



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE MEDICINA DE ALTA ESPECIALIDAD No. 4
“LUIS CASTELAZO AYALA”

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS EN PACIENTES CON
ENDOMETRIOSIS COINCIDENTE CON CANCER DE OVARIO
IMPLICACIONES PRONÓSTICAS DE LA VARIEDAD DE CÉLULAS CLARAS
VS CARCINOMA ENDOMETROIDE

R-2019-3606-021

TESIS

Para obtener el grado de Especialidad en:
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Presenta:

DRA. ANDREA ALEJANDRA LEÓN CRUZ

Asesor investigador:

DR. GERMAN MAYTORENA CÓRDOVA



Ciudad de México.

Julio 2019



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.

CARTA DE ACEPTACIÓN DEL TRABAJO DE TESIS

Por medio de la presente, informamos que la Dra. Andrea Alejandra León Cruz, residente de la Especialidad de Ginecología y Obstetricia ha concluido la escritura de su tesis “Características clínico-patológicas en pacientes con endometriosis coincidente con cáncer de ovario implicaciones pronósticas de la variedad de células claras vs carcinoma endometroide” con número de proyecto R-2019-3606-021 y otorgamos la autorización para la presentación y defensa de la misma.

Dr. Oscar Moreno Álvarez
Director General
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Juan Carlos Martínez Chéquer
Director de Educación e Investigación en Salud
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Sebastián Carranza Lira
Jefe de la División de Investigación en Salud
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. German Maytorena Córdova
Asesor de Tesis
Oncólogo Cirujano
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”
Instituto Mexicano del Seguro Social

1. Agradecimientos.

A mi familia por otorgarme el apoyo incondicional en cada etapa de mi formación como médico y como persona, por ser el pilar fundamental de mi fortaleza, por creer en mí, y otorgarme las herramientas necesarias para emprender esta experiencia.

Al amor de mi vida, José Luis por ser mi apoyo, por recorrer este largo camino y no dejarme caer en ningún momento, por creer en mí, por estar incondicionalmente, por compartir tu vida y cada etapa de nuestras vidas juntos y por el tiempo que nos espera.

A mis profesores y médicos adscritos que me brindaron su apoyo y confianza.

A mis amigos que durante estos 4 años me han acompañado en este camino y han sido parte de esta aventura, que han estado conmigo en las buenas y malas experiencias.

Finalmente, agradezco con toda sinceridad al Doctor Germán Maytorena tutor de mi tesis, por haberme brindado la oportunidad de compartir parte de su conocimiento y experiencia para poder realizar este trabajo.

2. Índices de contenido, tablas y figuras.

1.1. Índice General.

1. Agradecimientos.....	3
2. Índices de contenido, tablas y figuras	4
2.1 Índice general	4
2.2 Índice de tablas	5
2.3 Índice de figuras	5
3. Abreviaturas	6
4. Resumen	7
5. Marco teórico	9
6. Planteamiento del problema	12
7. Justificación	13
8. Objetivos	14
8.1 Objetivos específicos	14
9. Hipótesis	15
10. Metodología	16
11. Variables	18
12. Aspectos éticos y de bioseguridad	20
13. Resultados	21
14. Discusión	23
15. Conclusión	25
16. Bibliografía	26
17. Anexos	28
18. Tablas	28
19. Figuras	31
20. Dictamen	35

1.2 Índice de Tablas.

Tabla 1. Características del cáncer de ovario en pacientes de la UMAE 4, 2001-2015.....	28
Tabla 2. Evaluación de los factores e implicaciones pronósticas en pacientes de la UMAE 4, 2000-2015	29
Tabla 3. Análisis de la influencia de las variables en la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer de ovario en UMAE 4 2000-2015	30

1.3 Índice de Figuras.

Figura 1. Distribución de los casos de cáncer de ovario de células claras y endometroide en la UMAE 4, 2000-2015	31
Figura 2. Distribución de pacientes que tuvieron nuevamente detección de actividad tumoral durante el seguimiento, pacientes con cáncer de ovario de la UMAE 4, 2000-2015	32
Figura 3. Curvas de supervivencia general de las pacientes con cáncer epitelial de ovario en la UMAE 4, 2000-2015	33
Figura 4. Curvas de supervivencia libre de enfermedad de las pacientes con cáncer epitelial de ovario en la UMAE 4, 2000-2015	34

3. Abreviaturas.

CCC: carcinoma de células claras

CE: carcinoma endometroide

FIGO: federación internacional de ginecología y obstetricia

UMAE: unidad médica de alta especialidad.

4. Resumen.

Antecedentes: La asociación entre endometriosis y cáncer de ovario ha sido reportada tiempo atrás, aunque en México la endometriosis es una entidad clínica frecuente, no se tienen publicaciones de esta asociación ni de las implicaciones clínicas y pronóstico que pudiera tener la variedad histológica del cáncer epitelial de ovario.

Objetivo: Describir y comparar las características clínico-patológicas y pronóstico de las mujeres diagnosticadas con cáncer de ovario subtipo de células claras (CCC) y endometroide (CE), ambos asociados a endometriosis.

Material y Métodos: Se analizaron un total de 36 registros clínicos de mujeres que recibieron atención en el servicio de Ginecología Oncológica en la UMAE no.4 "Luis Castelazo Ayala" del 01 de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2015, con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario (variedad de células claras y variedad endometroide) coincidente con endometriosis.

Resultados: Se incluyeron 36 mujeres, 33% (n=12) pertenecieron a CCC, y el 66.7% (n=24) pertenecieron a CE. El 52.8% (n=19) de casos se encontraron en un estadio IA al momento del diagnóstico, seguido del estadio IC1 (n=8, 22.2%).

El tratamiento primario en todos los casos fue quirúrgico. Grupo de CCC: 100% recibieron tratamiento con quimioterapia; Grupo CE: solo el 45.8% recibió adyuvancia con quimioterapia. La supervivencia libre de la enfermedad tuvo una media de 168.75 meses.

Conclusión: El poseer una histología de células claras o endometroide no modificó el pronóstico de supervivencias. Ninguna variable analizada impacto en el periodo libre de enfermedad.

Palabras clave: células claras, endometroide, endometriosis, periodo libre de enfermedad.

Abstract.

Background: The association between endometriosis and ovarian cancer has been reported long ago, although in Mexico endometriosis is a frequent clinical entity, there are no publications of this association or the clinical and prognostic implications of the histological variety of ovarian epithelial cancer.

Objective: Describe and compare the clinical-pathological and prognostic characteristics of women diagnosed with ovarian cancer clear cell (CCC) subtype and endometrioid (CE), both associated with endometriosis.

Material and methods: We analyzed a total of 36 clinical records of women who received care in the Department of Oncological Gynecology at the UMAE no.4 "Luis Castelazo Ayala" from January 1, 2000 to December 31, 2015, with diagnosis of ovarian epithelial cancer (variety of clear cells and endometrioid variety) coincident with endometriosis.

Results: We included 36 women, 33% (n = 12) belonged to CCC, and 66.7% (n = 24) belonged to CE. 52.8% (n = 19) of cases were found in stage IA at the time of diagnosis, followed by stage IC1 (n = 8, 22.2%).

The primary treatment in all cases was surgical. Group of CCC: 100% received treatment with chemotherapy; CE group: only 45.8% received adjuvant chemotherapy. Disease-free survival had an average of 168.75 months.

Conclusion: Having a histology of clear or endometrioid cells did not modify the prognosis of survivals. No variable analyzed impact on the disease-free period.

Key words: clear cells, endometrioid, endometriosis, disease-free period.

5. Marco teórico.

La endometriosis es una patología benigna, estrógeno dependiente y crónica asociada a dolor pélvico crónico e infertilidad. Se caracteriza por la presencia de tejido endometrial (glándulas endometriales y estroma) fuera de su localización normal, frecuentemente en el peritoneo pélvico, en los ovarios y tabique rectovaginal.¹ La prevalencia de la endometriosis en mujeres en edad reproductiva es aproximadamente del 11%.²

La etiopatogenia de la endometriosis es incierta, involucra diversos mecanismos que incluyen menstruación retrograda, diseminación vascular, metaplasia, predisposición genética, así como cambios inmunológicos e influencias hormonales.² Como es de nuestro conocimiento, tiene 3 manifestaciones comunes: endometriosis ovárica, endometriosis peritoneal y endometriosis infiltrativa profunda. Los endometriomas son una especie de quistes ováricos encontrados en un 17-44% de las mujeres con endometriosis, de los cuales entre el 2 al 50% pueden ser asintomáticos.³

La asociación entre la endometriosis y el cáncer epitelial de ovario fue descrito por primera vez por Sampson, quien desarrollo criterios para definir y describir la transformación maligna de la endometriosis en el año de 1925. Y posteriormente varios autores reportaron cambios malignos asociados a endometriosis genital y extra genital, surgiendo la hipótesis de que la endometriosis pueda ser un precursor de malignidad en el origen del cáncer de ovario.⁴

El carcinoma epitelial de ovario es una entidad en la que se forman células neoplásicas malignas del tejido epitelial, es la principal causa de muerte en todos los cánceres ginecológicos en la mayoría de los países desarrollados, a pesar de la reciente mejora de las modalidades de tratamiento; estimándose una incidencia a nivel mundial de 238,719 nuevos casos.^{5,6} En nuestro país representa un problema de salud pública, reportándose 3,277 casos al año.⁷

Los tipos histológicos de cáncer de ovario comprenden diferentes entidades clínicas y moleculares. La histología más común del cáncer epitelial de ovario es el carcinoma papilar seroso que constituye aproximadamente 70% de todos los canceres de ovario en Norteamérica;⁵ incluye además otros subtipos histológicos

heterogéneos tales como el carcinoma endometroide (5-10%), mucinoso y de células claras (20-25%).⁷ Múltiples estudios retrospectivos han documentado el incremento de la tasa de endometriosis en mujeres con cáncer de ovario especialmente en histologías como células claras y endometroide. La literatura menciona además que el desarrollo sincrónico de endometriosis y cáncer epitelial de ovario subtipo células claras tiene una prevalencia de 41% y cáncer de ovario epitelial endometroide es del 38%; y otros estudios establecen que el 79% provienen de endometriosis extraovárica.⁴

La incidencia de endometriosis en general en pacientes con cáncer de ovario varía de 4.2 a 14.5 %. La incidencia de la endometriosis de acuerdo al subtipo histológico es la siguiente: en el carcinoma de células claras se observa de 21 a 79.3 % y de 9.6 a 41.9% en adenocarcinoma endometroide ⁴⁻¹⁰

La etiopatogenia del cáncer de ovario aun es desconocida, recientes estudios clínico-patológicos han propuesto un modelo dual en la carcinogénesis ovárica en la cual los tumores ováricos se dividen en dos grupos designados como tipo 1 y tipo 2. Los de tipo 1 son de lento crecimiento y se desarrollan a partir de lesiones precursoras en las que se engloba en cáncer de ovario asociado a endometriosis; los tipos II son considerados tumores agresivos, poco diferenciados; asociados a frecuentes mutaciones genéticas.⁸

Aunque es raro, el carcinoma de células claras es el tercer carcinoma de ovario más común en América del Norte, donde representa aproximadamente el 5% de todos los tumores de ovario. Al igual que los carcinomas endometrioides, está representado en etapas I y II de la FIGO. Entre el 20% y el 50% de los carcinomas de ovario en Estadio I son de células claras.⁹

Por otra parte, el carcinoma endometroide es la representación tumoral más común asociada con carcinomas en estadio I de FIGO, probablemente constituyendo al menos el 50% de los casos. La mayoría de los carcinomas endometrioides se asocian a endometriosis, tumor límite endometroide o una neoplasia endometrial sincrónica de tipo endometroide.⁹

Algunos autores han sugerido que la diferencia comúnmente observada en pacientes sin endometriosis y con endometriosis concomitante al cáncer ovárico es

el carácter sintomático de la enfermedad coexistente, lo que podría conducir a una presentación clínica más temprana, por lo que al ser diagnosticado en una etapa temprana el resultado y pronóstico en general es bueno. Sin embargo, pocos estudios han evaluado las diferencias clínicas e implicaciones pronósticas de acuerdo con el tipo histológico previamente mencionado.^{11,12}

En base a las características moleculares, histopatológicas y comportamiento clínico, se considera que los cánceres de ovario asociados a endometriosis deben abordarse como una entidad clínica distinta.¹³ En el caso de carcinoma de células claras el tratamiento representa un reto ya que este subtipo histológico tiene la característica de ser resistente a quimioterapia de primera línea. Pese a que las pacientes presentan de inicio respuesta adecuada al manejo, tiene alto porcentaje de recurrencia y en estadios avanzados se asocia a un pronóstico desfavorable, la identificación de los subtipos afectados por procesos como la endometriosis debe ayudar en la tarea de detallar el proceso y desarrollar estrategias para permitir una prevención o tratamiento exitoso.¹⁵

6. Planteamiento del problema.

¿Cuáles son las características clínico-patológicas en las pacientes con cáncer de ovario variedad de células claras y endometroide asociados a endometriosis y si la variante histológica influye en el pronóstico?

7. Justificación.

La endometriosis es una entidad clínica frecuente en México con una frecuencia del 7-10% en la población general, de las cuales 50% de las mujeres son premenopáusicas. Aunque escasa, existe evidencia científica sobre la asociación entre endometriosis y cáncer de ovario, siendo en población asiática donde se ha identificado una mayor incidencia de la enfermedad. En Latinoamérica, México incluido, no existe información al respecto.

Por otro lado, al carcinoma de ovario de células claras y el carcinoma endometroide son neoplasias que suelen cursar con un pronóstico relativamente favorable cuando las pacientes se diagnostican en una etapa temprana de la enfermedad. Las pacientes diagnosticadas en estadios avanzados cursan con pronósticos menos favorables ya que las neoplasias suelen desarrollar resistencia a la quimioterapia.

La realización del presente estudio permitiría conocer las características clínicas de las pacientes y si éstas son idénticas a las reportadas en poblaciones de otras latitudes, así como analizar si la variante histológica de cáncer de ovario influye en la misma o en la supervivencia, y aportar información de utilidad para la toma de decisiones clínicas.

8. Objetivos.

Describir y comparar las características clínico-patológicas y el pronóstico de las mujeres diagnosticadas con cáncer de ovario subtipo de células claras y endometroide, ambos asociados a endometriosis.

8.2. Objetivos específicos:

- Describir la supervivencia general y libre de enfermedad de pacientes con carcinoma de ovario de células claras asociado a endometriosis.
- Describir la supervivencia general y libre de enfermedad de pacientes con carcinoma de ovario endometroide asociado con endometriosis.

9. Hipótesis.

Las mujeres con diagnóstico de carcinoma epitelial de ovario asociado a endometriosis subtipo histológico células claras muestran mejor pronóstico en comparación con mujeres con cáncer de ovario endometroide.

10. Metodología.

Se realizó un estudio clínico, observacional, analítico, de cohorte retrospectivo, transversal en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco-Obstetricia #4 “Luis Castelazo Ayala”. El protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud y el Comité de Ética en Investigación con el número R-2019-3606-021.

Una vez aprobado el protocolo, se acudió al servicio de Ginecología Oncológica, donde se consultó los registros de pacientes con tumores de ovario, se seleccionó a quienes tuvieran variedades histológicas de CCC y CE coincidentes con endometriosis. A partir del número de afiliación se acudió al archivo clínico y electrónico realizándose una búsqueda en los reportes histopatológicos y registros clínicos de las pacientes que cumplieran con los criterios de selección mediante un muestreo no probabilístico por casos consecutivos de las pacientes que recibieron atención en el Servicio de Oncología ginecológica con fecha del 01 de enero del 2000 al 31 de diciembre del 2015. Se procedió a realizar la recolección de datos y posteriormente se concentraron en una tabla de Excel.

Se utilizó estadística descriptiva con determinación de proporciones, prevalencia y medidas de tendencia central cuando se agruparon y resumieron variables cuantitativas continuas.

Posteriormente se realizó la estimación de la supervivencia global a 5 años, considerándose la fecha de inicio de tratamiento y la última fecha de seguimiento (supervivencia global) mediante la prueba de Kaplan-Meier. La supervivencia libre de enfermedad se ejecutó mediante la estimación del tiempo transcurrido entre la fecha de remisión completa y fecha de recaída o última fecha de seguimiento.

Para estimar cual es la asociación entre los factores pronósticos y la supervivencia global y libre de enfermedad se usó el modelo de regresión de Cox. Los análisis se ejecutaron mediante el software IBM SPSS versión 20.0 para Windows.

Para este proyecto no se contó con ningún tipo de financiamiento, los gastos fueron solventados por los investigadores.

Criterios de selección.

a) Criterios de inclusión

Diagnóstico histopatológico definitivo de:

- Cáncer de ovario de células claras
- Cáncer de ovario endometroide
- Endometriosis
- Etapa Clínica I y II
- Tratamiento convencional

b) Criterios de exclusión

- Cáncer sincrónico
- Cáncer metacrónico
- Inicio de tratamiento en unidad externa a la UMAE 4.

c) Criterios de eliminación

- Registros clínicos incompletos
- Tratamiento incompleto
- Abandono del estudio

11. Variables.

Independiente: Histología del carcinoma epitelial de ovario de células claras y endometroide, endometriosis.

Dependiente: Características clínico-patológicas e implicaciones pronósticas.

Definición operacional

- a) Características clínico-patológicas: para este estudio se definió como características clínico-patológicas las siguientes: grado histológico, tamaño tumoral, e invasión linfovascular.
- b) Implicaciones pronosticas: en este estudio se definió como implicaciones pronósticas a las siguientes variables: supervivencia libre de enfermedad y supervivencia general.

Variable	Definición	Tipo de variable	Escala de medición
Carcinoma de ovario subtipo células claras	Neoplasia maligna originada en el ovario	Cualitativa Ordinal	Presente Ausente
Carcinoma de ovario subtipo endometroide	Neoplasia maligna originada en el ovario	Cualitativa ordinal	Presente Ausente
Endometriosis	Presencia de glándulas endometriales o estroma en sitios distintos a la cavidad uterina.	Cualitativa ordinal	
Grado histológico	Grado histológico reportado	Cuantitativa discreta	1-3
Tamaño tumoral	Dimensiones de la masa tumoral reportada en cm de longitud del eje mayor	Cuantitativa continua	Centímetros
Invasión linfovascular	Reporte de invasión linfovascular en histopatología	Cualitativa dicotómica	0: Ausente 1: Presente

Supervivencia libre de la enfermedad	Periodo después de terminar el tratamiento primario (cirugía, quimioterapia o radioterapia) durante el que el paciente sobrevive sin signos ni síntomas de la enfermedad.	Cuantitativa discreta	Meses
Supervivencia general	Periodo comprendido entre la fecha de diagnóstico y la última fecha de consulta registrada del paciente con estado de vivo ó ultima previa al periodo de corte de fecha del estudio	Cuantitativa continua	Meses

12. Aspectos éticos y de bioseguridad.

- El investigador principal garantizó que este estudio tiene apego a la legislación y reglamento de la Ley General de salud en materia de Investigación para la salud, lo que brinda mayor protección a los sujetos del estudio.
- De acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este proyecto está considerado como investigación sin riesgo ya que únicamente implica registro y revisión del expediente clínico físico y electrónico para la obtención de información necesaria.
- Los procedimientos de este estudio se apegaron a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud y se llevaron a cabo en plena conformidad con los siguientes principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantizo que:
 - Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.
 - Este protocolo fue sometido a evaluación y aprobado por el Comité Local de Investigación y el Comité Local de Ética en investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social (R-2019-3606-021).
 - Este protocolo fue realizado por personas científicas calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.
- Se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg y el Informe Belmont.
- No existió conflicto de interés ya que no existe ninguna participación por empresas de laboratorios de ninguna otra índole.
- Debido a que para el desarrollo de este proyecto únicamente se consultaron registros del expediente clínico físico y electrónico, y no se registrarán datos confidenciales que permitan la identificación de las participantes, no se requirió carta de consentimiento informado.

13. Resultados.

Un total de 36 mujeres cumplieron con los criterios de selección para el análisis final, 33.3% (n= 12) pertenecieron a cáncer de ovario de células claras, y el 66.7% (n= 24) restantes a cáncer de ovario endometroide. La media de edad global fue de 48.7 ± 12.1 años (29-81 años), de forma no significativa ($p = 0.413$) en el grupo de casos con histología de células claras la mediana de edad fue la siguiente: 51.5 ± 7.67 años (35-66 años) vs 46 ± 13.9 años (29-81 años) Tabla 1. La mayoría de los casos portaban neoplasias bien diferenciadas, grado 1 (44.4%), la distribución por tipo histológico particular se señala en la Tabla 2. ($p = 0.068$). Lo que traduce que el tener cualquier grado histológico no tiene impacto sobre la supervivencia en las pacientes. La mediana del volumen de los tumores fue de 317.5 ml en el subtipo histológico de células claras, y de subtipo endometroide fue de 370.63; sin variaciones relevantes en las dimensiones entre los subtipos histológicos (Tabla 1) ($p = 0.962$). El 86.1% de pacientes estaba en estadio I (n=31), el resto en estadio 2, ($p = 0.307$). Poco más de la mitad de pacientes el 52.8%(n=19) se encontraron en un estadio IA al momento del diagnóstico, seguido del estadio IC1 22.2% (n=8), esta distribución fue similar al separarse los casos por tipo histológico (Tabla 2) ($p = 0.284$). Al formarse los grupos de riesgo mediante los criterios de la FIGO, la totalidad de pacientes (n=12) de cáncer de ovario subtipo células claras formó parte del grupo de alto riesgo, mientras que, en el otro grupo de estudio, 14 casos (58.3% de los casos con variedad endometroide) permanecieron como bajo riesgo, y el resto 41.7% (n=10) también fueron catalogados como de alto riesgo ($p = 0.001$). La incidencia de casos por año se muestra en la figura 1, destacando que fueron los años 2015, 2013 y 2012 los que tuvieron mayor número de casos ($p = 0.426$). El tratamiento primario o también llamado convencional en la totalidad de casos fue quirúrgico, y para las 12 mujeres del grupo de células claras fue seguido de un tratamiento adyuvante de quimioterapia; mientras que en el grupo endometroide poco menos de la mitad solamente recibió adyuvancia con quimioterapia 45.8% (n=11) y los casos restantes ninguna maniobra adicional de primera intención. Todas las mujeres lograron la remisión al término del tratamiento primario. Seis de las pacientes analizadas

presentaron nuevamente actividad tumoral durante el seguimiento (Figura 2), el tipo histológico no actuó como factor de riesgo para presentar este evento ($p=0.359$). El tratamiento de segunda intención fue quirúrgico en el 83% ($n= 5$) de casos (1 del grupo de células claras, 4 del grupo endometroide), y en el caso restante (16.7%) se optó por un nuevo ciclo de quimioterapia (perteneciente al grupo endometroide, administrando 3 ciclos de quimioterapia). Posterior al segundo manejo, todas salvo una paciente que aún permanecía bajo su último ciclo de quimioterapia lograron la remisión de la actividad tumoral. Un único caso presentó una tercera recaída, ameritando la aplicación de un tercer tratamiento, eligiéndose 6 ciclos de quimioterapia, tras los cuales la paciente seguía mostrando datos de actividad tumoral hasta su última consulta previa al cierre del análisis de la información. La supervivencia general de todas las pacientes analizadas fue de 93.4 meses (rango: 14-207 meses) en promedio (Figura 3-A), al estratificarse la supervivencia por tipo histológico la mediana fue menor en el grupo endometroide aunque de forma no significativa (79 vs 70 meses, Figura 3-B, prueba de Log-Rank: $p = 0.681$). La totalidad de casos fue censurada, ya que ninguna falleció debido a cáncer de ovario durante el periodo de seguimiento. La supervivencia libre de la enfermedad de todas las pacientes analizadas fue de 168.75 meses (rango: 1-206 meses) en promedio (Figura 4-A), al estratificarse la supervivencia por tipo histológico la mediana fue menor en el grupo endometroide de forma no significativa (77 vs 48 meses, Figura 4-B, prueba de Log-Rank: $p = 0.249$). El análisis de supervivencia mediante regresión de Cox no mostró que las variables analizadas impactaran en el pronóstico de la supervivencia libre de enfermedad.

14. Discusión.

El carcinoma de ovario es la principal causa de muerte en todos los cánceres ginecológicos en la mayoría de los países desarrollados⁵. Varios informes han demostrado la asociación entre la endometriosis y el carcinoma ovárico.⁴

La incidencia de endometriosis en general en pacientes con cáncer de ovario varía de 4.2 a 14.5 %. De acuerdo al subtipo histológico tenemos que en el carcinoma de células claras se observa de 21 a 79.3 % y de 9.6 a 41.9% en adenocarcinoma endometrioide¹¹; a diferencia en lo encontrado en nuestro estudio, ya que se observó mayor incidencia de cáncer endometrioide (66.7%) en comparación con células claras (33%).

Se ha establecido que el cáncer de ovario asociado a la endometriosis se presenta en una etapa menos avanzada, especialmente los subtipos histológicos previamente comentados, algunos autores han sugerido que la diferencia comúnmente observado en el momento del diagnóstico en pacientes con endometriosis es la consecuencia natural del carácter clínico de la afección coexistente, que podría llevar a una presentación más temprana y en general a una mejor supervivencia global; En un estudio retrospectivo realizado en pacientes con diagnóstico de cáncer histológico asociado a endometriosis se identificaron 67 pacientes de las cuales el 40% pertenecían a etapa I.⁶ En relación a lo observado en el presente estudio podemos encontrar resultados similares: 73% se encontraron en un estadio I al momento del diagnóstico.

Shim y Kurman propusieron un modelo dual acerca de la génesis del carcinoma ovárico: el tipo 1 corresponde a tumores de bajo grado que surgen y progresan de forma gradual de una lesión precursora benigna como la endometriosis, y el tipo 2 que se componen de tumores de alto grado de origen nuevo o lesiones morfológicamente indiferenciadas de la superficie del ovario. De acuerdo con este modelo la mayoría de los carcinomas endometrioides se encuentra en el tipo 1, y de la misma forma los carcinomas de células claras han sido incluidos dentro del tipo 1 sin embargo de acuerdo con la literatura este tipo de tumores son considerados de alto grado y generalmente se asocian a mal pronóstico ya que tienen resistencia a quimioterapia.⁸ En el presente estudio pudimos identificar que en base al hallazgo

histopatológico la mayoría de los casos portaban neoplasias bien diferenciadas, es decir, grado 1 (44.4%), y solo el 27.8% resultaron poco diferenciados, cabe mencionar que en el caso de las pacientes que tuvieron recurrencia de la enfermedad, no se tuvo relación significativa con el subtipo histológico.

En una serie publicada por Orezza y colaboradores, se identificó que las tasas de recurrencia entre pacientes con citorreducción óptima fue sustancialmente menor para aquellas pacientes con endometriosis, además de que en dicho estudio se observó recurrencia en el 43% de los pacientes.¹³ Caso contrario al presente trabajo en el cual la totalidad de las pacientes fueron tratadas con citorreducción óptima y solo del CE 20.3 % y 8.3% de CCC presentaron recurrencia.

Entre los factores que tienen impacto en la supervivencia de las pacientes con cáncer de ovario se encuentran los siguientes: estadio, grado histológico y la edad, siendo el principal de ellos es el estadio quirúrgico de acuerdo a la clasificación de la FIGO al diagnóstico. De forma que, la literatura menciona que la probabilidad de supervivencia a 5 años está por encima del 80% en las pacientes con estadios I, y un 40-60% para el estadio II, en nuestra población de estudio durante todo el seguimiento, no fue registrada ninguna defunción relacionada a la neoplasia ovárica, es decir todos los casos fueron censurados, por lo que no es válido hacer estimaciones de riesgo, relacionado a esto, en el análisis de supervivencia libre de enfermedad, la regresión de Cox reveló que ni el subtipo histológico, el grado de diferenciación, la invasión linfovascular, o la clasificación de riesgo tuvieron implicaciones pronósticas sobre el tiempo de ausencia de actividad tumoral una vez terminado el tratamiento primario.

Se deben realizar estudios adicionales como ensayos clínicos en los que se deberían investigar las características moleculares y clínicas acerca de estos tumores y su relación con la endometriosis, con el fin de llevar a cabo terapias dirigidas más allá de la quimioterapia y cirugía estándar.

15. Conclusión.

Las características clínico-patológicas de las pacientes con cáncer epitelial de ovario no repercutieron en alguna diferencia en la supervivencia global y libre de enfermedad de acuerdo al tipo histológico.

Ninguna variable analizada representa mayor riesgo de muerte o menor supervivencia libre de la enfermedad; es decir no modificó el, pronóstico de supervivencia.

Los resultados del presente estudio fueron semejantes a lo reportado en otras series publicadas en pacientes con tumores epiteliales del ovario asociados con endometriosis.

16. Bibliografía

1. Giudice L, Kao L. Endometriosis. *Lancet* 2004;364:1789-1799.
2. Advincula A, Trounf M, Lobo R. *Comprehensive Gynecology* (internet). Madrid; Elsevier; 2017 Ene. (citado el 30 de Mayo de 2019); disponible desde: <https://www-clinicalkey-es.pbidi.unam.mx:2443/#!/browse/book/3-s2.0-C20130004094>).
3. Psaroudakis D, Hirsch M, Davis C. Review of the management of ovarian endometriosis: paradigm shift towards conservative approaches. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014;26:266-273.
4. Shinji O, Tsunehisa K, Satoshi A, Horoaki K, Toshio H, Kazuya A, et al. Ovarian endometriosis associated with ovarian carcinoma: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Ginecol Oncol* 2000;77:298-304.
5. Morikazu M, Mashasi T, Tomoko T, Masafumi K, Naoki S, Hitoshi T, et.al. Clear cell histology as a poor prognostic factor for advanced epithelial ovarian cancer: a single institutional case series through central pathologic review. National Defense Medical College Hospital, Tokorozawa. Tokyo, Japan. *Ginecol Oncol* 2013;24:37-43.
6. Davis M, Rauh-Hain J, Andrade C, Boruta D, Schorge J, Horowitz N. Comparison of clinical outcomes of patients with clear cell and endometrioid ovarian cancer associated with endometriosis to papillary serous carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 2014;132:760-766.
7. Sociedad Mexicana de oncología. Cuarto consenso nacional de cáncer de ovario 2018. *Gac Mex Oncol* 2018;17:17-59
8. Anglesio M, Carey M, Kobel M, Mackay H, Huntsman D, Vancouver Ovarian clear cell symposium speakers. Clear cell carcinoma of the ovary: A report from the first ovarian clear cell symposium, June 24 th, 2010. *Gynecol Oncol* 2011;1-9.
9. Soslow R. Histologic Subtypes of Ovarian Carcinoma: An Overview. *Int J Gynecol Pathol* 2008;27:161–174.
10. Ryuji K, Yoriko T, Shoji H, Seiji K, Mariko S, Yoshihiko Y, et al. Clinicopathologic features of ovarian cancer in patients with ovarian endometrioma. *J Obstet Gynecol* 2008;34:872-877.

11. Shu C, Qin Z, Anjali R, Iasonos A, Leitaro M, Konner J, et al. Ovarian clear cell carcinoma, outcomes by stage: the MSK experience. *Gynecol Oncol* 2015;39:236-241.
12. Morikazu M, Masashi T, Tomoko G, Masafumi K, Naoki S, Hitoshi T, et al. Clear cell histology as a poor prognostic factor for advanced epithelial ovarian cancer: a single institutional case series through central pathologic review. *J Gynecol Oncol* 2013;24:37-43.
13. Orezzaoli J, Russell A, Oliva E, Del Carmen M, Eichhorn, J, Fuller A. Prognostic implication of endometriosis in clear cell carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 2008;110:336-344.
14. Worley M, Liu S, Hua Y, Kwok J, Hou L, Molecular changes in endometriosis associated ovarian clear cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2015;51:1831-842.
15. Pearce C, Templeman C, Rossing M, Lee A, Near A, Webb P, et al. Ovarian Cancer Association Consortium. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol* 2012;13:385-394.

17. Anexos

Tabla 1. Características del cáncer epitelial de ovario, 2000-2015.

Variables	Variedad histológica		Valor de p
	Células Claras (n=12)	Endometroide (n= 24)	
	Mediana (mín-máx)	Mediana (mín-máx)	
Edad (años)	51.5 (35-66)	46 (29-81)	0.41
Volumen tumoral (ml)	317.5 (40 -896)	37.6 (17.5 -2193)	0.96
Supervivencia general (meses)	79 (47-200)	70 (14-207)	0.68
Supervivencia libre de enfermedad (meses)	77 (40-173)	48 (1-206)	0.24

Tabla 2. Evaluación de factores e implicaciones pronósticas en pacientes con carcinoma epitelial de ovario, 2000-2015.

Variable	Variedad histológica.				Valor de p	
	Células claras (n=12)	%	Endometroide (n= 24)	%		
Estadificación	Etapa I	9	75%	22	91.6%	0.307
	IA	5	41.7%	14	58.3%	
	IB	0	0.0%	1	4.2%	
	1C	0	0.0%	1	4.2%	
	1C1	2	16.7%	6	25%	
	1C2	2	16.7%	1	4.2%	
	Etapa II	3	25%	2	8.3%	
	IIA	1	8.3%	2	4.2%	
	IIB	2	16.7%	0	0.0%	
	Bien diferenciado	2	16.6%	14	58.3%	
Grado Histológico	Moderadamente diferenciado	5	41.6%	5	20.8%	0.068
	Pobremente diferenciado	5	41.6%	5	20.8%	
	Sin ruptura	8	66.6%	17	70.8%	
Ruptura de la cápsula	Prequirúrgica	2	16.6%	1	4.1%	0.554
	Durante la cirugía	2	16.6%	6	25%	

Los factores pronósticos no se modificaron por el tipo histológico.

Tabla 3. Análisis mediante regresión de Cox de la influencia de las variables en la supervivencia libre de la enfermedad en pacientes con cáncer de ovario, 2000-2015

Factor	Razón de riesgo	Valor de p	Intervalos de confianza al 95%	
			Inferior	Superior
Histología Endometroide	0.303	0.278	0.035	2.622
Histología Células claras	3.297	0.278	0.381	28.496
Grado histológico II	4.579	0.964	0.000	2.596
Grado histológico III	2.524	0.966	0.000	1.430
Invasión linfovascular	2.05	0.518	0.232	18.166
Clasificación pronóstica de riesgo alto	0.00	0.965	0.000	1.720

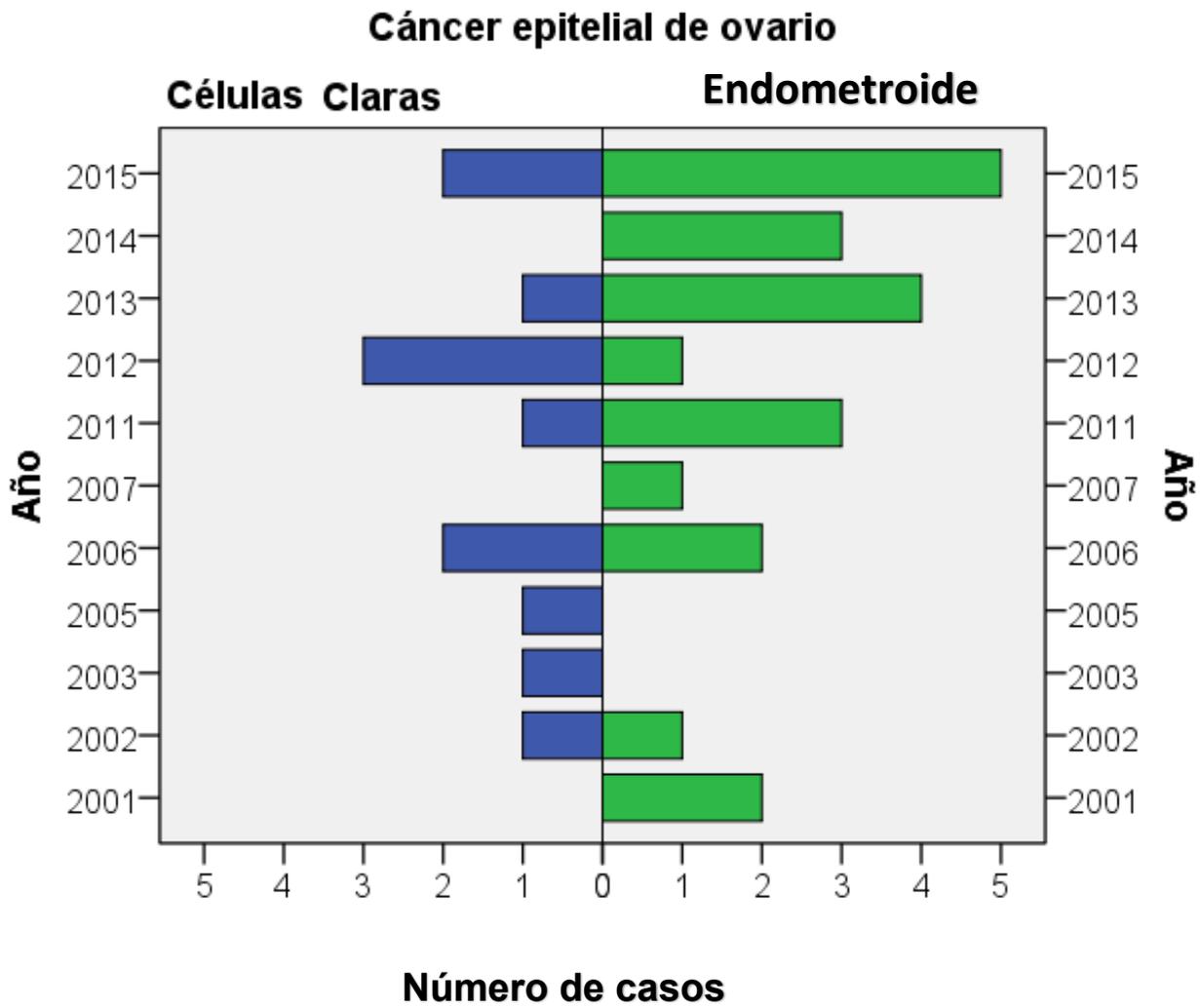


Figura 1. Distribución de los casos de cáncer de ovario de células claras y endometriode, 2000-2015.

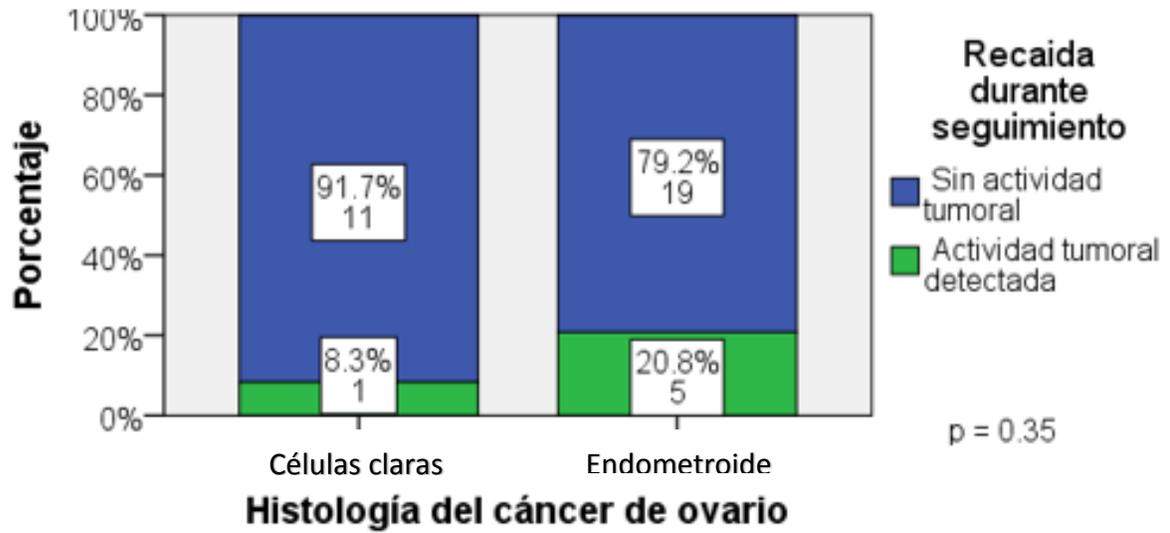


Figura 2. Actividad tumoral en pacientes con cáncer de ovario, 2000-2015.

19. Figuras

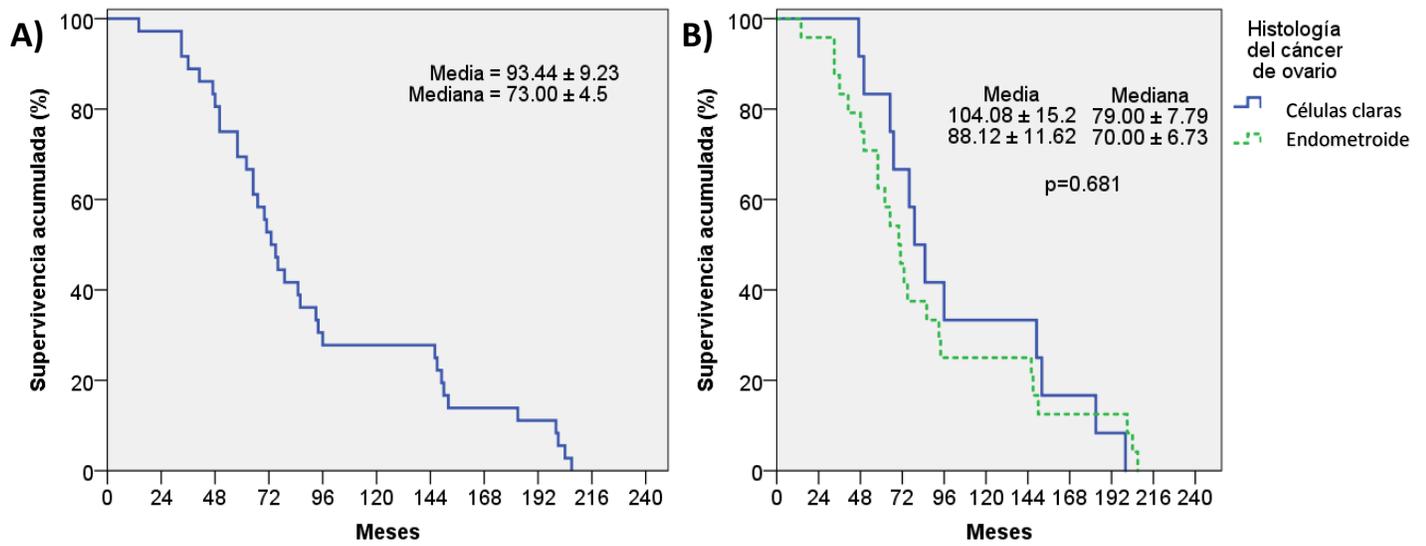


Figura 3. Curvas de supervivencia general de los pacientes con cáncer de ovario, 2000-2015.

A) Curva de supervivencia general de todas las pacientes incluidas; B) Curva de supervivencia general estratificada por tipo histológico.

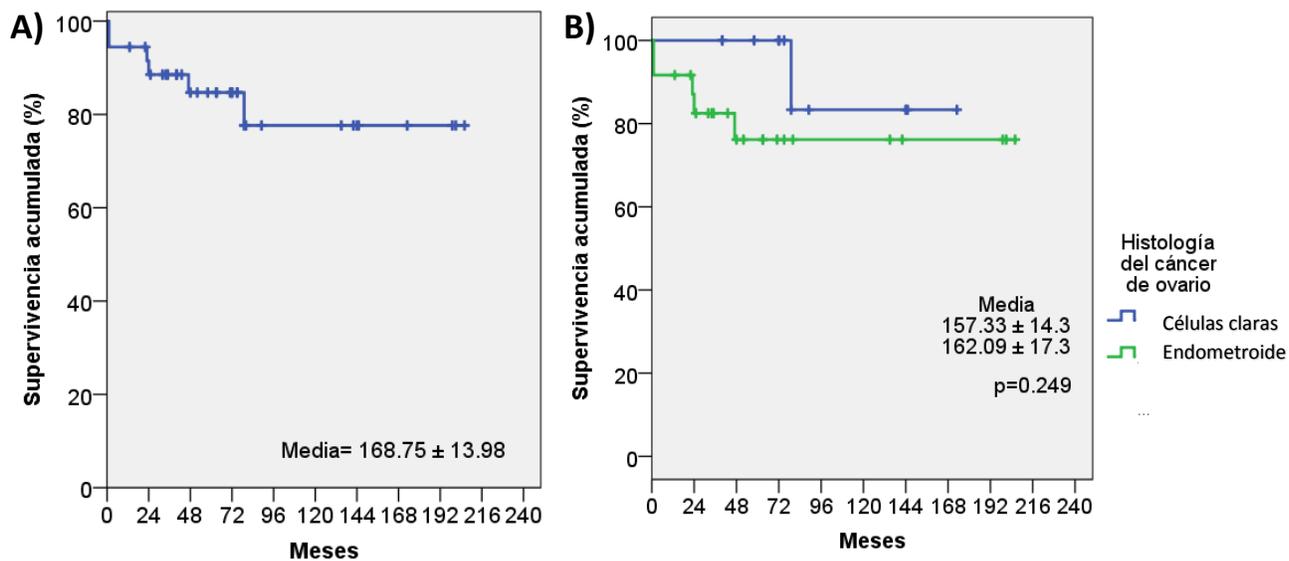


Figura 4. Curvas de supervivencia libre de la enfermedad de los pacientes con cáncer de ovario, 2000-2015.

- A) Curva de supervivencia libre de la enfermedad de todas las pacientes incluidas;
- B) Curva de supervivencia libre de la enfermedad estratificada por tipo histológico.

20. Dictamen.

24/6/2019

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3606.
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 4 LUIS CASTELAZO AYALA

Registro COFEPRIS 17 CI 09 010 024

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 026 2016121

FECHA Lunes, 24 de junio de 2019

Dr. German Maytorena Cordova

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Características clínico-patológicas en pacientes con endometriosis coincidente con cáncer de ovario. Implicaciones pronósticas de variedad de células claras vs carcinoma endometroide** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**.

Número de Registro Institucional

R-2019-3606-021

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Oscar Moreno Alvarez
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3606