencia de factores como dismenorrea, obesidad e infertilidad, relacionados de forma importante a pacientes con cáncer de ovario y endometriosis, nos muestra la necesidad de su manejo oportuno en nuestras pacientes, así como corregir los hábitos en cuanto a factores que se pueden modificar como dieta, ejercicio y evitar toxicomanías como el tabaquismo y conociendo esto derivarlas para manejo conjunto con los servicios de Nutrición y Biología de la Reproducción

Sería recomendable que en pacientes con diagnóstico de endometriosis y 2 ó más factores como los ya mencionados; tener mayor vigilancia con exploración clínica, USG transvaginal y CA 125 elevado para vigilar respuesta a tratamiento en forma anual ya que son propensas a desarrollar cáncer de ovario

Es muy importante la educación a la población en cuanto a síntomas de alarma, para una atención médica temprana; además de una adecuada formación médica para identificar la población en riesgo, lo cual dará como resultado un diagnóstico temprano con mejor pronóstico de las pacientes, obteniendo así disminución en los costos en la atención por las complicaciones que pudieran presentar.

Aunque estadísticamente no fue significativa la asociación, clínicamente existe ya que el presente estudio nos enseñó a los investigadores sobre las características de la población en riesgo, y mediante acciones diagnóstico preventivas se podría impactar en el diagnóstico oportuno, control adecuado y la atención de las pacientes.

Bibliografía

1. Principles and Practice of Gynecologic Oncology; Barakat, Richard R; 5th Edition
2. Gynecologic oncology; Berek y Hacker; 5th Edition
3. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. II conteo de población y vivienda 2005. Base de datos 2005. www.inegi.org.mx/default.aspx
4. Mohar A, Frías-Mendivil MF, Suchil-Bernal L, Mora-Macías T, de la Garza J. Epidemiología descriptiva de cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología de México. *Salud Publica Mex* 1997;39:1-6.
5. ONCOLOGY LETTERS 4: 3-9, 2012 Identification of multiple pathways involved in the malignant transformation of endometriosis (Review). Yumi Higashiura, Hirotaka Kajihara, Hiroshi Shigetomi and Hiroshi Kobayashi. Department of Obstetrics and Gynecology, Nara Medical University, Nara, Japan
6. Endometriosis Dr. Víctor Ruíz-Velasco Editorial Intersistemas S.A. de C.V. 5ta Edición
7. Sloots K, Ausems MGEM, de Haan HH. Ovarian cancer in BRCA-positive women: vigilance is mandatory despite screening programs. *Euro- pean Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2002;101:196-198
8. Boyd J. BRCA: the breast, ovarian, and other cancer genes. *Gynecol Oncol* 2001;80:337-340.
9. Endometriosis-Associated Ovarian Cancer:A Review of Pathogenesis Michael J. Worley Jr. 1, William R. Welch 2, Ross S. Berkowitz 1 and Shu-Wing Ng 1,* *Int. J. Mol. Sci.* **2013**, *14*, 5367-5379; doi:10.3390/ijms14035367
10. Wiegand, K.C.; Shah, S.P.; Al-Agha, O.M.; Zhao, Y.; Tse, K.; Zeng, T.; Senz, J.; McConechy, M.K.; Anglesio, M.S.; Kalloger, S.E.; *et al.* Arid1a mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N. Engl. J. Med.* **2010**, *363*, 1532–1543.
11. Yamamoto, S.; Tsuda, H.; Takano, M.; Tamai, S.; Matsubara, O. Loss of arid1a protein expression occurs as an early event in ovarian clear-cell carcinoma development and frequently coexists with pik3ca mutations. *Mod. Pathol.* **2012**, *25*, 615–624
12. Stany, M.P.; Vathipadietal, V.; Ozbun, L.; Stone, R.L.; Mok, S.C.; Xue, H.; Kagami, T.; Wang, Y.; McAlpine, J.N.; Bowtell, D.; *et al.* Identification of novel therapeutic targets in microdissected clear cell ovarian cancers. *PLoS One* **2011**, *6*, e21121.
13. Kajihara, H.; Yamada, Y.; Kanayama, S.; Furukawa, N.; Noguchi, T.; Haruta, S.; Yoshida, S.; Sado, T.; Oi, H.; Kobayashi, H. Clear cell carcinoma of the ovary: Potential pathogenic mechanisms. *Oncol. Rep.* **2010**, *23*, 1193–1203.
14. Nowak, M.; Glowacka, E.; Szpakowski, M.; Szylo, K.; Malinowski, A.; Kulig, A.; Tchorzewski, H.; Wilczynski, J. Proinflammatory and immunosuppressive serum, ascites and cyst fluid cytokines in patients with early and advanced ovarian cancer and benign ovarian tumors. *Neuro Endocrinol. Lett.* **2010**, *31*, 375–383.
15. Clendenen, T.V.; Lundin, E.; Zeleniuch-Jacquotte, A.; Koenig, K.L.; Berrino, F.; Lukanova, A.; Lokshin, A.E.; Idahl, A.; Ohlson, N.; Hallmans, G.; *et al.* Circulating inflammation markers and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* **2011**, *20*, 799–810.
16. Heaps, J.M.; Nieberg, R.K.; Berek, J.S. Malignant neoplasms arising in endometriosis. *Obstet. Gynecol.* **1990**, *75*, 1023–1028. *Int. J. Mol. Sci.* **2013**, *14* **5379**
17. Munksgaard, P.S.; Blaakaer, J. The association between endometriosis and ovarian cancer: A review of histological, genetic and molecular alterations. *Gynecol. Oncol.* **2012**, *124*, 164–169
18. Tanase, Y.; Yamada, Y.; Shigetomi, H.; Kajihara, H.; Oonogi, A.; Yoshizawa, Y.; Furukawa, N.; Haruta, S.; Yoshida, S.; Sado, T.; *et al.* Modulation of estrogenic action in clear cell carcinoma of the ovary (review). *Exp. Ther. Med.* **2012**, *3*, 18–24
19. Consenso Nacional Inter-Sociedades sobre el cáncer epitelial de ovario –Estadios Tempranos-Junio del 2013
20. Consenso Nacional Inter-Sociedades sobre el cáncer epitelial de ovario –Estadios Avanzados-Junio del 2014