



UNIVERSIDAD
DE MURCIA

Escuela
de Doctorado

TESIS DOCTORAL

La endometriosis atípica como lesión histológica premaligna en el cáncer de ovario asociado a endometriosis: propuesta de manejo clínico.

AUTOR/A Rocío Sánchez Gómez
DIRECTOR/ES Francisco Machado Linde
 María Pilar Marín Sánchez

2026



UNIVERSIDAD
DE MURCIA

Escuela
de Doctorado

TESIS DOCTORAL

La endometriosis atípica como lesión histológica premaligna en el cáncer de ovario asociado a endometriosis: propuesta de manejo clínico.

AUTOR/A Rocío Sánchez Gómez

DIRECTOR/ES Francisco Machado Linde
María Pilar Marín Sánchez

2026



DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR/A

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19 de octubre de 2022.

Yo, D^a. Rocío Sánchez Gómez, habiendo cursado el Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de Murcia (EIDUM), como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor/a titulada:

La endometriosis atípica como lesión histológica premaligna en el cáncer de ovario asociado a endometriosis: propuesta de manejo clínico

y dirigida por:

D.: Francisco Machado Linde
D^a.: María Pilar Marín Sánchez
D.:

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

Murcia, a 6 de febrero de 2026

(firma)

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados:	
Responsable	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la quinta hoja, después de la portada de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor/a.

Código seguro de verificación: RUxFMr6/-8DWzSvH8-xtujo9Vm-OL9R2/Ny

COPIA ELECTRÓNICA - Página 1 de 1

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento administrativo electrónico archivado por la Universidad de Murcia, según el artículo 27.3 c) de la Ley 39/2015, de 1 de octubre. Su autenticidad puede ser contrastada a través de la siguiente dirección: <https://sede.um.es/validador/>



AGRADECIMIENTOS

Esta tesis no habría sido posible sin el apoyo de muchas personas a las que deseo expresar mi más sincero agradecimiento.

En primer lugar, a mi familia, y muy especialmente a mis hijos, cuya presencia diaria, su energía y su forma de mirar el mundo me inspiran constantemente a crecer, superarme y no perder nunca la perspectiva de lo verdaderamente importante. A mi madre, que ha sido un auténtico pilar, tanto material como humano, sosteniendo este proyecto con generosidad, fortaleza y un apoyo incondicional.

A Mari Francis, por su amor, su comprensión y por acompañarme con paciencia y serenidad a lo largo de todo este proceso.

Mi agradecimiento más profundo a Paco Machado, por su incombustible aliento, su confianza constante y su impulso continuo, incluso en los momentos más exigentes del camino. A Pilar Marín, por su disponibilidad, su rigor y por ser una referencia profesional y una fuente constante de inspiración.

A Laura Lorente, Paco García, Amparo Torroba, porque sin los anatomopatólogos no somos nadie; gracias por vuestra dedicación, vuestra mirada experta y por aportar el fundamento biológico imprescindible a este trabajo. A Carmen Sánchez y Pilar Madrid, técnicas de Anatomía Patológica, por su labor silenciosa pero esencial, su amabilidad y buena disposición, sin las cuales gran parte de este trabajo no habría sido posible

A Isabel Ñíguez, por abrir camino y marcar referentes que han hecho posible avanzar con solidez y criterio. A Rosa Gracia, Celia Gómez, María Isabel Merlos y Sonia Soler, por su ayuda imprescindible en la recogida de datos y por su trabajo silencioso y eficaz, sin el cual esta tesis no habría sido posible.

Quiero cerrar recordando las palabras de **Marie Curie**: *«Nada en la vida debe ser temido, solo comprendido»*, una idea que ha guiado el espíritu de este trabajo.

ÍNDICE

GLOSARIO	7
RESUMEN	8
FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA	9
1. EL OVARIO	9
2. CÁNCER DE OVARIO	12
2.1. Concepto y epidemiología	12
2.2. Etiopatogenia y factores de riesgo	14
2.3. Diagnóstico y clínica	15
2.3.1. Marcadores tumorales	16
2.3.1.1. CA-125	17
2.3.1.2. HE4	18
2.3.1.3. ROMA	18
2.3.2. Pruebas de imagen	18
2.3.2.1. Ecografía ginecológica	18
2.3.2.2. Pruebas de extensión	22
2.3.3. Características moleculares	23
2.3.4. Estadificación	24
2.4. Aspectos clínicos y terapéuticos	25
2.4.1. Cribado y Prevención	25
2.5. Tratamiento	26
2.5.1. Tratamiento en estadios iniciales: cirugía y quimioterapia adyuvante	26
2.5.1.1. Preservación de fertilidad	26
2.5.2. Tratamiento en estadios avanzados: neoadyuvancia, citorreducción y adyuvancia	27
2.6. Seguimiento	29
2.6.1. Enfermedad recurrente	29
2.6.2. Supervivencia global y libre de enfermedad	30
3. ENDOMETRIOSIS	32
3.1 Concepto y epidemiología	32
3.2. Histología	32
3.3 Etiopatogenia	34
3.3.1. Teorías del desarrollo de la endometriosis	34
3.4. Clínica	37
3.4.1. Endometriosis peritoneal superficial (EPS)	37
3.4.2. Endometriosis ovárica (EO)	38
3.4.3. Endometriosis profunda (EP)	38

3.4.4. Infertilidad	38
3.4.5. Síntomas sistémicos y repercusión global	38
3.4.6. Asociación con otras patologías	39
3.5. Sistemas de Clasificación.....	39
3.6. Diagnóstico.....	45
3.6.1. Marcadores tumorales.....	45
3.6.1.1 CA-125	45
3.6.1.2 HE4	46
3.6.1.3 Otros marcadores tumorales	47
3.6.2. Pruebas de imagen	47
3.6.2.1. Ecografía ginecológica	47
3.6.2.2 Resonancia magnética	50
3.6.2.3. Endometrioma complejo.....	51
3.6.3. Últimos avances en el diagnóstico.....	51
3.7. Tratamiento	52
3.7.1. Tratamiento médico	53
3.7.1.1 Antagonistas GnRH	53
3.7.2. Tratamiento quirúrgico	55
3.7.2.2. Endometriosis peritoneal superficial	55
3.7.2.3. Endometriosis ovárica	55
3.7.2.4. Endometriosis profunda (EP)	56
3.7.2.5. Cirugía y fertilidad.....	56
3.7.2.6. Importancia de la experiencia quirúrgica	56
3.7.2.7. Tratamiento postoperatorio y seguimiento	57
3.8. Aspectos psicológicos	58
3.9. Impacto económico	58
3.10. Endometriosis en la post-menopausia	58
4. ENDOMETRIOSIS Y RIESGO DE CÁNCER DE OVARIO.....	60
4.1 Endometriosis atípica	61
4.2. Cáncer de ovario asociado a endometriosis	65
4.2.1. Definición	65
4.2.2. Etiopatogenia y Factores de Riesgo.....	65
4.2.3 Clínica, diagnóstico y clasificación	67
4.2.3.1 Marcadores tumorales.....	67
4.2.3.2 Patrón ecográfico	68
4.2.4. Histopatología.....	68
4.2.5 Tratamiento.....	69
4.2.6. Pronóstico	70

4.4. ARID1A y otros marcadores inmunohistoquímicos.	70
4.4.1. ARID1a.....	70
4.4.2 PTEN	71
4.4.3. COX-2.....	71
4.4.4. p53	72
4.4.5. ki67	72
4.4.6. Receptores de estrógenos (RE) y de progesterona (RP)	73
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	74
1. MOTIVACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	74
2. HIPÓTESIS	75
3. OBJETIVOS	75
3.1. Objetivos primarios	75
3.2. Objetivos Secundarios	75
METODOLOGÍA Y DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN.....	76
1. DISEÑO Y ÁMBITO DEL ESTUDIO	76
1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	77
2.1. Criterios de inclusión:	77
2.2. Criterios de exclusión:.....	77
3. RECOGIDA DE DATOS	77
3. 1. Tamaño de la muestra.....	77
3.2. Análisis anatomopatológico e inmunohistoquímico	77
3.3. Análisis de los marcadores tumorales	78
3.3. Variables del estudio	79
3.3.1 Datos epidemiológicos.....	79
3.3.2. Datos ecográficos.....	81
3.3.3. Datos del análisis de laboratorio.....	81
3.3.4. Datos quirúrgicos.....	82
3.3.5. Datos anatomopatológicos.....	82
3.3.6. Datos inmunohistoquímicos	84
3.3.7. Datos sobre el seguimiento	84
4.ASPECTOS ÉTICOS.....	85
5.PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS	85
6. USO DE LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL (IA).....	86
RESULTADOS	87
1. SERIE 1	89
1.1. PREVALENCIA DE LA ENDOMETRIOSIS ATÍPICA.....	89
1.2. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS	89
1.3. ESTUDIO MASA ANEXIAL.....	101

1.3.1. VARIABLES ECOGRÁFICAS	101
1.3.2. MARCADORES TUMORALES	104
1.4. VARIABLES RELACIONADAS CON LA CIRUGÍA	107
1.5 ENDOMETRIOSIS ATÍPICA Y MARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS	109
1.6. CO vs COAE	114
1.6.1. TIEMPO DIAGNÓSTICO	115
1.6.2. ESTADIOS DIAGNÓSTICOS	115
1.6.3. ANATOMÍA PATOLÓGICA	117
1.7. COAE	119
1.7.1. CLASIFICACIÓN VAN GORP.....	119
1.7.2. INMUNOHISTOQUÍMICA.....	120
1.8. ANÁLISIS MULTIVARIANTE: MALIGNIZACIÓN ENDOMETRIOSIS.....	120
1.9 SUPERVIVENCIA Y RECIDIVA	122
1.9.1 SUPERVIVENCIA CO vs COAE.....	122
1.9.2 RECIDIVA CO vs COAE	124
1.9.3. RECIDIVA EN ENDOMETRIOSIS.....	125
2. SERIE 2	127
2.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO	127
2.2. ANÁLISIS INFERENCIAL.....	131
2.2.1. EDAD	133
2.2.2. FACTORES REPRODUCTIVOS:.....	135
2.2.3. ESTUDIO DE LA MASA ANEXIAL	135
2.3. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	139
2.3. SEGUIMIENTO DE LAS PACIENTES CON ENDOMETRIOSIS ATÍPICA.....	140
DISCUSIÓN	143
1. RESULTADOS PRINCIPALES, INTERPRETACIÓN E IMPLICACIONES CLÍNICAS	144
I.1. Prevalencia de la EA.....	144
1.2. Características de las pacientes	145
1.2.1. Edad	145
1.2.2 Factores reproductivos:.....	145
1.2.3. Antecedentes personales:	146
1.3. Estudio de la masa anexial	147
1.3.1. Características ecográficas.....	147
1.3.2. Marcadores tumorales.....	148
1.4. Endometriosis atípica, marcadores inmunohistoquímicos y subtipos histológicos	149
1.5. Malignización del endometrioma.....	151
1.6. Tiempo diagnóstico, supervivencia y recidiva	152
1.7. Seguimiento de la Endometriosis Atípica	153

2. PROPUESTA DE MANEJO CLÍNICO DE LA ENDOMETRIOSIS ATÍPICA	155
2.1. DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA Y CONFIRMACIÓN HISTOLÓGICA	156
2.2. EVALUACIÓN INICIAL POSTQUIRÚRGICA	157
2.3. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO	158
2.4. CONDUCTA CLÍNICA SEGÚN CATEGORÍA DE RIESGO.....	159
2.5. SEGUIMIENTO POSTERIOR.....	160
2.6. CONSIDERACIONES REPRODUCTIVAS.....	160
3. FORTALEZAS Y LIMITACIONES	162
CONCLUSIONES.....	164
REFERENCIAS	166
ANEXO 1	192
CLASIFICACIÓN TUMORES OVÁRICOS.....	192
ANEXO 2	196
Hoja de información al paciente	196
ANEXO 3	198
CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA EN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN.....	198
ANEXO 4	200
VARIABLES A EVALUAR EN EL ESTUDIO HISTOLÓGICO DE LAS PIEZAS DE ENDOMETRIOSIS/CÁNCER DE OVARIO	200
ANEXO 5: Serie 2. EA sin CO	202

GLOSARIO

- **ACE:** adenocarcinoma endometrioide
- **AP:** antecedentes personales
- **AF:** antecedentes familiares
- **BIO:** biopsia intraoperatoria
- **BPC:** bifenilos policlorados
- **CCC:** carcinoma de células claras
- **CM:** carcinoma mucinoso
- **CO:** cáncer de ovario
- **COAE:** cáncer de ovario asociado a endometriosis
- **CO_nAE:** cáncer de ovario no asociado a endometriosis
- **CSAG:** carcinoma seroso de alto grado
- **CSBG:** carcinoma seroso de bajo grado
- **EA:** endometriosis atípica
- **EAA:** endometriosis atípica arquitectural
- **EAC:** endometriosis atípica celular
- **EO:** endometriosis ovárica
- **ET:** endometriosis típica
- **ETV:** ecografía transvaginal
- **HAM:** hormona antimülleriana
- **IHQ:** inmunohistoquímica
- **miARN:** micro-ARN
- **RM:** resonancia magnética
- **RO:** reserva ovárica
- **SG:** supervivencia global
- **THM:** terapia hormonal de la menopausia

RESUMEN

La endometriosis es una enfermedad ginecológica frecuente en mujeres en edad reproductiva que, además de asociarse a dolor e infertilidad, se ha relacionado con un aumento del riesgo de determinados subtipos de cáncer de ovario, especialmente el carcinoma endometriode y el carcinoma de células claras. En este contexto, la endometriosis atípica (EA) ha sido propuesta como una posible lesión intermedia dentro del continuum biológico que conduce al cáncer de ovario asociado a endometriosis (COAE), si bien su significado clínico y su manejo continúan siendo objeto de debate.

El presente estudio analiza la prevalencia de la EA, sus características clínicas, ecográficas, histopatológicas e inmunohistoquímicas, y su relación con el desarrollo de COAE, integrando datos procedentes de dos series: una cohorte amplia de pacientes con endometriosis y cáncer de ovario (Serie 1) y una cohorte específica de pacientes con EA, con y sin cáncer asociado, seguida de forma prospectiva (Serie 2). Asimismo, se evalúa el impacto pronóstico del COAE frente al cáncer de ovario no asociado a endometriosis y se propone un modelo estructurado de estratificación del riesgo y manejo clínico de la EA.

La prevalencia global de EA fue del 10,45%, incrementándose hasta el 40,74% en los casos de COAE. El perfil clínico de las pacientes con COAE se situó en una posición intermedia entre la endometriosis benigna y el cáncer de ovario no asociado, con diagnóstico a edades más tempranas y mayor proporción de estadios iniciales. La ecografía estructurada mediante GI-RADS, el tamaño tumoral y el marcador sérico HE4 mostraron utilidad en la sospecha preoperatoria de malignidad. Desde el punto de vista molecular, la pérdida de expresión de ARID1A/BAF250a y el aumento del índice proliferativo Ki-67 se asociaron de forma consistente con progresión neoplásica, mientras que PTEN mostró un patrón más heterogéneo, compatible con un papel temprano y contextual.

El modelo multivariante identificó la menopausia, GI-RADS >3 y la presencia de EA como predictores independientes de COAE, permitiendo definir umbrales clínicos útiles para el triaje y la confirmación diagnóstica. En conjunto, estos resultados apoyan considerar la EA como un marcador de riesgo oncológico y respaldan la implementación de un algoritmo postquirúrgico de seguimiento individualizado que integre variables clínicas, radiológicas e histopatológicas para optimizar la detección precoz y el manejo del COAE.

FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

1. EL OVARIO

El ovario es la gónada femenina, una glándula par con morfología almendrada, y con un tamaño habitual de 2 cm de ancho, 3-4 cm de largo y 1 cm de espesor, aunque sus dimensiones varían con la edad, alcanzando su volumen máximo en torno a los 20 años, y decreciendo en adelante. Los ovarios se encuentran suspendidos en la cavidad pélvica, uno a cada lado del útero, en la llamada fosa ovárica o de Krause. La fosa ovárica está relacionada anterolateralmente con la arteria ilíaca externa, posteriormente con la arteria ilíaca interna y el uréter, e inferiormente con el ligamento ancho del útero (1). En el ovario se pueden distinguir dos polos o extremos (tubárico/superior y uterino/inferior), y varias caras, en estrecha relación con las estructuras adyacentes. La cara lateral da al peritoneo parietal, la cara anterior se relaciona con el pliegue umbilical medial, la posterior con el uréter y la arteria ilíaca interna, y superiormente encontramos el infundíbulo de la trompa de Falopio.

Aunque tiene cierta movilidad, se encuentra fijado por tres elementos principalmente: el ligamento propio del ovario (une su extremo uterino con el ángulo del cuerpo uterino), el ligamento suspensorio del ovario (une su extremo tubárico con la pared pélvica, y porta el paquete vasculonervioso ovárico) y el mesoovario (une su borde anterior con el ligamento ancho del útero) (1,2)

La vascularización del ovario es un proceso dinámico y complejo que varía a lo largo del ciclo menstrual. El ovario recibe su irrigación principal a través de la arteria ovárica, que se origina de la aorta abdominal, y la arteria uterina, que se ramifica de la arteria ilíaca interna. Estas arterias forman una red anastomótica que suministra sangre tanto al ovario como al útero (13).

Durante el ciclo menstrual, la angiogénesis es crucial para el desarrollo folicular y la formación del cuerpo lúteo. En la fase folicular, se observa la formación de una red capilar en la capa tecal de los folículos preantrales, con una mayor densidad en los folículos dominantes (14). Después de la ovulación, se produce una rápida neovascularización hacia la capa de células de la granulosa, lo que es esencial para la formación y función del cuerpo lúteo (15).

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) juega un papel fundamental en la angiogénesis ovárica, estimulando el crecimiento de las células endoteliales y aumentando la permeabilidad microvascular. La expresión de VEGF y su receptor Flt-1 se ha observado en las células de la granulosa y teca de los folículos preovulatorios y en las células luteínicas del cuerpo lúteo (15). Además, la vascularización del ovario también incluye un componente linfático, que es importante para el mantenimiento de la homeostasis de fluidos y la regulación inmunológica (16). La red linfática ovárica se remodela en respuesta a las hormonas y juega un papel en la fisiología normal del ovario y en patologías como el síndrome de hiperestimulación ovárica y el cáncer ovárico.

Histológicamente, se divide en dos regiones principales: la corteza y la médula (Figura 1).

- Corteza Ovárica: contiene los folículos en diversas etapas de desarrollo, desde los folículos primordiales hasta los folículos maduros (Graaf).
- Folículos Primordiales: Compuestos por un ovocito rodeado por una capa de células de la granulosa aplanadas.

- **Folículos Primarios:** El ovocito aumenta de tamaño y las células de la granulosa se convierten en cúbicas.
- **Folículos Secundarios:** Se forma la teca, que tiene dos capas: la teca interna, rica en vasos sanguíneos y hormonas, y la teca externa, que es más fibrosa.
- **Folículos de Graaf:** En esta etapa, el folículo se llena de líquido y el óvulo es expuesto en el complejo del cumulus oophorus.
- **Estroma Ovárico:** Este tejido conectivo sostiene los folículos y contiene células estromales que pueden producir hormonas.
- **Médula Ovárica:** compuesta principalmente por tejido conectivo laxo, vasos sanguíneos y nervios. No contiene folículos, pero está involucrada en la irrigación sanguínea del ovario.
- **Células Intersticiales:** localizadas en la médula y en la corteza, estas células pueden ser responsables de la producción de hormonas esteroideas, como estrógenos y progesterona.

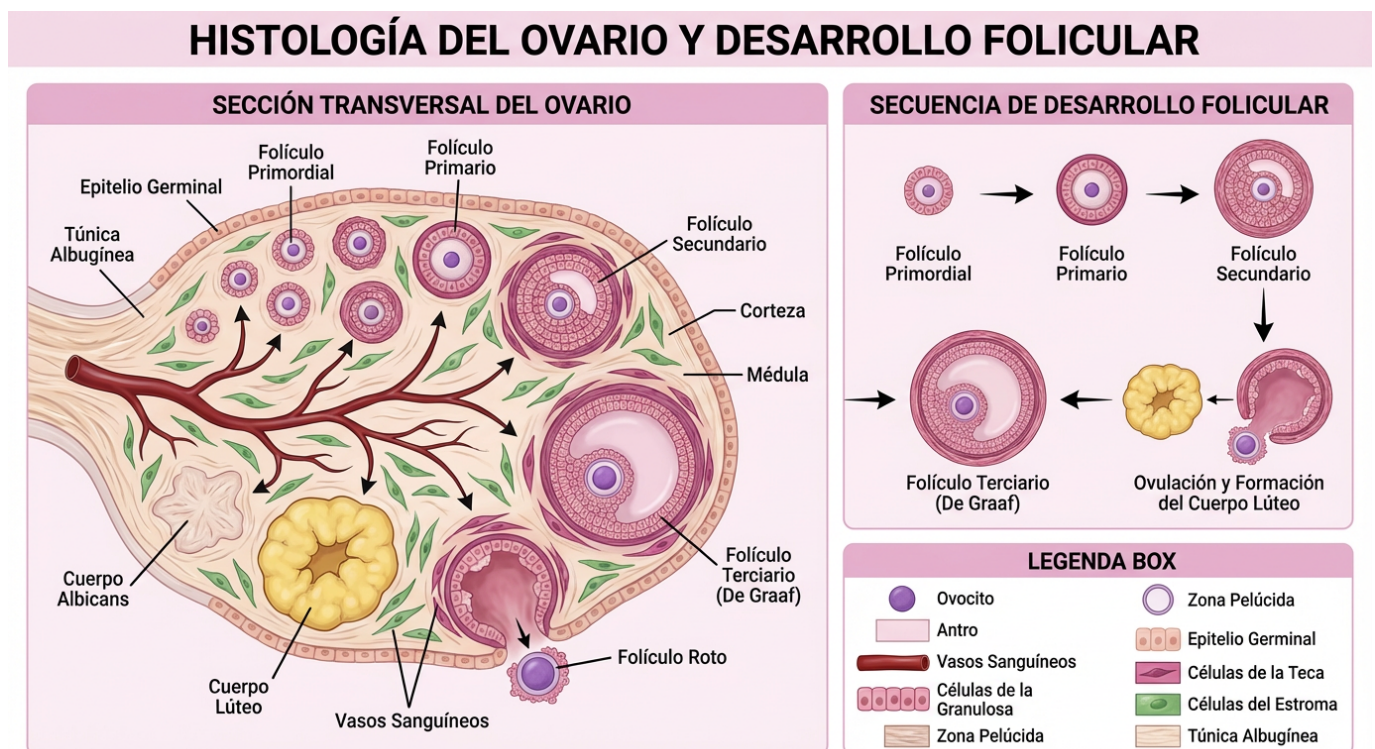


Figura 1. Histología y desarrollo folicular. Imagen creada con SciSpace

En el ovario podemos diferenciar dos funciones principales:

En primer lugar, la función hormonal, formando parte del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal. A partir de la pubertad, el aumento de la secreción de GnRH por parte del hipotálamo estimula a su vez la secreción de FSH y LH por parte de la hipófisis, y en respuesta, el ovario también acrecienta su producción de hormonas, tales como estrógenos, testosterona, progesterona e inhibina. En el ovario, la FSH actúa sobre las células de la granulosa, favoreciendo el desarrollo y la maduración del folículo, mientras que la LH actúa sobre la teca, promoviendo la producción de andrógenos y su posterior conversión a estrógenos (3). Todo este influjo hormonal incrementado es responsable del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios femeninos en la pubertad (1).

En segundo lugar, la producción del gameto femenino. El desarrollo de éste comienza en el periodo embrio-fetal, pero se detiene antes del nacimiento. El proceso se reanuda con la pubertad, cuando el ovario se

sensibiliza al influjo de gonadotrofinas hipofisarias, y se establece en ese momento un proceso cíclico de desarrollo y liberación de ovocitos que abarca toda la etapa fértil de la mujer, hasta la menopausia (1,4).

2. CÁNCER DE OVARIO

2.1. Concepto y epidemiología

El cáncer de ovario es la causa más importante de mortalidad relacionada con cáncer entre las mujeres y la neoplasia maligna ginecológica más letal (5). La mayoría de los cánceres de ovario se diagnostican en etapa avanzada, con una tasa de supervivencia estimada a 5 años del 17 % al 29%. En el estadio I, la tasa a los 5 años es de alrededor del 90 % (6), por lo que mejorar el diagnóstico precoz es fundamental para disminuir la mortalidad.

Para conocer mejor al “asesino silencioso” comencemos con el origen de los tumores ováricos.

A efectos académicos podríamos considerar que los tumores ováricos, tanto benignos como malignos, derivan de los tres tipos principales de células del ovario: células epiteliales, células de los cordones sexuales-estroma y células germinales (7). (Figura 2)

Los tumores del ovario se clasifican en benignos, borderline y malignos según el grado de proliferación epitelial (7). La vigente clasificación de la OMS, actualizada y abreviada (8), queda reflejada en forma de tabla comparativa con la previa en el ANEXO I.

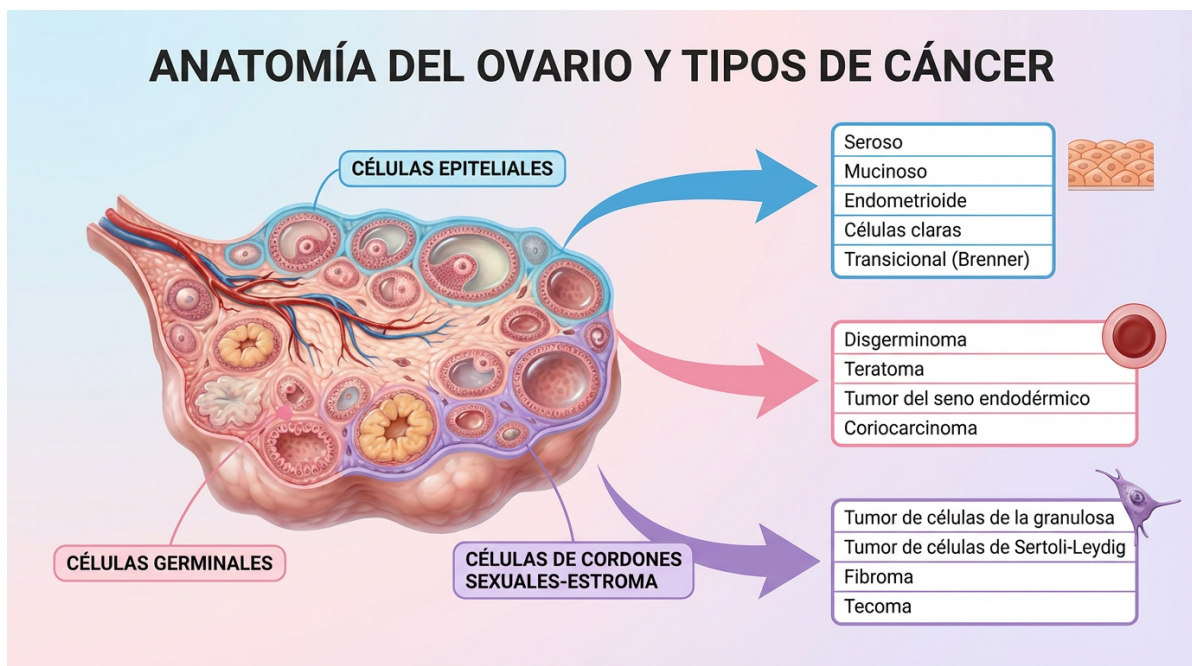


Figura 2. Histología y desarrollo folicular. Imagen creada con SciSpace

A partir de este punto sólo vamos a hablar de los cánceres epiteliales.

Los tumores ováricos derivados del epitelio representan un 75% de todos los tumores del ovario. Tradicionalmente, se ha sugerido que las neoplasias epiteliales del ovario se originan en el epitelio de revestimiento que, a su vez, embriológicamente procede del peritoneo primitivo (mesotelio celómico). Y, por otro lado, el conducto de Müller (paramesonéfrico) procede también de una invaginación de ese peritoneo primitivo y da lugar al útero y a las trompas; de ahí que los tumores epiteliales de ovario se asemejen a los derivados del conducto de Müller: trompas (serosos), endocérnix (mucinosos), endometrio

(endometrioides y células claras), e incluso pueden experimentar una metaplasia urotelial (tumores de células transicionales) (9).

La vigente clasificación de la OMS del año 2020, elimina la idea previa del foco mesotelial como origen del cáncer de ovario y propone la carcinogénesis tubárica como origen de los cánceres hereditarios y algunos carcinomas serosos de alto grado. Asimismo, elimina el cáncer precoz de células transicionales y añade como nueva entidad los tumores seromucinosos (8).

Con base en la histopatología, la inmunohistoquímica y el análisis genético molecular, los cinco subtipos principales de carcinoma epitelial de ovario, trompa de Falopio y peritoneo y sus frecuencias son (10):

- Carcinoma seroso de alto grado (CSAG; 70-80%)
- Carcinoma endometrioides (ACE, 10%)
- Carcinomas de células claras (CCC, 10%)
- Carcinoma mucinoso (CM, 3%)
- Carcinoma seroso de bajo grado (CSBG; <5%)

Cada uno de los subtipos son entidades diferentes tal como indica su diferente epidemiología, factores de riesgo, lesiones precursoras, oncogénesis, respuesta al tratamiento y pronóstico.

- Carcinomas Serosos: El carcinoma seroso de bajo grado (CSBG) y el carcinoma seroso de alto grado (CSAG) representan entidades biológica y clínicamente diferenciadas. (11).
 - a. Carcinoma Seroso de Alto Grado: es el tipo de CO más común y la mayoría se diagnostican en un estadio avanzado (aproximadamente el 80%), siendo muy raros los tumores de alto grado limitados al ovario (<10%) (10). Microscópicamente son más heterogéneos de lo que se pensaba y expresan p53, BRCA1, WT1, p16 y un ki67 alto (12). Expresan RE en aproximadamente dos tercios de los casos, los cuales también los suelen expresar los CSBG y los ACE, pero no los CCC y los CM (13)
 - b. Carcinoma Seroso de Bajo Grado: usualmente tienen un componente no invasivo de tumor borderline (10). La transformación de un BLS en un CSBG ocurre solo en el 6-7% de los casos y la progresión a CSAG es aún más rara (14). No están asociados con mutaciones germinales de BRCA (10).
- Carcinomas Mucinosos: el 80% de los CM son benignos y de los no-benignos la mayoría son borderline. Los CM primarios son infrecuentes y su origen es desconocido. Los podemos sospechar en masas ováricas grandes (>13cm), unilaterales y heterogéneas (10). El CM primario es positivo a CK7 (mientras que las metástasis colorrectales son negativas), a CK20 y a CDX-2 (positivo débil y focal en ambos) (8).
- Carcinomas Endometrioides: desde el punto de vista histológico son prácticamente idénticos a los adenocarcinomas de endometrio uterino. La mayoría con adenocarcinomas de bajo grado y frecuentemente contienen áreas de endometriosis, adenofibromas endometrioides o tumor

borderline endometriode (10). Más del 42% de los CE están asociados con endometriosis pélvica o endometriosis ovárica ipsilateral (15).

Los CE de alto grado son similares morfológicamente a los CSAG y frecuentemente expresan WT1. El perfil de expresión genética es similar, lo que nos hace pensar que no son tumores distintos (10). Las alteraciones genéticas más frecuentes en el CE son las mutaciones somáticas en beta-cateninas (CTTNB1) y PTEN (16,17). También presentan mutaciones en ARID1a en un 30% de los casos (18).

- **Carcinomas de Células Claras:** Al igual que el ACE, el CCC muestra una estrecha asociación con la endometriosis y, en ambos subtipos, el pronóstico es más favorable cuando existe dicha asociación en comparación con los casos no vinculados a endometriosis (19). Frecuentemente tiene un componente borderline, siendo la mayoría de éstos neoplasias adenofibromatosas con atipia glandular en el epitelio, pero sin invasión estromal (10).

El CCC no presenta mutaciones en BRCA, inestabilidad de cromosomas, mutaciones en TP53 ni los complejos cariotipos del CSAG. Esto sugiere que en el desarrollo del CCC deben estar implicados otro tipo de mecanismos antiapoptóticos (10). En un 40% de CCC en estadios iniciales, se encuentra pérdida de expresión de PTEN y cerca del 50% mutaciones en ARID1A (BAF250a negativa) (10,18).

2.2. Etiopatogenia y factores de riesgo

A lo largo de la literatura, el cáncer de ovario se ha relacionado con numerosos factores de riesgo, estableciéndose algunos de forma sólida y otros de forma más controvertida. En 2023, Ali AT et al. (20) recopilaron los factores de riesgo más ampliamente reconocidos aludiendo a su evidencia en estudios previos, y son los expuestos a continuación. (Figura 3)

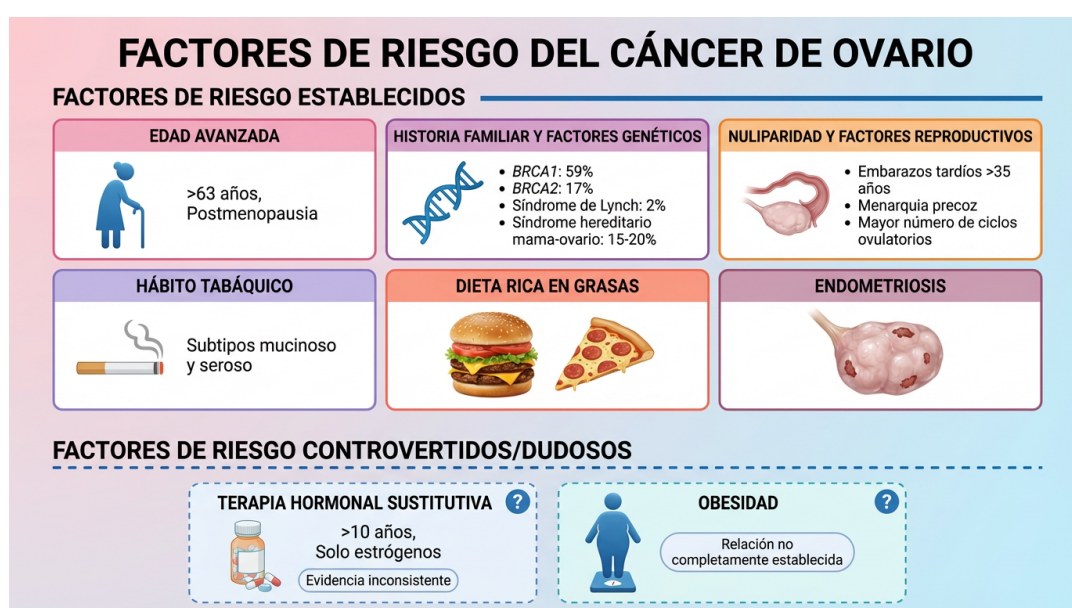


Figura 3. Factores de riesgo del cáncer de ovario. Imagen creada con SciSpace

La edad avanzada se relaciona con mayor incidencia de cáncer de ovario, siendo tres cuartas partes de los diagnósticos en mujeres postmenopáusicas (21) , con una edad promedio de 63 años.

La historia familiar de cáncer de ovario es uno de los factores de mayor peso, pues se ha comprobado que las familiares de primer grado de una mujer diagnosticada de cáncer de ovario tienen un riesgo de por vida de cáncer de ovario superior al de la población general, atendiendo a factores genéticos y ambientales (20,22,23). El cáncer de ovario forma parte de dos importantes síndromes hereditarios: el síndrome de Lynch (cáncer colorrectal, ginecológico, biliar, pancreático, entre otros, secundario a mutaciones en MLH1, MSH2, MSH6 o PMS2) contribuyendo al 2% de todos los cánceres de ovario, y el síndrome de cáncer hereditario de mama y ovario, que es responsable del 15-20% de todos ellos (24) . Existe un riesgo significativamente superior de padecer cáncer de ovario en pacientes con mutación del BRCA1 o BRCA2, siendo el riesgo mayor con la primera mutación (59% más de riesgo si hay afectación del BRCA1, 17% si BRCA2) (22,25).

Aunque la terapia hormonal sustitutiva es generalmente segura, se ha llegado a asociar a la aparición de cáncer de ovario (más con subtipos endometriode y de células claras), cuando se pautan solo estrógenos y se prolonga el tratamiento más de 10 años (20,23).

Del mismo modo, la nuliparidad también se relaciona con una mayor incidencia de cáncer de ovario, sobre todo de subtipo endometriode y de células claras (hasta un 24% más en nulíparas que en mujeres con un solo hijo) (26). A este respecto, tanto la nuliparidad, como los embarazos tardíos (>35 años), como la menarquia precoz, como cualquier factor que contribuya a que la mujer complete un mayor número de ciclos ovulatorios tienen relación con un mayor riesgo de la enfermedad (27).

El hábito tabáquico se asocia especialmente al cáncer de ovario de subtipo mucinoso y seroso. Asimismo, se ha establecido relación entre la mayor incidencia del cáncer de ovario en pacientes con dieta rica en grasas (20).

La endometriosis también ha sido ampliamente estudiada por su influencia en el desarrollo de la enfermedad. Algunas investigaciones que argumentan su vinculación con la enfermedad son los estudios de cohortes realizados por Mogensen JB et al. (28) y Poole EM et al. (29) publicados en 2016 y 2017 respectivamente, así como la publicación de Níguez I et al. (2019) (30) sobre la endometriosis atípica como lesión premaligna.

A pesar de su inconsistente relación en la literatura, la obesidad se postula como otro posible factor de riesgo, siendo respaldado por estudios como el metaanálisis publicado en 2012 por el Grupo Colaborador en Estudios Epidemiológicos del Cáncer de Ovario (31).

2.3. Diagnóstico y clínica

Uno de los problemas fundamentales para el diagnóstico del cáncer de ovario es la presentación clínica tan inespecífica que presenta, sobre todo en etapas tempranas.

Habitualmente en sus inicios cursa de forma silente, incluso sus primeros síntomas ya en estadios tardíos son inespecíficos y se confunden con procesos benignos como la dispepsia. Los síntomas ante los que debemos sospechar incluyen sensación de distensión abdominal progresiva, plenitud posprandial, molestia o dolor abdominal y/o pélvico, sangrado vaginal o uterino anómalo, alteraciones del hábito gastrointestinal, de la micción y/o de la defecación (22,32).

Con la enfermedad más avanzada los síntomas son secundarios a la diseminación peritoneal y a la afectación de órganos. De mayor a menor frecuencia encontramos (33,34):

- Distensión abdominal (por ascitis o masa pélvica): es el síntoma más común y persistente, encontrándose en el 70-90% de los casos. Puede acompañarse de un aumento del perímetro abdominal.
- Persistencia de dolor abdominal-pélvico en el 60-80% de los casos.
- Trastornos digestivos como saciedad precoz, dispepsia (en un 50-70% de los casos), náuseas y estreñimiento.
- Pérdida de peso y apetito en un 40-60% de los casos.
- Alteraciones urinarias por compresión o infiltración del aparato urinario: poliuria, tenesmo vesical (25-40%)
- Disnea en 15-30% de los casos, secundarias a derrame pleural.

Ante una consulta por los síntomas anteriores debemos, en primer lugar, realizar una evaluación general de la paciente, con una historia completa con especial foco en la presencia de antecedentes personales o familiares de cáncer ginecológico o cualquier otro factor de riesgo comentado previamente. En la exploración ginecológica, aunque el tacto bimanual ha demostrado baja sensibilidad (27-40%) para la detección de cáncer de ovario, su alta especificidad (98%) hace recomendable realizarla en caso de sospecha clínica (35).

Aunque los marcadores tumorales no tienen valor diagnóstico por sí mismos y a veces se elevan en procesos benignos, en la práctica clínica es habitual su utilización como parte del abordaje diagnóstico inicial de una masa anexial (Tabla 1). Su objetivo es estratificar el riesgo de malignidad, guiar decisiones diagnósticas y terapéuticas, y orientar sobre la derivación a unidades especializadas(36).

2.3.1. Marcadores tumorales

La primera vez que se estudiaron los marcadores tumorales séricos en ginecología oncológica fue en la década de los 70-80, cuando se vio que determinadas proteínas circulantes en la sangre podrían reflejar la actividad tumoral. Bast et al. en 1981 (37) describieron por primera vez la utilidad del antígeno CA-125 en el seguimiento de las pacientes con cáncer epitelial de ovario. Unos años más tarde se vio que el marcador Ca 19.9, que se usaba en tumores gastrointestinales, también se elevaba en algunos tipos de cáncer de ovario, especialmente en mucinoso (38,39). Ya a comienzos de la década de 2000 se describió el HE4 como un marcador tumoral relevante en el cáncer epitelial de ovario, demostrando una sensibilidad comparable a la del CA-125, pero con una especificidad superior (40). En este contexto, el CA-125 ha mostrado un mejor rendimiento diagnóstico en mujeres posmenopáusicas, mientras que el HE4 presenta mayor utilidad en mujeres premenopáusicas (41,42).

Un resumen de los marcadores más utilizados en el diagnóstico inicial de una masa anexial lo podemos ver en la siguiente tabla (Tabla 1).

MARCADOR	GRUPO TUMORAL ASOCIADO	UTILIDAD CLÍNICA	LIMITACIONES
CA-125 (37,40)	Ca. Seroso Endometrioma	Seguimiento y sospecha de masa anexial. Algoritmos ROMA, RMI	Baja especificidad, se eleva en patologías benignas
HE4 (41,42)	Ca. Seroso CCC	Diferenciación benigno/maligno. Algoritmo ROMA	Menor sensibilidad en tumores mucinosos
CEA (43,44)	Ca. Mucinoso Metástasis digestivas	Sospecha de origen gastrointestinal de la masa anexial	Baja especificidad, se eleva en patologías gastrointestinales y fumadoras
CA19-9 (39,44)	Tumores mucinosos Teratomas	Sospecha de tumor mucinoso	Baja especificidad, se eleva en patologías gastrointestinales y benignas
AFP (45)	Tumor del seno endodérmico	Sospecha de tumor germinal	No es útil en ca. epiteliales
bHCG (46)	Coriocarcinoma Disgerminoma	Sospecha de tumor germinal	Descartar gestación
LDH (47)	Disgerminoma	Sospecha de tumor germinal	Poco específico
Inhibina B (48)	T. Células Granulosa	Sospecha tumor cordones sexuales	No siempre disponible
Estradiol (48)	T. Células Granulosa	Sospecha de tumor cordones sexuales	Ciclo específico
AMH (49)	T. Células Granulosa	Sospecha tumor cordones sexuales	No es útil en ca. epiteliales ni en t. germinales

Tabla 1. Marcadores tumorales, tipo de tumor asociado y utilidad clínica

2.3.1.1. CA-125

El CA-125 es una glicoproteína de alto peso molecular codificada por el gen MUC16 y es el marcador sérico más utilizado en el cáncer de ovario (37). Su utilidad en el diagnóstico precoz del CO es controvertida, pero ha demostrado ser muy útil para establecer un pronóstico y como seguimiento de la respuesta a la quimioterapia (40). Presenta importantes limitaciones de especificidad, especialmente en mujeres premenopáusicas. Ya en el estudio fundacional de Bast et al en 1981 (37) se observaron niveles elevados de CA-125 en diversas condiciones benignas como endometriosis, miomas, enfermedad inflamatoria pélvica, menstruación y embarazo, así como en casos de ascitis por cirrosis. Esta falta de especificidad fue posteriormente corroborada en estudios clínicos y metaanálisis recientes. Por ejemplo, Hirsch et al. (50) reportaron que, aunque un valor de corte de 30UI/mL puede ser útil en para diagnosticar endometriosis en mujeres sintomáticas, la sensibilidad es limitada (57.1%) y la especificidad alta (96.1%), por lo que tampoco resulta útil como marcador diagnóstico aislado.

2.3.1.2. HE4

El HE4 es un glicoproteína de la familia de las inhibidoras de proteasas, codificada por el gen WFDC2, cuya expresión en tejido sano ovárico es muy baja (41). Se sobreexpresa en el 80% de los cánceres epiteliales del ovario y con menos frecuencia que el CA-125 en patología benigna (42,51), por lo que se ha utilizado habitualmente la endometriosis como control en los estudios para comparar HE4 y CA-125 (51). En un metaanálisis reciente de 2025 (52), el HE4 mostró una mayor especificidad diagnóstica (tasa de falsos positivos del 17,1% frente al 35,7% del CA-125) y un índice global de rendimiento diagnóstico superior (17 frente a 8,3 para el CA-125), con un área bajo la curva (AUC) de 0,852 (frente a 0,812 para el CA-125).

2.3.1.3. ROMA

El índice ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) fue desarrollado en 2009 por Moore y colaboradores en la Universidad de Yale (52), con el objetivo de mejorar la capacidad diagnóstica frente al uso exclusivo de CA-125, cuya sensibilidad es elevada, pero presenta baja especificidad debido a su incremento en patologías benignas como endometriosis, miomas o procesos inflamatorios. El algoritmo integra los niveles séricos de CA-125 y HE4, junto con el estatus menopáusico, en un modelo de regresión logística que genera un valor porcentual de riesgo individual de carcinoma epitelial de ovario. Diversos estudios de validación confirmaron que el ROMA ofrece un mejor equilibrio entre sensibilidad y especificidad que cada marcador por separado. Un metaanálisis reciente (53) demostró que el ROMA alcanzó el área bajo la curva más alta (AUC 0,86), seguido de HE4 (AUC 0,85) y claramente superior a CA-125 (AUC 0,81), con especial ventaja en la reducción de falsos positivos. Esta superioridad se explica porque HE4 mantiene valores estables en condiciones benignas (incluida la endometriosis), en contraste con CA-125. En conclusión, el índice ROMA representa un avance significativo en la estratificación preoperatoria de masas anexiales, especialmente en mujeres con endometriomas, donde el riesgo de falsos positivos con CA-125 es elevado. No obstante, su rendimiento puede variar según la población estudiada y el punto de corte aplicado, lo que ha impulsado recomendaciones de adaptación regional y necesidad de estandarización internacional.

2.3.2. Pruebas de imagen

2.3.2.1. Ecografía ginecológica

Dentro del estudio de la masa anexial sospechosa de malignidad la ecografía ginecológica es el gold estándar. Se trata de una técnica inocua, accesible, de bajo coste y gran disponibilidad, que permite valorar la morfología y la relación con estructuras vecinas. Presenta valores elevados de sensibilidad y especificidad (>85% en manos expertas) y con los modelos desarrollados por el grupo IOTA (International Ovarian Tumor Analysis) su uso se ha estandarizado (54). Los primeros datos del uso de ultrasonidos en ginecología son de finales de los años 1950 y 1960, cuando se empleaban ecógrafos en modo A y posteriormente en modo B, con una resolución limitada que únicamente permitía diferenciar estructuras quísticas de sólidas. En los años 80, la introducción de la ecografía transvaginal supuso un avance significativo, mejorando notablemente la resolución espacial y permitiendo caracterizar con mayor

precisión el contenido interno de las masas anexiales (presencia de septos, papilas, ecogenicidad, vascularización) (55,56).

En el año 2008 el grupo IOTA propuso las “simples rules” (36) como un sistema estandarizado y reproducible para distinguir las masas anexiales malignas de las benignas. Está basado en 10 criterios ecográficos reflejados en la Figura 4.

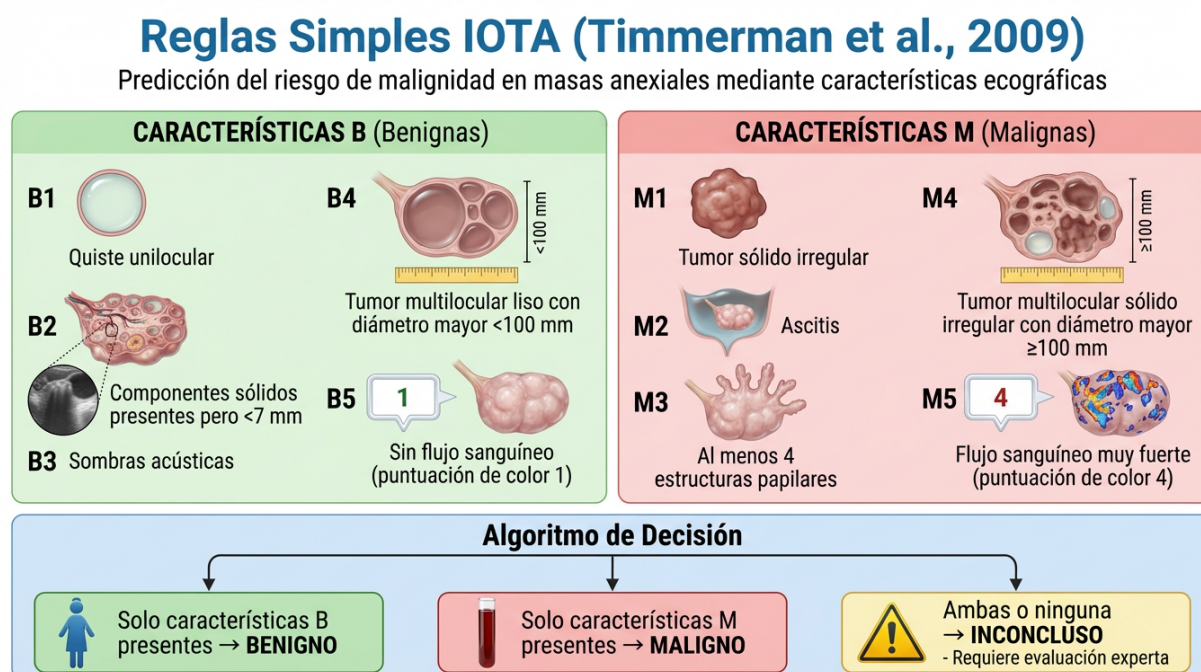


Figura 4. IOTA "simples rules". Creado con SciSpace

Se clasifica como benigna aquella que cumple todas las “B-rules”, como maligna las que cumplen las “M-rules” y como indeterminada si se cumplen criterios de ambos grupos o de ninguno. En este caso se debe realizar una RMN o remitir a un ecografista experto.

Usando estas “simples rules” surgió el sistema GI-RADS (Gynecology Imaging Reporting and Data System) emulando el BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System) de la patología mamaria (57) Como se ve en la Figura 5 cada lesión se clasifica en una de cinco categorías, a las que se asocia una probabilidad estimada de malignidad y una recomendación de manejo clínico. En el estudio prospectivo multicéntrico original, que incluyó más de 400 masas anexiales, el sistema GI-RADS demostró una sensibilidad cercana al 99% y una especificidad en torno al 86% para la detección de malignidad cuando se consideraron como sospechosas las categorías 4 y 5, con un valor predictivo negativo superior al 99% (57)

Sistema GI-RADS (Amor et al., 2011)

Sistema de Reporte de Imágenes Ginecológicas para Evaluación de Masas Anexiales

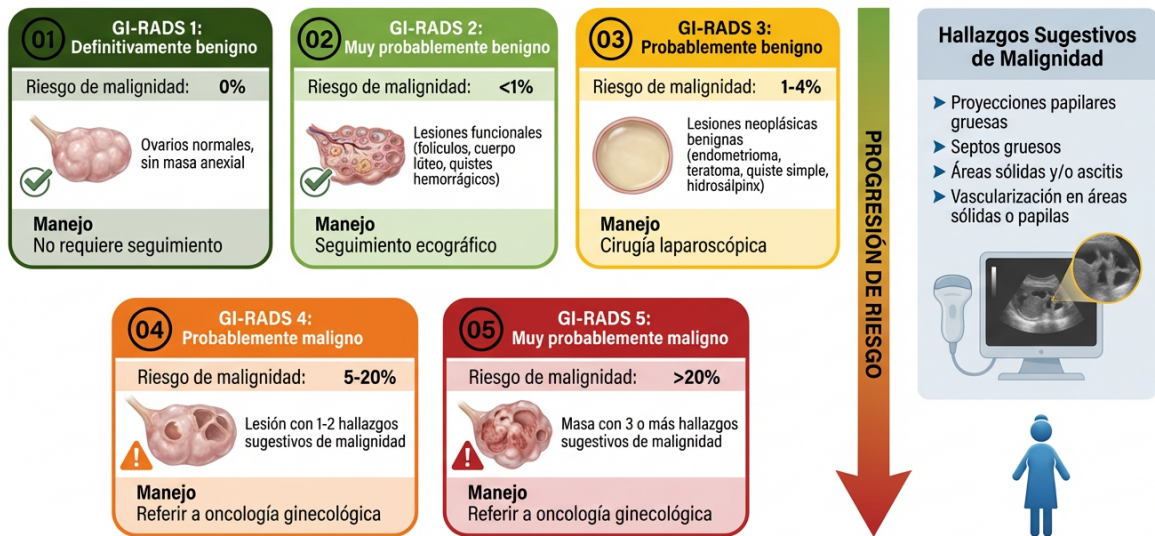


Figura 5. Sistema GI-RADS. Creado con SciSpace

El modelo ADNEX (Assessment of Different NEoplasias in the adneXa), desarrollado por el grupo IOTA, es un modelo multivariante basado en regresión logística polinómica diseñado para estimar el riesgo individual de malignidad en mujeres con masas anexiales evaluadas mediante ecografía transvaginal (58). A diferencia de otros sistemas dicotómicos, el ADNEX clasifica la masa en cinco categorías diagnósticas mutuamente excluyentes, lo que permite una estratificación clínica más precisa y orientada al manejo. La suma de las probabilidades es 100%, permitiendo tanto un riesgo global de malignidad como una discriminación por subtipo. El ADNEX integra nueve variables, combinando datos clínicos (edad de la paciente, tipo de centro y Ca-125 de manera opcional) y ecográficos (tamaño máximo de la lesión, tamaño del componente sólido, número de papilas, presencia de más de 10 quistes loculados, ascitis, sombra acústica y tipo de lesión (58,59) (Figura 6).

Modelo ADNEX (Van Calster et al., 2014)

Evaluación de Diferentes Neoplasias en Anejos - Predicción de Riesgo de Malignidad

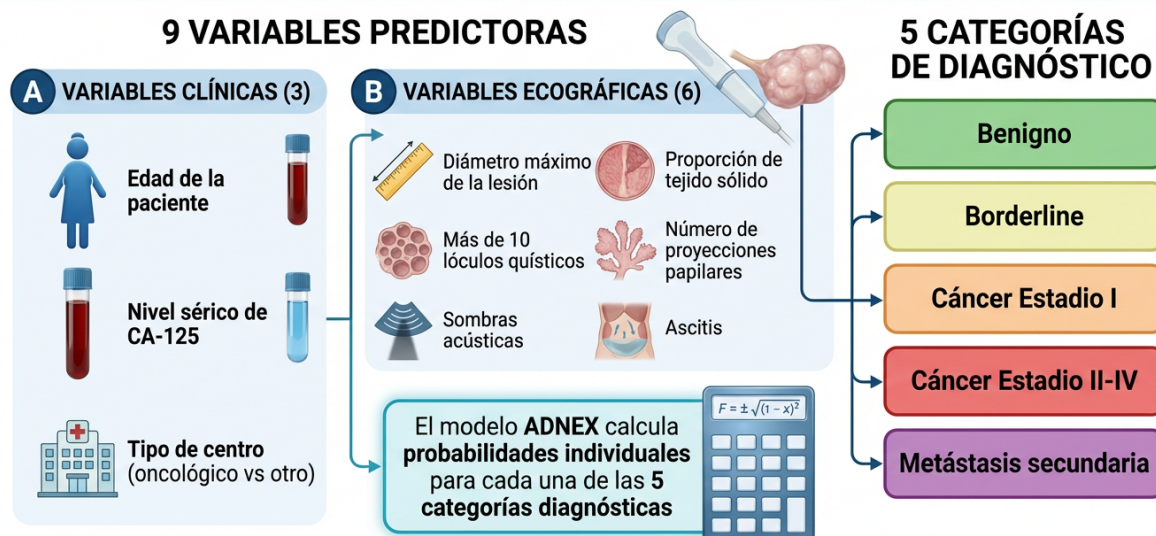


Figura 6. Modelo ADNEX. Creado con SciSpace

Ha obtenido un excelente rendimiento diagnóstico con una AUC global $\approx 0,94$ para discriminación entre masas benignas y malignas, siendo especialmente útil para la evaluación preoperatoria de masas anexiales, con la consiguiente decisión de derivación a unidades de oncología ginecológica y la planificación quirúrgica (cirugía conservadora vs radical). Resulta de utilidad también para la comunicación objetiva del riesgo a la paciente y en investigación clínica (59,60).

Actualmente, el ADNEX está integrado en herramientas clínicas como IOTA-apps y es recomendado por múltiples guías europeas como modelo de referencia para la evaluación ecográfica de masas anexiales.

Cabe destacar que según el tipo histológico de cáncer de ovario existen determinados patrones ecográficos que tener en cuenta, resumidos en la siguiente tabla (Tabla 2) (61–65).

SUBTIPO HISTOLÓGICO	ASPECTO ECOGRÁFICO PREDOMINANTE	CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS
Carcinoma seroso de alto grado (CSAG)	Masa sólida o mixta con componente papilar y vascularización intensa	- Lesión multilocular sólida o sólida irregular. - Ascitis frecuente, tabiques gruesos, papilas múltiples. - Frecuentemente bilateral (20–40 %). - Captación Doppler (color score 3–4).

Adenocarcinoma endometriode (ACE) (frecuentemente asociado a endometriosis*)	Masa unilocular u oligolocular sólida, con componente papilar vascularizado *En los casos sin relación con endometriosis, algunas masas tienen patrón tipo “cockade” (componente sólido central atrapado entre loculaciones) en ecografía.	- Ecogenicidad en vidrio esmerilado si procede de un endometrioma. - Papilas gruesas, pocas, vascularizadas. - Ausencia de ascitis y pocas veces bilaterales.
Carcinoma de células claras (CCC)	Masa unilocular con componente sólido mural o papilar	- Pared gruesa, con nódulo mural hiperecogénico. - Frecuentemente adherido al útero o al ligamento útero-ovárico. - Escasa vascularización. - Ausencia de ascitis en la mayoría de casos.
Carcinoma mucinoso (CM)	Masa multilocular grande, con contenido de ecogenicidad heterogénea	- Quistes de distinto tamaño y contenido (“patrón en panal”). - Paredes finas, proyecciones papilares ocasionales. - Bilateralidad rara - Ascitis mínima.
Carcinoma seroso de bajo grado (CSBG)	Masa papilar bien delimitada, oligolocular	- Papilas finas y regulares. - Crecimiento lento. - Menor vascularización que CSAG.
Tumor endometriode borderline / seromucinoso (transición entre endometrioma y carcinoma)	Masa quístico-sólida con papilas finas o nódulo mural	- Transición entre endometrioma y neoplasia. - Frecuente en mujeres <50 años.

Tabla 2. Características ecográficas según tipo histológicos.

2.3.2.2. Pruebas de extensión

La tomografía computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RMN) desempeñan un papel complementario y bien establecido en el diagnóstico y la estadificación del cáncer de ovario. La TAC abdominopélvica con contraste constituye la técnica de imagen de referencia en la evaluación inicial de

las pacientes con sospecha de malignidad, al permitir una valoración global de la extensión tumoral, la afectación peritoneal y ganglionar, la presencia de ascitis y la detección de enfermedad metastásica, aspectos fundamentales para la planificación quirúrgica y la selección de candidatas a cirugía primaria o tratamiento neoadyuvante (66). Por su parte, la RMN presenta una mayor capacidad de caracterización tisular y resulta especialmente útil en la evaluación de masas anexiales indeterminadas tras la ecografía, gracias a la combinación de secuencias morfológicas y funcionales, como la difusión (DWI) y el estudio dinámico con contraste, que mejoran la discriminación entre lesiones benignas y malignas (67). Asimismo, la RMN adquiere especial relevancia en el diagnóstico de tumores asociados a endometriosis, como los carcinomas endometriode y de células claras, al permitir identificar contenido hemorrágico, nódulos murales y componentes sólidos con restricción a la difusión, contribuyendo a una evaluación más precisa del origen y del comportamiento biológico del tumor (66,68). Por su parte, el PET-TAC con 18F-FDG no se recomienda de forma rutinaria en el diagnóstico inicial, pero puede aportar información adicional en situaciones seleccionadas, como la detección de enfermedad metastásica oculta, la evaluación de lesiones dudosas en otras técnicas de imagen o el estudio de sospecha de recidiva, donde ha demostrado una elevada sensibilidad para identificar enfermedad activa (66,67). En conjunto, estas modalidades se integran en un enfoque diagnóstico escalonado, liderado por la ecografía, en el que TAC, RMN y PET-TAC contribuyen de forma complementaria a una correcta estadificación y toma de decisiones terapéuticas.

2.3.3. Características moleculares

La correcta clasificación del cáncer epitelial de ovario requiere hoy en día la integración sistemática de los hallazgos morfológicos con el perfil inmunohistoquímico (69,70) y molecular (Tabla 3).

Subtipo histológico	Patrón inmunohistoquímico característico	Alteraciones genéticas/moleculares frecuentes
Carcinoma seroso de alto grado (CSAG)	p53 aberrante (patrón mutado: sobreexpresión difusa o nulo), p16 difuso, WT1 positivo, ER positivo variable, PR bajo o negativo, Ki-67 alto	TP53 (>95%); deficiencia de recombinación homóloga (HRD); mutaciones germinales o somáticas en BRCA1/2
Carcinoma seroso de bajo grado (CSBG)	p53 tipo salvaje, p16 parcheado, WT1 positivo, ER y PR positivos, Ki-67 bajo	KRAS, BRAF, NRAS
Adenocarcinoma endometriode (ACE)	ER y PR positivos, p53 tipo salvaje (salvo alto grado), β -catenina nuclear ocasional, pérdida de PTEN frecuente	PTEN, PIK3CA, ARID1A, CTNNB1; ocasional inestabilidad de microsatélites
Carcinoma de células claras (CCC)	HNF-1 β positivo, Napsina A positiva, WT1 negativo, ER y PR negativos, p53 habitualmente tipo salvaje	ARID1A (pérdida de BAF250a), PIK3CA
Carcinoma mucinoso (CM)	CK7 positivo, CK20 variable, CDX2 variable, PAX8 negativo o débil, WT1 negativo	KRAS; amplificación de ERBB2 en un subgrupo
Carcinosarcoma	p53 aberrante, p16 difuso; inmunofenotipo mixto epitelial–mesenquimal	TP53; alteraciones genómicas complejas

Tabla 3. Características inmunohistoquímicas y genéticas

2.3.4. Estadificación

La estadificación del cáncer de ovario se basa en la clasificación de la International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) de 2014, que continúa siendo el sistema anatómico de referencia en la práctica clínica y en la literatura científica actual (Tabla 4). Esta revisión, liderada por Prat et al. (71), supuso una actualización sustancial al unificar en una única entidad el cáncer de ovario, trompa de Falopio y peritoneo primario, así como al introducir modificaciones relevantes en los estadios I y III, reconociendo la heterogeneidad pronóstica asociada a los distintos mecanismos de diseminación tumoral y a la afectación ganglionar retroperitoneal aislada. Posteriormente, revisiones impulsadas por la propia FIGO consolidaron esta clasificación, validando su valor clínico y pronóstico en grandes series y subrayando su utilidad como base para la toma de decisiones terapéuticas, si bien destacaron también sus limitaciones al tratarse de un sistema exclusivamente anatómico (72). En este contexto, revisiones contemporáneas han puesto de manifiesto que, aunque la FIGO sigue siendo imprescindible como lenguaje común de estadificación, su capacidad pronóstica resulta insuficiente cuando se utiliza de forma aislada, dado que el comportamiento clínico del cáncer de ovario está cada vez más condicionado por el histotipo tumoral y el perfil molecular, incluyendo alteraciones en BRCA y la deficiencia de recombinación homóloga (HRD) (66). Así, la clasificación FIGO debe interpretarse actualmente dentro de un marco más amplio de estratificación integrada, en el que los factores anatómicos, histológicos y moleculares contribuyen de manera conjunta a una adecuada estimación pronóstica y a la personalización del tratamiento.

Estadio	Definición
I	Tumor limitado a ovarios o trompas de Falopio
IA	Un ovario o trompa; cápsula íntegra, sin tumor superficial, citología negativa
IB	Ambos ovarios o trompas; cápsulas íntegras, citología negativa
IC	Tumor limitado a ovarios/trompas con alguno de los siguientes
IC1	Derrame quirúrgico intraoperatorio
IC2	Rotura capsular preoperatoria o tumor en superficie
IC3	Citología peritoneal o ascitis positiva
II	Extensión pélvica (por debajo del borde pélvico)
IIA	Extensión o implantes en útero y/o trompas y/o ovarios contralaterales
IIB	Extensión a otros tejidos pélvicos
III	Metástasis peritoneales extrapélvicas y/o ganglios retroperitoneales
IIIA1(i)	Ganglios retroperitoneales positivos ≤ 10 mm
IIIA1(ii)	Ganglios retroperitoneales positivos > 10 mm
IIIA2	Metástasis peritoneales microscópicas extrapélvicas $\pm$ ganglios
IIIB	Metástasis peritoneales macroscópicas ≤ 2 cm
IIIC	Metástasis peritoneales macroscópicas > 2 cm (incluye cápsula hepática/esplénica)
IV	Metástasis a distancia
IVA	Derrame pleural con citología positiva
IVB	Metástasis parenquimatosas o ganglios extraabdominales

Tabla 4. Clasificación FIGO 2014

2.4. Aspectos clínicos y terapéuticos

2.4.1. Cribado y Prevención

El cáncer de ovario ha sido objeto de diversos estudios de cribado y prevención en varios tipos de cáncer. Mientras que existen programas establecidos de prevención y cribado para cánceres como el de mama, cérvix y colon, el cáncer de ovario no cuenta con estrategias de cribado efectivas debido a la falta de métodos de detección temprana suficientemente sensibles y específicos. Según el mayor ensayo de detección de cáncer de ovario hasta la fecha, UKCTOCS (73), el cribado poblacional no tiene utilidad ni indicación en el cáncer de ovario y, por tanto, las mujeres asintomáticas no son subsidiarias de despistaje (74,75). Sin embargo, las mujeres con riesgo aumentado por historia familiar de cáncer de ovario, por padecer síndrome de Lynch o síndrome hereditario de cáncer de ovario y mama (portadoras de mutación BRCA1/2) sí tienen indicación de cribado y seguimiento.

La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) tiene recomendaciones específicas para cada síndrome:

- Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario. Desde los 20 años, autoexploración mamaria mensual; desde los 25 años, exploración mamaria y de sus territorios de drenaje ganglionar por parte de un profesional médico cada 6 meses y RMN de mama anual; desde los 30-35 años o 10 años antes de la edad que tenía la paciente familiar más joven al diagnóstico, mamografía anual. Para el cribado se realiza ecografía transvaginal y determinación de Ca 125 sérico cada 6 meses a partir de los 35 años.
- Síndrome de Lynch. Además de cribado para cáncer de endometrio y colon, para el de cáncer de ovario, se realiza desde los 30-35 años ecografía transvaginal anual y determinación sérica de Ca 125.

A todas las pacientes anteriores se les debe ofrecer como medida preventiva o como alternativa al cribado la realización de la llamada cirugía reductora de riesgo. En mujeres portadoras de mutación BRCA1 o BRCA2 se recomienda la salpingooforectomía bilateral a partir de los 40 años, o de los 45 años respectivamente, según tenga una mutación u otra. En mujeres con riesgo aumentado, no portadoras de mutación BRCA o sin indicación de estudio genético, pero con deseo genésico cumplido, se recomienda valorar la salpinguectomía bilateral oportunista en caso de someterse a cirugía ginecológica por otra causa. En las pacientes con síndrome de Lynch se recomienda la histerectomía tras cumplir deseo genésico o desde los 40 años, y salpingooforectomía bilateral. Todos los procedimientos comentados presentan un alto nivel de evidencia científica, a excepción de la doble anexectomía en el Lynch, que a pesar de su baja evidencia sigue siendo recomendable (74–76).

Como medidas preventivas generales se recomienda evitar aquellos factores de riesgo modificables como la dieta grasa, la obesidad, el tabaco, la terapia hormonal sustitutiva prolongada tras la menopausia, la terapia estrogénica sin gestágenos... Además, se deben tener presentes las circunstancias relacionadas con el cáncer de ovario, como la nuliparidad, maternidad tardía, menarquia precoz, etc., así como los factores protectores (multiparidad, lactancia materna, anticoncepción, dieta rica en vegetales y baja en grasa) (20,22,27).

2.5. Tratamiento

En líneas generales el tratamiento del cáncer de ovario consiste en cirugía y quimioterapia, con algunas variaciones según el estadio.

2.5.1. Tratamiento en estadios iniciales: cirugía y quimioterapia adyuvante

El objetivo en este caso es la cirugía de estadificación con resección completa del tumor, entendida como la ausencia de enfermedad macroscópica residual (citorreducción completa o R0). Por tanto, en esta estadificación quirúrgica es esencial descartar la existencia de implantes ocultos, presentes en el 20-30% de todas las pacientes en aparente estadio inicial (77). La consecución de una citorreducción R0 constituye el principal factor pronóstico modificable en el cáncer de ovario y se asocia de forma consistente con una mejora significativa en la supervivencia global y libre de enfermedad, independientemente del estadio y del tratamiento sistémico posterior, tal y como fue clásicamente descrito por Bristow (78), y posteriormente confirmado en amplias series quirúrgicas contemporáneas por Chi y Aletti (79,80).

Como vía de abordaje se sigue recomendando la laparotomía, pues conlleva menor riesgo de rotura de la masa tumoral y siembra, aunque estudios recientes muestran resultados similares por vía laparoscópica, pudiendo optar por esta para cirugía de estadificación o re-estadificación en función del estado de la paciente y de la experiencia del profesional (77,81,82).

Para la estadificación completa se recomienda la rigurosa exploración de la cavidad abdominal, y tras ello, que se tomen muestras para citología del lavado peritoneal, biopsias peritoneales de 4 cuadrantes, y se practique histerectomía con doble anexectomía, omentectomía infracólica y linfadenectomía paraaórtica y pélvica (77). Sin embargo, se debe tener en cuenta la morbilidad asociada a la linfadenectomía retroperitoneal, además de su papel fundamentalmente terapéutico y pronóstico, pues no mejora la supervivencia (77,83). Además, en tumores mucinosos es imperativa la apendicectomía (84,85).

En casos seleccionados se pueden realizar cirugías más conservadoras (salpingooforectomía unilateral), como cuando se trata de mujeres en edad fértil con tumores de bajo potencial de malignidad, de origen no epitelial o carcinomas serosos en estadio IA, entre otros (27,82,86). En los tumores ováricos borderline, se puede valorar la quistectomía versus anexectomía uni o bilateral en función del tamaño tumoral, histología, la edad de la paciente y su deseo genésico para preservación de la función ovárica, y la presencia de enfermedad extraovárica (81).

En cuanto a la quimioterapia adyuvante en estadio inicial, hay ciertos casos en los que se puede omitir, como es el caso del carcinoma epitelial en estadio IA o IB o del carcinoma endometrioide G1, que presentan resultados de supervivencia muy favorables solo con tratamiento quirúrgico y vigilancia estrecha (27,87). En los casos mayoritarios en que sí está indicada la adyuvancia, se administra quimioterapia basada en el platino, habitualmente carboplatino en combinación con paclitaxel en 6 ciclos, aunque en subtipos histológicos con bajo potencial maligno se pueden aceptar 3 ciclos (27,87,88).

2.5.1.1. Preservación de fertilidad

Es importante hacer alusión al grupo de pacientes premenopáusicas diagnosticadas de cáncer de ovario con deseo genésico aún no cumplido. En estadio I es posible la preservación del útero y del ovario contralateral al afecto. En 2022, Hou YM et al. (86) analizaron los datos epidemiológicos, de vigilancia y de supervivencia en mujeres con cáncer de ovario y preservación de fertilidad, obteniendo resultados de recurrencias y supervivencia similares a los del tratamiento estándar en estadios FIGO IA y IB para tumores G1-G2. Del mismo modo, en 2016, Bentivegna E et al. (89) llegaron a las mismas conclusiones, con una recidiva global del 11% tras preservación de fertilidad, similar al tratamiento convencional. Sin embargo, los resultados decaen cuando la preservación de fertilidad se realiza en tumores de estadio IC o G3 (86,89,90). En estadios superiores (II-III) no hay evidencia suficiente para atribuir la mayor recurrencia y menor supervivencia al tratamiento de preservación, pues probablemente hay gran implicación de la propia naturaleza más avanzada de la neoplasia.

2.5.2. Tratamiento en estadios avanzados: neoadyuvancia, citorreducción y adyuvancia

Dado el complejo manejo del carcinoma de ovario avanzado, se recomienda su discusión en comité multidisciplinario para establecer el plan más oportuno. El tratamiento se basa en una estrategia multimodal que combina cirugía y quimioterapia sistémica, con el objetivo final de alcanzar la citorreducción completa, principal determinante pronóstico en este escenario (78–80). La cirugía citorreductora primaria consiste en la resección inicial de toda la enfermedad macroscópica antes de iniciar quimioterapia y se considera la opción de elección cuando, tras una adecuada valoración preoperatoria, se estima factible lograr una R0 con una morbilidad aceptable (79). En aquellas pacientes en las que la extensión tumoral, la distribución de la enfermedad o el estado general dificultan la consecución de una resección completa de entrada, puede indicarse quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía de intervalo, estrategia respaldada por ensayos aleatorizados que han demostrado una supervivencia comparable a la cirugía primaria en pacientes seleccionadas, con menor morbilidad quirúrgica (91,92). Desde el punto de vista quirúrgico, los resultados se clasifican en función del tamaño de la enfermedad residual, distinguiéndose la citorreducción completa (R0), la citorreducción óptima —tradicionalmente definida como enfermedad residual ≤ 1 cm— y la citorreducción subóptima, asociada de forma consistente a un peor pronóstico (78–80). La adecuada selección de la estrategia inicial y la consecución de la menor enfermedad residual posible constituyen, por tanto, los pilares del tratamiento del cáncer de ovario en estadios avanzados.

A partir del estadio IIB se propone la cirugía de citorreducción primaria y la vía de abordaje de elección sigue siendo la laparotomía media (78)

Numerosos ensayos clínicos han comparado la eficacia de la quimioterapia neoadyuvante seguida de la cirugía de intervalo versus la cirugía citorreductora primaria obteniendo resultados similares (93). Si la paciente presenta un perfil quirúrgico aceptable y alta probabilidad de lograr una citorreducción primaria con menos de 1 cm de enfermedad residual, la cirugía constituye el tratamiento de elección. La quimioterapia neoadyuvante solo está indicada en caso de pacientes irresecables de inicio, tras previo acuerdo en comité multidisciplinar de tumores ginecológicos, con reevaluación tras 3 ciclos de tratamiento y planteamiento de cirugía si procede (91,92). Cuando las pruebas de imagen no contraindican la citorreducción primaria pero el escenario es dudoso, se puede realizar una laparoscopia exploratoria para estimar la extensión tumoral y valorar la indicación de cirugía o neoadyuvancia (94).

En el año 2002, Bristow RE et al. (78) publicaron un metaanálisis en el que analizaron el efecto de la citorreducción completa en la supervivencia de la enfermedad avanzada (estadios III y IV) en 6885 pacientes. Se concluyó que la citorreducción completa era uno de los determinantes de supervivencia, pues con cada aumento del 10% en la tasa de citorreducción completa, aumentaba un 5,5% más la mediana del tiempo de supervivencia. Además, las cohortes con un 75% o más de citorreducción completa tuvieron una supervivencia media un 50% superior a las cohortes con un 25% o menos de citorreducción completa (34 meses vs 23 meses). Por tanto, independientemente de la secuencia de cirugía y quimioterapia, es imperativa la realización de una citorreducción óptima para evitar la presencia de enfermedad residual, pues esta tiene impacto en la tasa de recidiva posterior y la tasa de supervivencia global.

La cirugía de citorreducción es una cirugía multivisceral en la que se reseca cada implante visible. Sin embargo, la práctica de linfadenectomía sistemática en cáncer de ovario avanzado no tiene indicación rutinaria y solo se debe realizar en presencia de adenopatías sospechosas, pues conlleva un aumento de la morbilidad sin ningún beneficio pronóstico (95–97).

En cuanto a la quimioterapia adyuvante, se recomienda la realización de un TAC toraco-abdomino-pélvico postquirúrgico para valorar la extensión de la enfermedad previa al inicio del tratamiento sistémico. El esquema de quimioterapia se basa de nuevo en la combinación de carboplatino con paclitaxel en 6 ciclos (98).

En la enfermedad avanzada la quimioterapia se puede administrar o bien por vía intravenosa, o bien a través de la más reciente HIPEC (quimioterapia intraperitoneal hipertérmica), o bien de forma combinada. Hasta la fecha hay cuatro ensayos emblemáticos acerca de la HIPEC, GOG 104, GOG 114, GOG 172 y GOG 252 (99–102). Todos ellos concluyen que la quimioterapia adyuvante, ya sea intravenosa o intraperitoneal, mejora la supervivencia global y libre de enfermedad. Sin embargo, a pesar de que la literatura respalda el papel beneficioso de la HIPEC, no demostró superioridad frente a la quimioterapia intravenosa en el ensayo clínico más grande realizado hasta la fecha, el GOG252, así como en ensayos posteriores como el realizado por Walker JL et al. (102) en 2019, aunque los resultados pudieron estar condicionados por la administración conjunta con bevacizumab, que aumentó la incidencia de toxicidades, la reducción de ciclos y la finalización del tratamiento en numerosos pacientes. Por tanto, hoy la HIPEC no forma parte del tratamiento estándar del cáncer de ovario avanzado, aunque se puede valorar en función del caso (estadio III, enfermedad residual < 1 cm), sin bevacizumab para minimizar toxicidades (102).

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Está aceptado su uso en combinación con quimioterapia intravenosa por su mejor tolerancia (102), seguido de un periodo de mantenimiento (máximo global de 15 meses). Existen dos grandes ensayos, ICON7 y GOG0218, en los que se utilizó bevacizumab de mantenimiento frente a observación, demostrando una supervivencia libre de progresión superior. Sin embargo, se ha asociado con mayor frecuencia a toxicidades graves (hipertensión, trombosis, hemorragia...), por lo que hoy en día tiene indicación en grupos concretos: pacientes con alto riesgo de recurrencia-progresión, debut con ascitis o derrame pleural masivo, estadios III con cirugía citorreductora subóptima o estadios IV (103,104).

Olaparib, niraparib y rucaparib son inhibidores de la 5' difosfato ribosa polimerasa (iPARP). Han demostrado en cuatro ensayos aleatorizados (SOLO-1, PAOLA-1, VELIA y PRIMA) aumentar la supervivencia libre de progresión en pacientes con carcinoma de ovario avanzado tras una respuesta

parcial o completa a la quimioterapia, de forma más notable en pacientes con mutación del BRCA, suponiendo un beneficio sin precedentes en este subgrupo, y convirtiéndose por ello en la terapia de mantenimiento de elección tras la quimioterapia en pacientes con BRCA mutado (90,105).

Otros tratamientos son las terapias dirigidas al receptor de folato α (FR α), fundamentadas en que está sobreexpresado en muchos tumores de ovario, pero ausente en epitelio ovárico sano. Son mirvetuximab soravtansine (MIRV) (aprobado para cancer epitelial de ovario) (106) , farletuzumab (107) y STRO-002 (evidencia preclínica) (108). Los moduladores hormonales como el tamoxifeno, el letrozol y el fulvestrant se usan en los CO que expresan receptores de estrógenos (RE), especialmente indicados en CSBG y enfermedad platino-resistente (109–111).

En la revisión publicada por Alrosan et al. (2025) rescata la evidencia actual de la nanotecnología como estrategia terapéutica emergente en el cáncer de ovario, dentro del contexto de tratamientos innovadores. La nanomedicina oncológica ofrece plataformas para la liberación dirigida de fármacos, reduciendo la toxicidad y mejor control farmacológico y la combinación terapéutica y diagnóstica ("theranostics"). Algunos de éstos son los liposomas como el Doxil®, los cubosomas, nanopartículas lipídicas y poliméricas, micelas y dendrímeros, nanopartículas metálicas y de carbono y nanoconjugados recubiertos con membranas celulares o virales. Estas formulaciones han sido evaluadas tanto para agentes quimioterapéuticos (como paclitaxel o doxorubicina), como para biomoléculas (RNA, ADN, proteínas) e incluso materiales de imagen molecular. Algunos productos, como Abraxane® (paclitaxel ligado a albúmina), han demostrado actividad clínica significativa y buena tolerancia. El problema es que muchos de estos agentes terapéuticos no tienen buenas tasas de éxito a gran escala, son caros y complejos de producir y tienen problemas de toxicidad. El futuro de la nanomedicina en el cáncer de ovario pasa por el uso de los "theranostics", el desarrollo de nanotransportadores con ligandos para mejorar captación tumoral y sobre todo en la personalización terapéutica mediante nanotecnología guiada por biomarcadores (112)

2.6. Seguimiento

Hasta hoy, no se ha demostrado que el seguimiento sistemático de las pacientes tratadas de cáncer de ovario mejore su supervivencia (74,90). Sin embargo, está recomendado por su importancia a la hora de educar a las pacientes para el reconocimiento de posibles signos de alerta, la creación de un vínculo médico-paciente sano y de sostén para atenuar el impacto psicológico del proceso, plantear asesoramiento sobre fertilidad o riesgos genético y otros aspectos importantes. Actualmente, el seguimiento se realiza cada 3 meses durante los primeros 3 años de postratamiento. Después, cada 6 meses, y a partir de los 5 años se individualiza la necesidad de vigilancia en función del tipo de tumor, el riesgo de recaída, el tratamiento recibido y los factores de riesgo de la paciente. Habitualmente el seguimiento incluye la evaluación clínica de la paciente y niveles séricos de Ca 125. A esto se le añade la posibilidad de realizar una prueba de imagen de control (generalmente TAC o PET-TAC) a criterio clínico en función de la sintomatología o de los niveles séricos de Ca 125 obtenidos en las revisiones (90,113).

2.6.1. Enfermedad recurrente

En torno al 80% de las mujeres con cáncer de ovario avanzado recae durante los primeros 5 años tras el diagnóstico. Para plantear el tratamiento de la recidiva, es indispensable en primera instancia valorar la voluntad de la paciente y su estado funcional con la escala ECOG. Cuando se niega a recibir más tratamiento o cuando presenta un ECOG > 2 (necesita ayuda para su cuidado y aseo personal, pasando encamada más de la mitad del día por sus síntomas), el manejo es paliativo, siendo el objetivo mejorar la calidad de vida de la paciente paliando sus síntomas y proporcionándole la atención psicológica que necesite (114).

Ante un ECOG ≤ 2 y buena predisposición de la paciente, primero debemos valorar si el tumor es resecable. En caso afirmativo, es de elección la citorreducción secundaria. El estudio DESKTOP III publicado en 2020 (115) demostró el impacto positivo de la citorreducción secundaria en la supervivencia global y libre de enfermedad del cáncer de ovario recurrente, en especial cuando se reúnen los criterios AGO: intervalo libre de platino (ILP) superior a 6 meses, ECOG 0, resultado R0 en la cirugía inicial y ascitis < 500 ml. Sin embargo, la citorreducción secundaria debe valorarse aunque no se cumplan los criterios AGO (27,115,116).

En la enfermedad recurrente, asumiendo que hubo respuesta al platino administrado al menos 6 meses antes, y por tanto sensibilidad a este, tras la citorreducción secundaria se debe plantear tratamiento sistémico con platino en combinación con otros quimioterápicos, pues prolonga la supervivencia global y libre de progresión. Los resultados son superiores con la combinación de carboplatino y doxorubicina liposomal pegilada (117), pudiendo añadir bevacizumab si no se usó en primera línea (116,118)(19, 50, 51). En carcinomas epiteliales de tipo endometriode y seroso de bajo grado es beneficioso el uso de inhibidores de la aromatasa como el letrozol (119). Cuando la enfermedad recurrente no es resecable de entrada, se propone directamente el tratamiento quimioterápico comentado previamente.

A su vez, tras completar el tratamiento adyuvante, se puede plantear tratamiento de mantenimiento con alguno de los iPARP descritos (olaparib, niraparib y rucaparib), pues han mostrado beneficios en la supervivencia libre de progresión (27,120,121).

Cuando las pacientes progresan con terapias basadas en el platino o cuando la enfermedad recurre tras un ILP < 6 meses, el pronóstico se ensombrece. En esta situación se recomienda encarecidamente la inclusión en ensayos clínicos. Si no es posible, se aconseja probar quimioterapia libre de platino, con fármacos en monoterapia como paclitaxel, gemcitabina, doxorubicina liposomal pegilada o topotecán. Los resultados son modestos en esta coyuntura, mejorando con la adición de bevacizumab si no se ha usado previamente. Por otro lado, en pacientes que tengan contraindicado el tratamiento con platino, se recomienda la combinación de trabectedina y doxorubicina liposomal pegilada, y en caso de mutación del BRCA, otra alternativa es la monoterapia con rucaparib (116,120,121).

2.6.2. Supervivencia global y libre de enfermedad

La supervivencia del cáncer de ovario depende directamente del estadio FIGO de la enfermedad en el momento del diagnóstico. También influyen la edad y el estado funcional desde el inicio. Asimismo, numerosos estudios, como el destacado ensayo DESKTOP III (115), establecen que el volumen de enfermedad residual tras la cirugía citorreductora es un factor pronóstico sólido que se correlaciona estrechamente con la supervivencia global y libre de progresión (78,116,122–125).

La histología también influye en el pronóstico, siendo excelente en la mayoría de tumores germinales y del estroma ovárico. Sin embargo, la supervivencia según los subtipos de carcinoma epitelial depende más del estadio FIGO que del propio histotipo (126).

Según el estudio publicado por Jayson GC et al. (23) en la revista Lancet, la mediana de supervivencia global del cáncer de ovario oscila del 40 al 50% a los 10 años. En un estudio poblacional de Países Bajos se analizó la supervivencia del cáncer de ovario entre 1989 y 2014, concluyendo con una supervivencia global a los 5 años del 44%, y a los 10 años en torno al 32%, con amplias diferencias según estadios (123).

A colación de los estadios, la supervivencia para el estadio I de FIGO va del 70 al 92%, mientras que para el estadio IV es inferior al 6% de acuerdo con el estudio de Jayson GC. La revisión realizada por Stewart et al. (127) ofrece unos resultados de supervivencia del 90% a los 5 años para el estadio I, si hay enfermedad regional desciende al 80% y en caso de enfermedad metastásica, 25%, con una ligera disminución de la mortalidad en los últimos 30 años.

Schuurman MS et al. (122) analizaron la supervivencia a 5 años del cáncer de ovario avanzado en función de la edad, colocando el punto de corte en los 70 años. Como resultado, la supervivencia para las pacientes mayores de 70 años fue del 18%, marcadamente inferior al 34% de las menores de 70 años.

Con respecto a la enfermedad recurrente, la supervivencia en caso de ser sensible al platino ronda los 3 años, mientras que es de solo 1 año para las pacientes resistentes al platino (23).

Al final de 2023, Lorusso D et al. (128) publicaron resultados esperanzadores sobre el tratamiento combinado con bevacizumab y olaparib en el cáncer de ovario avanzado, llegando a conseguir una supervivencia libre de progresión del 35% y una supervivencia global a los 5 años del 88%. Estos datos animan a continuar su investigación ya estandarizar el uso de estos fármacos que, a pesar de no ser aún ampliamente utilizados, ofrecen resultados prometedores sobre la supervivencia del cáncer de ovario.

Todos los estudios comentados previamente ponen de manifiesto la vinculación entre la supervivencia y el estadio FIGO. También establecen su relación con la cirugía citorreductora, la edad, y la aplicación de terapias novedosas. Asimismo, unos estudios y otros muestran tasas de supervivencia concordantes entre sí, sin gran disparidad.

3. ENDOMETRIOSIS

3.1 Concepto y epidemiología

La endometriosis es una enfermedad inflamatoria crónica, definida como la presencia de tejido endometrial fuera del útero. Se trata de una patología muy común, especialmente en mujeres en edad fértil. Se estima que afecta al 10-15% de mujeres en edad reproductiva, lo que supone unos 176 millones de mujeres con endometriosis (129). Sin embargo, la prevalencia puede ser considerablemente mayor entre las mujeres con esterilidad, alcanzando tasas de entre el 30-50%.

Afecta con más frecuencia a órganos de la cavidad pélvica: ovarios, trompas de Falopio, vejiga, intestino o peritoneo. Excepcionalmente podemos encontrarla en órganos extra-pélvicos como diafragma, pleura, pared abdominal o sistema nervioso central o periférico (130).

La edad de inicio de los síntomas (129) suele situarse en la adolescencia o en los primeros años de la vida reproductiva, con un diagnóstico frecuente entre los 25-30 años.

Además, se han identificado varios factores de riesgo:

- Factores menstruales: la menarquia temprana, los ciclos menstruales cortos y los periodos menstruales largos y abundantes son factores de riesgo significativos, ya que aumentan la exposición al flujo menstrual retrógrado (131).
- Historia familiar: tener un familiar de primer grado con endometriosis incrementa el riesgo, lo que sugiere una predisposición genética (131).
- Factores reproductivos: la nuliparidad y la infertilidad están asociadas con mayor riesgo de endometriosis (132).
- Factores hormonales y de estilo de vida: el uso de anticonceptivos orales, el consumo de alcohol y ciertos hábitos de exposición al sol también se han relacionado con un mayor riesgo (131).
- Factores ambientales: la exposición a sustancias químicas como los bifenilos policlorados (PCB) y la dioxina puede aumentar el riesgo de desarrollar endometriosis (131,133).
- Factores inmunológicos: la disfunción inmunológica, incluyendo la presencia de enfermedades inflamatorias y autoinmunes (134).
- Índice de masa corporal (IMC): un IMC bajo se ha asociado con mayor riesgo de endometriosis (132,135).
- Enfermedades inflamatorias pélvicas: la enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) y la endometritis también se han identificado como factores de riesgo significativos (136).

3.2. Histología

Al igual que el endometrio eutópico, las lesiones endometriósicas están constituidas por glándulas y estroma endometriales ectópicos. No obstante, a diferencia del tejido endometrial normal, los implantes endometriósicos suelen asociarse a hemorragia repetida, depósitos de hemosiderina,

infiltrado inflamatorio crónico y un marcado componente fibroso, que puede llegar a predominar sobre el componente glandular, especialmente en las formas profundas y de larga evolución. (1).

Para el diagnóstico histológico, según los criterios sugeridos por la ACOG (137,138), la OMS (139) y la Sociedad Internacional de Patología Ginecológica (ISGyP) (140) , se necesitan 2 o más de los elementos siguientes en el tejido ectópico (Figura 7):

1. Glándulas de tipo endometrial: epitelio glandular morfológicamente similar al endometrio eutópico, que puede mostrar cambios proliferativos, secretores o atróficos según el contexto hormonal. En localizaciones ováricas, puede presentar metaplasia o cambios reactivos, sin que ello invalide el diagnóstico.
2. Estroma endometrial: estroma celular compatible con estroma endometrial. Puede confirmarse mediante inmunohistoquímica CD10, especialmente útil cuando el componente glandular es escaso o está ausente. La presencia exclusiva de estroma endometrial puede ser suficiente si se acompaña de signos de sangrado crónico.
3. Evidencia de hemorragia crónica: macrófagos cargados de hemosiderina o depósitos de hemoglobina degradada o fibrosis asociada. Este criterio es especialmente relevante en lesiones antiguas o parcialmente fibrosadas.

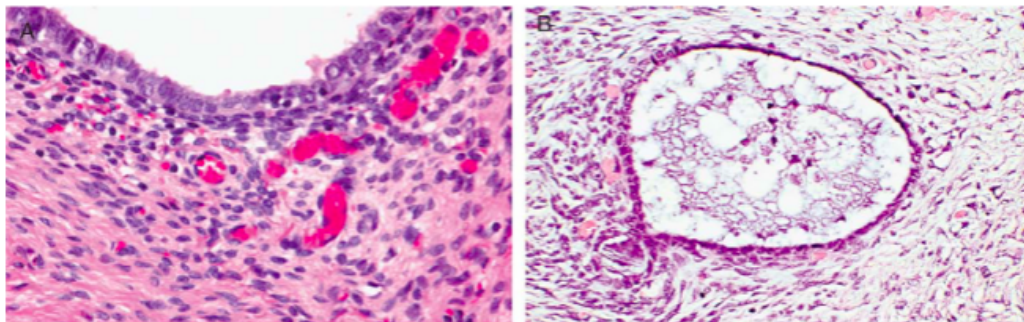


Figura 7. A. Endometriosis típica en la que se aprecia parte de una glándula endometrial y un delgado acúmulo de estroma periglandular endometrial que contiene vasos sanguíneos dilatados. B. Glándula endometriósica con poco tejido periglandular estromal. Tomada de Clement P (2007) (141)

Existen 3 tipos de endometriosis atendiendo a su clasificación histopatológica (Figura 8):

- a. Endometriosis peritoneal superficial (EPS)
- b. Endometrioma ovárico (EO)
- c. Endometriosis profunda (EP): cuando se extiende más de 5 mm desde el peritoneo. La EP generalmente se encuentra en el tabique retrovaginal, recto, colon rectosigmoideo, vejiga, uréter y otras estructuras fibromusculares pélvicas, como los ligamentos uterinos y la vagina.

TIPOS DE ENDOMETRIOSIS

Clasificación Anatómica y Características Clínicas

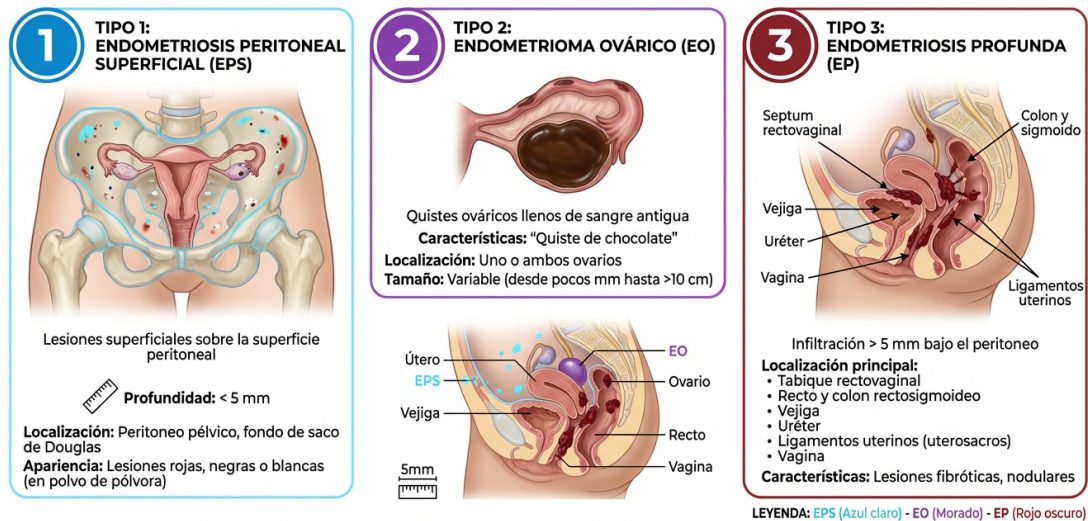


Figura 8. Tipos de endometriosis. Creada con SciSpace

3.3 Etiopatogenia

La endometriosis se produce cuando el tejido endometrial ectópico se implanta, crece y provoca una respuesta inflamatoria. La patogénesis de la endometriosis parece ser multifactorial, incluyendo el transporte desde el útero a la cavidad peritoneal de tejido endometrial ectópico, inmunidad alterada, proliferación celular desequilibrada y apoptosis, señalización endocrina aberrante y factores genéticos. Los estudios genéticos han identificado regiones genómicas y anomalías en los genes impulsores del cáncer (PIK3CA, KRAS, ARID1A) asociadas con la endometriosis. La presencia de mutaciones conductoras de cáncer en células no malignas puede explicar en parte la naturaleza agresiva de las lesiones de EP en comparación con la EPS (142,143)

3.3.1. Teorías del desarrollo de la endometriosis

Existen múltiples teorías propuestas para explicar el desarrollo de la endometriosis:

- **Menstruación retrógrada:** descrita por primera vez por Sampson en 1925 (144). Las células endometriales fluyen hacia atrás a través de las trompas de Falopio y hacia la cavidad peritoneal durante la menstruación. La evidencia que respalda la menstruación retrógrada proviene de la observación de que la incidencia de endometriosis aumenta en niñas con obstrucciones del tracto genital que impiden el drenaje de la menstruación a través de la vagina y, por lo tanto, aumentan el reflujo tubárico (144). Las lesiones peritoneales superficiales se explican bien por esta teoría, con el respaldo del modelo del babuino (145,146), en el que se inoculó tejido menstrual en la cavidad peritoneal, desarrollándose lesiones endometriósicas. Sin embargo, mientras que hasta el 90 por ciento de las mujeres tienen menstruación retrógrada, la mayoría no desarrolla endometriosis, lo que sugiere que hay factores adicionales involucrados (147).

- Metástasis benignas: propuesta por Sampson en 1940 (143) , esta teoría asume que una pequeña cantidad de tejido endometrial pueden ser diseminado a través del drenaje linfático uterino durante la menstruación. Esta teoría está basada en el hallazgo de proyecciones endometriales papilares en el interior de los vasos linfáticos (130). Esta hipótesis puede explicar la diseminación extrapélvica de la endometriosis. De hecho, la investigación en linfangiogénesis ha demostrado que exista una disregulación en la expresión de factores de crecimiento linfáticos y sus receptores en el endometrio eutópico de mujeres con endometriosis.
- Disregulación inmune (130): las células inmunes relacionadas con la formación y desarrollo de lesiones endometriósicas son macrófagos, neutrófilos, células NK, células dendríticas y linfocitos T.
 - Macrófagos: su número en el endometrio está aumentado durante las reglas y se encuentra regulado por los estrógenos y progesterona. En la endometriosis está aumentado en el endometrio eutópico y en el líquido peritoneal, independientemente del ciclo. Éstos activan las citokinas proinflamatorias TNFa, IL-6, IL-8, IL-1b y producen VEGF, provocando inflamación y angiogénesis. En un reciente trabajo de Ramirez-Pavez de este mismo año se evidenció que las pacientes con EO presentaban aumento significativo de los monocitos en sangre periférica en comparación con los controles sanos y que éste recuento mostraba una correlación con la severidad de la enfermedad (148). Otro estudio reciente (149) que utiliza la transcriptómica espacial, propone que el microambiente peritoneal influye en el epitelio endometrial de las lesiones peritoneales, modificando su fenotipo molecular.
 - Neutrófilos: están aumentados en el líquido peritoneal de las mujeres con endometriosis. Se ha probado en modelos con ratones el anticuerpo anti-Gr-1 para disminuir el número de neutrófilos en etapas iniciales de la endometriosis, disminuyendo significativamente el número de lesiones endometriósicas (150).
 - Células NK: no se ha encontrado variaciones en la cantidad en el líquido peritoneal de mujeres con endometriosis (130) pero su función citotóxica está suprimida por las citokinas proinflamatorias.
 - Células Dendríticas: están disminuidas en el endometrio en mujeres con endometriosis, especialmente las del tipo mielóide, por lo que no eliminan los detritus endometriales. Sin embargo, se encuentran aumentadas en el líquido peritoneal y promueven la neuroangiogénesis, aumentando el estímulo doloroso (6).
 - Linfocitos T: en la endometriosis existe un desequilibrio entre linfocitos T tipo 1 (Th1) y tipo 2 (Th2). Los Th1 producen citokinas y promueven la respuesta celular y los Th2 suprimen la respuesta humoral y celular e inducen la diferenciación de linfocitos B. En la endometriosis predominan los Th2, por lo que células potencialmente dañinas quedan sin reconocer. También se ha visto un aumento de células T reguladoras en el fluido peritoneal lo que produce reacciones autoinmunes (151).
- Metaplasia celómica: esta teoría fue propuesta por Robert Meyer a principios del siglo XX (152) y sirve para explicar la endometriosis en el varón o en mujeres con síndrome de Rokitansky. Propugna que el mesotelio celómico, ante procesos infecciosos, hormonales y otros estímulos, podría diferenciarse en tejido endometrial.

- Teoría de los restos embrionarios (152): es parecida a la teoría de la metaplasia celómica. Sugiere que la endometriosis se origina a partir de restos embrionarios, que, ante estímulos específicos, se diferenciarían a endometrio funcional. Signorine et al (153) recientemente han publicado un estudio que refuerza esta teoría, al encontrar endometrio ectópico en estructuras del suelo pélvico de fetos femeninos.
- Teoría de las células madre endometriales: afirma que las células madre mesenquimales (MSC) presentes en la circulación sanguínea y procedentes de la médula ósea o de la capa basal del endometrio, podrían diferenciarse en tejido endometrial (154). Esta teoría fue probada por Cervello et al (155) que implantó células madre endometriales bajo la cápsula renal de ratones inmunocomprometidos NOD-SCID, dando lugar a endometriosis.
- Desequilibrio hormonal: la resistencia a la progesterona y la dominancia estrogénica conducen a la endometriosis. Existe un predominio de receptores de estrógenos beta (RE-beta) y disminución de los receptores alfa (RE alfa) que conduce a una resistencia a la progesterona. La sobreexpresión de RE-beta inhibe la apoptosis y promueve la inflamación y la disminución de RE-alfa lleva a un incremento de citokinas inflamatorias, prostaglandinas y factores angiogénicos y promotores de tumores. Además, los estrógenos son capaces de estimular el crecimiento de fibras nerviosas periféricas, causando dolor nociceptivo (130). Por otro lado, se ha visto que la mutación del receptor de progesterona en el ratón, causa esterilidad, hiperplasia uterina, ausencia de decidualización endometrial y menor desarrollo mamario (152) .
- Alteraciones en la regulación epigenética: consisten en cambios en la expresión génica sin cambios en la secuencia de ADN tales como ADN-metilación, acetilación de la histona, etc. Influyen en la epigenética factores ambientales tales como comportamientos sociales, metabolismo, nutrición etc. (130). Los principales cambios epigenéticos estudiados son:
 - Enzimas ADN-metiltransferasas: implicadas en la decidualización del endometrio.
 - Metilación de HOXA10. La expresión de HOXA10 está disminuida en pacientes con endometriosis en la fase secretora del ciclo, lo que disminuye la receptividad endometrial y produce infertilidad.
 - Acetilación de la histona.
- Micro-RNAs (miARN): son un tipo de pequeñas moléculas de ARN no codificantes que funcionan como reguladores postranscripcionales clave asociados con una multitud de enfermedades humanas (156). Según recientes estudios, la endometriosis presenta un espectro anormal de miARN (130). Algunos de estos miARN desregulados muestran una participación directa en las vías de la enfermedad, mientras que otros están asociados específicamente con la presencia de la enfermedad, pero su papel biológico aún se desconoce. Ningún miARN de manera aislada está considerado como un biomarcador para la endometriosis, pero las últimas investigaciones sugieren que un panel de miARN podría ser un buen indicador de la enfermedad (157,158).
- Factores medioambientales (130): es de sobra conocido que los factores medioambientales tienen un impacto en el desarrollo de la endometriosis. Aunque falta evidencia científica podemos señalar:
 - Estilo de vida: sedentarismo, alcoholismo, tabaquismo, consumo de cafeína, dieta inadecuada...

- Dioxinas y PCBs: son disruptores endocrinos. Se ha encontrado un aumento de bifenilos policlorados (BPC) y p-dioxina (TCDD) en el tejido adiposo de paciente con endometriosis profunda.

3.4. Clínica

La endometriosis es una enfermedad ginecológica crónica, inflamatoria y estrógeno-dependiente caracterizada por una presentación clínica notablemente heterogénea, con una débil correlación entre la extensión anatómica de las lesiones y la intensidad de los síntomas(159,160). Esta variabilidad clínica, junto con la superposición sintomática con otras patologías ginecológicas y extra-ginecológicas causantes de dolor pélvico —como la enfermedad inflamatoria pélvica, la adenomiosis o los trastornos funcionales intestinales, en particular el síndrome de intestino irritable—, hace que establecer el diagnóstico exclusivamente sobre la base de la clínica resulte complejo y contribuya a un retraso diagnóstico significativo, frecuentemente superior a siete años desde el inicio de la sintomatología (159,161). De acuerdo con las guías clínicas internacionales, los síntomas cardinales de la endometriosis son el dolor y la infertilidad, siendo el dolor pélvico el motivo de consulta más habitual (161). (Figura 9)

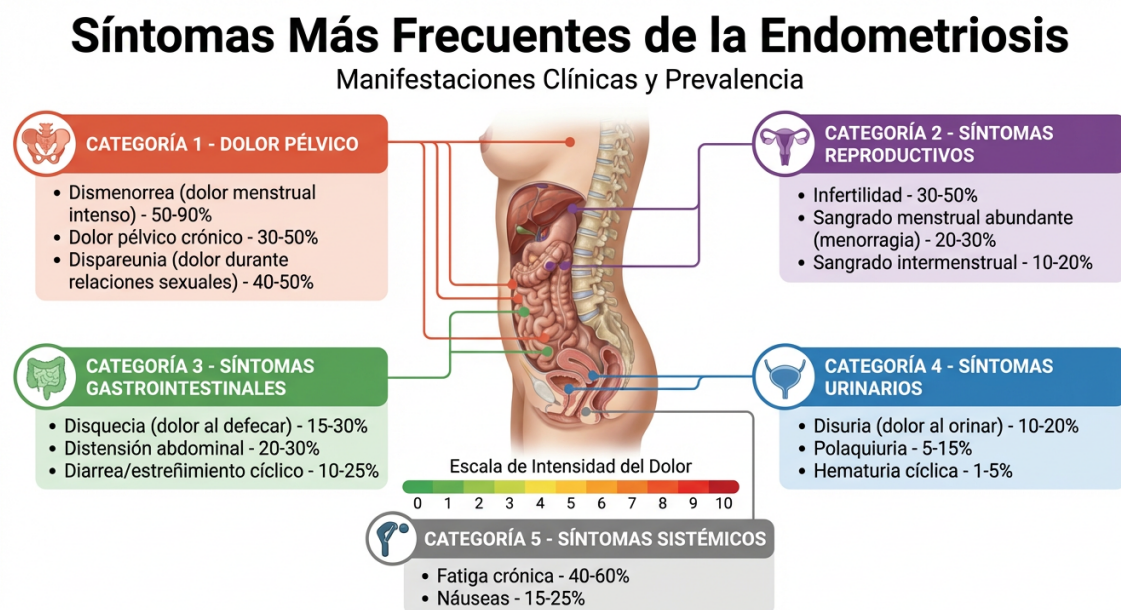


Figura 9. Síntomas cardinales de la endometriosis

3.4.1. Endometriosis peritoneal superficial (EPS)

La EPS suele asociarse a una clínica más inespecífica y variable, en la que la dismenorrea constituye el síntoma predominante, a menudo con escasa correlación con la carga macroscópica de enfermedad (159,160). En este fenotipo, el dolor parece estar mediado principalmente por mecanismos inflamatorios y neurogénicos, con liberación local de prostaglandinas, citocinas y factores de crecimiento que favorecen

la sensibilización periférica y central (160,162). Este fenómeno contribuye a la persistencia del dolor pélvico crónico no cíclico y explica la presencia de hiperalgesia incluso en pacientes con lesiones peritoneales mínimas (160).

3.4.2. Endometriosis ovárica (EO)

La EO, habitualmente en forma de endometrioma, se asocia con una mayor frecuencia de dismenorrea intensa, dolor pélvico crónico e infertilidad (159,161). Este fenotipo tiene una relevancia clínica particular por su impacto negativo sobre la reserva ovárica, la calidad ovocitaria y la respuesta a técnicas de reproducción asistida (161). Además, el endometrioma se caracteriza por un microambiente inflamatorio y oxidativo persistente que contribuye tanto a la sintomatología dolorosa como al deterioro funcional del ovario (162). No obstante, en algunos casos puede cursar de forma paucisintomática y diagnosticarse de manera incidental durante estudios de imagen o procedimientos quirúrgicos realizados por otros motivos (159).

3.4.3. Endometriosis profunda (EP)

La EP se asocia de forma característica a una clínica más severa y específica, estrechamente relacionada con la localización anatómica de las lesiones (159,161). La dispareunia profunda es uno de los síntomas más representativos y se ha vinculado de forma consistente a la infiltración de los ligamentos uterosacros y cardinales, el fondo de saco de Douglas, el fórnix vaginal posterior y la pared rectal anterior (161). La disquecia y la disuria aparecen con mayor frecuencia cuando existe afectación rectosigmoidea o vesical, respectivamente, y suelen presentar un marcado componente cíclico (159,161). En este fenotipo, el dolor tiene un componente mecánico y neuropático relevante, secundario a la infiltración tisular, la fibrosis y la afectación de plexos nerviosos pélvicos, lo que explica su mayor intensidad y su menor respuesta a tratamientos exclusivamente médicos (160).

3.4.4. Infertilidad

La infertilidad constituye una de las manifestaciones clínicas más relevantes de la endometriosis y afecta aproximadamente al 30–50 % de las pacientes. Su etiopatogenia es multifactorial e incluye alteraciones anatómicas pélvicas, disfunción tubárica, alteraciones en la calidad ovocitaria y embrionaria, así como un entorno peritoneal inflamatorio que puede interferir con la fecundación, la implantación y el desarrollo embrionario temprano (159,161).

3.4.5. Síntomas sistémicos y repercusión global

En los últimos años, la endometriosis ha dejado de considerarse una enfermedad exclusivamente localizada para entenderse como un trastorno sistémico (160). Muchas pacientes refieren síntomas generales como fatiga crónica, alteraciones del sueño, cefalea, síntomas gastrointestinales funcionales y trastornos del estado de ánimo, incluyendo ansiedad y depresión, que contribuyen de forma significativa al deterioro de la calidad de vida y no siempre se correlacionan con la gravedad anatómica de la enfermedad (160,163).

3.4.6. Asociación con otras patologías

La endometriosis se asocia con una mayor prevalencia de diversas comorbilidades, entre ellas el síndrome de intestino irritable, el síndrome de vejiga dolorosa, la migraña, enfermedades autoinmunes y alérgicas, así como la fibromialgia (160,163). Esta agregación de patologías sugiere la existencia de mecanismos fisiopatológicos compartidos, como la inflamación crónica de bajo grado, la disfunción inmunológica y la sensibilización central (160). Asimismo, determinados subgrupos de pacientes, especialmente aquellas con endometriosis ovárica, presentan un incremento del riesgo de desarrollar determinados subtipos de carcinoma epitelial de ovario, lo que refuerza la consideración de la endometriosis como una entidad con implicaciones clínicas a largo plazo (160,163).

3.5. Sistemas de Clasificación

A lo largo de las últimas décadas se han propuesto múltiples sistemas de clasificación de la endometriosis con el objetivo de estandarizar la descripción anatómica de la enfermedad, estimar su gravedad y orientar la toma de decisiones clínicas, describiéndose al menos 22 sistemas de clasificación (164).

La clasificación revisada de la American Society for Reproductive Medicine (rASRM) es el sistema de estadificación de la endometriosis más ampliamente utilizado en la práctica clínica y en la investigación desde su actualización en 1997 (165). Su principal objetivo es estandarizar la descripción anatómica de la enfermedad mediante la cuantificación de la extensión y localización de las lesiones endometriósicas y de las adherencias pélvicas, permitiendo la comparación entre estudios y cohortes clínicas.

La rASRM se basa en una puntuación intraoperatoria, obtenida habitualmente durante la laparoscopia, que evalúa de forma sistemática (Figura 10):

- Implantes endometriósicos:
 - Superficiales y profundos
 - Localizados en ovarios, peritoneo y fondo de saco posterior
- Adherencias ováricas y tubáricas:
 - Extensión
 - Densidad (laxas o densas)
 - Compromiso de la anatomía pélvica

Cada uno de estos elementos recibe una puntuación específica, y la suma total determina el estadio final:

- Estadio I (mínima): 1–5 puntos
- Estadio II (leve): 6–15 puntos
- Estadio III (moderada): 16–40 puntos
- Estadio IV (severa): >40 puntos

Esta gradación pretende reflejar la carga anatómica global de la enfermedad, aunque no distingue de forma precisa entre los distintos fenotipos clínicos.

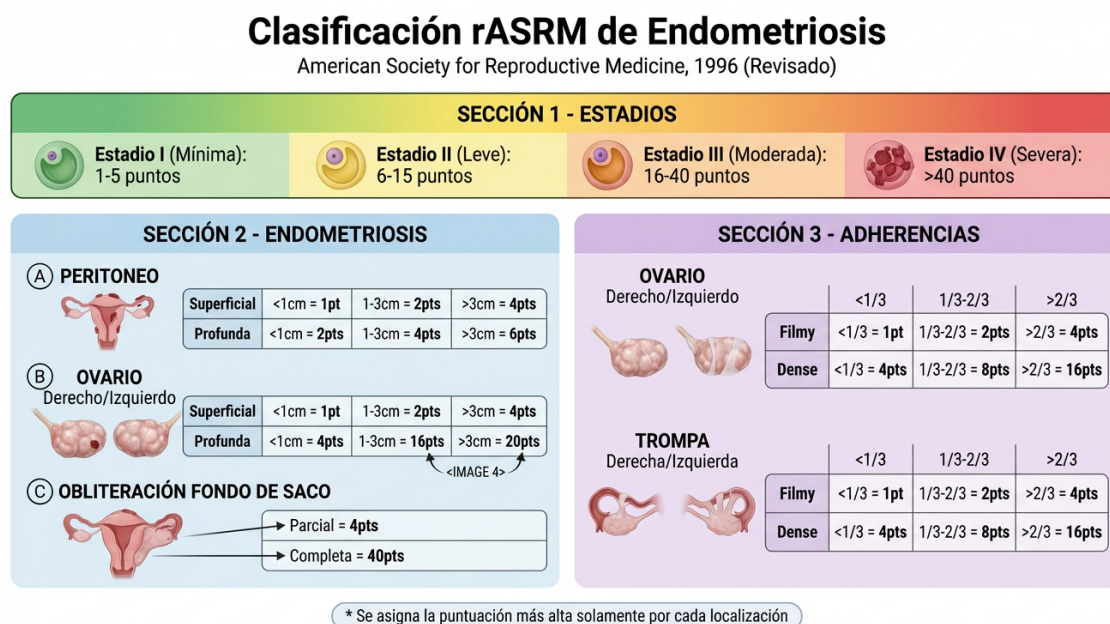


Figura 10. Clasificación ASRM (165)

La clasificación rASRM es especialmente útil para: describir de forma estandarizada los hallazgos quirúrgicos, facilitar la comunicación entre clínicos e investigadores y permitir la comparación de resultados quirúrgicos y series clínicas. Por este motivo, continúa siendo la clasificación de referencia en estudios epidemiológicos y ensayos clínicos, y es ampliamente recomendada en guías clínicas internacionales.

A pesar de su uso extendido, la rASRM presenta limitaciones relevantes. Diversos estudios han demostrado una escasa correlación entre el estadio rASRM y la intensidad del dolor, así como con el impacto sobre la calidad de vida. Asimismo, su capacidad predictiva del pronóstico reproductivo es limitada, lo que ha motivado el desarrollo de índices complementarios como el Endometriosis Fertility Index (EFI). Otra limitación importante es su pobre caracterización de la endometriosis profunda infiltrante, ya que no valora adecuadamente la afectación retroperitoneal, intestinal, vesical o de estructuras nerviosas, lo que puede infraestimar la gravedad clínica de este fenotipo. Además, la rASRM no incorpora variables funcionales ni clínicas, como la sintomatología, la fertilidad o la respuesta al tratamiento (164,166).

En la actualidad, la rASRM se considera una herramienta descriptiva anatómica, más que un sistema integral de clasificación de la enfermedad. Su uso combinado con otros sistemas, como el Endometriosis Fertility Index (EFI), para el pronóstico reproductivo o la clasificación Enzian para la endometriosis profunda, permite una evaluación más completa y clínicamente relevante de las pacientes con endometriosis (165–167).

El EFI fue desarrollado específicamente para predecir la probabilidad de embarazo espontáneo tras cirugía conservadora en mujeres con endometriosis e infertilidad. Fue propuesto por Adamson y Pasta en 2010 como un índice pronóstico validado, diseñado para estimar la probabilidad acumulada de embarazo espontáneo a corto y medio plazo tras tratamiento quirúrgico de la endometriosis. A diferencia de otras clasificaciones, el EFI no pretende describir la gravedad anatómica de la enfermedad, sino estratificar el pronóstico reproductivo individual, facilitando la toma de decisiones en el manejo de la infertilidad asociada a endometriosis (167),

El EFI integra variables históricas, clínicas y quirúrgicas, combinando información preoperatoria y hallazgos intraoperatorios. El índice final oscila entre 0 y 10, siendo los valores más altos indicativos de mejor pronóstico reproductivo. (Figura 11).

Clasificación EFI													
Endometriosis Fertility Index - Adamson et al., 2010													
SECCIÓN 1: FACTORES CLÍNICOS (0-5 puntos)	SECCIÓN 2: FACTORES QUIRÚRGICOS (0-5 puntos)												
 EDAD: ≤35 años (2 pts) 36-39 años (1 pt) ≥40 años (0 pts)	A) PUNTUACIÓN LF (Least Function): LF Score 7-8: 3 puntos LF Score 4-6: 2 puntos LF Score 1-3: 0 puntos 												
 AÑOS DE INFERTILIDAD: ≤3 años (2 pts) >3 años (0 pts)	B) ESCALA DE FUNCIÓN (para Trompa, Fimbria y Ovario): <table border="1"> <tr> <td></td><td></td></tr> <tr> <td>Normal</td><td>4</td></tr> <tr> <td>Disfunción leve</td><td>3</td></tr> <tr> <td>Disfunción moderada</td><td>2</td></tr> <tr> <td>Disfunción severa</td><td>1</td></tr> <tr> <td>Ausente/No funcional</td><td>0</td></tr> </table>			Normal	4	Disfunción leve	3	Disfunción moderada	2	Disfunción severa	1	Ausente/No funcional	0
													
Normal	4												
Disfunción leve	3												
Disfunción moderada	2												
Disfunción severa	1												
Ausente/No funcional	0												
 EMBARAZO PREVIO: Sí (1 pt) No (0 pts)	C) AFS ENDOMETRIOSIS LESION SCORE: <16 (1 pt) ≥16 (0 pts) D) AFS TOTAL SCORE: <71 (1 pt) ≥71 (0 pts)												
PUNTUACIÓN TOTAL: 0-10 puntos INTERPRETACIÓN: Mayor puntuación = Mejor pronóstico de fertilidad													

Figura 11. Clasificación EFI (167)

- Factores clínicos (0–5 puntos): reflejan el potencial reproductivo basal de la paciente.
 - Edad de la paciente
 - Duración de la infertilidad
 - Historia reproductiva previa
- Factores quirúrgicos (0–5 puntos):
 - Least Function Score (LFS): evalúan el estado funcional postoperatorio de las trompas, incluyendo fimbrias, y los ovarios. Cada estructura se valora según su grado de funcionalidad, dando lugar al denominado Least Function Score (LFS), que constituye el componente central del EFI.
 - Gravedad anatómica de la endometriosis (0–3 puntos): se valora de forma indirecta mediante el estadio rASRM, la presencia de endometriosis profunda y la extensión de las adherencias.

Con el resultado obtenido, se estratifica a las pacientes en distintos grupos pronósticos:

- EFI 0–3: baja probabilidad de embarazo espontáneo. Se recomienda técnica de reproducción asistida de manera precoz.
- EFI 4–6: pronóstico intermedio. Se recomienda un manejo individualizado según edad y preferencias reproductivas.
- EFI 7–10: alta probabilidad de embarazo espontáneo. Se aboga por una actitud expectante razonable tras cirugía.

Diversos estudios han demostrado que el EFI presenta una mayor capacidad predictiva del embarazo espontáneo que la rASRM, manteniendo su validez en diferentes poblaciones y contextos clínicos (166–168).

Entre las principales ventajas del EFI destacan su orientación clínica, su capacidad pronóstica validada y su utilidad para el asesoramiento reproductivo individualizado. No obstante, presenta algunas limitaciones, como la necesidad de una cirugía previa para su cálculo y su falta de aplicabilidad en mujeres que no desean gestación o en aquellas sometidas directamente a técnicas de reproducción asistida sin tratamiento quirúrgico previo (166).

Por ello, se desarrolló la clasificación ENZIAN, más sencilla, reproducible, basada en pruebas de imagen y que se centra en la endometriosis profunda (169).

A diferencia de otros sistemas, la ENZIAN se concibió con un enfoque topográfico, orientado a describir de forma sistemática la localización y extensión de las lesiones profundas, independientemente de la sintomatología o del pronóstico reproductivo.

La clasificación ENZIAN original se basa en la división anatómica de la pelvis posterior en compartimentos específicos, asignando una letra a cada localización y un número que refleja la profundidad o el tamaño de la infiltración (170). Este sistema permite una descripción detallada de la enfermedad que resulta especialmente útil en la planificación quirúrgica y en la comunicación entre equipos multidisciplinares.

Los compartimentos principales evaluados son:

- Compartimento A: afectación del tabique rectovaginal y vagina posterior
- Compartimento B: ligamentos uterosacros y parametrio
- Compartimento C: intestino (recto y sigma)

Cada compartimento se gradúa según el tamaño máximo de la lesión:

- 1: <1 cm
- 2: 1–3 cm
- 3: >3 cm

Además, la clasificación contempla la afectación de localizaciones extragenitales y órganos específicos, mediante sufijos adicionales:

- F: afectación de órganos (“far organs”), incluyendo vejiga, uréter, intestino proximal o nervios
- O: ovarios
- T: trompas
- P: peritoneo superficial

Este enfoque permite reflejar de manera más fiel la complejidad anatómica de la enfermedad, especialmente en los casos avanzados (171).

En 2021 se publicó la clasificación ENZIAN revisada (ENZIAN 2020), fruto de un consenso internacional, que amplía el sistema original para integrar todas las formas de endometriosis, incluyendo la superficial, la ovárica y la profunda, con el objetivo de convertirse en una clasificación anatómica global (169). Esta versión mantiene la estructura por compartimentos, pero mejora la estandarización terminológica y la aplicabilidad clínica, favoreciendo su uso tanto en cirugía como en estudios de imagen avanzados, especialmente resonancia magnética y ecografía transvaginal experta. (Figura 12)

CLASIFICACIÓN ENZIAN Sistema de clasificación para endometriosis profunda - SEF, 2003-2011			
	P - PERITONEO	P1: <3 cm P2: 3-7 cm P3: >7 cm Focos peritoneales superficiales (<5 mm)	
	O - OVARIO	O1: <3 cm O2: 3-7 cm O3: >7 cm Endometriomas y focos ováricos	O_/_ (izquierdo/derecho)
	T - CONDICIÓN TUBO-OVÁRICA	T1: Adherencias ovario-pared pélvica T2: T1 + adherencias al útero	T3: T2 + adherencias a USL/intestino T_/_ (izquierdo/derecho)
	A - ESPACIO RECTOVAGINAL	A1: <1 cm A2: 1-3 cm A3: >3 cm Vagina y área retrocervical (eje craneocaudal)	
	B - LIGAMENTOS UTEROSACROS	B1: <1 cm B2: 1-3 cm B3: >3 cm USL, cardinales, pared pélvica lateral (eje mediolateral)	B_/_ (izquierdo/derecho)
	C - RECTO	C1: <1 cm C2: 1-3 cm C3: >3 cm Pared anterior rectal hasta 16 cm del margen anal (eje ventrodorsal)	
CATEGORÍAS ADICIONALES - F (LOCALIZACIONES LEJANAS)  FA: Adenomiosis  FB: Vejiga - capa muscular  FI: Intestino - >16 cm margen anal, sigma, ciego, apéndice  FU: Uréter - obstrucción con hidronefrosis  FO: Otras extragenitales - pared abdominal, diafragma, pulmón, nervios			
SISTEMA DE CODIFICACIÓN #Enzian P_/_ O_/_ T_/_ A_/_ B_/_ C_/_ F_/_() #Enzian P1, O0/2, B1/2, C2, FU(r) 0=sin afectación m=ausente x=desconocido +/-=permeabilidad tubárica			
			

Figura 12. Clasificación ENZIAN (169,170)

La clasificación ENZIAN es particularmente útil para describir con precisión la endometriosis profunda infiltrante, facilitar la planificación quirúrgica y la evaluación de la complejidad operatoria y mejorar la comunicación entre ginecólogos, radiólogos y cirujanos digestivos o urólogos (169,172).

Además, se ha demostrado una buena correlación entre la clasificación ENZIAN y los hallazgos de imagen, lo que refuerza su valor en el abordaje preoperatorio de la enfermedad (172).

Pese a sus ventajas, la clasificación ENZIAN presenta algunas limitaciones. No proporciona información directa sobre la intensidad del dolor, la calidad de vida ni el pronóstico reproductivo, por lo que no sustituye a sistemas como el EFI en el contexto de infertilidad asociada a endometriosis (169,170). Asimismo, su mayor complejidad puede limitar su uso en entornos no especializados y requiere experiencia específica para una correcta aplicación.

En la práctica clínica actual, la clasificación ENZIAN se considera el sistema de referencia para la descripción anatómica de la endometriosis profunda, especialmente cuando se combina con la rASRM para cuantificar la carga global de enfermedad y con el EFI para estimar el pronóstico reproductivo. Este enfoque combinado permite una evaluación integral y clínicamente relevante de las pacientes con endometriosis (166,169).

3.6. Diagnóstico

Tradicionalmente, el diagnóstico se ha basado en la visualización quirúrgica con confirmación histológica, considerándose la laparoscopia el patrón oro. Sin embargo, en la última década se ha producido un cambio de paradigma, promoviendo un diagnóstico clínico-radiológico presuntivo, con el objetivo de reducir el retraso diagnóstico —estimado entre 5 y 12 años desde el inicio de los síntomas— y evitar cirugías innecesarias (159,160,173). Las sociedades científicas internacionales coinciden en que no es imprescindible la confirmación histológica inicial para iniciar tratamiento, siempre que exista una alta sospecha clínica apoyada por la anamnesis, la exploración física y las pruebas de imagen (161,173).

La historia clínica detallada constituye el pilar inicial del diagnóstico. La presentación clínica es heterogénea y no guarda una correlación lineal con la extensión anatómica de la enfermedad. Estudios poblacionales y revisiones sistemáticas han demostrado que más del 85–90% de las mujeres con endometriosis presentan algún tipo de dolor pélvico, aunque hasta un 2–5% pueden permanecer asintomáticas (159,173). La identificación de factores de riesgo (menarquia precoz, ciclos cortos, nuliparidad, bajo IMC, anomalías müllerianas obstructivas o antecedentes familiares de primer grado) refuerza la sospecha diagnóstica.

La exploración ginecológica debe realizarse con especial sensibilidad y delicadeza, dado el alto impacto psicosocial de la enfermedad. Aunque una exploración normal no excluye el diagnóstico, determinados hallazgos son altamente sugestivos, especialmente de endometriosis profunda: dolor o disminución de la movilidad uterina, nodularidad, engrosamiento o dolor en ligamentos uterosacros, ocupación o induración del fondo de saco de Douglas, masa anexial compatible con endometrioma o nódulos visibles o palpables en fórnix vaginal posterior o cicatrices quirúrgicas. Series quirúrgicas han demostrado que hasta el 70–90% de las pacientes con endometriosis profunda presentaban hallazgos sugestivos en la exploración previa a la cirugía (173).

3.6.1. Marcadores tumorales

Tal y como se ha expuesto en el apartado del CO, los marcadores tumorales séricos utilizados en ginecología oncológica presentan importantes limitaciones de especificidad, especialmente en mujeres premenopáusicas, debido a su elevación en múltiples procesos benignos. Entre ellos, la endometriosis constituye una de las principales causas de falsos positivos, lo que ha motivado desde hace décadas el interés por evaluar el papel de estos marcadores en el contexto de esta enfermedad.

3.6.1.1 CA-125

El CA-125, glicoproteína de alto peso molecular codificada por el gen MUC16, es el marcador sérico más ampliamente estudiado en endometriosis. Ya en el estudio fundacional de Bast et al. se describieron niveles elevados de CA-125 en diversas patologías benignas, incluyendo la endometriosis, lo que puso de manifiesto desde etapas tempranas su escasa especificidad en mujeres en edad reproductiva (37). Posteriormente, numerosos estudios confirmaron que la elevación del CA-125 en endometriosis es un hallazgo frecuente, aunque heterogéneo, y estrechamente relacionado con la extensión anatómica de la enfermedad más que con su mera presencia.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la elevación del CA-125 en endometriosis se asocia al componente inflamatorio peritoneal y a la irritación del mesotelio, así como a la mayor carga lesional observada en estadios avanzados. Diversos trabajos han demostrado que los valores más elevados se concentran preferentemente en pacientes con endometriosis moderada o severa (rASRM III–IV) y, de forma particular, en aquellas con endometriomas ováricos, mientras que en estadios iniciales (rASRM I–II) los niveles suelen encontrarse dentro de la normalidad (64,159,174).

La utilidad diagnóstica del CA-125 en endometriosis ha sido evaluada en múltiples estudios clínicos y revisiones sistemáticas. En el estudio multicéntrico de Hirsch et al., un punto de corte de 30 UI/mL mostró una sensibilidad del 57,1% y una especificidad del 96,1% para el diagnóstico de endometriosis en mujeres sintomáticas (50). Estos resultados confirman que, aunque valores elevados pueden aumentar la sospecha diagnóstica en contextos clínicos concretos, el CA-125 presenta una sensibilidad insuficiente para ser utilizado como marcador diagnóstico aislado. Este hallazgo ha sido corroborado en metaanálisis posteriores, que concluyen que el rendimiento diagnóstico del CA-125 es modesto y altamente dependiente de la prevalencia de enfermedad avanzada en la población estudiada (175).

Un factor adicional que limita su aplicabilidad clínica es la variabilidad cíclica del CA-125, con concentraciones más elevadas durante la menstruación y la fase folicular temprana, lo que introduce una fuente relevante de variabilidad biológica (174). Por este motivo, algunos autores recomiendan interpretar sus valores teniendo en cuenta la fase del ciclo menstrual, especialmente en mujeres premenopáusicas con sospecha de endometriosis.

En conjunto, la evidencia disponible indica que el CA-125 no es un marcador diagnóstico de endometriosis, pero puede tener utilidad como marcador de apoyo en mujeres con sospecha clínica de enfermedad avanzada, como indicador indirecto de carga inflamatoria y extensión anatómica, y como herramienta complementaria en el seguimiento evolutivo de determinadas pacientes.

3.6.1.2 HE4

El HE4 (Human Epididymis Protein 4) es una glicoproteína perteneciente a la familia de las inhibidoras de proteasas tipo whey acidic protein, codificada por el gen WFDC2. Su expresión en tejido ovárico sano y en patología ginecológica benigna es muy baja, lo que explica su mayor especificidad frente al CA-125 en el contexto del cáncer epitelial de ovario (41).

En relación con la endometriosis, múltiples estudios han demostrado que el HE4 permanece dentro de rangos normales, incluso en pacientes con enfermedad extensa o endometriomas ováricos (42,51). Esta característica ha llevado a que la endometriosis sea utilizada de forma sistemática como grupo control negativo en los estudios comparativos entre CA-125 y HE4 en cáncer de ovario, precisamente por la baja tasa de falsos positivos del HE4 en esta patología (42).

Desde el punto de vista clínico, esta diferencia en el comportamiento biológico de ambos marcadores confiere al HE4 un papel relevante en el diagnóstico diferencial entre endometriosis y cáncer de ovario, especialmente en mujeres premenopáusicas con masas anexiales complejas. Estudios comparativos y metaanálisis han mostrado que el HE4 presenta una mayor especificidad y un menor porcentaje de falsos positivos que el CA-125 en patología benigna ginecológica, incluida la endometriosis (40,53).

No obstante, al igual que ocurre con el CA-125, el HE4 no es un marcador de endometriosis, ya que no se eleva de forma significativa en esta enfermedad y no aporta valor diagnóstico directo. Su utilidad se limita al contexto del triaje oncológico, ayudando a descartar malignidad cuando el CA-125 se encuentra elevado en mujeres con sospecha de endometriosis o patología anexial benigna.

3.6.1.3 Otros marcadores tumorales

Otros marcadores tumorales clásicos, como el CA 19.9, también han sido evaluados en endometriosis. Este marcador puede encontrarse elevado, sobre todo en pacientes con endometriosis ovárica, aunque su sensibilidad es baja y su rendimiento diagnóstico es claramente inferior al del CA-125 (174). Por su parte, el CEA suele permanecer dentro de la normalidad en la mayoría de las pacientes con endometriosis, y su principal utilidad clínica radica en el diagnóstico diferencial con patología maligna digestiva o ginecológica más que en la identificación de la enfermedad endometriósica (176).

Revisiones sistemáticas y, de forma destacada, la revisión Cochrane de Nisenblat et al. , que evaluó más de un centenar de biomarcadores séricos, concluyen que ningún marcador tumoral individual ni ningún panel combinado ha demostrado una precisión diagnóstica suficiente para el diagnóstico no invasivo de la endometriosis (175). Aunque algunos estudios recientes han explorado combinaciones de marcadores tumorales con citoquinas inflamatorias y perfiles inmunológicos, estos enfoques continúan siendo exploratorios y carecen de validación externa.

En estudios recientes con enfoque integrador, se ha observado que los marcadores tumorales tradicionales pueden reflejar distintos aspectos de la enfermedad: el CA-125 se asocia principalmente a la severidad anatómica, el CA 19.9 a la afectación ovárica, y el CEA a determinados patrones inmunológicos sistémicos, especialmente en la endometriosis profunda (148). Estos hallazgos refuerzan la idea de que los marcadores tumorales en endometriosis actúan como indicadores indirectos de inflamación y carga lesional, más que como verdaderos marcadores diagnósticos.

3.6.2. Pruebas de imagen

3.6.2.1. Ecografía ginecológica

La ecografía transvaginal (ETV) constituye en la actualidad la técnica de imagen de primera línea en el diagnóstico de la endometriosis, recomendada de forma consistente por las principales guías internacionales, incluyendo ESHRE, NICE y la Society of Radiologists in Ultrasound. Su papel ha evolucionado desde una herramienta limitada a la identificación de endometriomas hasta convertirse en una técnica capaz de diagnosticar e identificar la endometriosis profunda cuando se realiza de forma protocolizada y por exploradores expertos.

La ETV convencional presenta un alto rendimiento diagnóstico para la endometriosis ovárica, con sensibilidades y especificidades superiores al 90% para el diagnóstico de endometriomas, caracterizados clásicamente por una masa quística homogénea, de ecos finos de bajo nivel (“ground glass”), paredes engrosadas y ausencia de vascularización interna significativa al Doppler color (173,177). Sin embargo, su sensibilidad para la endometriosis superficial peritoneal es baja, dado que estas lesiones suelen ser planas, pequeñas y no generan alteraciones estructurales detectables ecográficamente (159). Esta

limitación explica por qué una ecografía normal no excluye el diagnóstico de endometriosis, especialmente en pacientes con clínica compatible.

En la última década, el desarrollo de la ETV experta, basada en protocolos sistemáticos y dinámicos, como el propuesto por el grupo IDEA (International Deep Endometriosis Analysis) (64), ha supuesto un avance sustancial en el diagnóstico de la endometriosis profunda. Propone una valoración sistemática y dinámica, regida en 4 pasos ecográficos, que no han de ser necesariamente consecutivos y pueden solaparse (Figura 13):

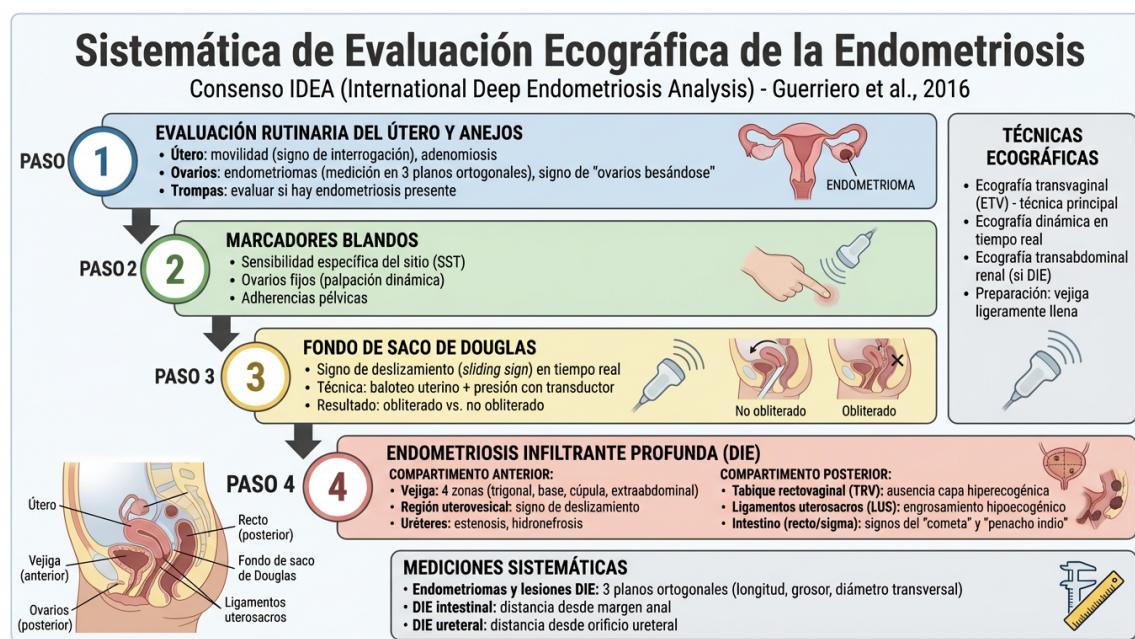


Figura 13. Sistemática de evaluación ecográfica en endometriosis. Imagen creada con SciSpace

I. Útero y anejos:

- Movilidad del útero valorada en el plano longitudinal: normal, reducida o fijo.
- Morfología del miometrio: buscando signos de adenomiosis (Figura 14) según el consenso MUSA-2 (Morphological Uterus Sonographic Assessment, 2022) (178). Se recomienda utilizar el doppler color para valorar la vascularización y realizar el diagnóstico diferencial de los quistes miometriales con las arterias arcuatas. Podemos establecer el diagnóstico de adenomiosis si se presenta como mínimo 1 signo directo + 1 signo indirecto.

Criterios MUSA 2 para el Diagnóstico de la Adenomiosis

Morphological Uterus Sonographic Assessment - Harmsen et al., 2022

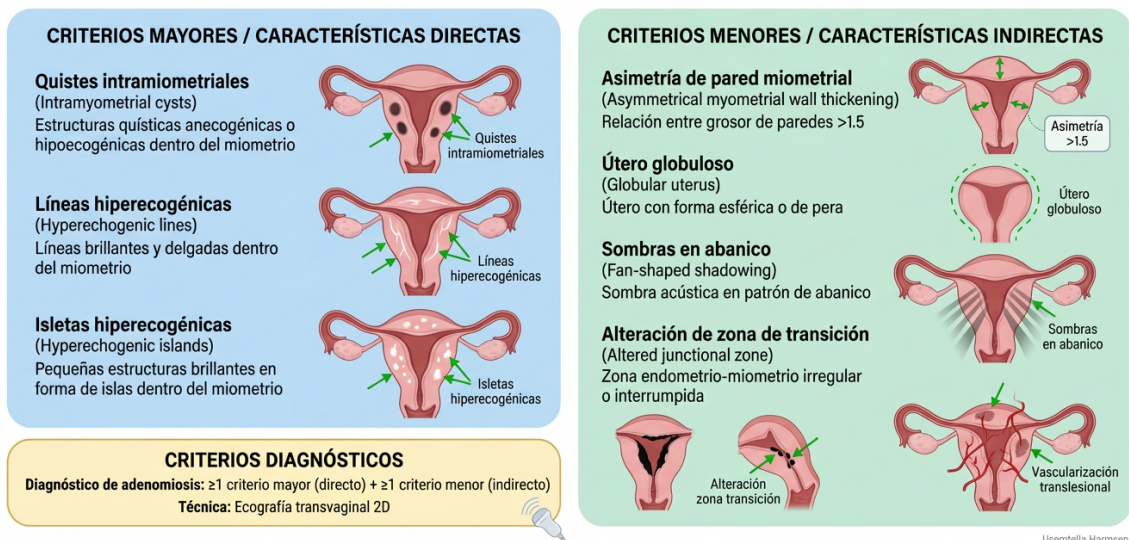


Figura 14. Criterios diagnósticos adenomiosis(178)

- En los anejos describir la presencia o ausencia de endometriomas, valorando: número, tamaño (medidas en los 3 planos) y apariencia. Para ésta última se recomienda utilizar la terminología de la IOTA para describir los quistes endometriósicos (179):
 - Tipo de lesión: Unilocular/multilocular
 - Contenido: hipocogénico/Vidrio esmerilado/con nivel/hemorragico/mixto.
 - Componente sólido y pared
 - Vascularización
 - Sombras
 - Ascitis.
 - Valorar adherencias anexiales (“soft markers”) así como estudiar la presencia de hidro/hematosalpinx
- II. Marcadores ecográficos menores (“soft markers”): son indicadores de endometriosis superficial:
 - Ovarios adheridos a útero o entre sí (“kissing ovaries”)
 - Útero retraído (“en coma”)
 - Áreas hipersensibles a la presión con la sonda vaginal
 - Líquido libre tabicado en Douglas
 - Pseudoquistes adherenciales
- III. Valoración del fondo de saco de Douglas: signo del deslizamiento (“sliding sign”). Se ejerce presión suave sobre el cérvix con la sonda vaginal para valorar si la región retrocervical se desliza con respecto al rectosigma. Con la otra mano se palpa el fondo uterino para valorar si la cara posterior se desliza sobre las asas intestinales. La maniobra cambia ligeramente si estamos ante un útero en ante o retroversión. Este signo se denomina como negativo cuando no hay deslizamiento y es sugestivo de adherencias en el fondo de saco de Douglas.

IV. Endometriosis profunda.

- A. Compartimento anterior: para la mejor evaluación se precisa una vejiga a repleción media.
 - Vejiga: hay que examinar base, cúpula, trigono y vejiga extraabdominal. La localización más frecuente es la base.
 - Plica vesico-uterina: se evalúa el deslizamiento de la pared vesical posterior sobre la cara anterior uterina.
 - Uréteres: se examina su recorrido desde su desembocadura en la vejiga hasta la bifurcación de los vasos ilíacos, prestando especial atención a las dilataciones y nódulos adyacentes. Con la sonda abdominal se deben valorar los sistemas excretores a nivel de las pelvis renales.
- B. Compartimento posterior: algunos grupos utilizan preparación intestinal previa, pero no es necesaria en la mayoría de los casos [Hudelist2011, Exacoustos2014]. Se requiere evaluar:
 - Ligamentos utero-sacos y torus: medir cada ligamento por separado.
 - Tabique recto-vaginal: descripción de nódulos y de distancia entre el margen inferior y el borde anal.
 - Recto-sigma y sigma: descripción de nódulos, extensión, distancia entre el margen inferior y el borde anal y del grado de infiltración de la pared intestinal.

El consenso IDEA II representa la estandarización del modelo ecográfico dinámico en endometriosis, desplazando la ecografía transvaginal desde una técnica descriptiva hacia una herramienta de mapeo anatómico y funcional preoperatorio, esencial en el manejo multidisciplinar de la endometriosis profunda. Estudios prospectivos y metaanálisis han demostrado que, en manos expertas, la ETV protocolizada alcanza sensibilidades del 79–89% y especificidades del 90–97% para el diagnóstico de endometriosis profunda, con resultados comparables a la resonancia magnética (64,180,181). En particular, la afectación rectosigmoidea presenta una de las mayores tasas de detección ecográfica (182).

Pese a sus avances, la ecografía presenta limitaciones claras tales como la dependencia del operador, la baja sensibilidad para enfermedad superficial y la dificultad en la valoración de lesiones extrapélvicas.

3.6.2.2 Resonancia magnética

La resonancia magnética (RM) pélvica constituye la técnica de imagen de segunda línea, indicada cuando la ecografía no es concluyente, cuando se sospecha enfermedad profunda extensa o cuando se requiere mapeo prequirúrgico detallado. Las indicaciones más aceptadas para RM son la sospecha de endometriosis profunda compleja, así como la sospecha de afectación digestiva alta, urinaria o nerviosa. También resulta útil ante la discordancia clínico-ecográfica o cuando nos encontramos frente a una planificación quirúrgica multidisciplinar. La RM ofrece una visión multiplanar y global de la pelvis, permitiendo evaluar simultáneamente todos los compartimentos anatómicos, incluidos aquellos de difícil acceso ecográfico (183).

Metaanálisis recientes han demostrado que la RM, utilizando protocolos específicos para endometriosis e interpretada por radiólogos expertos, alcanza sensibilidades del 90–93% y

especificidades del 85–90% para endometriosis profunda y ovárica (160,183). Su rendimiento es especialmente elevado para la endometriosis intestinal, la afectación vesical y ureteral, en la endometriosis del septo rectovaginal. y cuando hay afectación de nervios pélvicos.

Las lesiones se caracterizan típicamente por nódulos hipointensos en secuencias T2 (“shading”), fibrosis retráctil y distorsión anatómica, con o sin focos hemorrágicos hiperintensos en T1 con supresión grasa (184).

La RM presenta como mayores ventajas la independencia del operador, presenta una excelente caracterización tisular y permite una evaluación extrapelvica. No obstante, su mayor coste, menor disponibilidad y su limitada sensibilidad para endometriosis superficial, la sitúan como una técnica de segunda línea, complementaria en casos seleccionados.

3.6.2.3. Endometrioma complejo

Según la IOTA y los modelos ADNEX y GI-RADS los endometriomas típicos se describen como lesiones quísticas uniloculares con contenido homogéneo de baja ecogenicidad (“vidrio esmerilado”), sin componentes sólidos, sin papilas, y con escasa o nula vascularización en Doppler. Sin embargo, la presencia de septos gruesos, papilas, nódulos murales, o vascularización significativa eleva el riesgo y clasifica la lesión como compleja, requiriendo mayor vigilancia o intervención (185).

El modelo ADNEX de la IOTA, ya descrito en el apartado del cáncer de ovario, utiliza variables ecográficas como el tamaño de la lesión, la presencia y número de papilas, la proporción de componente sólido, la vascularización y la presencia de ascitis para estimar el riesgo de malignidad. Un endometrioma complejo, según IOTA-ADNEX, se caracteriza por la coexistencia de características benignas (quiste unilocular, sin vascularización) y al menos una característica sospechosa (papilas ≥ 4 , nódulo mural, septos irregulares, flujo Doppler intenso) (185). Según metaanálisis recientes, el sistema GI-RADS, utilizando un umbral de categoría 4 o 5, alcanza sensibilidades del 90–100% y especificidades del 70–97%, con valores de AUC en torno a 0,92–0,93, además de una elevada concordancia interobservador ($\kappa = 0,68–0,90$) [Kapoor2024, Chen2024, Basha2019]. El modelo ADNEX muestra de forma consistente sensibilidades entre el 94–96% y especificidades entre el 79–83% para la predicción de malignidad, con valores del área bajo la curva ROC (AUC) superiores a 0,93 en grandes cohortes y metaanálisis (60,186,187). Los estudios comparativos indican que, aunque ambos sistemas presentan una alta sensibilidad, tanto GI-RADS como O-RADS (sistema relacionado desarrollado por el American College of Radiology) pueden sobreestimar ligeramente el riesgo de malignidad, lo que se traduce en una menor especificidad en comparación con el modelo IOTA ADNEX, que ofrece una estratificación del riesgo más refinada, especialmente en casos indeterminados o complejos (186,188).

En resumen, tanto GI-RADS como IOTA ADNEX son herramientas validadas y fiables para diferenciar endometriomas ováricos complejos de tumores ováricos malignos. El modelo IOTA ADNEX ofrece una ligeramente mayor especificidad y una estratificación del riesgo más detallada, mientras que GI-RADS destaca por su alta sensibilidad y facilidad de uso en la práctica clínica.

3.6.3. Últimos avances en el diagnóstico.

La evidencia más reciente indica que ningún biomarcador no invasivo aislado alcanza actualmente una sensibilidad y especificidad suficientes para el diagnóstico clínico rutinario de la endometriosis. No obstante, en los últimos años han surgido diversos candidatos prometedores, tanto individuales como en paneles combinados.

Los paneles de proteínas plasmáticas, como un panel de 10 proteínas, han demostrado una alta precisión diagnóstica en entornos de investigación (AUC de hasta 0,997 para enfermedad grave), aunque requieren validación adicional en poblaciones diversas antes de su adopción clínica (189).

De forma similar, los paneles de expresión génica (por ejemplo, un EMScore de nueve genes) han mostrado una elevada exactitud diagnóstica (AUC 0,942 en muestras de sangre) para discriminar entre mujeres con endometriosis y controles, pero siguen siendo herramientas en fase de investigación (190).

Los microARN (miRNA) se encuentran entre los biomarcadores no invasivos más estudiados. Algunos miRNA específicos, como miR-30c-5p, han mostrado un buen rendimiento diagnóstico (AUC 0,84), y diversas revisiones sistemáticas destacan varios miRNA con expresión diferencial significativa entre casos y controles (191,192).

Los modelos de aprendizaje automático basados en firmas de miRNA han alcanzado altas sensibilidades y especificidades en estudios unicéntricos (AUC de hasta 98,4%), si bien carecen aún de validación multicéntrica (193). Por el contrario, estudios multicéntricos de mayor tamaño han comunicado precisiones más moderadas (AUC 0,70–0,80), subrayando la necesidad de mayor refinamiento y validación externa antes de su implementación clínica (194).

Otros marcadores inflamatorios, como IL-6 y suPAR, también muestran potencial diagnóstico, con modelos de árboles de decisión que alcanzan una exactitud del 80% en cohortes pequeñas (195). El CA-125 continúa siendo el biomarcador más ampliamente utilizado, pero su sensibilidad y especificidad son insuficientes para el diagnóstico aislado; su utilidad podría mejorar cuando se combina con otros marcadores, como TGFBI (156,193).

En resumen, los biomarcadores no invasivos para la endometriosis aún no están listos para su uso clínico rutinario. Sin embargo, los paneles proteicos, las puntuaciones de expresión génica y las firmas de miRNA están avanzando rápidamente y podrían convertirse en herramientas diagnósticas clínicamente útiles en un futuro próximo, siempre que se completen estudios multicéntricos adicionales y se logre una adecuada estandarización.

3.7. Tratamiento

Al ser el dolor y concretamente la dismenorrea el síntoma principal de la endometriosis, numerosas mujeres relatan un verdadero calvario hasta ser diagnosticadas de endometriosis, con retrasos de entre 8-10 años, por confundir el dolor de la endometriosis con dismenorrea usual (196). Múltiples estudios han demostrado un período de tiempo significativo entre la aparición de los primeros síntomas y un diagnóstico confiable (197,198). Estos estudios se basan en datos que utilizan principalmente la confirmación quirúrgica como gold standard. Sin embargo, no existen datos convincentes que tengan en cuenta el tratamiento empírico como posible criterio de valoración, es decir, el tratamiento médico por sospecha de endometriosis. Después de considerar un diagnóstico presuntivo de endometriosis, se debe discutir la opción de confirmación diagnóstica adicional o tratamiento (empírico). La preferencia de la

paciente es un tema relevante que considerar. En este sentido, el diagnóstico de ciertas presentaciones de endometriosis, por ejemplo, el endometrioma ovárico o enfermedad profunda por ecografía o resonancia magnética, puede considerarse sin laparoscopia ni confirmación histológica (161).

3.7.1. Tratamiento médico

El tratamiento médico de la endometriosis se basa en su etiopatogenia: se asume que el tejido endometrial ectópico funciona igual que el eutópico. Los tratamientos médicos en general van encaminados a inhibir la ovulación, para reducir la posible menstruación retrógrada y a lograr la decidualización de las células endometriales.

En la siguiente tabla se resumen los principales tratamientos médicos (Tabla 5):

CLASE	MECANISMO DE ACCIÓN	TIPO DE FÁRMACO
AINEs	Inhibición de la enzima ciclooxigenasa	
Neuromoduladores	- Inhiben la recaptura de monoaminas (serotonina y noradrenalina) - Modulan la subunidad $\alpha 2\delta$ del canal de calcio dependiente de voltaje	Antidepresivos Anticonvulsionantes
Esteroides antiandrogénicos	- Inhibición secreción de gonadotropinas - Inhibición local del crecimiento celular - Inhibición de enzimas proestrogénicas	Danazol
Estrógenos-Gestágenos combinados	- Inhibir la ovulación - Decidualización-apoptosis de las lesiones	Píldora combinada Anillo vaginal Parche
Gestágenos	- Inhibir la ovulación - Decidualización-apoptosis de las lesiones - Supresión del crecimiento e implantación	POPs Dienogest Implante subdérmico DIU Levonorgestrel Gestágenos inyectables
Agonistas GnRH	Inhibición secreción de gonadotropinas y consecuente reducción de la esteroidogénesis ovárica	Dcapeptyl Leuprolide
Antagonistas GnRH	Inhibición secreción de gonadotropinas y consecuente reducción de la esteroidogénesis ovárica	Relugolix Linzagolix

Tabla 5. Principales tratamientos médicos para la endometriosis

3.7.1.1 Antagonistas GnRH

Los antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) son una opción terapéutica emergente para el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis. Estos medicamentos actúan bloqueando los receptores de GnRH en la hipófisis, lo que reduce la producción de estrógenos y, por ende,

induce un estado hipoestrogénico que ayuda a disminuir la progresión de la enfermedad y los síntomas de dolor. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición competitiva y dosis-dependiente del receptor hipofisario de GnRH, lo que produce una supresión rápida y reversible de la secreción de LH y FSH, con la consiguiente reducción de la producción ovárica de estradiol, sin inducir el efecto flare-up característico de los agonistas de GnRH (199).

Entre los antagonistas de GnRH más estudiados se encuentran el elagolix, el relugolix y el linzagolix. Un metaanálisis reciente ha demostrado que el elagolix 400 mg y el linzagolix 75 mg son particularmente efectivos para reducir el dolor asociado a la endometriosis, incluyendo dismenorrea y dolor pélvico no cíclico (200).

Otro estudio también destacó la eficacia del elagolix 400 mg y el ASP1707 15 mg en la reducción del dolor pélvico, dismenorrea y dispareunia (201).

Sin embargo, el uso de estos antagonistas puede estar asociado con efectos adversos relacionados con el estado hipoestrogénico, como sofocos y disminución de la densidad mineral ósea. Para mitigar estos efectos, se recomienda el uso de terapia de reemplazo hormonal (add-back therapy) en combinación con los antagonistas de GnRH, lo que permite su uso a largo plazo sin comprometer la eficacia en la reducción del dolor (46).

En España por ahora están comercializado Ryego [™] (relugolix en combinación con estradiol y acetato de noretisterona) e Ysely [™] (linzagolix en dos dosis 100mg y 200mg). Están aprobados en la Unión Europea para el tratamiento sintomático de la endometriosis en mujeres adultas en edad reproductiva con antecedentes de tratamiento médico o quirúrgico previo para su endometriosis (202).

Relugolix es un antagonista del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) que disminuye los niveles de estradiol y progesterona. La adición de estradiol y acetato de noretisterona ayuda a mitigar los efectos hipoestrogénicos, como la pérdida de densidad mineral ósea (DMO) y los síntomas vasomotores (202).

En dos ensayos clínicos de fase III, la terapia combinada de relugolix mostró una mejora significativa en la dismenorrea y el dolor pélvico no menstrual en mujeres premenopáusicas con endometriosis moderada a severa. Además, se observó una reducción del dolor pélvico general y la dispareunia, así como una disminución en el uso de analgésicos y opioides, mejorando la calidad de vida relacionada con la salud (202,203).

La terapia combinada de relugolix se administra una vez al día por vía oral y ha demostrado ser bien tolerada, con una pérdida mínima de DMO a lo largo del tiempo (202).

El otro antagonista comercializado, linzagolix, se presenta en dos dosis de 100 y 200 mg. En los estudios EDELWEISS, la dosis de 100mg/día indujo una supresión parcial de estradiol, eficaz para el control del dolor en un subgrupo significativo de pacientes, con un impacto limitado sobre la densidad mineral ósea y sin requerir de forma sistemática tratamiento hormonal complementario. Por el contrario, la dosis de 200 mg/día produjo una supresión estrogénica más profunda y una mayor eficacia analgésica, especialmente en pacientes con dolor más intenso o refractario, aunque asociada a una mayor incidencia de efectos hipoestrogénicos, lo que justifica el uso de add-back therapy para mejorar la tolerabilidad a largo plazo (199,204).

3.7.2. Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico de la endometriosis constituye una herramienta terapéutica fundamental en pacientes con síntomas refractarios al tratamiento médico, complicaciones orgánicas (obstrucción intestinal, estenosis ureteral con hidronefrosis), sospecha de malignidad o determinadas situaciones de infertilidad. La cirugía persigue dos objetivos principales: alivio del dolor y mejora de la calidad de vida, y restauración anatómica y funcional para optimizar la fertilidad. A diferencia del tratamiento médico, la cirugía no es curativa; las tasas de recurrencia clínica y/o radiológica pueden alcanzar el 40–50% a medio plazo si no se asocia tratamiento hormonal supresor posterior, lo que subraya su papel dentro de una estrategia multimodal y longitudinal (160,205).

La evidencia contemporánea enfatiza que la cirugía debe realizarse cuando esté claramente indicada y, preferentemente, como un único procedimiento definitivo, en centros especializados y por cirujanos con experiencia acreditada en endometriosis compleja. La repetición de intervenciones se asocia a peor calidad de vida y a un impacto acumulativo negativo sobre la reserva ovárica (RO), especialmente en enfermedad ovárica bilateral (206,207).

El abordaje mínimamente invasivo por laparoscopia es el estándar de referencia, con resultados comparables para la laparoscopia asistida por robot, sin que esta haya demostrado superioridad clínica consistente. La planificación preoperatoria debe basarse en una cartografía exhaustiva de la enfermedad mediante ETV experta y/o RM, permitiendo anticipar la complejidad quirúrgica, la necesidad de un enfoque multidisciplinar (cirugía colorrectal, urología) y una adecuada información a la paciente.

La identificación completa de las lesiones es crítica y dependiente del cirujano. Modalidades emergentes como la fluorescencia con verde de indocianina para identificar el uréter, han mostrado beneficios limitados y no sustituyen a la experiencia quirúrgica. La cirugía debe orientarse a la exéresis completa de las lesiones clínicamente relevantes, equilibrando radicalidad oncológica-funcional y preservación de órganos, especialmente en mujeres con deseo genésico (205).

3.7.2.2. Endometriosis peritoneal superficial

En la EPS, la ablación o la exéresis (peritonectomía) son técnicas aceptadas. La evidencia no demuestra diferencias claras en resultados de dolor entre ambas, aunque la exéresis podría ofrecer una mejor erradicación tisular en determinadas localizaciones. La cirugía de estadios mínimos–leves puede mejorar la fecundidad espontánea, pero el número necesario a tratar es elevado; por ello, en contexto de infertilidad aislada, las técnicas de reproducción asistida suelen ser preferibles a la cirugía inicial (160,205).

3.7.2.3. Endometriosis ovárica

La cirugía del endometrioma es uno de los aspectos más controvertidos. La quistectomía reduce el dolor y las tasas de recurrencia frente a la ablación simple, pero se asocia a una disminución significativa de la hormona antimülleriana (HAM), especialmente en casos bilaterales. Metaanálisis recientes estiman reducciones medias de HAM del 30% en quistectomías unilaterales y hasta del 40–45% en bilaterales (207).

Las estrategias actuales priorizan la preservación del tejido ovárico, recomendando minimizar la coagulación bipolar y favorecer suturas o agentes hemostáticos. Técnicas alternativas como la ablación con láser CO₂ o energía plasma (con láser de argón o plasma frío) muestran un menor impacto sobre la

reserva ovárica (mejor preservación de HAM y RO), con tasas de embarazo y recurrencia comparables a la quistectomía en seguimientos a medio plazo, aunque faltan ensayos aleatorizados de gran tamaño (207). La escleroterapia presenta resultados similares a las técnicas ablativas en preservación de la reserva ovárica, control del dolor y recurrencia, siempre que se realice con protocolos adecuados. Sin embargo, la menor estandarización, el menor control quirúrgico y la limitada evidencia de alta calidad hacen que no se considere una alternativa equivalente de primera línea, quedando reservada para casos seleccionados (recurrencias, baja reserva ovárica, alto riesgo quirúrgico) (207).

La cirugía del endometrioma no mejora de forma consistente los resultados de la FIV, por lo que no debe indicarse de rutina antes de reproducción asistida, salvo dolor refractario, sospecha de malignidad o dificultad técnica para la punción folicular. En mujeres con riesgo de insuficiencia ovárica precoz (IOP), debe valorarse la preservación de la fertilidad antes de la intervención (206).

3.7.2.4. Endometriosis profunda (EP)

La EP representa el mayor desafío quirúrgico. La evidencia demuestra que la exéresis completa laparoscópica mejora significativamente el dolor (especialmente dispareunia profunda) y la calidad de vida, con reducción del consumo de opioides a medio plazo. Estudios multicéntricos con miles de pacientes confirman beneficios sostenidos a 2 años (206).

No obstante, la cirugía radical de la endometriosis profunda se asocia a una morbilidad funcional relevante, incluyendo fístulas rectovaginales, disfunción vesical e intestinal, dispareunia y dolor neuropático crónico, especialmente cuando no se preserva la inervación autonómica pélvica. En este contexto, se ha observado una tendencia progresiva hacia abordajes más conservadores del compromiso intestinal (shaving o resección discoide) frente a la resección segmentaria, dado que ofrecen tasas de recurrencia comparables con una mejor función intestinal postoperatoria. Paralelamente, la incorporación sistemática de técnicas de cirugía nerve-sparing, particularmente las descritas en el método de Negrar, ha permitido reducir de forma significativa la incidencia de disfunción vesical, intestinal y sexual, sin comprometer la radicalidad de la exéresis. Meta-análisis y series prospectivas recientes respaldan esta estrategia quirúrgica individualizada, basada en la extensión y localización de la enfermedad, priorizando un equilibrio óptimo entre erradicación completa y preservación funcional (206,208–210).

3.7.2.5. Cirugía y fertilidad

La cirugía puede mejorar la fertilidad en estadios leves-moderados, pero en enfermedad avanzada o EO los beneficios sobre la tasa de recién nacido vivo son inciertos. Revisiones sistemáticas no muestran diferencias significativas entre cirugía previa a FIV y manejo expectante, aunque sí una reducción del número de ovocitos recuperados tras cirugía. Por ello, las guías actuales recomiendan individualizar la indicación quirúrgica según edad, reserva ovárica, duración de la infertilidad y síntomas asociados (160,205).

3.7.2.6. Importancia de la experiencia quirúrgica

La experiencia del cirujano es un determinante crítico de los resultados. Estudios prospectivos demuestran que cirujanos expertos extirpan menos tejido ovárico sano durante quistectomías y obtienen

mejores resultados reproductivos posteriores. La endometriosis compleja debe centralizarse en centros de referencia, con equipos multidisciplinares y protocolos estandarizados (205,207).

3.7.2.7. Tratamiento postoperatorio y seguimiento

El manejo postoperatorio de la endometriosis debe concebirse como parte de una estrategia terapéutica longitudinal, dado el carácter crónico y recurrente de la enfermedad. Tras la cirugía, especialmente en casos de endometriosis profunda o endometrioma ovárico, el objetivo principal del tratamiento adyuvante es reducir el riesgo de recurrencia clínica y radiológica, así como consolidar el control del dolor y preservar la función reproductiva. La evidencia acumulada demuestra que la cirugía aislada, incluso cuando es completa, se asocia a tasas significativas de recurrencia a medio y largo plazo, por lo que las guías actuales recomiendan tratamiento médico supresor prolongado en mujeres que no buscan gestación inmediata (160,205).

En este contexto, el tratamiento hormonal postoperatorio constituye el pilar fundamental del manejo. Los anticonceptivos hormonales combinados en pauta continua y los gestágenos (dienogest, acetato de noretisterona, DIU levonorgestrel) han demostrado reducir de forma significativa la recurrencia del dolor y de las lesiones endometriósicas, independientemente del estadio o fenotipo de la enfermedad. En EP, la supresión hormonal mantenida se asocia además a una menor progresión de la enfermedad residual microscópica, contribuyendo a preservar los resultados funcionales obtenidos con la cirugía. La elección del fármaco debe individualizarse según edad, perfil de tolerancia, comorbilidades y preferencias de la paciente, evitando retrasos innecesarios en mujeres con deseo genésico a corto plazo (205,206).

El seguimiento postoperatorio debe ser clínico y dirigido por síntomas, evitando controles sistemáticos excesivos en pacientes asintomáticas. Se recomienda una primera reevaluación entre las 6 y 12 semanas tras la cirugía para valorar recuperación funcional, control del dolor, función urinaria, intestinal y sexual, especialmente en cirugía de endometriosis profunda. Posteriormente, el seguimiento puede espaciarse de forma anual, centrado en la evolución clínica y la adherencia al tratamiento médico. Las pruebas de imagen deben reservarse para pacientes con reaparición de síntomas o sospecha de recurrencia, dado que la detección de enfermedad subclínica no modifica de forma consistente la conducta terapéutica (205).

Finalmente, el seguimiento debe integrar una visión multidisciplinar y centrada en la calidad de vida, especialmente en mujeres sometidas a cirugía compleja. La persistencia de dolor pélvico no siempre refleja recurrencia de la enfermedad, pudiendo coexistir fenómenos de sensibilización central, disfunción del suelo pélvico o dolor neuropático postquirúrgico, que requieren abordajes específicos. En este sentido, la coordinación con unidades de dolor, fisioterapia especializada y apoyo psicológico resulta clave. El éxito del tratamiento quirúrgico de la endometriosis no debe medirse únicamente por la erradicación anatómica de la enfermedad, sino por la sostenibilidad de los resultados funcionales y el impacto positivo a largo plazo en la calidad de vida de las pacientes.

3.8. Aspectos psicológicos

La endometriosis está relacionada con alteraciones emocionales, altos grados de somatización y sentimientos de incertidumbre, los cuales influyen en la falta de percepción de control, afectando la salud mental. La ansiedad y depresión son los trastornos que más presentan comorbilidad en la endometriosis, y tienden a ocurrir de manera conjunta. Ambas condiciones parecen estar influenciadas por el nivel de dolor que se presenta en la patología, el cual afecta la salud mental de estas mujeres. Así mismo, el malestar emocional influye en una mayor percepción de dolor, complicando en algunos casos la respuesta y pronóstico del paciente (211).

Se ha identificado que las personas que sufren de dolor crónico y tienen como mecanismo de afrontamiento la evitación del dolor y bajo auto-direccionamiento, tienen mayor riesgo al sufrimiento psicológico y físico. La primera de ellas debido a que se centran mayormente en las sensaciones de dolor, aumentando el miedo y la anticipación de incapacidad, lo que aumenta su nivel de preocupación. Lo segundo, se encuentra relacionado con la percepción de ellas mismas con baja capacidad para afrontar la enfermedad y sus síntomas. Lo anterior aumenta el pesimismo, hipervigilancia del dolor, miedo y desesperanza, que no solo influyen en la percepción de dolor sino también afectan la respuesta al tratamiento (211).

Las mujeres con endometriosis presentan mayores niveles de psicoticismo e introversión que otras condiciones ginecológicas y presentan una importante asociación con trastorno bipolar. Por otro lado, no presentan diferenciación en índices de trastorno obsesivo compulsivo, ideación paranoide y rabia. En contraste con lo último, Podzemny et al. (212) encontraron que las mujeres con esta enfermedad pueden considerar que las personas no entienden su dolor, lo que puede generar frustración y rabia. Según ellos también se presenta baja autoestima, alteración de la imagen corporal, y comportamientos agresivos, que influyen en aislamiento social.

3.9. Impacto económico

Una reciente investigación australiana (213) refleja que el coste promedio que ocasiona esta enfermedad en la mujer era de alrededor de AU \$ 30,000 por año. Casi una quinta parte corresponde a fármacos, consultas médicas, visitas al hospital y tratamientos de fertilidad. Los costes más importantes se debieron a la pérdida de productividad, ya sea por no poder asistir al trabajo a causa del dolor intenso (absentismo), o por asistir al trabajo, pero no ser tan productivo como de costumbre por la presencia de los síntomas (presentismo).

3.10. Endometriosis en la post-menopausia

La endometriosis siempre ha sido definida como una enfermedad de la vida reproductiva, pero se ha visto que entre un 2-4% de mujeres menopaúsicas tienen endometriosis. En una revisión de 2024 Dinu et al. (214) definieron una serie de características de la endometriosis en la menopausia que nos pueden ayudar al diagnóstico y seguimiento en esta etapa. Debemos sospecharla cuando estemos ante una mujer

con dolor pélvico de causa desconocida con obesidad, tratamiento con tamoxifeno o terapia hormonal de la menopausia (THM) (214). El manejo es prioritariamente quirúrgico en las endometriosis sintomáticas, a diferencia de la endometriosis en la edad fértil, por el riesgo de malignización (215).

El uso de THM en pacientes menopaúsicas es controvertido, ya que hay estudios que sitúan el hiperestrogenismo (incluidos los endógenos en la obesidad, por ejemplo) como un factor de riesgo para la malignización de las lesiones endometriósicas (216).

4. ENDOMETRIOSIS Y RIESGO DE CÁNCER DE OVARIO

El riesgo de desarrollar cáncer de endometrio a lo largo de la vida de la mujer es del 2% aproximadamente, por lo que parece lógico pensar que el mismo tipo de mucosa puede malignizarse cuando está situada ectópicamente (217).

En las últimas décadas, múltiples estudios han evidenciado una asociación epidemiológica y biológica entre endometriosis y ciertos subtipos de cáncer epitelial de ovario. Han estimado un riesgo relativo (RR) global de entre 1.27 y 1.93 en mujeres con endometriosis, con riesgos particularmente altos para CCC (RR hasta 3.44) y ACE (RR $\approx$ 2.3) (163,218). Datos de cohortes nacionales también refuerzan este hallazgo, reportando razones de incidencia estandarizadas de hasta 10.1 para CCC en pacientes con EO (219).

En una revisión publicada en Lancet en 2012, estudiaron 13 estudios tipo caso-control del consorcio Ovarian Cancer Association Consortium con una amplia muestra: 13226 controles, 7911 casos de CEO y 1907 BD. Se evidenció que la endometriosis presenta un aumento de riesgo de CO especialmente CCC (OR: 3,05 $p < 0,0001$), CSBG (OR: 2,11, $p < 0,0001$) y CE (OR: 2,04, $p < 0,0001$). No se encontró asociación con el CM ni con el CSAG (Pearce2012). Un metaanálisis de mas de 40000 casos publicado por Wang en 2016 en una revista del grupo Nature encontraron una asociación entre endometriosis y CO con una OR de 1,42 (IC 95%: 1.28–1.57) (220).

Vercellini en el año 2018 concluyó que aunque hay un RR de 1.4 a 1.8 de CO en mujeres con endometriosis, el riesgo absoluto es bajo (1.9% vs 1.4% en la población general (217). En un estudio con mujeres postmenopáusica con endometriosis, el 35 por ciento (20 de 57) tenían diferentes grados de metaplasia, hiperplasia, atipia y CE que surgieron en la endometriosis ovárica (221).

La teoría de la transformación maligna, propuesta por Sampson en 1927 (144), sugiere que la endometriosis puede constituir una lesión precursora en algunos casos de cáncer ovárico, particularmente cuando existen focos atípicos o persistentes.

Estudios recientes, incluidos análisis de aleatorización mendeliana, han reforzado la posibilidad de una relación causal entre endometriosis y desarrollo de CO, aportando evidencia basada en genética poblacional y eliminando sesgos típicos de los estudios observacionales (222). No obstante, los mecanismos moleculares y las condiciones clínicas que favorecen esta transformación permanecen en investigación.

El modelo dualista de la carcinogénesis ovárica, propuesto por Kurman y Shih (223), clasifica los carcinomas epiteliales de ovario en tumores tipo I y tipo II en función de sus diferencias clínicas, histopatológicas y moleculares. Los tumores tipo I comprenden neoplasias de bajo grado, crecimiento lento y relativa estabilidad genómica, que suelen diagnosticarse en estadios iniciales y que se desarrollan de manera progresiva a partir de lesiones precursoras bien definidas, como quistes benignos, tumores borderline y, de forma particularmente relevante, la endometriosis ovárica (217,223). En este grupo se incluyen el ACE, el CCC, el CSBG y el CM. La asociación entre endometriosis y los ACE y CCC está sólidamente respaldada por evidencia epidemiológica, histológica y molecular, considerándose la endometriosis atípica una posible lesión intermedia en la secuencia de transformación maligna (18,224,225). Desde el punto de vista molecular, los tumores tipo I se caracterizan por alteraciones específicas en genes como ARID1A, PIK3CA, PTEN y CTNNB1, con ausencia habitual de mutaciones en

TP53, lo que los diferencia claramente de los tumores tipo II, de alto grado y comportamiento biológico agresivo (18,223). Este marco conceptual permite comprender el origen, la evolución clínica más indolente y el mejor pronóstico del COAE, y fundamenta la necesidad de estrategias específicas de seguimiento y manejo en este subgrupo de pacientes.

4.1 Endometriosis atípica

La endometriosis atípica es una entidad controvertida, sin tener un consenso ni siquiera en la definición. Varios autores la han usado para diferentes lesiones, tales como la atipia nuclear, cuando se sabe que cierto grado de atipia nuclear es un hallazgo muy común, afectando al revestimiento epitelial de los quistes endometriósicos ováricos (129). Se estima una prevalencia entre el 7% y el 18% en pacientes con endometriosis ovárica sometidas a cirugía (226).

La OMS definió la endometriosis atípica (EA) como una proliferación de glándulas apiñadas (crowding glandular) revestidas por epitelio atípico que se asemeja a la neoplasia endometrial intraepitelial o alteración en el revestimiento del quiste endometriósico con estratificación, desorganización y atipia citológica (225). (**Figura 15**)

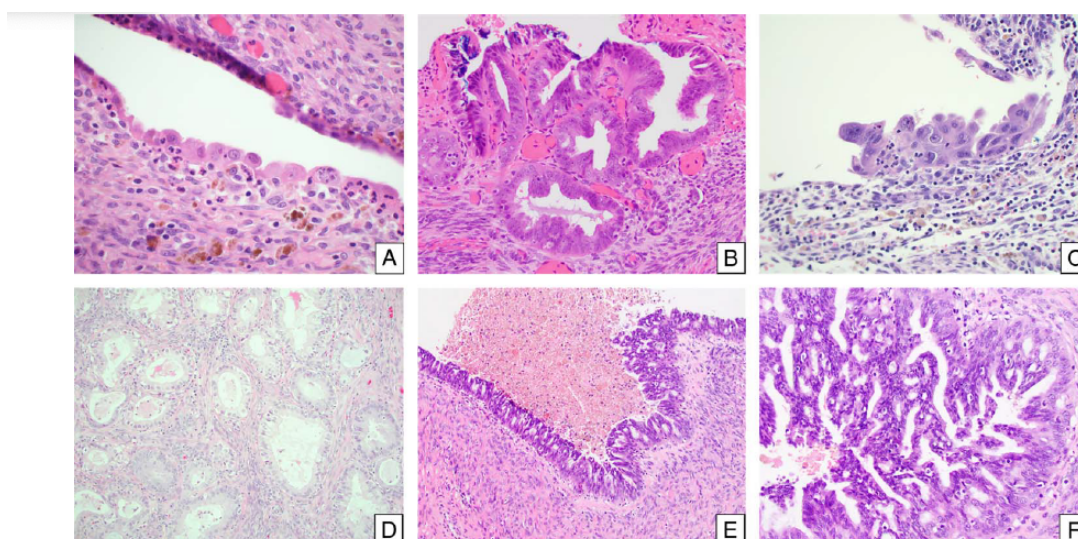


FIG. 1. Morphologic spectrum of atypical endometriosis. Most cases show flat epithelial lining, often with hobnail nuclei (A). Nuclear atypia is most often moderate (A) but can be severe (B). Micropapillary architecture is seen as tufts entirely composed of epithelium growing on the surface (C). Crowded glands appear as tightly packed individual glandular units, resembling endometrial intraepithelial neoplasia/atypical endometrial hyperplasia (D). Cribriform architecture is seen in the form of epithelial proliferation forming secondary lumens within the lining of the cysts (E). Cribriform and micropapillary patterns can co-exist (F).

Figura 15. Espectro morfológico de la EA. Extraído de Wepy et al. (225)

La mayoría de los autores usan para el diagnóstico los criterios clásicos propuestos por Czernobilsky y Morris en 1979 (227).

Se define atipia moderada como la presencia de:

- Epitelio cúbico o aplanado en una sola capa.
- Núcleos agrandados, hipercromáticos y pleomórficos.
- Frecuentemente asociado a inflamación reactiva.

Y como atipia severa:

- Núcleos muy grandes, pleomórficos, hipercromáticos o pálidos.
- Citoplasma eosinofílico, a veces con cambios escamoides.
- Cambios arquitecturales típicos tales como proyecciones epiteliales en forma de “penachos” o “borlas” (tufting), crowding glandular, estratificación epitelial y proyecciones intraluminales.

Estos criterios fueron reevaluados por Thomas y Campbell en el 2000 (228), reinterpretando la EA en el contexto de alteraciones moleculares, pero manteniendo los criterios morfológicos fundamentales. Plantearon que la endometriosis, y especialmente la endometriosis atípica, puede albergar alteraciones genéticas somáticas adquiridas, lo que apoya su carácter clonal y sugiere un potencial neoplásico temprano.

La IARC en su clasificación de los tumores del aparato reproductor femenino del 2020 (139), define la endometriosis atípica de manera similar a los criterios explicados anteriormente (crowding glandular, atipia epitelial, hiperplasia o neoplasia intraepitelial y cambios en el revestimiento del quiste), junto con atipia citológica verdadera. Añaden que pueden coexistir cambios inflamatorios o degenerativos y que la EA debe estar en continuidad directa con el COAE.

Los casos de endometriosis atípica se pueden clasificar en dos subtipos, según los hallazgos histológicos: endometriosis con atipia citológica (celular) (ECA) y endometriosis con atipia arquitectural (EAA), con ECA correspondiente a la atipia en el revestimiento epitelial de los quistes endometriósicos (estratificación nuclear, hipercromatismo, pleomorfismo) y EAA refiriéndose al mismo espectro de hiperplasia (simple o complejo, con o sin atipia celular) que se encuentra en el endometrio (30).

En un reciente estudio retrospectivo de una cohorte de 266 endometriomas ováricos (1985–2017) (226) se realizó la revisión de los informes anatomopatológicos y se reevaluar los casos de manera independiente por dos patólogos. Se evidenció una alta variabilidad interobservador y señalaron como dificultades la inflamación reactiva, que puede imitar atipia, la falta de criterios claros en la definición clásica (sin especificar cuántos deben cumplirse) y la ausencia de implicaciones clínicas claramente establecidas. El estudio propone refinar los criterios histológicos, enfatizando en: (Figura 16)

- Crowding glandular verdadero (pérdida de relación glándula/estroma).
- Arquitecturas cribiformes/micropapilares reproducibles.
- Atipia citológica significativa solo cuando no existe inflamación activa.

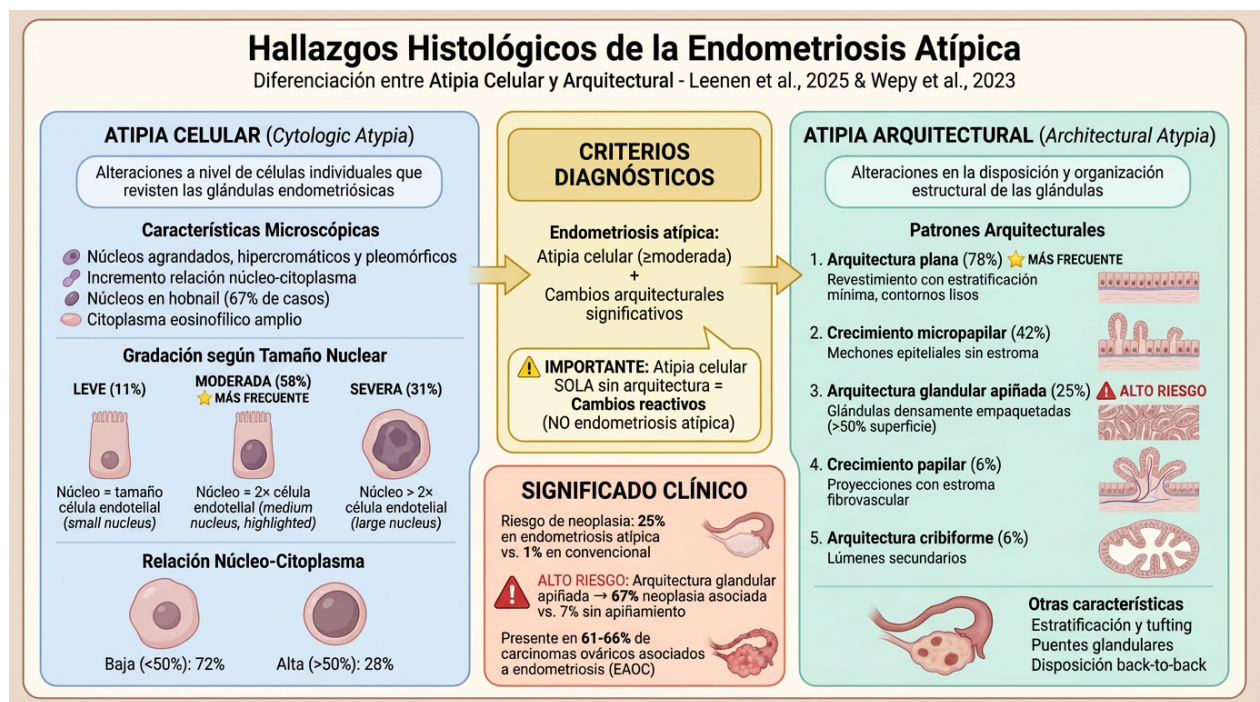


Figura 16. Endometriosis atípica. Imagen creada en [SciSpace](#).(225,226)

Algunos autores (217) han apuntado que la endometriosis ovárica podría ser una lesión premaligna. El National Cancer Institute definió 5 criterios diagnósticos para definir lesiones premalignas:

1. Existe suficiente evidencia de que la lesión precancerosa está asociada con un aumento del riesgo de cáncer.
2. Cuando una lesión precancerosa progresa a cáncer, el cáncer resultante surge de las células de la lesión previa.
3. La lesión precancerosa es diferente del tejido normal del que se origina.
4. La lesión precancerosa es diferente del cáncer en el que se convierte, aunque comparte algunas, pero no todas, de las propiedades moleculares y fenotípicas que caracterizan al cáncer.
5. La lesión precancerosa puede ser diagnosticada.

Según estos criterios, especialmente el punto 3 y el 5 la endometriosis típica no sería lesión precancerosa, y solo la endometriosis atípica se podría considerar así.

Una reciente revisión de 2025 (229) que explora las últimas evidencias sobre la transformación maligna de la endometriosis considera la endometriosis atípica como una lesión precursora del cáncer de ovario especialmente en el CE y de CC. Apuntan a factores clínicos de riesgo de malignización como la edad entre 40 y 60 años, el estado postmenopausico y los endometriomas grandes (mayores de 9cm) y señalan biomarcadores emergentes tales como ARID1A/BAF250a, p53, Ki67, PTEN y alteraciones miRNAs. Resultados similares arroja la revisión de Voigt et al (230). Estos autores concluyen que la EA debe considerarse una lesión premaligna verdadera, con relevancia biológica demostrada, pero con implicaciones clínicas aún no estandarizadas. Proponen líneas futuras de investigación centradas en: estandarización diagnóstica, biomarcadores moleculares de progresión y estratificación de riesgo que permita individualizar el seguimiento y el manejo quirúrgico.

Según la evidencia científica más reciente, los factores de riesgo para la transformación maligna de la endometriosis atípica incluyen:

1. Alteraciones genéticas: mutaciones en genes como PTEN, ARID1A, PIK3CA, y TP53 son comunes en la transformación maligna de la endometriosis. Estas mutaciones pueden estar presentes en las lesiones endometriósicas y son indicativas de un riesgo aumentado de malignidad (231–233).
2. Edad avanzada: las mujeres mayores de 49 años tienen un riesgo significativamente mayor de transformación maligna de la endometriosis. La edad avanzada se asocia con un aumento en la incidencia de cánceres relacionados con la endometriosis (234).
3. Características del quiste: quistes endometriósicos grandes (mayores de 8 cm), multiloculares y con componentes sólidos son factores de riesgo importantes para la transformación maligna (234,235).
4. Estrés oxidativo inducido por hierro: el microambiente de la endometriosis, rico en hierro debido al sangrado recurrente, puede inducir estrés oxidativo, lo que contribuye a la carcinogénesis (232,236).
5. Inflamación crónica: La inflamación persistente en el tejido endometriósico puede promover cambios malignos a través de la producción de citoquinas y factores de crecimiento que favorecen la proliferación celular y la mutagénesis (232,237).
6. Hiperestrogenismo: la exposición prolongada a niveles elevados de estrógenos, como ocurre en la terapia de reemplazo hormonal (TRH) con estrógenos solos, se ha asociado con un mayor riesgo de transformación maligna en mujeres postmenopáusicas con endometriosis (238).

El tratamiento de la endometriosis atípica sigue principios similares a los de la endometriosis típica, aunque puede requerir enfoques adicionales debido al riesgo de malignización de las lesiones. La American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recomienda el uso de progestágenos como el acetato de megestrol y el DIU de levonorgestrel para el manejo de la hiperplasia endometrial atípica, lo cual puede ser relevante en algunos casos de endometriosis atípica (239), especialmente cuando coexisten cambios hiperplásicos de tipo arquitectural o se opta por una estrategia conservadora.

No obstante, en el contexto de la EA, el tratamiento quirúrgico constituye el pilar fundamental del manejo, ya que permite la exéresis completa de las lesiones y la confirmación diagnóstica definitiva mediante estudio anatomopatológico exhaustivo. La cirugía conservadora es la opción preferente en mujeres en edad reproductiva con deseo genésico, siempre que se garantice la resección completa del tejido afecto, mientras que en pacientes sin deseo reproductivo o perimenopáusicas puede valorarse un abordaje más radical de forma individualizada (161,240). No existe evidencia que apoye la realización sistemática de procedimientos de estadificación oncológica en ausencia de carcinoma invasivo (33).

Tras el tratamiento quirúrgico, se recomienda la supresión hormonal prolongada con el objetivo de reducir la recurrencia de la enfermedad y minimizar el estímulo estrogénico residual. Diversos estudios y guías clínicas apoyan el uso de progestágenos continuos, anticonceptivos hormonales combinados en pauta continua o análogos/antagonistas de la GnRH en casos seleccionados, aunque no se ha demostrado un efecto quimiopreventivo específico frente a la transformación maligna (161,241).

Dado el potencial premaligno de la EA, el seguimiento clínico debe ser más estrecho que en la endometriosis típica. Aunque no existen protocolos estandarizados, la mayoría de autores coinciden en

la necesidad de controles periódicos clínicos y ecográficos, especialmente durante los primeros años tras el diagnóstico, reservando el uso de marcadores tumorales o pruebas de imagen avanzadas para casos seleccionados o ante hallazgos sospechosos (205,240). Este enfoque de vigilancia dirigida se justifica por la evidencia creciente que sitúa a la EA como una lesión intermedia dentro del continuum biológico entre la endometriosis benigna y el cáncer de ovario asociado a endometriosis (15,30).

4.2. Cáncer de ovario asociado a endometriosis

4.2.1. Definición

Sampson en 1925 (242) fue el primero que propuso los criterios en uso actualmente, para identificar los tumores malignos procedentes de endometriosis (30):

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

La demostración de una transición histológicamente probada desde endometriosis a cáncer fue añadida en 1953 por Scott como un criterio adicional (243)

Actualmente, la literatura científica sugiere dos entidades relacionadas: el cáncer de ovario asociado a endometriosis (COAE) y el cáncer de ovario que surge de la endometriosis (COSE). Para simplificar, en este texto nos referiremos a ambas como COAE (244).

4.2.2. Etiopatogenia y Factores de Riesgo

No se conocen con exactitud los mecanismos involucrados en la carcinogénesis en el COAE, pero se cree que es una combinación de mutaciones genéticas, alteraciones epigenéticas y cambios en el microambiente. En un estudio de 2024 Ma et al. (245) identificó dos familias de genes compartidos entre endometriosis y COAE: EDNRA y OCLN. La expresión alterada de éstos está relacionada con el pronóstico del CO y con las vías de carcinogénesis y regulación inmune. Las familias génicas EDNR y OCLN corresponden a genes que codifican proteínas implicadas en señalización celular y adhesión intercelular, respectivamente, y tienen roles importantes en procesos fisiológicos como la vasorregulación, permeabilidad epitelial y, potencialmente, en la progresión tumoral.

Algunos autores han considerado la endometriosis ovárica como una lesión precancerosa en la que el microambiente inflamatorio crónico pélvico facilita la transformación de la célula endometrial en una célula maligna (217). Kobayashi en una revisión del año 2016 (246) expone una hipótesis basada en 2 pasos: por un lado, la menstruación retrógrada forma proteínas del grupo hemo que llevan a un daño celular oxidativo, con la formación de radicales libres de oxígeno (ROS). Ésto produce un daño en el ADN con la formación de mutaciones. Por otro lado, en respuesta al microambiente inflamatorio y oxidativo las células endometrióticas y los macrófagos segregan factores inmunosupresores y antioxidantes que pueden llevar a la carcinogénesis. Murakami sin embargo apuesta por un endometrio mutado genéticamente que llega al ovario mediante la menstruación retrógrada (247).

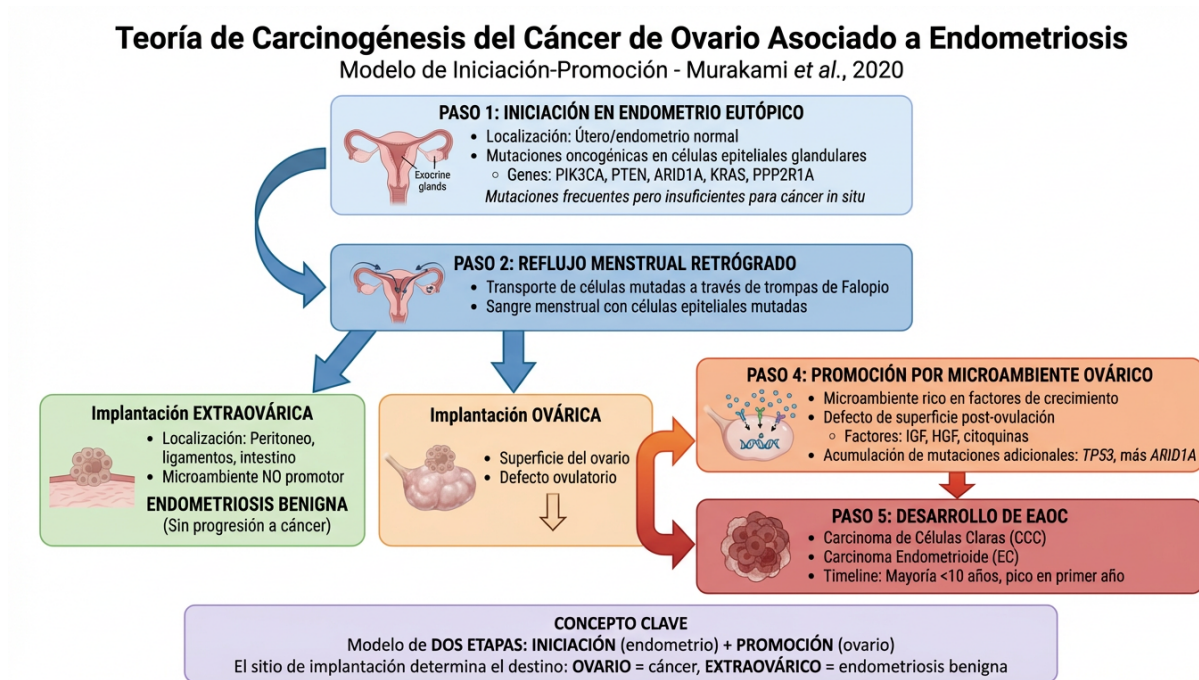


Figura 17. Teoría de la carcinogénesis del COAE de Murakami. Imagen creada en [SciSpace](#)

Los genes y vías moleculares asociadas a COAE incluyen principalmente a PTEN, CTNNB1, PIK3CA, Src, KRAS, inestabilidad de microsatélites y ARID1A (246). Resulta llamativo cómo la endometriosis puede ser el tejido precursor de dos histologías distintas de cáncer de ovario sin ninguna mutación genética recurrente que sea exclusiva de ninguno de ellos (162).

Los factores de riesgo para identificados con mayor evidencia científica son:

- Edad mayor de 40 años, especialmente en aquellas con endometriosis persistente y postmenopáusicas (248,249).
- Mutaciones en ARID1a (18,222,250) y con menor evidencia, en PIK3CA, PTEN, KRAS, CTNNB1 y HNF1β (Ayhan2012, Wuyung2021)
- Estrés oxidativo crónico. La inflamación peritoneal crónica y el hierro libre dentro de los endometriomas aumentan el estrés oxidativo y la creación de radicales libres, promoviendo mutaciones y daño al ADN (224,231).
- Hiperestrogenismo. La terapia hormonal con estrógenos sin contraposición estrogénica, en pacientes con endometriosis (Wang2016), así como la exposición acumulada a estrógenos endógenos (menarquia precoz, baja paridad u obesidad) (162,222)
- La ausencia de cirugía preventiva. Vercellini *et al* postulan que las mujeres con endometriomas persistentes mayores de 5cm y sin cirugía tienen mayor riesgo, y que la salpingo-ooforectomía puede reducir el riesgo, especialmente en mujeres mayores de 45 años con recurrencias (217).
- Otros factores con menos evidencia son: la historia familiar de cáncer ovárico o de mama (BRCA1/2), la nuliparidad y la vida reproductiva amplia (menarquia temprana y menopausia tardía) (251).

4.2.3 Clínica, diagnóstico y clasificación

La sintomatología típica no difiere del cuadro clínico de sospecha del CO, siendo el dolor abdomino-pélvico, la distensión abdominal y los trastornos digestivos los más frecuentes. Sin embargo, existen algunos matices que nos deben hacer sospechar COAE más allá del antecedente de endometriosis o su sintomatología asociada.

- Dolor pélvico crónico o agudización del dolor asociado a endometriosis previo. Muchas pacientes refieren un cambio en el patrón habitual de su dolor por endometriosis: incremento progresivo de la intensidad, aparición de dolor continuo o resistencia al tratamiento hormonal previo. Este dato es uno de los principales signos de sospecha clínica de transformación maligna (217).
- Crecimiento rápido del endometrioma o aparición de características ecográficas atípicas. Puede observarse crecimiento rápido de un quiste previamente estable, aparición de componentes sólidos, tabiques gruesos o papilas con capacitación doppler.. signos que orientan a una posible malignización (217,252).
- Síntomas generales inespecíficos de masa pélvica. Distensión abdominal, sensación de plenitud pélvica, molestias gastrointestinales o urinarias por compresión. Sin embargo, estos suelen ser menos marcados que en el carcinoma seroso de alto grado (217,253).
- Menor frecuencia de ascitis y síntomas sistémicos. A diferencia de los carcinomas serosos avanzados, el COAE raramente se presenta con ascitis, pérdida ponderal o síntomas constitucionales, lo que contribuye a su detección más temprana (217,254).
- Asociación frecuente con antecedentes de endometriosis o infertilidad. En torno al 50 % de las pacientes con carcinoma endometriode o de células claras presentan historia previa de endometriosis o endometriomas (255–257).
- Edad media de presentación menor. La media de diagnóstico se sitúa entre los 45–50 años, es decir, 5-10 años antes que el CONAE (257).
- Sangrados anormales. A diferencia de los CONAE serosos, se suelen producir cambios en el patrón menstrual o sangrado uterino anómalo en la premenopausia y metrorragia postmenopáusica (258).

4.2.3.1 Marcadores tumorales

Los marcadores tumorales en el caso del COAE presentan una dificultad adicional, especialmente el CA-125 ya que una de las condiciones benignas en las que se encuentra elevado es la endometriosis (50). Estudios previos han sugerido valores superiores a 200UI/ml como sugestivos de malignidad (259,260), pero los más recientes, como la cohorte de Shinmura et al. no han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el CA-125 entre EO y COAE (65).

En comparación con el CA-125, tanto el CA-19.9 como el HE-4 presentan ventajas en el diagnóstico del COAE. El CA-19.9 es un marcador sérico potencial para el diagnóstico de COAE; en el estudio de Magalhães , un valor sérico de CA-19.9 >22,31 U/mL mostró una sensibilidad del 82,14 % para diferenciar entre EO y COAE (261). Xu et al concluyeron que el marcador CA-125 carece de utilidad para discriminar EO y COAE mientras que el HE4 por su menor variabilidad menstrual e inflamatoria, mejora la especificidad, llegando al 99,4% cuando HE4 era mayor de 140pmol/L (262).

4.2.3.2 Patrón ecográfico

Aunque las características descritas por las simples rules, GIRADS o el modelo ADNEX son aplicables cuando sospechamos un COAE, existen algunas particularidades a tener en cuenta:

- Tumores unilaterales con más frecuencia cuando se originan en endometriosis (vs bilateralidad en otros cánceres ováricos) (61,62).
- Menor asociación con ascitis y líquido libre en pelvis (62).
- Aparición de proyecciones papilares, más frecuente cuando se trata un endometrioma (61,62).
- Componente sólido vascularizado: es probablemente el signo ecográfico de mayor valor discriminatorio (61).
- Los signos de “atipia” (endometriomas con características inusuales: componente sólido, irregularidades) pueden confundir, pero el reconocimiento por ecografistas expertos mejora la precisión (263).

En la siguiente Tabla 6 se esquematizan estas diferencias:

Característica	COAE (endometrioides / células claras)	COEAE (seroso HGSC)
Localización	Unilateral, frecuentemente adherido al útero	Bilateral en 30–40 %
Tamaño	6–10 cm	Variable, a menudo >10 cm
Ascitis	Rara	Frecuente
Vascularización	Escasa o moderada	Intensa
Contenido quístico	Homogéneo, “achocolatado”	Seroso o mixto
Edad promedio	45–55 años	60–70 años

Tabla 6. Diferencias ecográficas entre COAE y CO

4.2.4. Histopatología

Desde el punto de vista anatomopatológico, el ejemplo más típico de epitelio malignidad derivado de la endometriosis es el ACE, seguido en frecuencia por CCC. A pesar de que la endometriosis adyacente puede mostrar cambios metaplásicos y atípicos, una transición real de endometriosis a ACE puede ser demostrado solamente en el 5-10% de los casos solamente. Esto no es inesperado, ya que ACE puede surgir de novo del epitelio superficial del ovario y porque en los casos donde el tumor se deriva de una

endometriosis preexistente, la neoplasia ha enmascarado totalmente el tejido endometriósico de origen en el momento del diagnóstico (244). Otros tipos histológicos de COAE representan una pequeña minoría, incluyendo serosos y mucinosos, así como, muy raros, carcinomas de células escamosas (129,244).

Van Gorp clasificó al COAE en tres categorías (215) (Figura 18):

- Tipo A. CO con demostración histológica de áreas de transición entre endometriosis, endometriosis atípica y carcinoma asociado a endometriosis según la definición de Sampson y Scott (242,243).
- Tipo B. CO con endometriosis en el mismo ovario, pero sin pruebas histológicas de transición.
- Tipo C. CO de ovario con endometriosis en cualquier localización de la pelvis.

Clasificación del Cáncer de Ovario Asociado a Endometriosis (COAE) Clasificación de Van Gorp

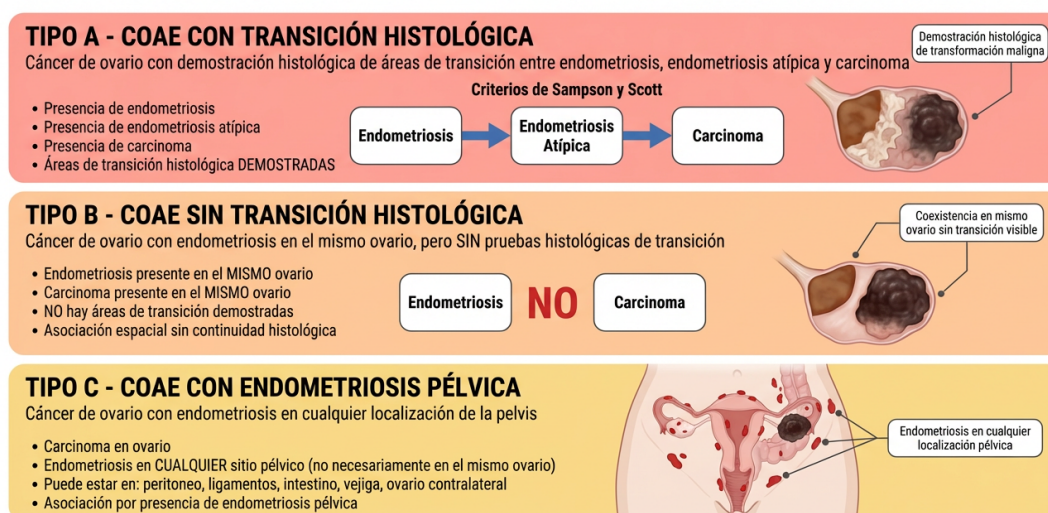


Figura 18. Clasificación VanGorp

Siguiendo esta clasificación, la mayoría de los casos se encuadran en la categoría C.

Un examen más extenso y detenido de las muestras histológicas de los ACEs y CCCs, probablemente incrementaría los casos en las categorías A y B.

4.2.5 Tratamiento

El manejo del COAE no difiere del del CONAE, se trata en función del estadio, grado histológico e histología. Lo que sí debemos intentar es el abordaje quirúrgico precoz de los endometriomas con signos sospechosos de malignidad.

En una serie de 76 pacientes evaluada por Hernandez et al en el año 2022 consideraron un tamaño mayor a 6cm en los endometriomas como un criterio de alerta en la evaluación preoperatoria, especialmente cuando se asocia a otros hallazgos ecográficos sospechosos como proyecciones papilares o Doppler positivo. No obtuvieron diferencias en los marcadores tumorales habituales en la práctica clínica con Ca-125, HE-4 o Ca 19.9. Si que consideraron la edad mayor de 40 años como un criterio adicional a tener en cuenta para plantear la cirugía ante el riesgo de malignización (249)

4.2.6. Pronóstico

Tradicionalmente se ha pensado que el COAE tiene mejores datos de supervivencia que el cáncer de ovario no asociado a endometriosis (COnoAE), pero ajustando según la edad y el tipo histológicos, no se han observado diferencias en cuanto a la supervivencia ni al intervalo libre de enfermedad entre COAE y COnoAE (218).

En análisis multivariante, la asociación con endometriosis se mantiene como un factor pronóstico independiente de mejor supervivencia, aunque parte de este beneficio se explica por el diagnóstico en estadios iniciales y características tumorales menos agresivas. Por ejemplo, la mediana de supervivencia puede duplicarse en el grupo asociado a endometriosis respecto al grupo no asociado, y el hazard ratio ajustado para mortalidad es significativamente menor en el grupo con endometriosis (134,264).

4.4. ARID1A y otros marcadores inmunohistoquímicos.

4.4.1. ARID1a

ARID1A es un gen que codifica la proteína BAF250a, un componente clave del complejo de remodelación de la cromatina SWI-SNF. Este complejo está involucrado en la regulación de diversos procesos celulares, como el desarrollo, la diferenciación, la proliferación, la reparación del ADN y la supresión de tumores. Estas mutaciones suelen ser truncantes y están asociadas con la pérdida de expresión de la proteína BAF250a (18).

Su expresión en la endometriosis es controvertida. En un estudio realizado por Samartzis en 2012 se identificó una pérdida completa de expresión de BAF250a entre endometriosis aisladas (no relacionadas con carcinomas de ovario), en las que el 15 % (3/20) de endometriomas y el 5% (1/22) de endometriosis infiltrante profunda presentaban este patrón de expresión, pero ni la endometriosis peritoneal ni el endometrio eutópico de los controles compartían las mismas alteraciones (265). Sin embargo, Kim en el año 2015 vio que los niveles de ARID1A son significativamente más bajos en el estroma y en las células epiteliales del endometrio, desde la fase proliferativa a la secretora, en pacientes con endometriosis vs controles (218). Estos hallazgos apoyarían la responsabilidad del factor uterino en la etiopatogenia de la infertilidad observada en la endometriosis.

Las mutaciones del ARID1a suelen ser truncantes y están asociadas con la pérdida de expresión de la proteína BAF250 (18). Son la alteración genética molecular más común reportada hasta el momento en CCC y ACE, detectándose una mayor frecuencia de mutaciones de ARID1A en CCC (46-57%) en comparación con ACE (30%). La proteína BAF250a suprime la proliferación celular a través de una regulación de la transcripción dependiente de p53 y de varios genes supresores de tumores, incluidos CDKN1A (que codifica p21) y SMAD3. De hecho, ésta pérdida de expresión de BAF250a se ha demostrado en la endometriosis adyacente a muestras de tumores de células claras (256).

En un estudio del año 2000 introdujeron tejido endometrial inducido con 7,12-dimetilben[a]antraceno (DMBA) que simulaba la inflamación producida por el hierro libre. A las 10 semanas obtuvieron 1 caso de CCC y otro de EA y a las 20 semanas 100% habían desarrollado CE. Hubo

una disminución de la expresión de ARID1a no estadísticamente significativa, por lo que lo consideran un marcador temprano de no exclusivo de transformación neoplásica (266).

4.4.2 PTEN

El gen supresor de tumores PTEN/MMAC1 localizado en el brazo largo del cromosoma 10q23.3 participa en la regulación del ciclo celular en la fase G1, adhesión celular y apoptosis. Se han descrito mutaciones somáticas de PTEN en tumores de cerebro, mama, próstata, tiroides y, con mayor frecuencia, en carcinomas endometriales de tipo endometriode.

En relación con la endometriosis y los COAE, Sato et al. describieron mutaciones de PTEN tanto en la endometriosis típica como en el ACE, y en menor proporción en el CCC, lo que apoyó la existencia de alteraciones moleculares compartidas entre estas entidades (265). De forma concordante, se han identificado mutaciones de PTEN en EO sin atipia histológica, lo que sugiere que estas alteraciones pueden estar presentes en fases tempranas de la enfermedad. Asimismo, en modelos murinos con mutaciones activadoras de K-RAS que desarrollan lesiones similares a la endometriosis, la delección concomitante de PTEN se asocia al desarrollo de ACE, reforzando su implicación en la carcinogénesis asociada a endometriosis (266).

Diversos estudios han descrito alteraciones de PTEN tanto en la ET como en EAA, observándose estas últimas con mayor frecuencia en las formas con atipia arquitectural, caracterizadas por hiperplasia glandular y complejidad estructural, en comparación con la atipia citológica aislada. En conjunto, estos hallazgos apoyan el papel de PTEN como uno de los genes implicados de forma temprana en la secuencia molecular que vincula la endometriosis, la endometriosis atípica y el desarrollo del cáncer de ovario asociado a endometriosis (30).

4.4.3. COX-2

El eje ciclooxigenasa-2 (COX-2)/prostaglandina E2 (PGE2) es un modulador crucial de la inflamación crónica de bajo grado, que orquesta las características inflamatorias del microambiente inmunológico tumoral y contribuye al desarrollo y progresión de diversos cánceres. El eje COX-2/PGE2 es una cascada de señalización inflamatoria, inducible en respuesta a numerosos mediadores inflamatorios, oncogenes y factores de crecimiento (GomezValenzuela2023).

La COX-2 está sobreexpresada en el tejido endometriótico, EA y COAE. En endometriosis, la COX-2 se induce por factores como estrógenos, hipoxia y citocinas proinflamatorias, lo que resulta en una mayor producción de prostaglandina E2 (PGE2). Esto promueve proliferación celular, angiogénesis, invasión y disminución de la apoptosis, contribuyendo a la progresión y sintomatología de la enfermedad (267).

En EO, la COX-2 se expresa principalmente en el epitelio glandular y se correlaciona estrechamente con el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la densidad microvascular, lo que subraya su papel en la angiogénesis(268). Además, la sobreexpresión de COX-2 en células estromales endometriales ectópicas modula la señalización de TGF β 1, favoreciendo la proliferación y resistencia a la inhibición del crecimiento mediada por Smad3, lo que facilita la progresión de la endometriosis (269).

La COX-2 es una ciclooxigenasa que juega un rol crítico en el cáncer. Se ha reportado que aumenta considerablemente en muchos tipos de cáncer como colon, mama y estómago.

En el contexto de la transformación maligna, la expresión de COX-2 es significativamente mayor en COAE, especialmente en el subtipo ACE, en comparación con cáncer de ovario sin endometriosis. Esto sugiere que la COX-2 puede estar implicada en la carcinogénesis asociada a endometriosis, probablemente a través de la vía PGE2/NF-κB, que promueve proliferación e invasión tumoral (270,271).

En resumen, la COX-2 es un mediador clave en la fisiopatología de la endometriosis, su progresión a formas atípicas y su asociación con el cáncer de ovario, actuando principalmente a través de la promoción de inflamación, angiogénesis y proliferación celular.

4.4.4. *p53*

Las mutaciones de p53 constituyen el cambio genético más frecuente en el cáncer, lo que hace que la alteración de sus funciones como regulador del ciclo celular y de la apoptosis favorezca el crecimiento descontrolado de las células tumorales. Las mutaciones están presentes en la mitad de las neoplasias humanas y, en particular, en 40-80% de los tumores malignos de origen epitelial ovárico. Las alteraciones de p53 aparecen hasta en un 80% de carcinomas ováricos, así como en quistes de inclusión (en presencia y en ausencia de atipia), en endometriosis adyacente a tumores ováricos y en ovarios extirpados profilácticamente en mujeres con historia familiar de cáncer (272). En el COAE tipo CCC se ha relacionado con peor supervivencia (273). Recientemente en un estudio publicado por Wepy et al encontraron p53 negativas (wildtype) con más frecuencia en la endometriosis atípica que en la típica (225).

4.4.5. *ki67*

La proteína ki67 es un marcador de proliferación celular, que ha demostrado tener un papel importante en la regulación del ciclo celular, ausente en las células estacionadas o sin replicación, y alcanza niveles máximos de expresión durante la mitosis (274). Se ha visto expresión de ki67 en varios tipos de cáncer como cáncer de mama, tejidos blandos, pulmón, próstata, cérvix y del sistema nervioso central, y en procesos benignos tales como endometriosis (275).

En endometriosis típica, la expresión de Ki67 suele ser baja, reflejando una actividad proliferativa limitada en comparación con el endometrio eutópico durante la fase proliferativa. Sin embargo, algunos estudios han reportado que la proliferación puede estar aumentada en ciertos contextos, especialmente en pacientes con infertilidad o en lesiones extrapelvicas, donde la proporción de núcleos positivos para Ki67 puede superar el 10% en las glándulas (276,277).

En EA, la actividad proliferativa medida por Ki67 es intermedia entre la endometriosis típica y el carcinoma de ovario. Esto sugiere que la endometriosis atípica representa un estado precanceroso, con un índice de Ki67 significativamente mayor que la endometriosis típica pero menor que el carcinoma. Por ejemplo, se ha reportado un índice promedio de Ki67 de 2.7 en endometriosis típica, 9.9 en endometriosis

atípica y 23.1 en carcinoma de ovario (278). La transición histológica y molecular entre estos estados se acompaña de alteraciones adicionales en genes supresores tumorales como ARID1A y PTEN.

En COAE (principalmente ACE y CCC), la expresión de Ki67 es alta, reflejando una proliferación activa y agresiva. Este aumento en Ki67 se correlaciona con la progresión neoplásica y la pérdida de receptores hormonales, así como con la activación de vías inflamatorias y de señalización oncogénica. Su uso en cáncer de ovario es controvertido y ambiguo (279). Estudios recientes sugieren un significado pronóstico del Ki67 basal en los tumores primarios y se observan peores tasas de supervivencia en los cánceres de ovario con índices muy altos (280).

4.4.6. Receptores de estrógenos (RE) y de progesterona (RP)

En endometriosis, existe una sobreexpresión de RE beta y una disminución de RE alfa en las células estromales y epiteliales de las lesiones ectópicas, lo que favorece la proliferación, la inflamación y la supervivencia celular al inhibir la apoptosis y potenciar la producción de prostaglandinas y citocinas proinflamatorias (160,281). Esta alteración en el balance de RE beta/RE alfa también contribuye a la resistencia a la progesterona.

En la EA y en el COAE, estas alteraciones se intensifican: la sobreexpresión de RE beta y la resistencia a la progesterona facilitan la transición hacia un fenotipo maligno, favoreciendo la proliferación, la invasión y la evasión de la apoptosis (281,282). En el artículo de Wepy et al se describen mayor desaparición de RE y RP en el caso de endometriosis atípica en comparación con la típica (225). En el CO, especialmente en los subtipos endometriode y de células claras, se observa una pérdida adicional de RP y una activación sostenida de vías dependientes de estrógenos, lo que contribuye a la agresividad tumoral. Hay autores que postulan la desaparición de la dependencia de las hormonas esteroideas podría estar implicada en la transformación maligna de la endometriosis en cáncer de ovario (283).

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. MOTIVACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

El cáncer de ovario constituye la quinta causa de muerte por cáncer en la población femenina y la principal entre los tumores ginecológicos (284). Entre los factores de riesgo epidemiológicamente asociados destaca la endometriosis, entidad vinculada a un incremento del riesgo relativo de cáncer de ovario estimado entre dos y tres veces (129,285). Tradicionalmente considerada una patología benigna, se ha postulado que cualquiera de sus formas clínicas, y de manera particular el endometrioma ovárico, puede experimentar transformación maligna (130).

La relación entre endometriosis y cáncer de ovario fue descrita por primera vez por Sampson en 1925 (242), quien postuló el origen endometrioide de determinados carcinomas ováricos a partir de tejido endometrial ectópico, y fue posteriormente reforzada por Scott en 1953 al identificar focos de endometriosis benigna en continuidad topográfica con tumores ováricos (243). A pesar de estos hallazgos históricos, en la actualidad no existe un modelo etiopatogénico único, plenamente demostrado y aceptado, que explique de forma concluyente el proceso de transformación maligna del endometrioma (286)

Las hipótesis propuestas incluyen tanto la coexistencia de ambas entidades por la presencia de factores de riesgo compartidos como la progresión directa de las células endometriósicas hacia un fenotipo neoplásico (129) o la implantación ovárica de epitelio endometrial eutópico ya portador de mutaciones oncogénicas (247). En este contexto, numerosos estudios histopatológicos han señalado la endometriosis atípica como una posible lesión intermedia en la secuencia de progresión desde la endometriosis benigna hasta el cáncer de ovario asociado a endometriosis, especialmente de estirpe endometrioide y de células claras (151,230).

Desde el punto de vista clínico, el manejo de la endometriosis, y en particular del endometrioma, continúa siendo un área de controversia. Las recomendaciones de las guías clínicas internacionales son heterogéneas y, en ausencia de estrategias preventivas validadas frente a la malignización, oscilan entre la actitud conservadora y propuestas quirúrgicas radicales en determinados grupos de edad (161,287). Sin embargo, el retraso progresivo de la maternidad y las consecuencias a corto y largo plazo de la menopausia quirúrgica limitan la aplicabilidad de estas estrategias en la práctica clínica actual.

2. HIPÓTESIS

En este escenario, se plantea la hipótesis de que la endometriosis atípica constituye una lesión premaligna en la progresión biológica desde la endometriosis hacia el cáncer de ovario asociado a endometriosis, y su presencia se asocia a un perfil propio clínico, analítico y ecográfico.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivos primarios

1. Desarrollar una clasificación de riesgo oncológico en pacientes con endometriosis basado en la presencia de endometriosis atípica, definiendo subgrupos de pacientes con mayor riesgo de progresión maligna.
2. Desarrollar un algoritmo estructurado de manejo y vigilancia de endometriosis atípica.

3.2. Objetivos Secundarios

1. Determinar la prevalencia de la endometriosis atípica en pacientes diagnosticadas de endometriosis y en pacientes con cáncer de ovario, analizando su distribución en los distintos grupos de estudio.
2. Comparar las características clínico-epidemiológicas, analíticas, ecográficas e histopatológicas de las pacientes con endometriosis, endometriosis atípica y cáncer de ovario, con el fin de identificar factores asociados al desarrollo de cáncer de ovario asociado a endometriosis y posibles factores pronósticos.
3. Analizar la supervivencia de las pacientes con cáncer de ovario asociado a endometriosis en comparación con aquellas con cáncer de ovario no asociado a endometriosis.
4. Realizar un seguimiento clínico de las pacientes con diagnóstico de endometriosis atípica, con el objetivo de identificar variables asociadas a un mayor riesgo de progresión maligna.

METODOLOGÍA Y DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN

1. DISEÑO Y ÁMBITO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional descriptivo prospectivo para dar respuesta a la hipótesis inicial.

El estudio se ha realizado en los Servicios de Ginecología y Obstetricia de los Hospitales General Universitario Reina Sofía (HGURS) y Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HUVA), ambos ubicados en la Región de Murcia (España). En la presente investigación tenemos dos series: por un lado, las pacientes asistidas con diagnóstico anatomopatológico de endometriosis y/o cáncer de ovario entre enero de 2019 hasta julio de 2022. Y por otro lado las pacientes operadas con el diagnóstico anatomopatológico de endometriosis atípica entre julio de 2014 hasta julio de 2022.

- SERIE 1: es un estudio observacional de cohortes prospectivo, con tres grupos.
 - GRUPO I. Pacientes con diagnóstico histológico post-quirúrgico de Endometriosis
 - GRUPO II. Pacientes con diagnóstico histológico post-quirúrgico de cáncer de ovario asociado a endometriosis (COAE).
 - GRUPO III: Pacientes con diagnóstico histológico post-quirúrgico de cáncer de ovario no asociado a endometriosis (COnAE).

Se analizaron los hallazgos histológicos de endometriosis atípica en los grupos I y II.

- SERIE 2: estudio observacional de cohortes retrospectivo, con pacientes con diagnóstico postquirúrgico histológico de EA, tanto con CO como sin CO. Se analizó la evolución clínica mediante revisión de historias clínicas y registros anatomopatológicos.

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

1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

2.1. Criterios de inclusión:

- Mayores de 18 años
- Consentimiento informado firmado
- Pacientes con diagnóstico anatomopatológico de endometriosis ovárica o cáncer de ovario

2.2. Criterios de exclusión:

- Deterioro cognitivo que impide comprender el estudio
- No se realizó finalmente la cirugía
- No firmaron consentimiento informado
- Tumores benignos de ovario
- No se encontró patología ovárica en la cirugía

3. RECOGIDA DE DATOS

3. 1. Tamaño de la muestra

Las pacientes que han integrado el estudio son las asistidas en las Unidades de Endometriosis y de Oncología Ginecológica de los hospitales HUVA y HGURS. Al contener este proyecto dos tipos de estudios, prospectivo la serie 1 y retrospectivo la serie 2, para calcular el tamaño muestral utilizamos los datos de la serie 1. Si admitimos un error de un 3%, para estimar una proporción de aproximadamente un 9% de EA (30,226), la muestra que se debería tomar, para estimar esta proporción con un 95% de confianza es de 320 pacientes. Recogimos pacientes desde el 01 de enero de 2019, y finalizamos el 30 de Julio de 2022, cuando el tamaño muestral se aproximó al calculado (340 pacientes reclutadas).

3.2. Análisis anatomopatológico e inmunohistoquímico

Para el estudio de la endometriosis atípica se examinó la pieza obtenida en el quirófano mediante el protocolo diseñado por el Servicio de Anatomía Patológica del HUVA detallado en el ANEXO 4.

Las piezas quirúrgicas fueron remitidas en fresco o ya fijadas en formol al 10% y examinadas por 2 facultativos del servicio de anatomía patológica (de cada respectivo hospital) con amplia experiencia en patología ginecológica. Se incluyeron en parafina aquellas zonas representativas de lesión endometriósica o de transición endometriosis-adenocarcinoma. Se realizan secciones a 3 micras para tinción, primero con hematoxilina y eosina (HE) para un estudio histológico básico, y posteriormente para la realización de las técnicas inmunohistoquímicas.

El estudio inmunohistoquímico se realizó sobre tejido incluido en parafina (FFPE) mediante sistemas automatizados de tinción de DAKO (Autostainer Link 48 y DAKO OMNIS), utilizando el sistema de detección EnVision™ FLEX, siguiendo estrictamente los protocolos y recomendaciones del fabricante para cada anticuerpo.

La actividad proliferativa se evaluó mediante inmunotinción para Ki-67 (*anticuerpo monoclonal murino, DAKO*), cuantificando el porcentaje de núcleos positivos en las células glandulares de las áreas con endometriosis atípica, expresándose el resultado como índice de proliferación (%).

La expresión de COX-2 se analizó mediante anticuerpo monoclonal murino anti-humano (*clon CX-294, DAKO*). La inmunorreactividad se consideró positiva cuando se observó un patrón de tinción citoplasmática en las células epiteliales, valorándose de forma semicuantitativa.

Para el análisis del estado del gen ARID1A, se evaluó la expresión inmunohistoquímica de la proteína BAF250a mediante el anticuerpo monoclonal anti-ARID1A (*clon EPR13501, DAKO*). Se definió pérdida de expresión como la ausencia completa de tinción nuclear en más del 95% de las células epiteliales, utilizando células estromales y epitelio no lesional como control interno positivo.

La expresión de PTEN se evaluó mediante inmunohistoquímica utilizando anticuerpo monoclonal anti-PTEN (*clon 6H2.1, DAKO*). Se consideró alteración la pérdida completa o la marcada disminución de la tinción citoplasmática y/o nuclear en las células epiteliales.

3.3. Análisis de los marcadores tumorales

Los marcadores tumorales séricos CA-125, CA 19-9 y antígeno carcinoembrionario (CEA) se determinaron en muestras de sangre periférica mediante inmunoensayo quimioluminiscente con micropartículas paramagnéticas (CLIA), utilizando el sistema automatizado Beckman Coulter Access® Immunoassay System (Beckman Coulter Inc., Brea, CA, EE. UU.). Los ensayos empleados fueron Access

CA-125 II, Access CA 19-9 y Access CEA, basados en un inmunoensayo tipo “sándwich” con detección quimioluminiscente tras la formación del complejo antígeno-anticuerpo. Todas las determinaciones se realizaron conforme a las instrucciones del fabricante, incluyendo los procedimientos de calibración y control interno de calidad. Los resultados se expresaron en UI/mL para CA-125 y CA 19-9, y en ng/mL para CEA. Se consideraron valores dentro del rango de normalidad ≤ 35 UI/mL para CA-125, ≤ 37 UI/mL para CA 19-9 y ≤ 5 ng/mL para CEA, de acuerdo con los puntos de corte establecidos por el fabricante.

El marcador tumoral HE4 (Human Epididymis Protein 4) se determinó en suero mediante un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA) utilizando el sistema automatizado cobas e® (Roche Diagnostics), conforme a las especificaciones del fabricante. El ensayo empleado fue Elecsys® HE4, basado en una técnica tipo *sándwich* con dos anticuerpos monoclonales dirigidos frente a HE4, uno biotinilado y otro marcado con un quelato de rutenio, con detección electroquimioluminiscente tras la formación del complejo inmunológico. Todas las determinaciones se realizaron siguiendo estrictamente los procedimientos de calibración y control interno de calidad recomendados por el fabricante.

Los resultados se expresaron en pmol/L. De acuerdo con los puntos de corte establecidos por el fabricante, se consideraron valores normales de HE4 ≤ 70 pmol/L.

Para el índice ROMA se analizó el HE4 en combinación con el CA-125 como apoyo en la evaluación del riesgo de malignidad ovárica, especialmente en el contexto de masas anexiales, teniendo en cuenta el estatus menopáusico de las pacientes y en concordancia con las recomendaciones actuales para su interpretación clínica

3.3. Variables del estudio

3.3.1 Datos epidemiológicos

- EDAD (cuantitativa continua): en el momento de la cirugía. Expresada en años.
- IMC (cuantitativa continua): índice de masa corporal. Expresada en kg/m²
- OBESIDAD (dicotómica):
 - 0 = no (IMC menor que 30)
 - 1= si (IMC mayor o igual que 30)
- EDAD MENARQUIA: en años cumplidos.
- PARIDAD (dicotómica):
 - 0 = nuligesta (ninguna gestación)

- 1 = multigesta (1 o más gestaciones)
- ESTATUS MENOPAÚSICO (dicotómica: 0=no, 1=si)
- EDAD MENOPAUSIA: en años cumplidos
- AF CÁNCER DE OVARIO (categórica): antecedentes familiares de cáncer de ovario:
 - 0 = Sin antecedentes
 - 1 = Un familiar de 1º grado
 - 2 = Un familiar de 2º grado
 - 3 = Ambos
- AF ENDOMETRIOSIS (categórica): antecedentes familiares de endometriosis:
 - 0 = Sin antecedentes
 - 1 = Un familiar de 1º grado
 - 2 = Un familiar de 2º grado
 - 3 = Ambos
- BRCA (dicotómica: 0=no, 1=si)
- SD LYNCH (dicotómica: 0=no, 1=si)
- ENFERMEDADES CONCOMITANTES (dicotómicas, 0=no, 1=si):
 - Enf. Cardiovascular
 - Enf. Endocrino-metabólica
 - Enf. Digestiva
 - Enf. Nefro-urológicas
 - Enf. Neurológicas
 - Enf. Psiquiátricas
 - Enf. Inmunológicas
 - Enf. Hemato-oncológicas
 - Enf. Neumológicas
- FUMA (dicotómica: 0=no, 1=si)
- NUM_CIG: numero de cigarrillos/día
- ASA: índice ASA
 - 1 = ASA I
 - 2 = ASA II
 - 3 =ASA III
 - 4 = ASA IV

- DUR_REGLA: duración de la regla en días
- DUR_CICLO: duración del ciclo menstrual en días
- ESTERILIDAD (dicotómica: 0=no, 1=si)

3.3.2. Datos ecográficos

- GIRADS : clasificación de la masa ovárica según el sistema GIRADS (categórica):
 - 1 = GIRADS 1
 - 2 = GIRADS 2
 - 3 = GIRADS 3
 - 4 = GIRADS 4
 - 5 = GIRADS 5
- TAM: Diámetro máximo quiste (mm)
- VOL: Volumen quiste (cc3)

3.3.3. Datos del análisis de laboratorio

- CA-125: mediana (IQ)
- CA-19.9: en UI/ml
- CEA: en ng/ml
- HE4: en pmol/l
- CA-125 elevado (dicotómica):
 - 0 = inferior o igual a 35 UI/ml
 - 1 = superior a 35 UI/ml
- HE4 elevado (dicotómica):
 - 0 = inferior o igual a 60 pmol/L
 - 1 = superior a 60 pmol/L
- ROMA: índice ROMA. Expresado en %
- ROMA alto riesgo (dicotómica):
 - 0 = no (menor a 11,4% en premenopausia y menor a 29,9% en postmenopausia)
 - 1 = si (mayor o igual a 11,4% en premenopausia y mayor o igual a 29,9% en postmenopausia)

3.3.4. Datos quirúrgicos

- FECHA DE CIRUGÍA
- TIPO DE CIRUGÍA (categórica):
 - 1 = Salpinguectomía bilateral
 - 2 = Quistectomía unilateral
 - 3 = Quistectomía bilateral
 - 4 = Ooforectomía unilateral
 - 5 = Ooforectomía bilateral
 - 6 = Anexectomía unilateral
 - 7 = Anexectomía bilateral
 - 8 = Histerectomía simple
 - 9 = Histerectomía + quistectomía
 - 10 = Histerectomía con anexectomía unilateral
 - 11 = Histerectomía con anexectomía bilateral
 - 12 = Cirugía cáncer de ovario
- VIA: vía de abordaje quirúrgico (categórica)
 - 1= Laparoscopia
 - 2 = Laparotomía
 - 3 = Reconversión
- BIO: biopsia intraoperatoria (categórica):
 - 0 = benigna
 - 1 = maligna
 - 2 = borderline
 - 3 = no concluyente

3.3.5. Datos anatomopatológicos

- PATOLOGÍA ASOCIADA (dicotómica: 0=no, 1=si):
 - Leiomioma
 - Hiperplasia con atipias
 - Adenomiosis
 - Adenocarcinoma de endometrio

- ENDOMETRIOSIS TÍPICA (dicotómica: 0=no, 1=si)
- ENDOMETRIOSIS ATÍPICA (dicotómica: 0=no, 1=si)
- TIPO_EA: tipo de endometriosis atípica (categórica)
 - 1 = celular
 - 2 = arquitectural
 - 3 = ambas
- BL: tumor borderline (dicotómica: 0=no, 1=si)
- COAE (dicotómica: 0=no, 1=si)
- VANGORP (categórica):
 - 1 = Van Gorp tipo A
 - 2 = Van Gorp tipo B
 - 3 = Van Gorp tipo C
- AP (categórica): subtipo histológico del cáncer de ovario:
 - 1 = Seroso
 - 2 = Mucinoso
 - 3 = Células Claras
 - 4 = Endometriode
 - 5 = Otros
- Grado (categórica): grado de diferenciación tumoral:
 - 1 = G1 (bajo)
 - 2 = G2 (moderado)
 - 3 = G3 (alto)
- FIGO (categórica): estadios FIGO:
 - 1 = Ia
 - 2 = Ib
 - 3 = Ic
 - 4 = IIa
 - 5 = IIb
 - 6 = IIc
 - 7 = IIIa
 - 8 = IIIb
 - 9 = IIIc

- 10 = IV
- SEOM (categorica): estadios Sociedad Española Oncologia Medica
 - 1 = Estadio I
 - 2 = Estadio II
 - 3 = Estadio III
 - 4 = Estadio IV

3.3.6. Datos inmunohistoquímicos

- BAF-250a (dicotómica):
 - 0 = pérdida de expresión
 - 1 = expresión conservada
- COX-2 (dicotómica):
 - 0 = pérdida de expresión
 - 1 = expresión conservada
- PTEN (dicotómica):
 - 0 = pérdida de expresión
 - 1 = expresión conservada
- p53 (dicotómica):
 - 0 = negativa
 - 1 = positivos
- RE: receptores de estrógenos (dicotómica):
 - 0 = negativos
 - 1 = positivos
- Ki67 (categórica):
 - 1 = bajo (<5%)
 - 2 = moderado (10-20%)
 - 3 = alto (>20%)

3.3.7. Datos sobre el seguimiento

- REVISIÓN (categórica):
 - 1 = sana

- 2 = recidiva endometriosis
- 3 = recidiva cancer
- 4 = exitus
- PROGRESIÓN: progresión de endometriosis a cancer (dicotómica: 0=no, 1=si)
- FECHA DE PROGRESIÓN
- FECHA DE REVISIÓN
- FECHA DE RECIDIVA
- FECHA DE ÉXITUS
- ILE5: intervalo libre de enfermedad mayor o igual a 5 años (dicotómica: 0=no, 1=si)

4.ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se ha llevado a cabo según lo estipulado en la Ley Orgánica de Protección de Datos de 2018 y la Ley de Investigación Biomédica de 2007.

A las pacientes se les entregó una hoja de información (ANEXO 2) y firmaron un consentimiento informado (ANEXO 3). Fue aprobado por ambos Comités de Ética de los hospitales HUVA y HGURS.

5.PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Las variables cuantitativas se evaluaron inicialmente mediante el test de Shapiro–Wilk para comprobar la normalidad. Cuando la distribución fue normal, los datos se expresaron como media $\pm$ desviación estándar y se compararon mediante la prueba t de Student (para dos grupos) o ANOVA cuando correspondía. En caso de distribución no normal, las variables se describieron como mediana e intervalo intercuartílico (IQR), y la comparación entre grupos se realizó mediante la prueba de Kruskal–Wallis.

Las variables cualitativas se analizaron mediante el test χ^2 de Pearson; cuando los recuentos esperados en alguna celda fueron <5 o existieron celdas con frecuencia cero, se aplicó el test exacto de Fisher. El análisis de los marcadores inmunohistoquímicos se realizó exclusivamente en los casos en los que dicho marcador había sido evaluado. Los casos sin determinación inmunohistoquímica fueron considerados como datos perdidos y excluidos del análisis comparativo, dado que la indicación de la técnica no fue homogénea entre los grupos de estudio. En consecuencia, se llevó a cabo un análisis por

casos completos para evitar sesgos derivados de la inclusión de valores no evaluados, especialmente relevantes en un contexto de posible sesgo de verificación.

En el análisis descriptivo se obviaron los valores perdidos si éstos eran menores al 10% y se evidenciaron en aquellas variables que superaban al 10%.

La prevalencia y sus intervalos de confianza del 95% se estimaron mediante el método de Wilson.

Para identificar factores independientes asociados a la variable de resultado, se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística binaria, considerando una variable dependiente dicotómica. En el modelo se incluyeron aquellas variables consideradas clínicamente relevantes y/o las que mostraron asociación en el análisis univariante.

Las variables continuas se introdujeron como tales y las variables categóricas se dicotomizaron cuando fue necesario. Los resultados del modelo se expresaron mediante coeficientes de regresión y *odds ratios*, con el fin de facilitar su interpretación clínica.

A partir del modelo multivariante se estimaron probabilidades predictivas individuales. La capacidad discriminativa del modelo se evaluó mediante la construcción de una curva ROC (Receiver Operating Characteristic) y el cálculo del área bajo la curva (AUC) con su correspondiente intervalo de confianza del 95%.

El punto de corte óptimo de la probabilidad se determinó mediante el índice de Youden, seleccionando el valor que maximizó simultáneamente la sensibilidad y la especificidad. Para dicho punto de corte se calcularon la sensibilidad, la especificidad y las razones de verosimilitud positiva y negativa como medidas del rendimiento diagnóstico del modelo.

Las curvas de supervivencia y recurrencia se calcularon mediante el estimador de Kaplan–Meier y la comparación entre grupos se realizó mediante el test de log-rank. Los valores de *p* se expresaron con tres decimales. Los valores inferiores a 0,001 se indicaron como $p < 0,001$. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Los intervalos de confianza se expresaron al 95%. Todos los análisis se realizaron con el software Stata versión 14

6. USO DE LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL (IA)

Se han usado las herramientas de IA ChatGPT 5.2 y OpenEvidence como asistentes en la búsqueda bibliográfica y de la evidencia científica y las figuras se realizaron con SciSpace. Todo el texto escrito es original y redactado por la abajo firmante.

RESULTADOS

Se presentan los resultados de las dos series de manera independiente.

La serie 1 está compuesta por 334 pacientes, distribuidas según vemos en la **Figura 19**: 174 pacientes con endometriosis y 160 pacientes con cáncer de ovario. Dentro de los CO distinguimos 27 COAE y 133 COnAE. De las 21 EA, 10 de ellas están en el grupo de Endometriosis y 11 en el de COAE.

Serie 1: Distribución de Pacientes

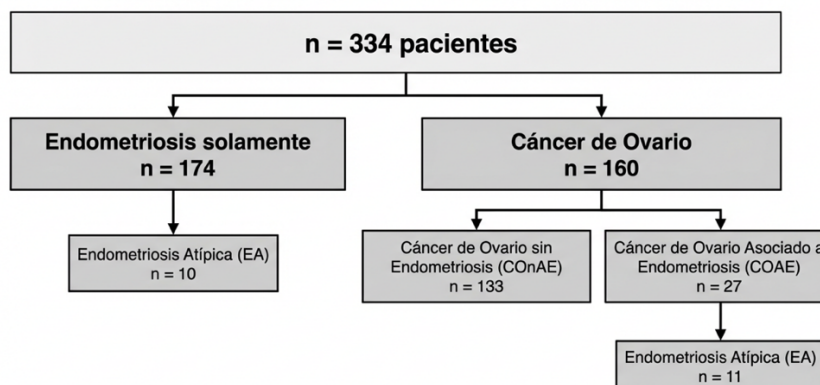


Figura 19. Distribución de pacientes de la Serie 1

Serie 1	N	%
Endometriosis	174/334	52,10
Cáncer de ovario	160/334	47,90
• COAE	• 27/160	16,88
• COnAE	• 133/160	83,12

Tabla 7. Distribución pacientes de la Serie 1

La Serie 2 está formada por 39 pacientes: 20 paciente con EA con CO y 19 pacientes con EA sin CO.

Serie 2	N	%
EA con CO	20/39	51,28
EA sin CO	19/39	48,72

1. SERIE 1

1.1. PREVALENCIA DE LA ENDOMETRIOSIS ATÍPICA

La prevalencia de la endometriosis atípica es del 10,45% (**Tabla 8**) y es más frecuente en el COAE que en la endometriosis aislada, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (**Tabla 9**).

Endometriosis	N	Prevalencia (%) IC 95%
Atípica	21	10,45 (6,94-15,44)

Tabla 8. Prevalencia

	Endometriosis	COAE	CO	p
Endometriosis atípica: n (%):	10 (5,75%)	11 (40,74%)	0	p<0,001

Tabla 9. Distribución EA en grupo de endometriosis y COAE

1.2. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Tenemos en total 334 pacientes cuyos datos epidemiológicos se resumen en la **Tabla 10**.

VARIABLES	ENDOMETRIOSIS	COAE	CO
Nº de casos	174	27	133
Edad (años): Media (SD)	41,47 (7,98)	51,23 (12,74)	56,66 (14,36)
IMC: Media (SD)	25,77 (5,30)	24,37 (4,35)	26,07 (4,33)
Obesidad: n (%)	34 (19,54%)	3 (11,11%)	21 (15,79%)
Edad menarquia (años): media (SD)	12,22 (1,40)	11,77 (1,01)	12,55 (1,60)
Paridad:			
• Nuligesta: n (%)	75(43,10%)	12 (44,44%)	23 (17,42%)
• Multigesta: n (%)	90 (51,72%)	15 (55,56%)	109 (82,58%)
Estatus menopáusico:			
• Premenopausia n (%)	139 (79,89%)	12 (44,44%)	36 (27,07%)

VARIABLES	ENDOMETRIOSIS	COAE	CO
- Postmenopausia n (%) - Valores perdidos n (%)	13 (7,47%) 22 (12,64%)	13 (48,15%) 2 (7,41%)	87 (65,41%) 10 (7,52%)
Edad menopausia (años): Media (SD)	47,55 (0,90)	47,7 (1,13)	49,76 (0,53)
AF Cáncer de ovario: n (%)			
- Sin antecedentes - Un familiar de 1º grado - Un familiar de 2º grado - Ambos - Valores perdidos	80 (45,98%) 3 (1,72%) 2 (2,33%) 1 (1,16%) 88 (50,57%)	12 (44,44%) 1 (3,70%) 0 1 (3,70%) 13 (48,15%)	63 (47,37%) 3 (2,26%) 5 (3,76%) 1 (0,75%) 61 (45,86%)
AF Endometriosis: n (%)			
- Sin antecedentes - Un familiar de 1º grado - Un familiar de 2º grado - Ambos - Valores perdidos	46 (26,44%) 16 (9,20%) 9 (5,17%) 2 (1,15%) 101 (58,05%)	7 (25,93%) 0 0 0 20 (74,07%)	17 (89,47%) 1 (5,26%) 1 (5,26%) 0 61 (45,86%)
Mutación BRCA: n (%)	<u>1 (0,57%)</u>	<u>5 (18,52%)</u>	<u>18 (13,53%)</u>
- BRCA-1 - BRCA-2 - Otros - No - Valores perdidos	0 1 (0,57%) 0 5 (83,33%) 168 (96,55%)	0 5 (18,52%) 0 0 22 (81,48%)	10 (7,52%) 6 (4,51%) 2 (1,50%) 23 (17,29%) 92 (69,17%)
Sd Lynch: n(%)			
- Si - No - Valores perdidos	0 0 174 (100%)	2 (7,41%) 0 25 (92,59%)	2 (1,50%) 12 (9,02%) 119 (89,47%)
Enfermedades concomitantes n (%):	<u>86 (50%)</u>	<u>20 (76,92%)</u>	<u>98 (74,24%)</u>
- Enf. Cardiovascular - Enf. Endocrino-metabólica - Enf. Digestiva - Enf. Nefro-urológicas - Enf. Neurológicas	19 (22,02%) 36 (41,86%) 12 (13,95%) 10 (11,63%) 17 (19,77%)	8 (40%) 10 (50%) 1 (5%) 3 (15%) 7 (35%)	52 (53,06%) 62 (63,27%) 19 (19,59%) 4 (4,12%) 11 (11,34%)

VARIABLES	ENDOMETRIOSIS	COAE	CO
Enf. Psiquiátricas	20 (23,26%)	2 (10%)	26 (26,8%)
Enf. Inmunológicas	2 (2,33%)	0	3 (3,09%)
Enf. Hemato-oncológicas	14 (16,28%)	3 (15%)	17 (17,53%)
Enf. Neumológicas	10 (11,63%)	2 (10%)	13 (13,4%)
Fumadoras n (%)	52 (34,47%)	8 (33,33%)	37 (33,04%)
Nº cig/día: mediana (IQ)	10 (10)	12,5 (7)	10 (15)
ASA: n (%)			
ASA I	69 (44,52%)	7 (25,93%)	25 (19,53%)
ASA II	83 (53,55%)	13 (48,15%)	74 (57,81%)
ASA III	3 (1,94%)	4 (14,81%)	29 (22,66%)
ASA IV	0	0	0
Valores perdidos	19 (10,92%)	3 (81,48%)	5 (3,76%)
Duración regla (días): media (SD)	5,31 (2,16)	3,8 (0,45)	4,5 (1,2)
Duración ciclo (días): media (SD)	28,07 (1,84)	28 (4,95)	29,5 (38,5)
Esterilidad: n (%)			
Si	33 (18,97%)	0	4 (8,16%)
No	50 (28,74%)	5 (18,52%)	45 (33,83%)
Valores perdidos	91 (52,30%)	22 (81,48%)	84 (63,16%)

Tabla 10. Descripción de los datos de la Serie 1

A continuación, se exponen los datos más relevantes:

1.2.1. EDAD

La edad media de las pacientes con CO es de 56,66 años (SD: 14,26), mayor que la de la endometriosis, 41,47(7,98) y que el COAE, 51,23 años (12,74), siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p<0,001$) (**Figura 20**).

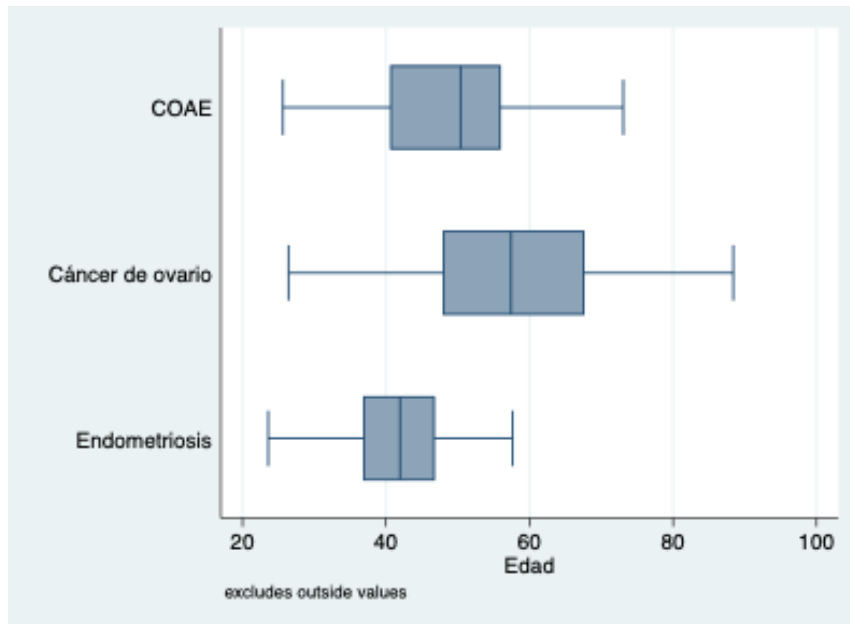


Figura 20. Box-plot con media de edad según grupos de la Serie 1

El porcentaje de mujeres mayores de 40 años (**Figura 2**) es mayor también en las pacientes con CO en general. Tenemos un 87,2% (116/133) de mujeres mayores de 40 años en las mujeres con CO, un 77,8% (21/27) en el grupo COAE y el 60,9% (106/174) en las pacientes con endometriosis, demostrando esta diferencia significación estadística ($p < 0,001$)

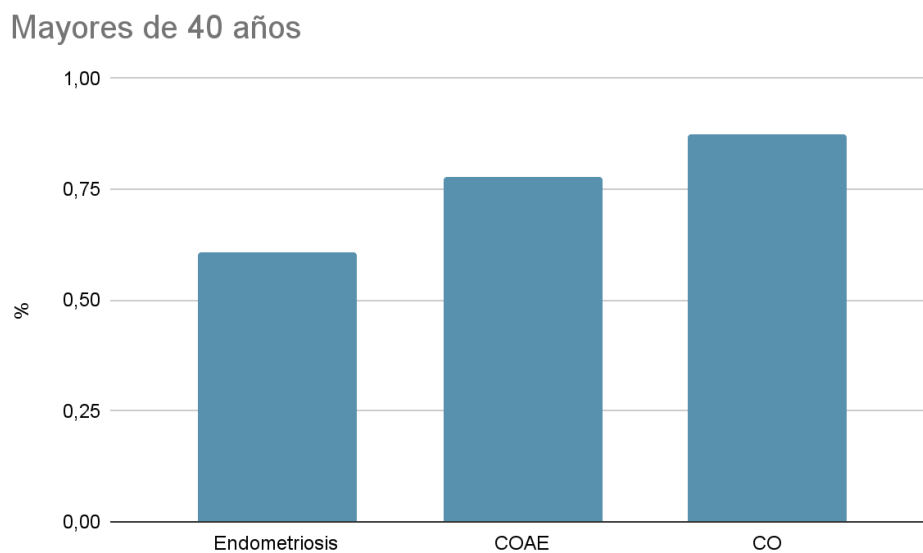


Figura 21. Porcentaje de mujeres mayores de 40 años según los grupos de la Serie 1

1.2.2. ANTECEDENTES FAMILIARES:

Esta variable contiene un alto porcentaje de valores perdidos, ya que no es algo que se suele registrar de manera rutinaria en la historia clínica. La mayoría de las pacientes de nuestra serie no tienen antecedentes familiares (AF) de CO (**Figura 22**): 93,02% en el grupo de endometriosis, 85,71% en el COAE y 87,50% en el CO. En el grupo de endometriosis 3 pacientes presentan AF de primer grado (3,49%), 1 en el de COAE (7,14%) y 3 en el de CO (4,17%). Dos mujeres con endometriosis tenían AF de 2º grado (2,33%) y una de ambos grados (1,16%). En el grupo de COAE una paciente tenía AF de 1º grado (7,14%) y en el de CO 5 presentaban AF de 2º grado (6,94) y 1 de ambos (1,39%). Estas diferencias no son estadísticamente significativas.

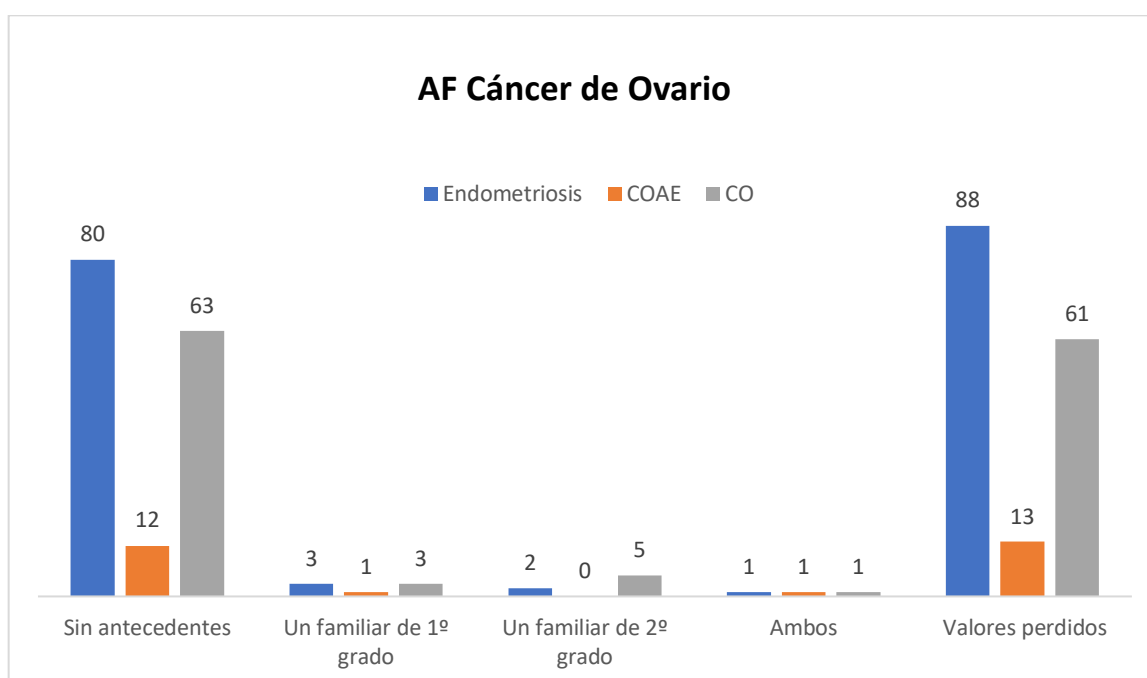


Figura 22. Antecedentes familiares de CO en los grupos de estudio de la Serie I

En cuanto a los antecedentes familiares de endometriosis (**Figura 23**) en nuestra serie, la mayoría de las pacientes de los tres grupos no tienen antecedentes: el 63,01% de las pacientes con endometriosis, el 100% de las de COAE y el 89,47% del grupo de CO. Estas diferencias no son estadísticamente significativas.

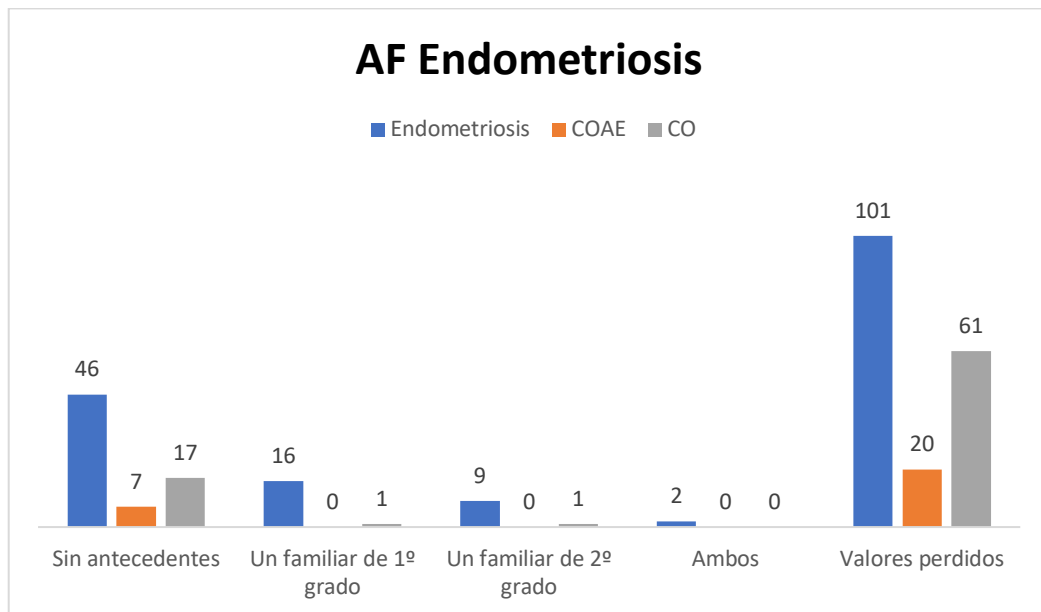


Figura 23. Antecedentes familiares de endometriosis en los grupos de estudio de la Serie I

1.2.3. ANTECEDENTES PERSONALES

En nuestra serie encontramos diferencias en cuanto a la existencia de enfermedades concomitantes. En el grupo de endometriosis el 50% presentan enfermedades, frente al 76,92% en el de COAE y el 74,24% en el de CO ($p < 0,001$) (**Figura 24**).

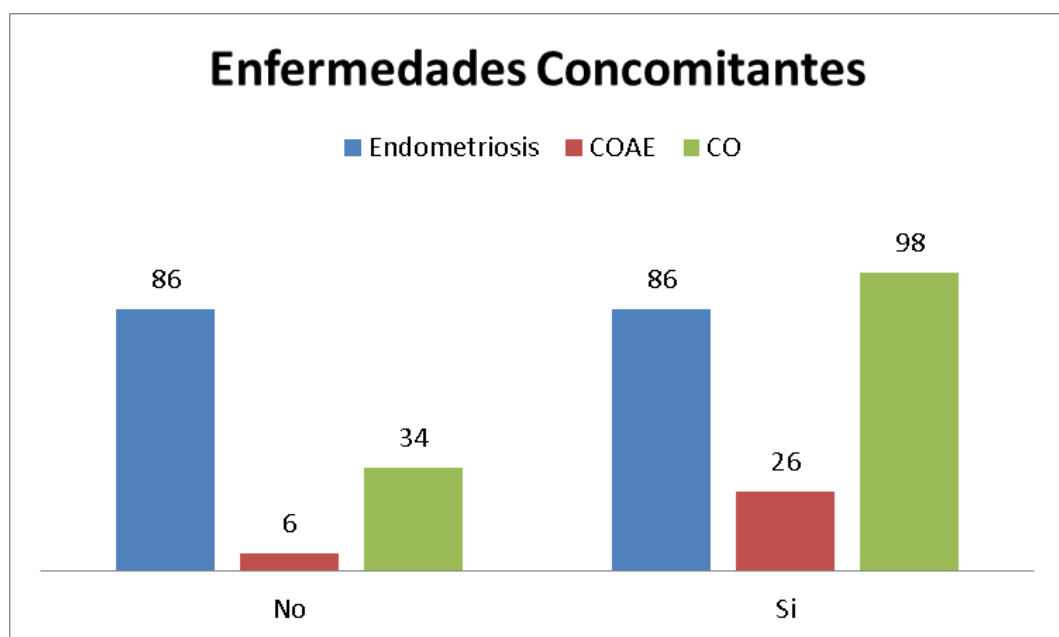


Figura 24. Enfermedades concomitantes en los grupos de estudio de la Serie I

Dentro de las enfermedades concomitantes en nuestra serie hay una mayoría de enfermedades endocrino-metabólicas y cardiovasculares (**Figura 25**). Éstas predominan en las pacientes con CO y COAE frente a las de endometriosis, presentando el 63.27% de las pacientes con CO y el 50% de las pacientes con COAE alguna enfermedad endocrino-metabólica ($p<0,05$) y el 53.06% de las de CO y el 40% del grupo de COAE alguna enfermedad cardiovascular ($p<0,001$).

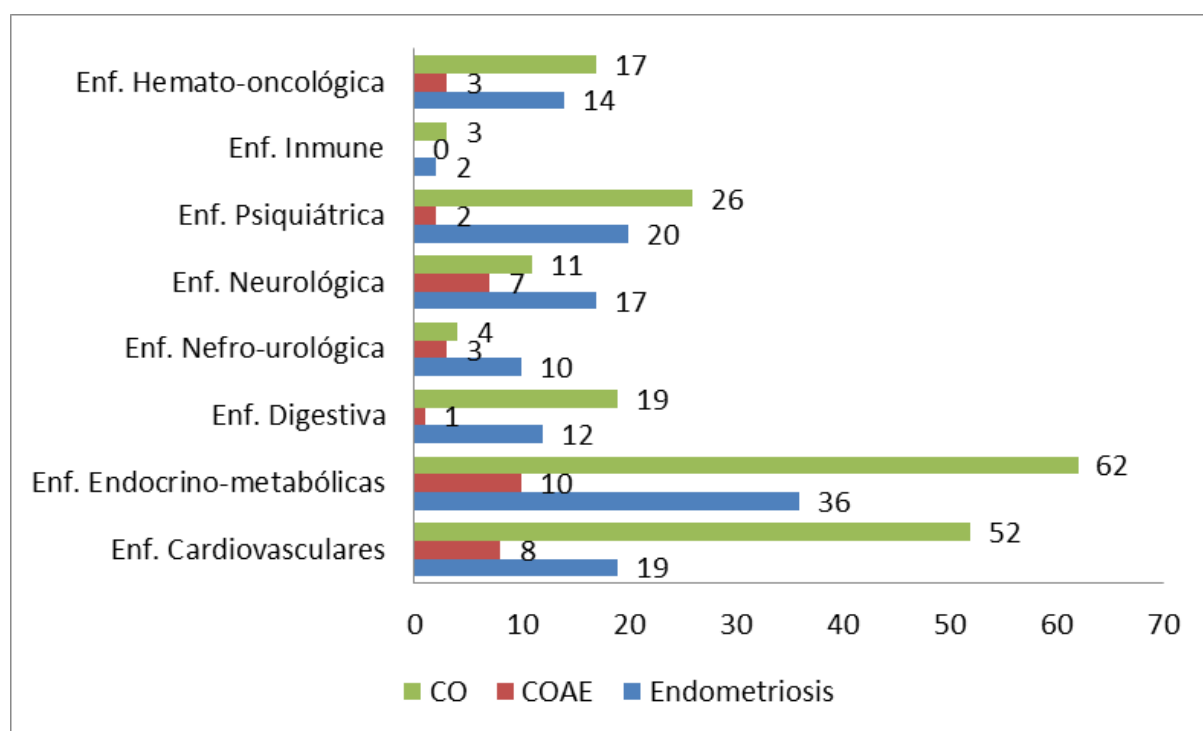


Figura 25. Enfermedades más prevalentes en los grupos de estudio de la Serie 1

La valoración preanestésica, reflejada en la **figura 26**, muestra una distribución como ASA I en el 44,52% de las pacientes con endometriosis, en el 29,17% de las pacientes con COAE y el 19, 53% de las pacientes con CO. Como ASA II tenemos el 53,55% de las pacientes con endometriosis, el 54,17% de los COAE y el 57,81% de las de CO. Y en ASA III el 1,94% de las pacientes con endometriosis, el 16,67% de las de COAE y el 22,66% de las de CO. Estos resultados son estadísticamente significativos ($p<0,001$).

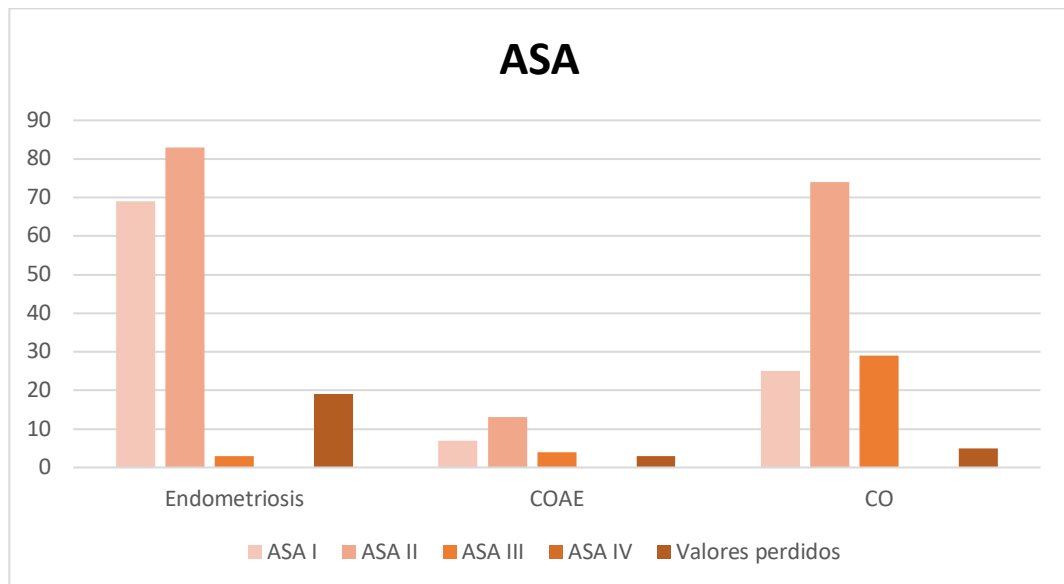


Figura 26. ASA en los grupos de estudio de la Serie I

1.2.4. FACTORES REPRODUCTIVOS

Analizando la edad de la menarquia y la menopausia, no hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, observándose una edad ligeramente más alta de la menopausia en el grupo de CO (**Figura 27**).

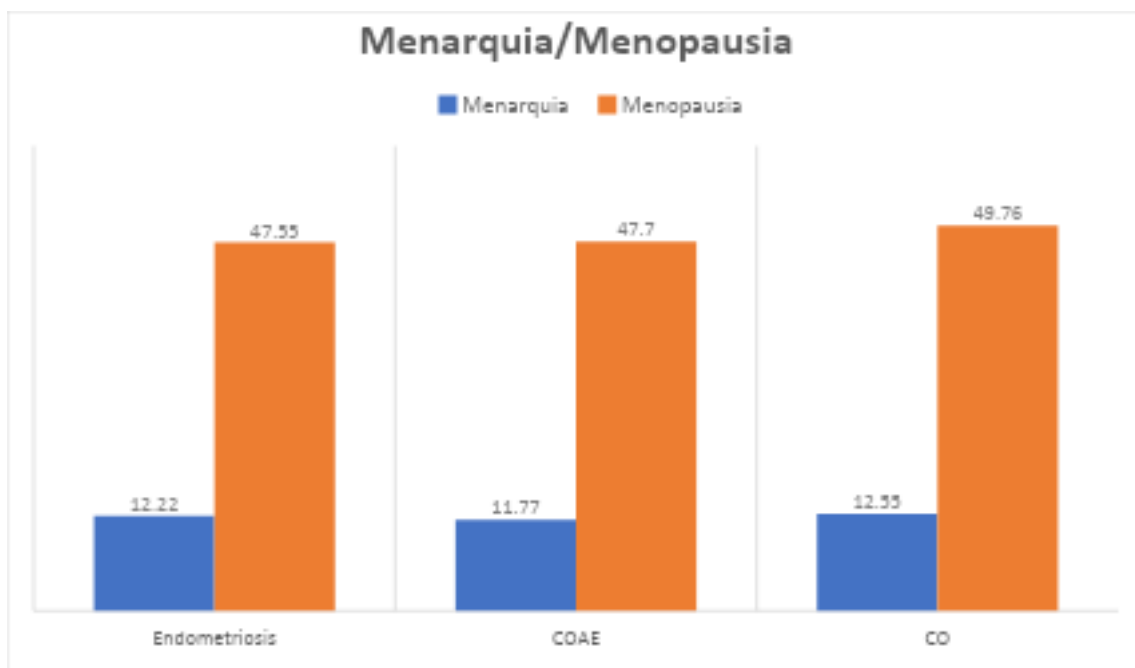


Figura 27. Edad menarquia/menopausia en los grupos de la Serie I

La mayoría de las pacientes con endometriosis son premenopáusicas, 91,45%, bajando el porcentaje al 48% en el grupo de COAE y al 29,27% en el del CO, siendo éstas diferencias estadísticamente significativas ($p<0,0001$) (**Figura 28**)

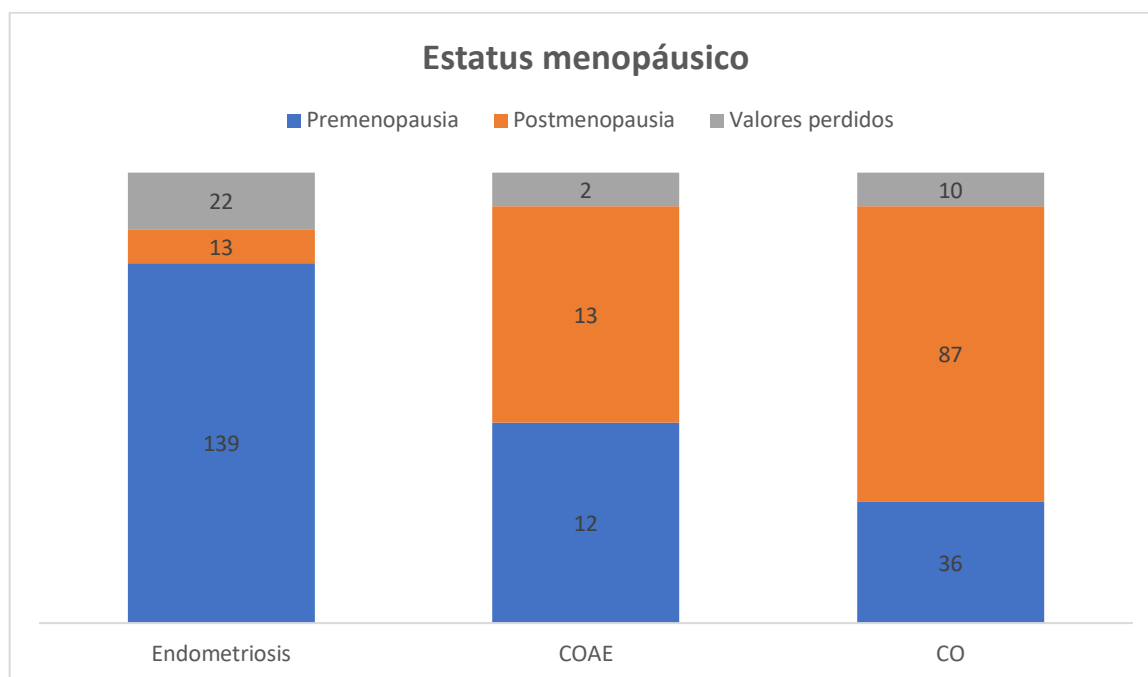


Figura 28. Estatus menopáusico en los grupos de la Serie 1

Definimos la vida reproductiva (**Figura 29**) como los años comprendidos entre menarquia y menopausia, vemos que es de 37,40 años (SD 3,2) en las pacientes con endometriosis, frente a 34,80 (SD 4,5) en el COAE y 36,60 (SD 5,4) en el CO. Estas diferencias no son estadísticamente significativas y los grupos no son comparables ya que el porcentaje de menopáusicas es tan solo del 8,6% en las pacientes con EO frente al 52% en COAE y 70,7% en CO. Si comparamos la vida reproductiva entre pacientes con COAE y CO vemos que la diferencia observada no tiene relevancia clínica ni significación estadística.

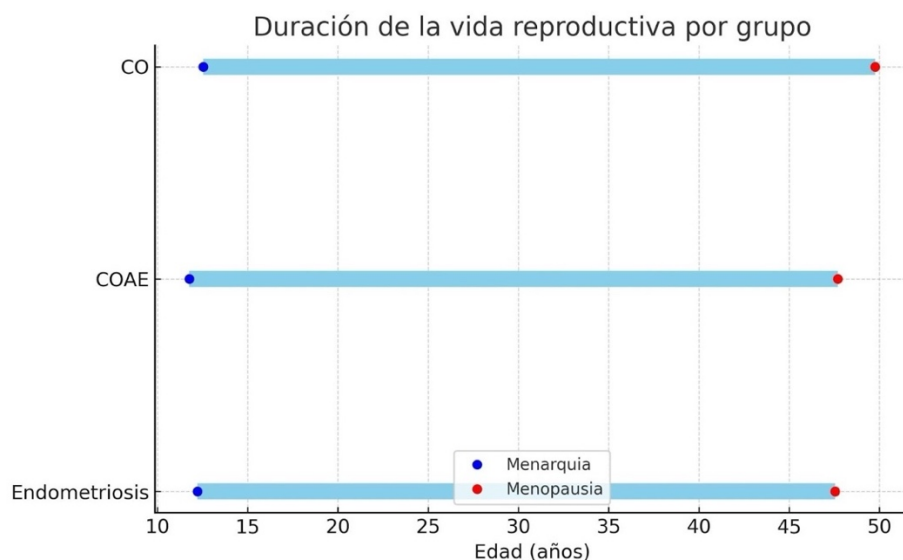


Figura 29. Duración de la vida reproductiva por grupos de la Serie I

En nuestra serie cuando examinamos la fórmula menstrual, entendida como días de sangrado menstrual y días entre reglas, encontramos diferencias entre los grupos ($p < 0,001$) (**Figura 30**). Las pacientes con endometriosis tienen de media mayor duración del sangrado menstrual (5,31 días, SD: 2,16) que aquellas con COAE (3,8; SD: 0,45) o CO (4,5 días; SD: 1,2). En cuanto a la duración del ciclo es mayor en las pacientes con CO (29,50 días; SD: 38,5) que en aquellas con endometriosis (28,07 días; SD: 1,84) o COAE (28 días; SD: 4,95).

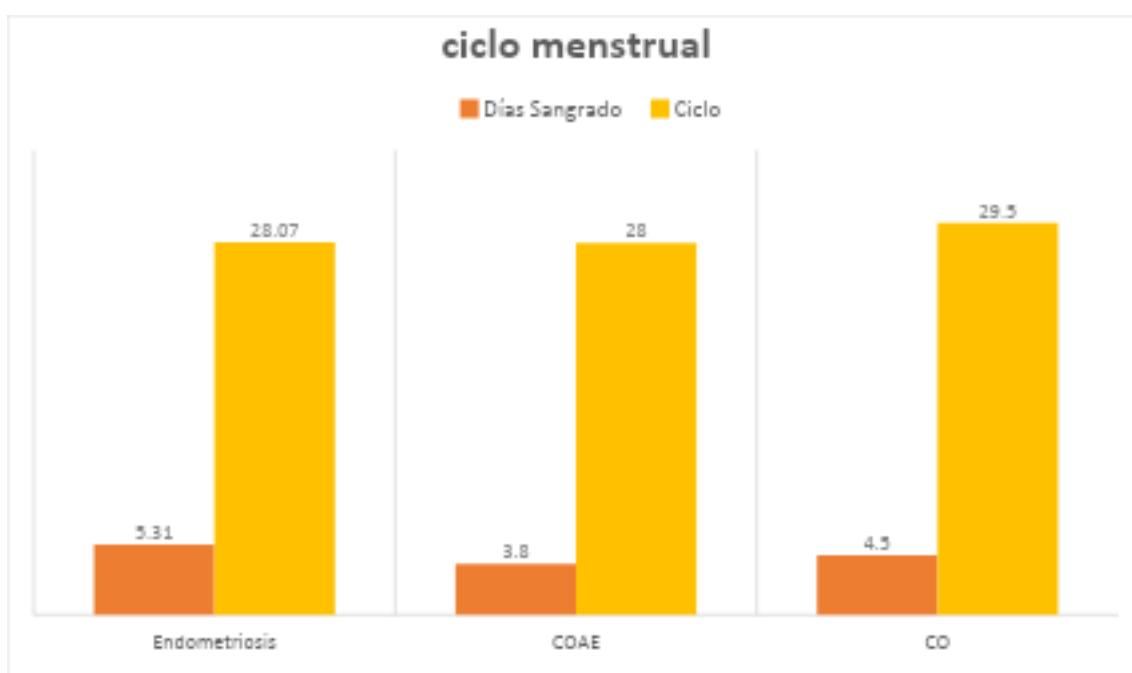


Figura 30. Ciclo menstrual según grupos de la Serie I

En relación con la paridad (**Figura 30**), se observa un menor porcentaje de mujeres nulíparas en el grupo de CO (17,42%) en comparación con el grupo de endometriosis (45,45%) y el grupo de COAE (44,44%), diferencias que resultan estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

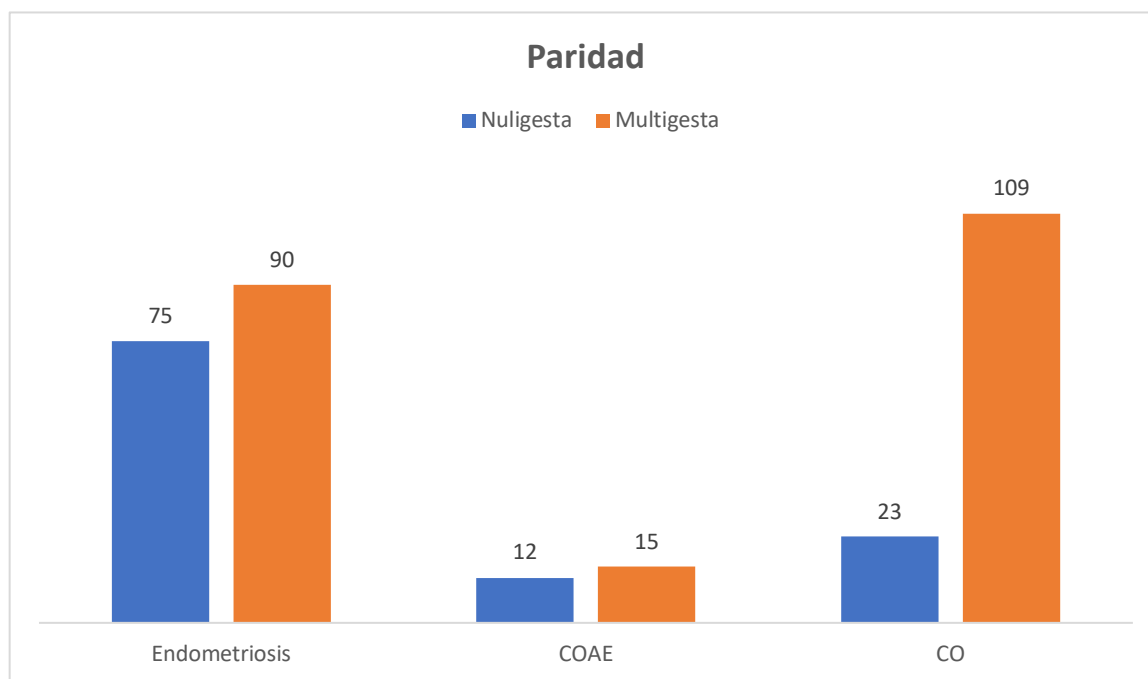


Figura 31. Distribución de la paridad en los grupos de la Serie I

1.2.5 ESTILO DE VIDA

Tenemos un porcentaje mayor de obesas entre las pacientes con endometriosis, 19,54% frente a 15,79% en CO y 11,11% en COAE, pero sin significación estadística. En la **figura 32** vemos la distribución del IMC entre los grupos, con una media de 25,77 en el grupo de endometriosis, 24,37 en el de COAE y 26,07 en el de CO.

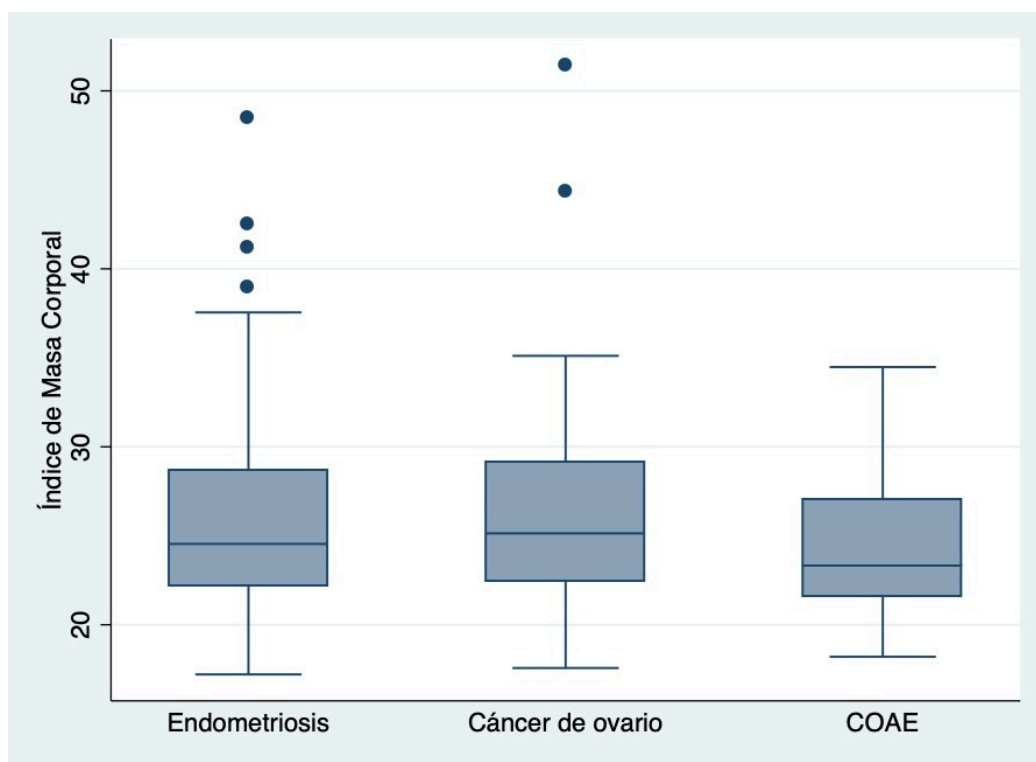


Figura 32. Box-plot de la distribución del IMC (mediana) en los grupos de la Serie 1

El hábito tabáquico en nuestra serie se distribuye según lo reflejado en la **figura 33**: un 34,47% de fumadoras en el grupo de endometriosis, un 33,33% en el de COAE y un 33,04% en el de CO. Estas diferencias no son estadísticamente significativas.

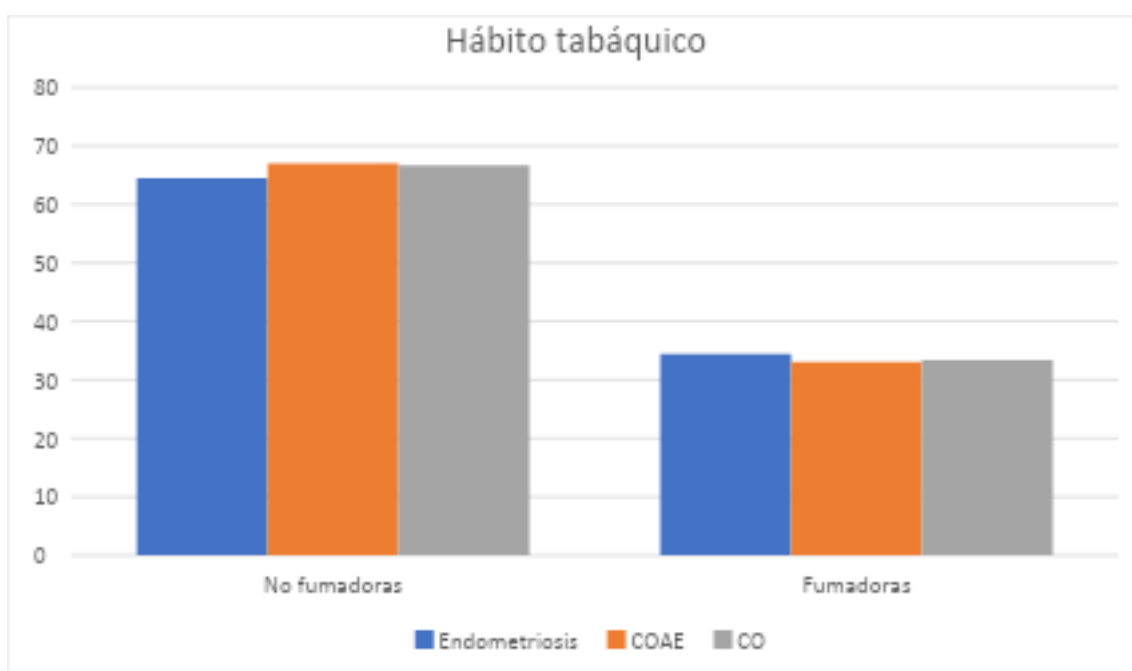


Figura 33. Hábito tabáquico en los distintos grupos de la Serie I

1.3. ESTUDIO MASA ANEXIAL

1.3.1. VARIABLES ECOGRÁFICAS

Analizando las características de las masas anexiales (**Tabla 7**) vemos que la mayoría de las endometriosis eran caracterizadas como GIRADS-3 y las del COAE y CO como GIRADS-5, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (**Figura 34**). Cerca del 95% de las pacientes con CO y COAE fueron categorizadas como GIRADS 4 o 5 ($p < 0,001$).

VARIABLES	ENDOMETRIOSIS	COAE	CO	p
GIRADS: n(%)				$p < 0,001$
• GIRADS 1	1 (0,76%)	0	0	
• GIRADS 2	1 (0,76%)	0	0	
• GIRADS 3	94 (71,21%)	1 (4,55%)	5 (4,63%)	
• GIRADS 4	32 (24,24%)	3 (13,64%)	35 (32,41%)	
• GIRADS 5	4 (3,03%)	18 (81,82%)	68 (62,96%)	
GIRADS >3: n (%)	37 (27,82%)	21 (95,45%)	103 (95,37%)	$p < 0,001$
Diámetro máximo quiste (mm): mediana (IQ)	53 (38)	93 (69)	106 (88)	$p < 0,001$
Volumen quiste (cc3): mediana (IQ)	80,31 (141,77)	177 (1697,77)	856 (1093,98)	$p < 0,01$

Tabla 11. Características ecográficas en los grupos de la Serie I

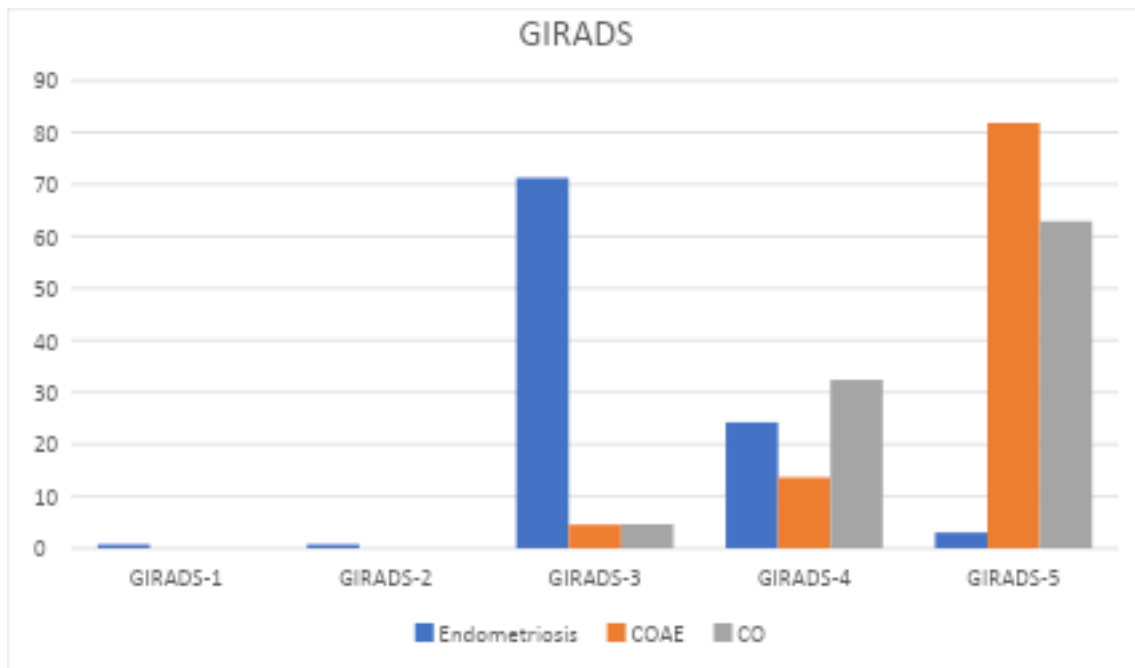


Figura 34. Distribución porcentual de la clasificación ecográfica GI-RADs según el grupo de la Serie 1

El diámetro máximo del quiste y los volúmenes presentan unas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Usando el diámetro máximo de la masa anexial (por ser un parámetro más frecuentemente recogido) para discernir entre un endometrioma o un COAE establecimos la curva ROC (**Figura 35**).

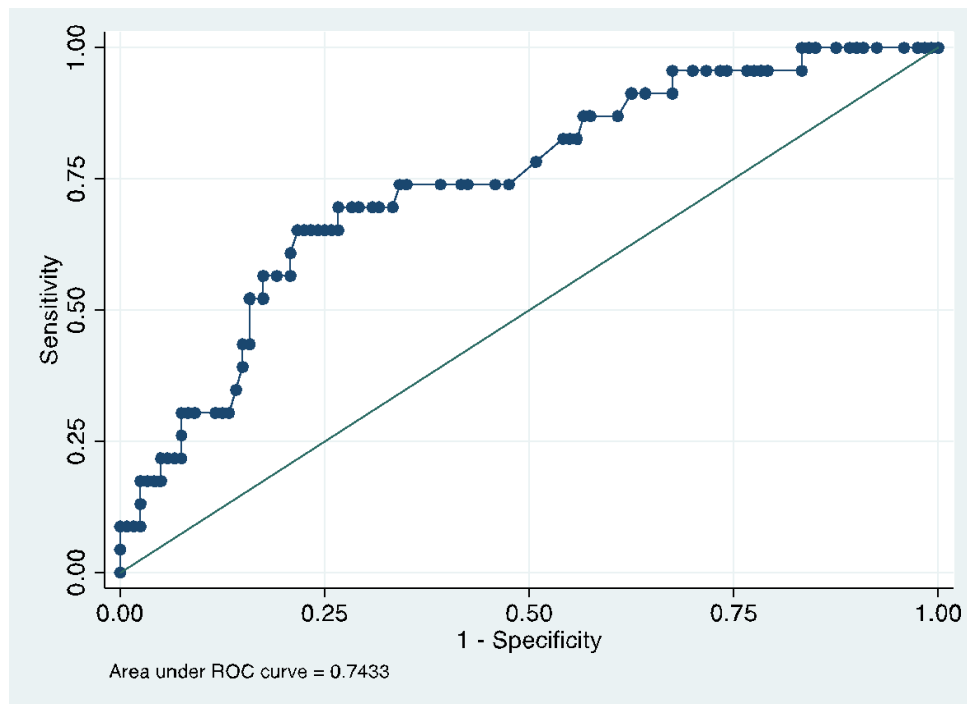


Figura 35. Curva ROC del tamaño de la masa anexial para discernir entre EO y COAE

La mediana del tamaño de la masa anexial es de 5,4cm en endometrioma frente a 9,3 cm en el COAE ($p=0,0002$). El punto de corte óptimo para especificidad y sensibilidad fue 7,2cm ($AUC=0,74$, $p<0,001$) (**Figura 17**).

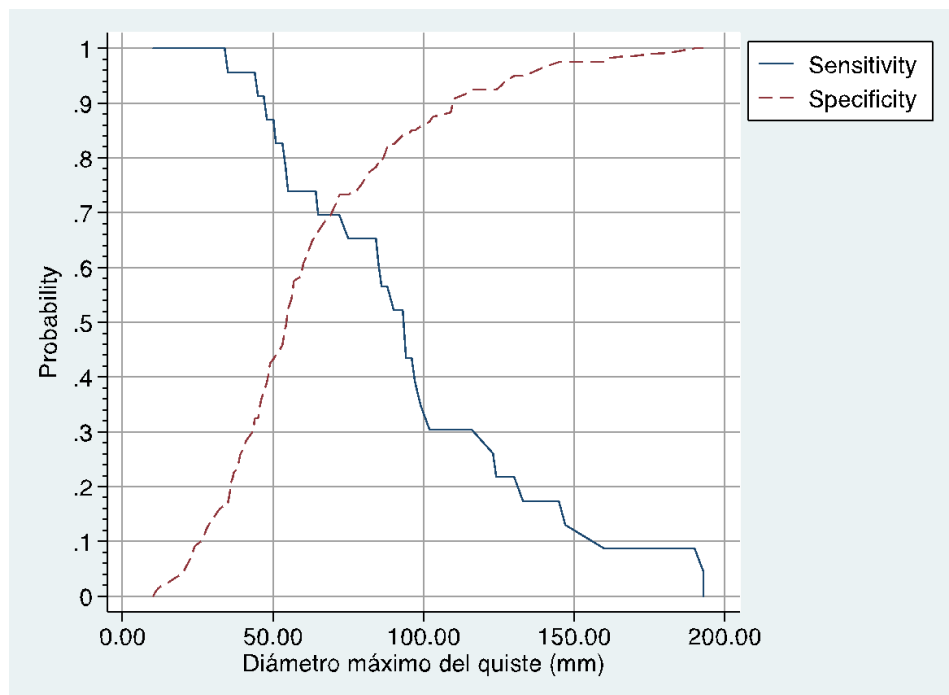


Figura 36. Punto de maximización de sensibilidad y especificidad para el tamaño de la masa anexial

1.3.2. MARCADORES TUMORALES

Analizamos en sangre periférica los marcadores tumorales CA-125, CA-19.9, CEA y HE-4 en los tres grupos (**Tabla 12**). El grupo de CO presenta valores más elevados de los 4 marcadores tumorales analizados, siendo estas diferencias estadísticamente significativas en CA-125 ($p<0,001$), HE-4 ($p<0,001$) y CEA ($p=0,011$).

VARIABLES	ENDOMETRIOSIS	COAE	CO	p
CA-125 (UI/ml): mediana (IQ)	36,15 (75,85)	32,45 (77,6)	105,55 (386,7)	$p<0,001$
CA-19.9 (UI/ml): mediana (IQ)	22 (45,2)	14 (36)	13,5 (31,1)	$p=0,120$
CEA (ng/ml): mediana (IQ)	0,8 (0,8)	1,1 (1,2)	1,2 (1,9)	$p=0,011$
HE4 (pmol/L): mediana (IQ)	50 (26)	72 (49)	103 (175)	$p<0,001$
CA-125 elevado: n (%)	87 (57,24%)	89 (71,77%)	14 (53,85%)	$p=0,025$
HE4 elevado: n (%)	36 (30,77%)	13 (68,42%)	48 (75%)	$p<0,001$
ROMA (%): mediana (IQ)	8,25 (7,6)	13,2 (16,65)	40,1 (69,72)	$p<0,001$
ROMA alto riesgo: n (%)	23 (24,73%)	4 (28,57%)	28 (65,12%)	$p<0,001$

Tabla 12. Distribución de los marcadores tumorales y del índice ROMA en los grupos de la Serie 1 con valor de significación estadística (p)

Resaltar que la mediana del CA-125 es menor en el COAE que en la endometriosis (**Figura 37**). No así la mediana del HE-4, más elevada en COAE y CO que en endometriosis (**Figura 38**).

El porcentaje de pacientes con valores de CA-125 por encima del límite superior normal es significativamente más alto ($p=0,025$) en COAE que en los otros dos grupos (71,77% vs 53,85% en CO y 57,24% en endometriosis). En cuanto al HE-4 superan la normalidad el 75% de los CO y el 71,77% de los COAE frente al 30,77% en endometriosis ($p<0,001$).

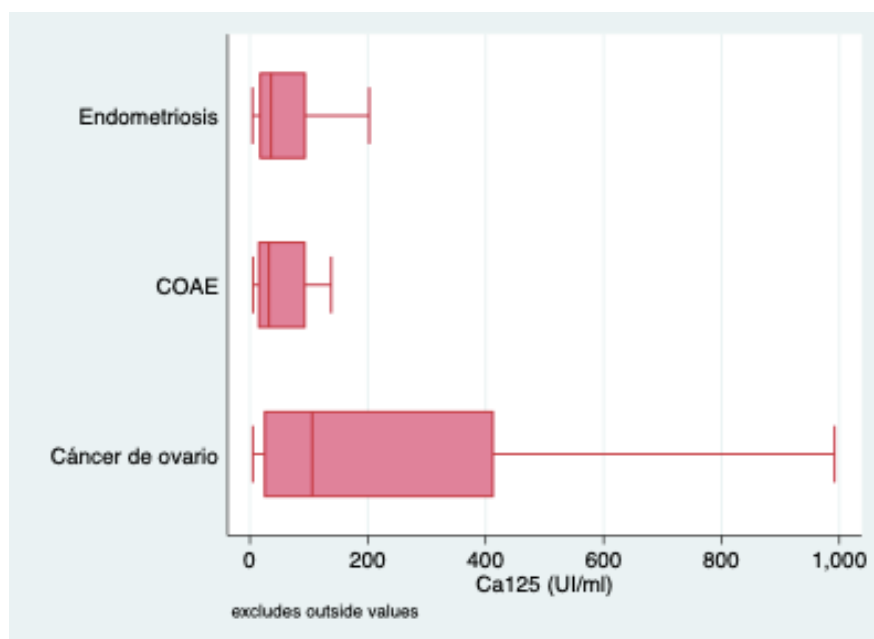


Figura 37. Box-plot del marcador CA-125 en los distintos grupos

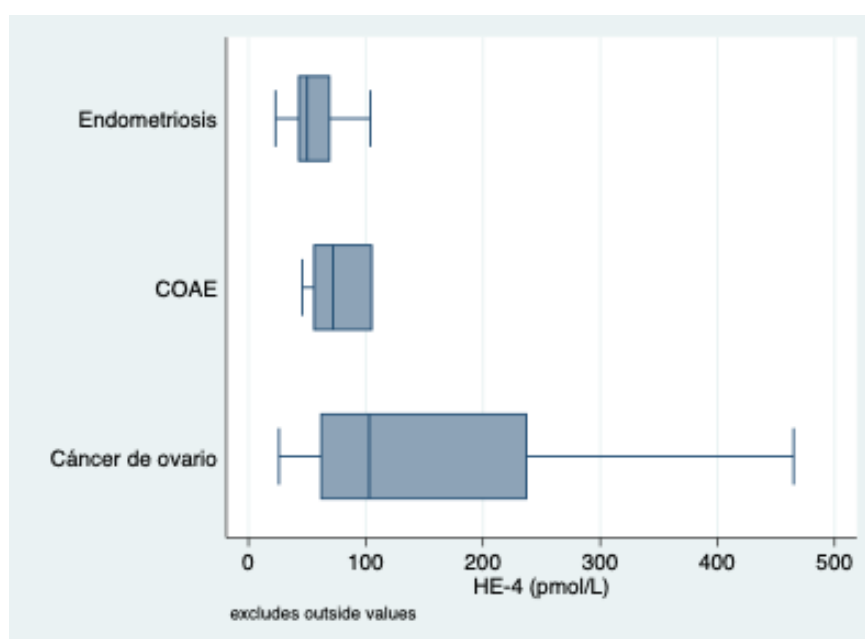


Figura 38. Box-plot del marcador HE4 en los distintos grupos

El CEA también presenta valores elevados en el grupo del COAE y CO frente al de endometriosis (mediana 1,1ng/ml y 1,2ng/ml en COAE y CO vs 0,8 en endometriosis, $p=0,011$). Al estratificar por fumadoras y enfermedades digestivas los resultados siguen siendo estadísticamente significativos.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en otros marcadores tumorales como el CA-19.9, aunque sí una tendencia a ser algo más elevado en endometriosis que en CO en general.

Cuando analizamos los marcadores tumorales en función de la histopatología del CO (sin diferenciar entre COAE y CONAE), vemos una relación estadísticamente significativa entre CA-125 y el CO seroso y entre CA-19.9 y el ACE (**Tabla 13**).

TIPO DE CO	CA-125 (UI/mL): mediana (rango)	CA-19.9 (UI/mL): mediana (rango)	CEA: mediana (rango)	HE4: mediana (rango)	p
Seroso	200,90 (677,20)	9,40 (19,70)	1,20 (1,50)	99,5 (187)	<i>p<0,001</i>
Mucinoso	27,80 (54,90)	26,90 (164,60)	1,20 (1,50)	56 (20)	<i>p=0,120</i>
CCC	30 (119,90)	13,50 (13)	1,60 (2,10)	114 (252)	<i>p=0,011</i>
ACE	56 (481,90)	46,50 (535,60)	2 (2,25)	95,50 (231)	<i>p<0,001</i>

Tabla 13. Marcadores tumorales según el subtipo histológico

Cuando comparamos los valores del CA-19.9 en el subtipo endometriode, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en función de si es un COAE o CONAE.

En nuestra serie el índice ROMA es de alto riesgo en el 65,12% de las pacientes con CO frente al 28,57% de los COAE y el 24,73% de las endometriosis ($p<0,001$) (**Figura 39**).

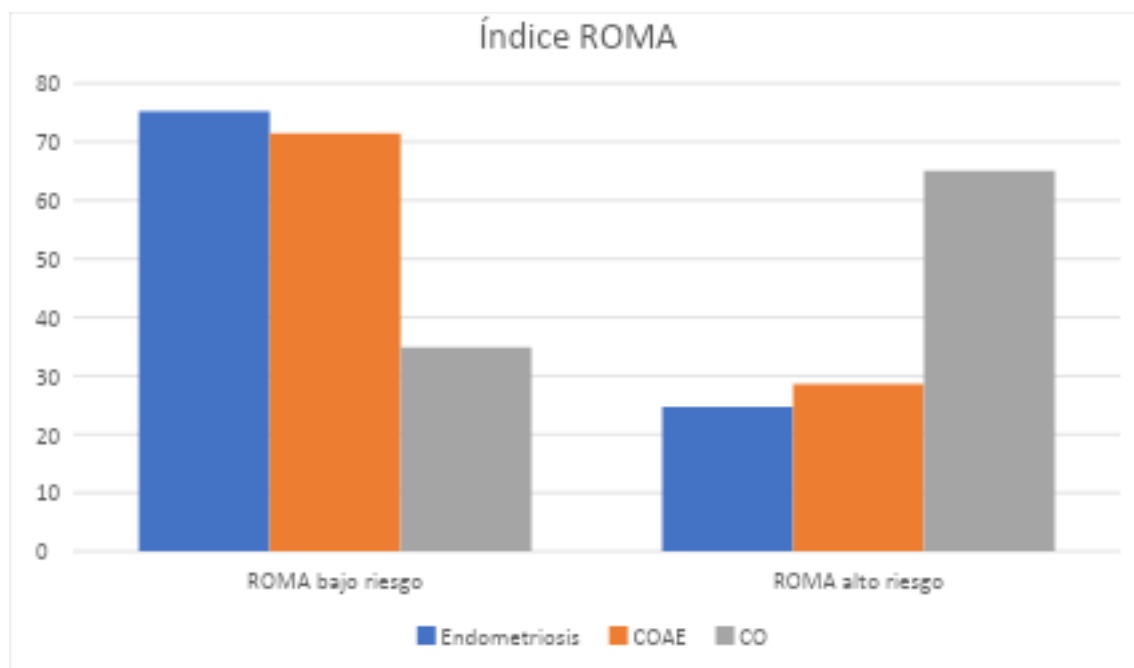


Figura 39. Distribución del índice ROMA según el grupo en la Serie I

1.4. VARIABLES RELACIONADAS CON LA CIRUGÍA

En la siguiente tabla se exponen las variables relacionadas con la cirugía (**Tabla 14**).

VARIABLES	E	COAE	CO	p
Tipo de cirugía: n (%)	174	27	133	$p<0,001$
• Salpinguectomía bilateral	1 (0,57%)	0	0	
• Quistectomía unilateral	36 (20,69%)	1 (3,7%)	1 (0,75%)	
• Quistectomía bilateral	23 (13,22%)	1 (3,7%)	0	
• Ooforectomía unilateral	4 (2,3%)	0	2 (1,5%)	
• Ooforectomía bilateral	1 (0,57%)	0	0	
• Anexectomía unilateral	33 (18,97%)	3 (11,11%)	22 (16,54%)	
• Anexectomía bilateral	14 (8,05%)	3 (11,11%)	10 (7,52%)	
• Histerectomía simple	5 (2,87%)	0	0	
• Histerectomía + quistectomía	2 (1,15%)	0	0	
• Histerectomía con anexectomía unilateral			0	
• Histerectomía con anexectomía bilateral	9 (5,17%)	1 (3,7%)		
• Cirugía CO			7 (5,26%)	
	45 (25,86%)	1 (3,7%)	91 (68,4%)	
	1 (0,57%)	17 (63%)		
Tipo de cirugía agrupadas:				$p<0,001$
• Cirugía anexial	112 (64,4%)	8 (29,6%)	35 (26,3%)	
• Histerectomía	61 (35,1%)	2 (7,4%)	7 (5,3%)	
• Cirugía CO	1 (0,6%)	17 (63%)	91 (68,4%)	
Via de abordaje quirúrgico: n (%)				$p<0,001$
• Laparoscopia	127 (76%)	9 (34,62%)	28 (21,88%)	
• Laparotomía	37 (22,16%)	17 (65,38%)	97 (75,78%)	
• Reconversión	3 (1,80%)	0	3 (2,34%)	
Biopsia intraoperatoria: n (%)	15 (9,3%)	16 (69,6%)	65 (52,4%)	$p<0,001$
• AP benigna	11 (73,3%)	1 (6,25%)	1 (1,54%)	
• AP maligna	2 (13,3%)	11 (68,75%)	47 (72,31%)	
• AP borderline	1 (6,7%)	4 (25%)	16 (26,62%)	
• AP no concluyente	0	0	1 (1,54%)	

Tabla 14. Variables relacionadas con la cirugía en los grupos de la Serie I, con su significación estadística (p)

Las pacientes del grupo de endometriosis tienen predominantemente cirugías por laparoscopia (LPC), el 76,01%. Destacan un 25,86% de pacientes sometidas a una histerectomía con anexectomía bilateral, 20,69% de quistectomía unilateral y un 18,97% de anexectomías unilaterales.

Las pacientes del grupo de COAE y del CO tienen más laparotomías (LPT) (65,4 y 75,8% respectivamente) y más cirugías citorreductoras o de estadiaje (el 63% en el caso del COAE y el 68,4% en el CO), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p<0,001$). En las **Figuras 40-42** están representadas el tipo de cirugías y en la **Figura 43** las vías de abordaje.

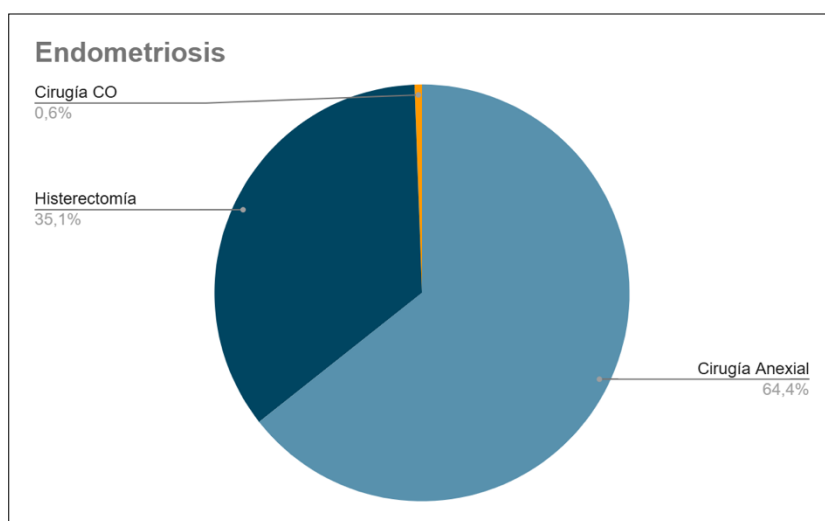


Figura 40. Tipo de cirugía realizada en el grupo de Endometriosis

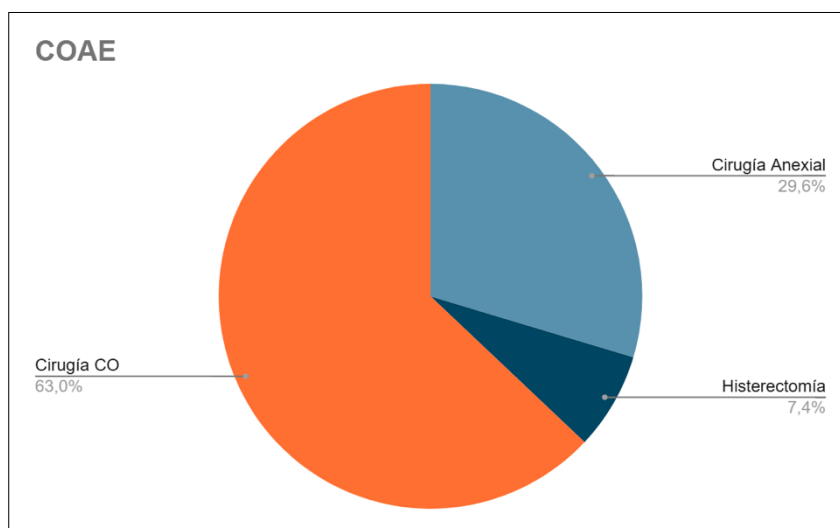


Figura 41. Tipo de cirugía realizada en el grupo de COAE

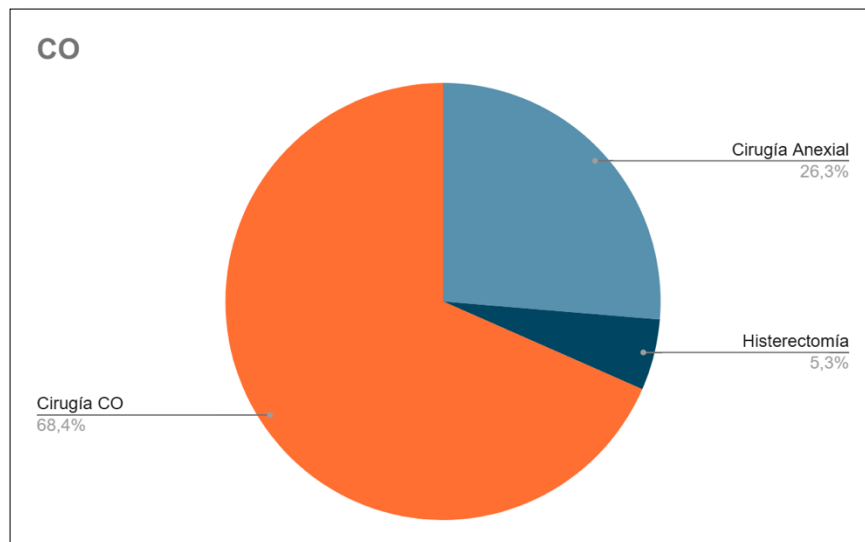


Figura 42. Tipo de cirugía realizada según el grupo de CO

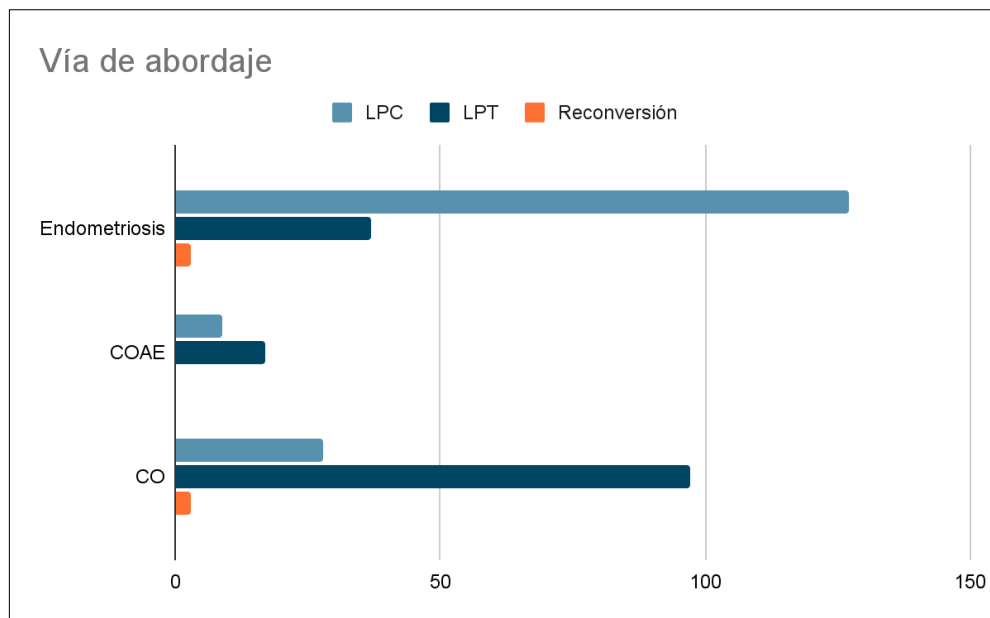


Figura 43. Vía de abordaje quirúrgico según el grupo

Las biopsias intraoperatorias (BIO), se realizaron el 69,6% en el grupo de COAE, frente a un 52,4% en los CO y un 9,6% en las endometriosis.

1.5 ENDOMETRIOSIS ATÍPICA Y MARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS

Comparando los datos epidemiológicos de las 164 ET con las 10 EA sin CO asociado no existen diferencias estadísticamente significativas. (**Tabla 15**)

Variables	ET	EA sin CO	p
Número de casos	164	10	
Edad (años): media (SD)	41,32 (8,12)	47,81 (9,60)	<i>p</i> =0,335
IMC (Kg/m ²): media (SD)	25,92 (5,36)	23,26 (3,42)	<i>p</i> =0,144
Obesidad: n (%)	34 (20,73)	0	<i>p</i> =0,213
Edad menarquia (años): media (SD)	12,22 (1,41)	12,25 (1,26)	<i>p</i> =0,969
- Valores perdidos	65	6	
Paridad:			<i>p</i> =0,757
• Nuligesta: n (%)	71 (45,81)	4 (40%)	
• Multigesta: n (%)	84 (54,19)	6 (60%)	
Estatus menopáusico:			<i>p</i> =1,000
• Premenopausia n (%)	129 (90,85)	10 (100%)	
• Postmenopausia n (%)	13 (9,15)	0	
Enfermedades concomitantes n (%):	81 (50%)	5 (50%)	<i>p</i> =1,000
• Enf. Cardiovascular	18 (11,11%)	1 (10%)	<i>p</i> =1,000
• Enf. Endocrino-metabólica	36 (22,22%)	0	<i>p</i> =0,124
• Enf. Digestiva	11 (6,79%)	1 (10%)	<i>p</i> =0,525
• Enf. Nefro-urológicas	10 (6,17%)	0	<i>p</i> =1,000
• Enf. Neurológicas	16 (9,88%)	1 (10%)	<i>p</i> =1,000
• Enf. Psiquiátricas	17 (10,49%)	3 (30%)	<i>p</i> =0,095
• Enf. Inmunológicas	2 (1,23%)	0	<i>p</i> =1,000
• Enf. Hemato-oncológicas	13 (8,02%)	1 (10%)	<i>p</i> =0,582
• Enf. Neumológicas	8 (4,94%)	2 (20%)	<i>p</i> =0,107
Fumadoras n (%)	49 (34,75%)	3 (33,33%)	<i>p</i> =1,000
• Nº cig/día: mediana (IQ)	10 (10)	13 (14)	<i>p</i> =0,506
ASA: n (%)			<i>p</i> =0,481
• ASA I	66 (45,52%)	3 (30%)	
• ASA II	76 (52,41%)	7 (70%)	
• ASA III	3 (2,07%)	0	
• ASA IV	0	0	
Duración regla (días): media (SD)	5,25 (2,14)	6,33 (2,42)	<i>p</i> =0,235
Duración ciclo (días): media (SD)	28,05 (1,88)	28,4 (0,89)	<i>p</i> =0,682

Tabla 15. Datos epidemiológicos de ET vs EA sin CO asociado

La **tabla 16** presenta la comparación de las variables ecográficas entre los grupos de ET y EA sin CO asociado, junto con sus valores de p. La **tabla 17** refleja las diferencias en los marcadores tumorales (MT).

No existen diferencias estadísticamente significativas en ningún parámetro de la valoración ecográfica ni en ningún MT.

Variables	ET	EA sin CO	p
GIRADS: n(%)			<i>p=1,000</i>
• GIRADS 1	1 (0,82%)	0	
• GIRADS 2	1 (0,82%)	0	
• GIRADS 3	86 (70,49%)	8 (80%)	
• GIRADS 4	30 (24,59%)	2 (20%)	
• GIRADS 5	4 (3,28%)	0	
GIRADS >3: n (%)	35 (28,45%)	2 (20%)	<i>p=0,726</i>
Diámetro máximo quiste (mm): mediana (IQ)	53,5 (41)	49,5 (19,4)	<i>p=0,628</i>

Tabla 16. Comparación entre ET y EA con significación estadística (p)

Variables	ET	EA sin CO	p
Ca-125: mediana (IQ)	35 (75)	43,6 (184,1)	<i>p=0,917</i>
HE-4: mediana (IQ)	50 (27)	53,5 (32)	<i>p=0,512</i>
Ca-19.9: mediana (IQ)	22 (42,3)	25 (77,7)	<i>p=0,287</i>
CEA: mediana (IQ)	0,8 (0,8)	0,6 (0,60)	<i>p=0,642</i>

Tabla 17. Comparación de MT entre ET y EA sin CO asociado.

El análisis de marcadores inmunohistoquímicos no reveló diferencias estadísticamente significativas en ninguno de ellos cuando comparamos ET con EA, excluyendo los CO. (**Tabla 18**)

Variables	ET	EA	p
Pérdida de expresión BAF-250a: n (%)	3/42 (7,14%)	1 (10%)	<i>p=1,000</i>
- Valores perdidos	122 (74,39%)	0	
Aumento de expresión COX-2: n (%)	32/42 (76,19%)	8 (80%)	<i>p=1,000</i>
- Valores perdidos	122 (74,39%)	0	
Pérdida de expresión PTEN: n (%)	8/29 (27,59%)	3/9 (30%)	<i>p=1,000</i>
- Valores perdidos	122 (74,39%)	1 (10%)	

p53 negativa: n (%)	15/29 (51,71%)	5/10 (50%)	$p=1,000$
- Valores perdidos	135 (82,32%)	0	
RE positivos: n (%)	28/30 (93,33%)	9/10 (90%)	$p=1,000$
- Valores perdidos	134 (81,71%)	1 (10%)	
Ki67 elevado: n (%)	2/42 (4,76%)	1 (10%)	$p=0,205$
- Valores perdidos	122 (74,39%)	0	

Tabla 18. Marcadores IHQ en ET y EA sin CO asociado

Cuando analizamos los marcadores inmunohistoquímicos entre ET y EA incluyendo los CO asociados, si encontramos diferencias estadísticamente significativas, tanto en BAF250a como en el Ki67 (Tabla 19).

VARIABLES	ET	EA	p
Número de casos IHQ	49	21	
Pérdida de expresión BAF-250a: n (%)	3 (6,52%)	9 (42,86%)	$p=0,001$
Aumento de expresión COX-2: n (%)	35 (77,78%)	11 (23,91%)	$p=0,510$
Pérdida de expresión PTEN: n (%)	11 (32,35%)	4 (23,53%)	$p=0,746$
p53 negativa: n (%)	19 (57,58%)	11 (61,11%)	$p=1,000$
RE positivos: n (%)	34 (94,44%)	14 (82,35%)	$p=0,313$
Ki67 elevado: n (%)	2 (4,35%)	6 (28,57%)	$p=0,002$

Tabla 19. Variables IHQ según la presencia de ET vs EA

Es significativa ($p=0,001$) la pérdida de expresión del marcador BAF-250a en el 42,86% de las pacientes con EA frente al 6,52% de las pacientes con ET (**Figura 44**)

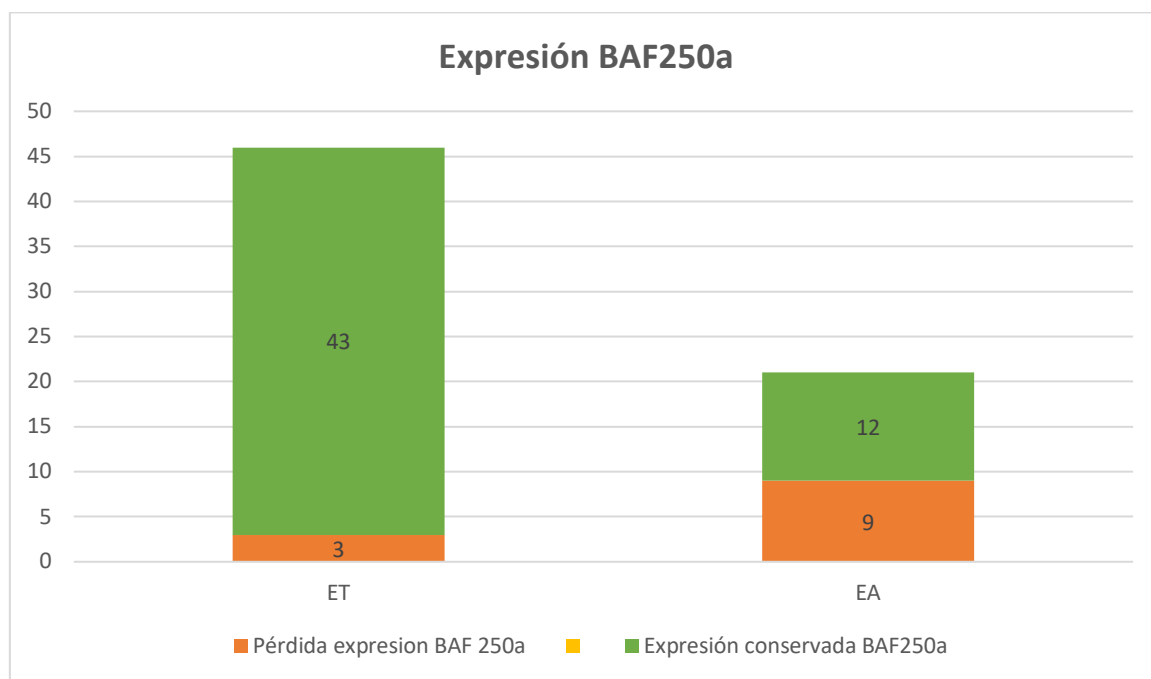


Figura 44. Expresión BAF250a en ET y EA

El Ki67 elevado también se encuentra con más frecuencia en la EA que en la ET (75% vs 25%) ($p=0,020$). (Figura 45)



Figura 45. Expresión marcador Ki-67 en ET y EA

Si analizamos por separado el tipo de endometriosis atípica, celular (EAC) y arquitectural (EAA) no encontramos diferencias estadísticamente significativas en los marcadores inmunohistoquímicos (**Tabla 20**)

VARIABLES	EAC	EAA	AMBAS	P
Número de casos: 21 - Valores perdidos: 2	13 (61,90)	3 (14,29%)	3 (14,29%)	
Pérdida de expresión BAF-250a: n (%)	7 (53,85%)	0	1 (33,33%)	$p=0,404$
Aumento de expresión COX-2: n (%)	7 (77,78%)	1 (33,33%)	3 (100%)	$p=0,301$
Pérdida de expresión PTEN: n (%)	2 (20%)	0	1 (33,33%)	$p=1,000$
p53 negativa: n (%)	7 (63,64%)	2 (66,67%)	1 (33,33%)	$p=0,786$
RE positivos: n (%)	10 (90,91%)	1 (100%)	2 (66,67%)	$p=0,476$
Ki67 elevado: n (%)	4 (30,77%)	1 (33,33%)	1 (33,33%)	$p=0,930$

Tabla 20. Marcadores IHQ según tipo de EA

La **tabla 21** refleja la inmunohistoquímica de la EA según vaya asociada a COAE o no. La pérdida de expresión del BAF-250a se encuentra con más frecuencia cuando la EA va asociada al COAE, siendo esta asociación estadísticamente significativa ($p=0,008$)

VARIABLES	EA EN COAE	EA SIN COAE	P
Pérdida de expresión BAF-250a: n (%)	8 (72,73%)	1 (10%)	$p=0,008$
Aumento de expresión COX-2: n (%)	3 (50%)	8 (80%)	$p=0,299$
Pérdida de expresión PTEN: n (%)	1 (12,50%)	3 (33,33%)	$p=0,576$
p53 negativa: n (%)	6 (75%)	5 (50%)	$p=0,367$
RE positivos: n (%)	5 (62,50%)	9 (100%)	$p=0,082$
Ki67 elevado: n (%)	5 (45,50%)	1 (10%)	$p=0,127$

Tabla 21. Marcadores IHQ según EA vaya asociada o no a COAE

1.6. CO vs COAE

1.6.1. TIEMPO DIAGNÓSTICO

Definiendo el tiempo diagnóstico como el tiempo transcurrido entre la primera consulta y la cirugía, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre CO y COAE. La mediana es de 1,31 meses en el COAE y de 1,48 en el CO (**Tabla 22**)

	Tiempo diagnóstico en meses: mediana (IQR)	p
CO	1,46 (3,42)	0,89
COAE	1,31 (3,19)	

Tabla 22. Tiempo diagnóstico de CO y COAE

1.6.2. ESTADIOS DIAGNÓSTICOS

El COAE se diagnosticó en estadios más precoces que el CONAE (**Figuras 46 y 47**), con una mayor proporción en estadios I y II (84% frente a 61,18%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,011$). (**Tabla 23**)

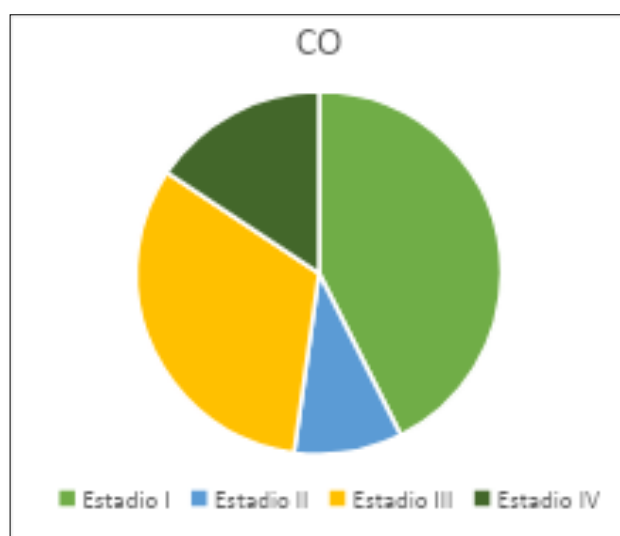


Figura 46. Estadios diagnósticos en CONAE

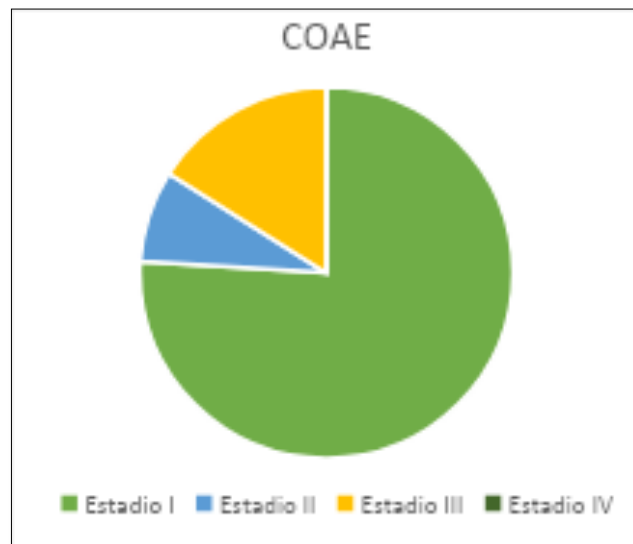


Figura 47. Estadios diagnósticos en COAE

Estadio SEOM	COnAE	COAE	p
Estadio I	49 (42,61%)	19 (76%)	$p=0,011$
Estadio II	11 (9,57%)	2 (8%)	
Estadio III	37 (32,17%)	4 (16%)	
Estadio IV	18 (15,65%)	0	

Tabla 23. Estadios SEOM en COnAE y COAE

1.6.3. ANATOMÍA PATOLÓGICA

En cuanto al tipo tumoral vemos que en el CO sin endometriosis predominan los serosos y en el COAE CCC y AE (**Tabla 24, Figura 48**), siendo estas diferencias estadísticamente significativas. En el grupo de COAE, dentro de los subtipos serosos hay 2 CSBG y otros 2 CSAG.

Tipo Histológico	COnAE	COAE	p
Seroso	84 (63,64%)	4 (14,81%)	$p<0,001$
Mucinoso	19 (14,39%)	2 (7,41%)	
Células Claras	6 (4,55%)	9 (33,33%)	
Endometrioide	10 (7,58%)	9 (33,33%)	
Otros	13 (9,85%)	3 (11,11%)	

Tabla 24. Tipo histológico en COnAE y COAE

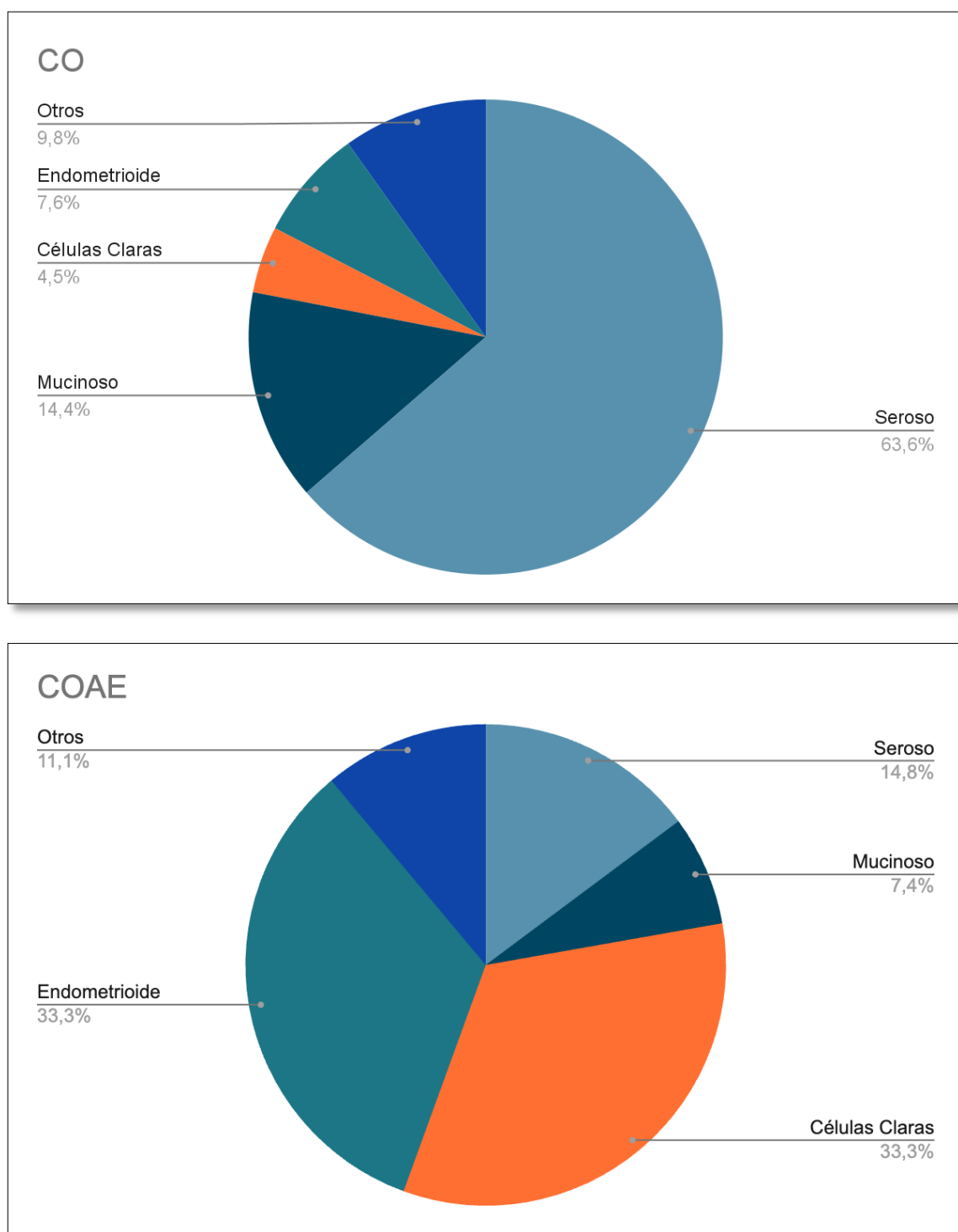


Figura 48. Tipo histológico en COAE y COAE

Al analizar la edad entre los distintos subtipos histológicos, diferenciando entre COAE y COAE obtenemos diferencias estadísticamente significativas en CCC y ACE. (**Tabla 25**)

Tipo histológico	Edad: media (SD)		p
	COAE	COAE	

Seroso	50,70 (20,91)	57,73 (13,10)	0,310
Mucinoso	52,75 (4,10)	46,92 (16,50)	0,631
Células Claras	53,27 (14,38)	69,70 (11,06)	0,034
Endometrioide	49,52 (11,77)	62,69 (10,79)	0,021
Otros	49,96 (5,14)	54,13 (14,95)	0,649

Tabla 25. Edad en los subtipos histológicos en COAE y COnAE

No hay diferencias en cuanto a tumores borderline ni en cuanto a patología asociada en el análisis anatomopatológico (**Tabla 26**)

Variables	COnAE	COAE	p
Borderline	31 (24,8%)	6 (22,2%)	$p=0,497$
Patología asociada	54 (48,65%)	17 (68%)	$p=0,120$
Leiomioma	38 (71,70%)	13 (76,47%)	$p=0,697$
Hiperplasia con atipias	1 (1,89%)	1 (5,88%)	$p=0,429$
Adenomiosis	13 (24,53%)	5 (29,41%)	$p=0,753$
Adenocarcinoma de endometrio	6 (11,32%)	22 (11,76%)	$p=0,620$

Tabla 26. Borderline y patologías asociadas según COnAE y COAE

1.7. COAE

1.7.1. CLASIFICACIÓN VAN GORP

La distribución de los COAE según la clasificación de Van Gorp se recoge en la **tabla 27**. Algo más de la mitad corresponden al tipo A (51,85%), seguido en frecuencia por el tipo B (29,63%) y por último el tipo C (18,52%).

	Número (%)
VanGorp tipo A	14 (51,85%)
VanGorp tipo B	8 (29,63%)
VanGorp tipo C	5 (18,52%)

Tabla 27. Clasificación VanGorp de COAE

1.7.2. INMUNOHISTOQUÍMICA

En la **tabla 28** están recogidos los resultados de los marcadores inmunohistoquímicos en el COAE subtipo ACE y CCC.

VARIABLES	COAE ACE	COAE CCC	p
Pérdida de expresión BAF-250a: n (%)	2 (33,33%)	6 (85,71%)	$p=0,044$
Aumento de expresión COX-2: n (%)	2 (66,67%)	2 (50%)	$p=1,000$
Pérdida de expresión PTEN: n (%)	3 (42,86%)	0	$p=0,276$
p53 negativa: n (%)	6 (100%)	2 (50%)	$p=0,409$
RE positivos: n (%)	7 (100%)	1 (25%)	$p=0,025$
Ki67 elevado: n (%)	1 (16,67%)	4 (57,14%)	$p=0,432$

Tabla 28. Inmunohistoquímica en COAE según subtipos ACE y CCC

En el subtipo CCC tenemos un mayor porcentaje de pérdida de expresión del marcador BAF-250a, el 85,71% frente al 33,33% en el subtipo ACE, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,044$). También encontramos diferencias estadísticamente significativas en la expresión de RE, estando presentes en el 100% de los ACE frente al 25% de los CCC ($p=0,025$).

1.8. ANÁLISIS MULTIVARIANTE: MALIGNIZACIÓN ENDOMETRIOSIS

Se realizó una regresión logística binaria con el objetivo de identificar predictores independientes de malignidad en mujeres con endometriosis. La variable dependiente fue la presencia de COAE, codificada como:

- 0 = endometriosis benigna
- 1 = COAE

El modelo incluyó como variables explicativas: clasificación ecográfica GIRADS >3 (dicotómica), menopausia (dicotómica) y presencia de endometriosis atípica (dicotómica). La constante del modelo fue -5,79. Los coeficientes obtenidos fueron $\beta = 3,87$ para GIRADS >3, $\beta = 3,36$ para menopausia y $\beta = 3,25$ para endometriosis atípica, de modo que la ecuación logística resultante fue:

$$\text{logit}(p) = -5,79 + 3,87(\text{GIRADS} > 3) + 3,36(\text{menopausia}) + 3,25(\text{EA})$$

donde p representa la probabilidad estimada de COAE.

Desde el punto de vista clínico, el modelo multivariante mostró que la clasificación ecográfica GIRADS >3, la menopausia y la presencia de endometriosis atípica se asociaron de forma independiente con una mayor probabilidad de COAE. En concreto, la presencia de una lesión con GIRADS >3 se asoció con un incremento marcado de la probabilidad de malignidad ($OR = e^{3,87} \approx 48,0$), mientras que el estatus posmenopáusico multiplicó la odds de COAE por aproximadamente 28,8 veces ($OR = e^{3,36} \approx 28,8$). Asimismo, la endometriosis atípica se comportó como un potente factor predictor independiente, con un aumento de la odds de malignidad cercano a 25,8 veces ($OR = e^{3,25} \approx 25,8$).

En el análisis de la curva ROC del modelo multivariante se identificaron dos puntos de corte con utilidad clínica diferenciada (**Figura 49**).

Un primer umbral bajo de probabilidad ($p = 0,1283$), orientado a una estrategia de triaje/cribado, alcanzó una sensibilidad del 95% y una especificidad del 74,58%, con un 77,54% de casos correctamente clasificados, una razón de verosimilitud positiva (LR+) de 3,7 y una razón de verosimilitud negativa (LR-) de 0,067, lo que indica una elevada capacidad para descartar malignidad cuando el resultado es negativo.

Por otro lado, un segundo umbral alto ($p = 0,7923$), dirigido a una estrategia confirmatoria, mostró una sensibilidad del 65% y una especificidad del 95,76%, con un 91,3% de casos correctamente clasificados, una LR+ de 15,34 y una LR- de 0,365, identificando un subgrupo de pacientes con alta probabilidad de malignidad y bajo riesgo de falsos positivos. La aplicación de este enfoque de doble umbral a lo largo de la curva ROC permite una estratificación escalonada del riesgo, optimizando el triaje clínico en la consulta de endometriosis.

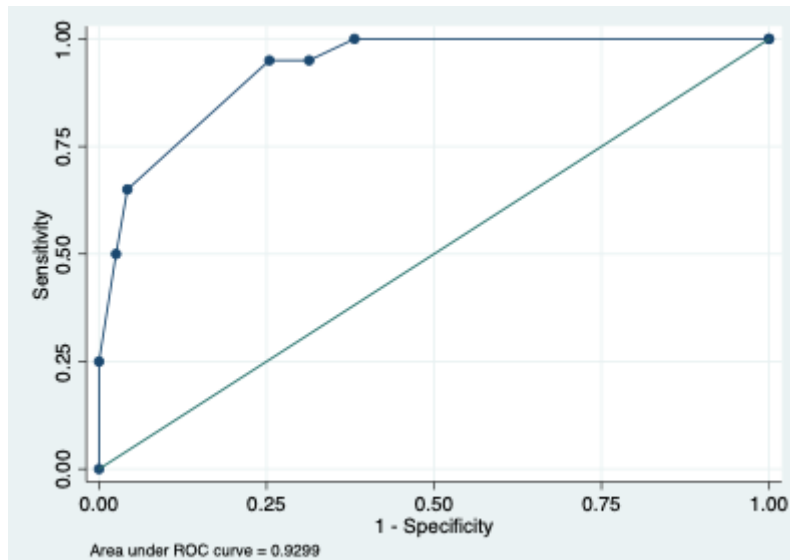


Figura 49. Curva ROC del modelo multivariante. Área bajo la curva (AUC): 0,9284 (IC95%: 0,86–0,97). Se indican dos puntos de corte de la probabilidad predictiva: $p = 0,1283$ (alta sensibilidad, estrategia de triaje) y $p = 0,7923$ (alta especificidad, estrategia confirmatoria).

1.9 SUPERVIVENCIA Y RECIDIVA

1.9.1 SUPERVIVENCIA CO vs COAE

La media restringida del tiempo de seguimiento es de 5,62 años (SE=0,14). Solo hubo una muerte en las pacientes con CO que no fue debida al CO, por lo que no es relevante separar entre supervivencia global (SG) y supervivencia específica de enfermedad. La SG a los 5 años fue del 100% en pacientes con COAE y del 60,44% en pacientes con CO (**Figura 50**).

La supervivencia del grupo con COnoAE no es peor que la del COAE ($\chi^2=3.62$, $p=0,06$).

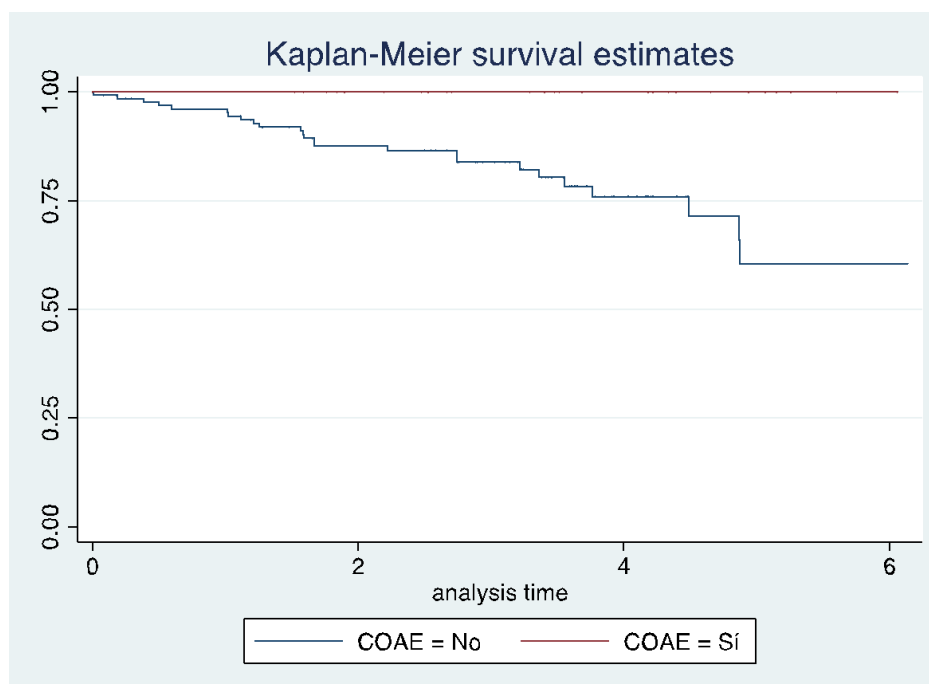


Figura 50. Curva de supervivencia según COAE (azul) o COAE (rojo)

De manera global los subtipos CCC y ACE presentan mejor supervivencia (**Figura 51**), siendo la SG a 5 años del CCC del 67,5% y del ACE del 94,12%.

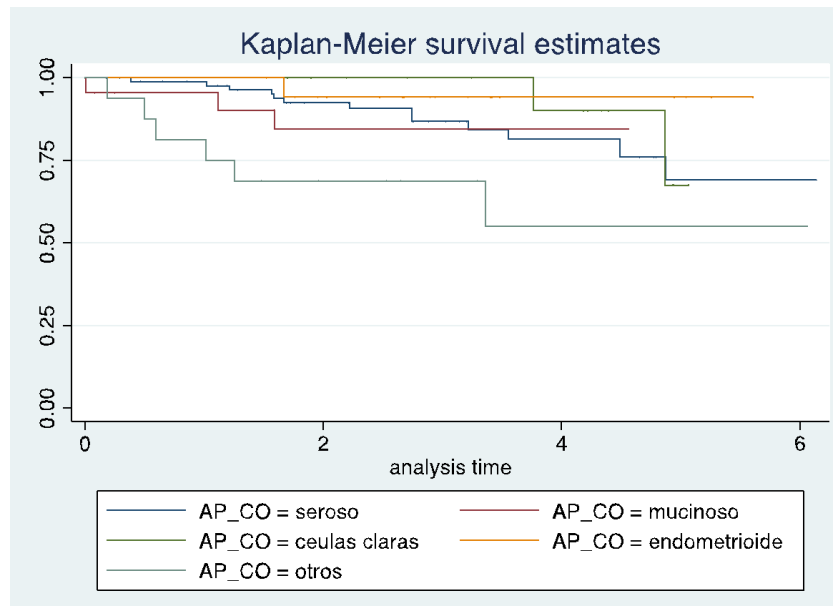


Figura 51. Supervivencia global según subtipo CO

Cuando estamos frente a un COAE, la SG a los 5 años del ACE es del 88,89% (IC95%: 43,30% - 98,36%) y del 37,5% en el CCC (IC 95%: 11% - 80,80%), frente al 100% en ambos subtipos cuando están asociados a endometriosis.

1.9.2 RECIDIVA CO vs COAE

La mediana del intervalo libre de enfermedad (ILE) es de 2,37 años (SE=0,23). Hubo 32 recidivas de CONAE (20,13%) y solo una en el COAE, que se produjo a los 4,082 años. La supervivencia libre de enfermedad se plasma en la **Figura 52**.

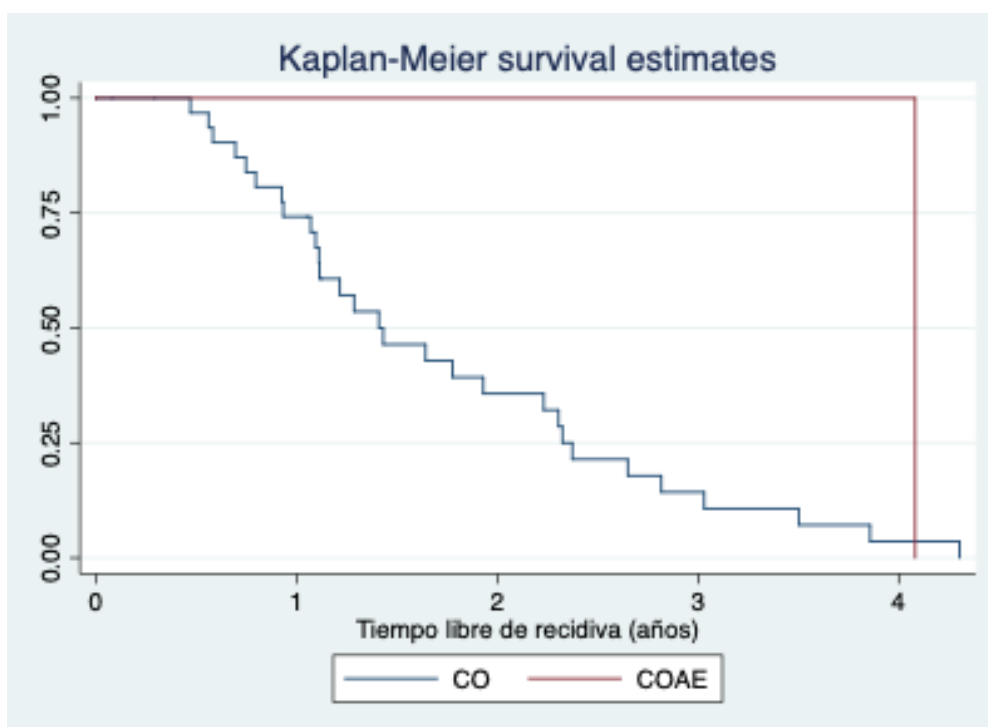


Figura 52. Intervalo libre de enfermedad de CONAE vs COAE

La supervivencia libre de enfermedad a los 3 años fue del 13,77% (IC 95%: 4,36% - 28,5%).

Tan solo 9/133 (6,77%) de los CONoAE superaron el intervalo libre de enfermedad de 5 años frente a 6/136 (22,22%) de los COAE ($p<0,001$) (**Figura 53**)

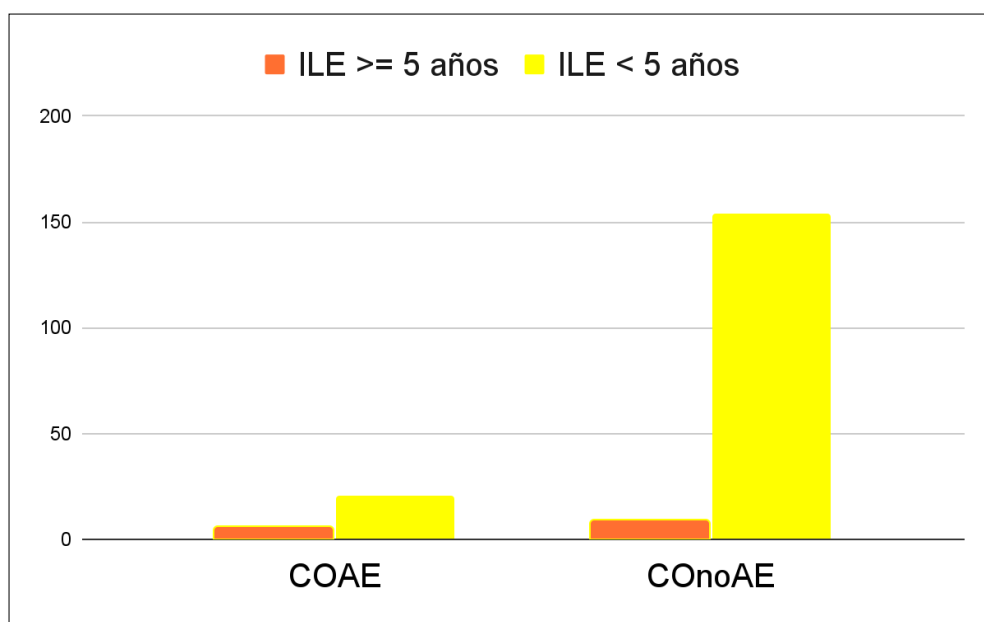


Figura 53. Porcentaje de ILE > 5 años en COAE vs COnoAE

1.9.3. RECIDIVA EN ENDOMETRIOSIS

En el grupo de endometriosis se produjeron 25 recidivas (14,71%). La mediana del ILE en la endometriosis fue de 2,56 años (SE=0,22). El gráfico de recidivas estimado mediante Kepler-Meyer se expone en la **figura 54**.

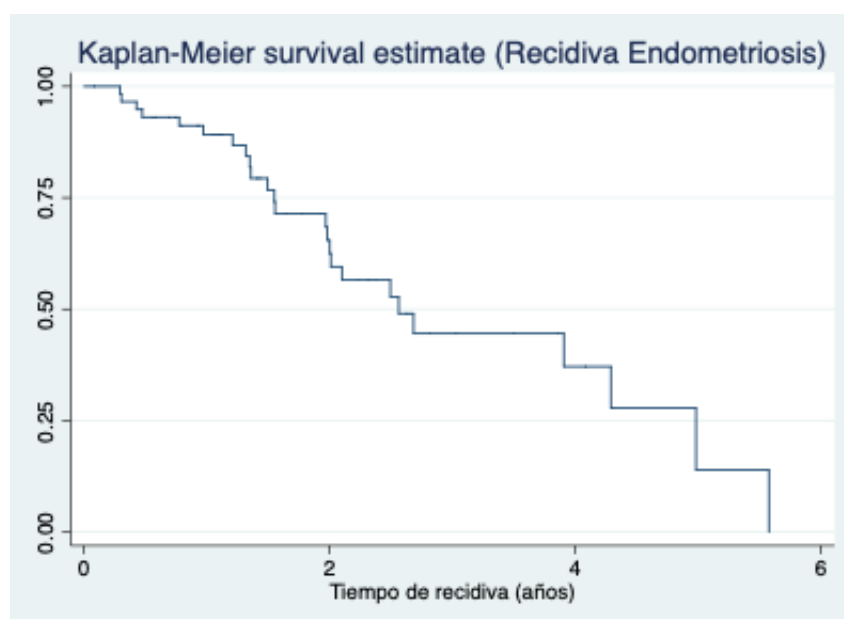


Figura 54. Tiempo de recidiva en años en el grupo de endometriosis

2. SERIE 2

La SERIE 2 está compuesta por 39 pacientes con diagnóstico anatomopatológico de endometriosis atípica, 19 sin CO (ANEXO 5) y 20 con COAE. Comparamos las características epidemiológicas, clínicas, analíticas y anatomopatológicas entre ambos grupos y analizamos la evolución de las 19 pacientes con EA sin COAE.

2.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

La descripción epidemiológica de la cohorte la podemos ver en la **Tabla 29**.

Se trata de pacientes de 46,90 años, con sobrepeso (IMC 26,01) y con un 15,38% de obesas. Cabe destacar un bajo porcentaje de nuligestas (35,71%) y una mayoría de pacientes en la premenopausia (77,78%).

VARIABLES	
Nº de casos	39
Edad (años): Media (SD)	46,90 (11,22)
IMC: Media (SD)	26,01 (4,87)
Obesidad: n (%)	6 (15,38%)
Edad menarquia (años): media (SD)	12,23 (1,23)
Paridad:	
• Nuligesta: n (%)	16 (41,03%)
• Multigesta: n (%)	23 (58,97%)
Estatus menopáusico:	
• Premenopausia n (%)	26 (70,27%)
• Postmenopausia n (%)	11 (29,73%)
Fumadoras n (%)	11 (37,93%)
Duración regla (días): media (SD)	4,92 (1,32)
Duración ciclo (días): media (SD)	27,54 (1,39)

Tabla 29. Descripción epidemiológica de la Serie 2

En cuanto a las características de las masas anexiales, el 38,69% fueron catalogadas con GIRADS-3 el 19,44% como GIRADS-4 y el 41,67% como GIRADS-5. Tienen de mediana un diámetro de 8,4 cm y los

marcadores tumorales superan el intervalo superior de normalidad en un 56,25% en el caso del CA-125, en un 37,93% en el CA-19.9 y en 12% en el CEA. No se recogió el HE-4 en un número suficiente de pacientes por lo que no tenemos el índice ROMA.

Se realizó una cirugía estrictamente anexial en 14 pacientes (35,99%), sobre útero +/- anejos en 13 pacientes (33,33%) y cirugía de CO en 12 pacientes (30,77%). Durante la misma se hizo biopsia intraoperatoria a 16 pacientes (43,24%), de las cuales se informaron de malignidad en 11 (64,71%) y de benignidad en 5 (29,41%). La lesión se situó en el ovario derecho (OD) en 15 casos (45,45%), en el izquierdo (OI) en 11 (33,33%) y bilateralmente en 7 (21,21%).

En cuanto al análisis inmunohistoquímico, se realizó determinación BAF-250 a 35/39 pacientes (89,74%), teniendo pérdida de expresión 13 (37,14%). Con respecto a la COX-2 se analizó en 21/39 pacientes (53,85%), con aumento de expresión en 14 (66,67%). El Ki67 se determinó en 30/39 pacientes (76,92%): con expresión baja en 10 pacientes (33,33%), moderada en 11 pacientes (36,67%) y alta en 9 pacientes (30%). La expresión de PTEN se evaluó en tan solo 16 pacientes (41,02%): 6 casos presentaron pérdida de expresión (37,50%) y 10 expresión conservada (62,50%).

Se estudió el tipo de EA en 32 pacientes (82,05%) con la siguiente distribución: 22 EA citológica (68,75%), 8 arquitecturales (25%) y 2 con ambas (6,25%). (**Tabla 30**)

VARIABLES	
Diámetro máximo quiste (mm): mediana (IQ)	83,98 (39,69)
GIRADS: n(%)	36 (92,31%)
• GIRADS 1	0
• GIRADS 2	0
• GIRADS 3	14 (38,89%)
• GIRADS 4	7 (19,44%)
• GIRADS 5	15 (41,67%)
GIRADS >3: n (%)	22 (61,11%)
CA-125 (UI/ml): mediana (IQ)	57,5 (164,1)
- Valores perdidos	7
CA-19.9 (UI/ml): mediana (IQ)	26 (113,3)
- Valores perdidos	10
CEA (ng/ml): mediana (IQ)	1,4 (2,1)
- Valores perdidos	14

HE4 (pmol/L): mediana (IQ)	66 (35)
- Valores perdidos	24
CA-125 elevado: n (%)	18 (56,25%)
CA-19.9 elevado: n (%)	11 (37,93%)
CEA elevado: n (%)	3 (12%)
HE4 elevado: n (%)	11 (73,33)
Tipo de cirugía: n	39
• Cirugía anexial: n(%)	14 (35,90%)
• Histerectomía: n(%)	13 (33,33%)
• Cirugía CO: n (%)	12 (30,77%)
Biopsia intraoperatoria: n (%):	9 (32,14%)
• Benigna: n(%)	5 (55,56%)
• Maligna: n(%)	4 (44,44%)
Ovario afecto: n	28
• Izquierdo: n(%)	11 (39,29%)
• Derecho: n(%)	12 (42,86%)
• Ambos: n(%)	5 (17,86%)
Pérdida de expresión BAF-250a: n (%)	5 (20,83%)
Aumento de expresión COX-2: n (%)	11 (73,33%)
Ki67: n (%)	20 (71,42%)
• Bajo	8 (40%)
• Moderado	8 (40%)
• Alto	4 (20%)
Patología asociada: n(%)	21 (53,85%)
• Leiomioma: n(%)	15 (71,43%)
• Pólipo endometrial: n (%)	3 (14,29%)
• Hiperplasia endometrial sin atipias: n(%)	3 (14,29%)
• Hiperplasia endometrial con atipias: n(%)	1 (4,76%)
• Adenomiosis: n(%)	2 (9,52%)
• Adenocarcinoma de endometrio: n(%)	3 (13,64%)
Tipo EA:	23 (82,14%)
• Celular: n(%)	15 (65,22%)

• Arquitectural: n(%)	7 (30,43%)
• Ambas: n(%)	1 (4,35%)

Tabla 30. Características ecográficas, analíticas, anatomopatológicas e inmunohistoquímicas de las pacientes de la Serie 2.

Fijándonos en los COAE que tiene nuestra serie, tenemos 9 CCC, 8 ACE, 1 CSAG, 1 CM y otro no epitelial.

Según la clasificación Van Gorp del COAE la gran mayoría (18/20) eran tipo A. En cuanto a la estadificación la mayoría se diagnosticaron en estadios iniciales: 7 eran estadio IA, 1 IB y 9 IC, con 1 caso en estadio IIB y otro en IIIC. Y según los estadios de la SEOM 17 serían estadio I, 1 estadio II y 1 estadio III.

Aproximadamente un tercio de nuestras pacientes presentaban patología asociada: 12 (36,36%)- Lo más frecuente fueron los leiomiomas, en 15 casos (71,43%), seguida de pólipos endometriales en 3 casos (14,29%), hiperplasia endometrial sin atipias en 3 casos (13,64%), 3 adenocarcinomas de endometrio sincrónicos (13,64%) y 2 casos de adenomiosis (9,52%).

12 pacientes necesitaron quimioterapia adyuvante, 11 de ellas (91,67%) recibieron el esquema carbo-taxol y 1 (8,33%) carbo-taxol con gemcitabina. (**Tabla 31**)

VARIABLES	
COAE: n (%)	20 (51,28%)
• seroso: n(%)	1 (5%)
• mucinoso: n(%)	1 (5%)
• células claras: n(%)	9 (45%)
• endometrioide: n(%)	8 (40%)
• otros: n(%)	1 (5%)
Clasificación VanGorp:	20
• A: n(%)	18 (90%)
• B: n(%)	1 (5%)
• C: n(%)	1 (5%)
FIGO:	19
• Ia: n(%)	7 (36,84%)
• Ib: n(%)	1 (5,26%)
• Ic: n(%)	9 (47,37%)

• IIa: n(%)	0
• IIb: n(%)	1 (5,26%)
• IIIa: n(%)	0
• IIIb: n(%)	0
• IIIc: n(%)	1 (5,26%)
Estadios SEOM	19
• Estadio I: n(%)	17 (89,47%)
• Estadio II: n(%)	1 (5,26%)
• Estadio III: n(%)	1 (5,26%)
Tratamiento con Quimioterapia Adyuvante: n(%):	12 (60%)
• Esquema Carbo-Taxol: n (%)	11 (91,67%)
• Esquema Carbo-Taxol + Gemcitabina: n(%)	1 (8,33%)

Tabla 31. Características de los COAE de la Serie 2

Al momento de la última revisión, estaban sanas el 60,71% de las pacientes, tuvimos 6 recidivas de endometriosis, 3 recidivas tumorales y 2 éxitus. (**Tabla 32**)

SEGUIMIENTO	
Revisión:	39
• Sana: n(%)	28/39 (71,79%)
• Recidiva endometriosis: n(%)	6/19 (31,58%)
• Recidiva tumoral: n (%)	3/20 (15%)
• Éxitus: n (%)	2/20 (10%)

Tabla 32. Seguimiento de las pacientes de la Serie 2

2.2. ANÁLISIS INFERENCIAL

Cuando analizamos las EA asociadas con CO y las que no lo están, observamos las siguientes diferencias recogidas en la **tabla 33**. A continuación se describen las variables con diferencias estadísticamente significativas.

VARIABLES	EA CON CO	EA SIN CO	p
Edad (años): Media (SD)	52,74 (11,41)	40,75 (1,63)	<0,001
IMC (kg/m2): Media (SD)	27,02 (5,33)	24,8 (4,11)	0,195
Obesidad: n (%)	5 (25%)	1 (5,26%)	0,182
Edad menarquia (años): media (SD)	12,20 (1,03)	12,25 (1,42)	0,972
Paridad:			0,523
• Nuligesta: n (%)	7 (35%)	9 (47,37%)	
• Multigesta: n (%)	13 (65%)	10 (52,63%)	
Estatus menopáusico:			<0,001
• Premenopausia n (%)	8 (42,11%)	18 (100%)	
• Postmenopausia n (%)	11 (57,89%)	0	
Fumadoras n (%)	7 (43,75%)	4 (30,77%)	0,702
Diámetro máximo quiste (mm): mediana (IQ)	116,05 (68)	64 (34,23)	<0,001
GIRADS: n(%)			<0,001
• GIRADS 1	0	0	
• GIRADS 2	0	0	
• GIRADS 3	2 (10,53%)	12 (70,59%)	
• GIRADS 4	3 (15,79%)	4 (23,53%)	
• GIRADS 5	14 (73,68%)	1 (5,88%)	
GIRADS >3: n (%)	17 (89,47%)	5 (29,41%)	<0,001
CA-125 (UI/ml): mediana (IQ)	61,15 (221,9)	51,45 (86,5)	0,820
CA-19.9 (UI/ml): mediana (IQ)	16,2 (420)	28 (100,9)	0,680
CEA (ng/ml): mediana (IQ)	2 (3,4)	0,7 (0,8)	0,063
CA-125 elevado: n (%)	10 (55,56%)	8 (57,14%)	1,000
CA-19.9 elevado: n (%)	7 (46,67%)	4 (28,57%)	0,450
CEA elevado: n (%)	3 (20%)	0	0,250
Tipo de cirugía: n			<0,001
• Cirugía anexial: n(%)	4 (20%)	10 (52,63%)	
• Histerectomía: n(%)	3 (15%)	9 (47,37%)	
• Cirugía CO: n (%)	13 (65%)	0	
Biopsia intraoperatoria: n (%):	13 (65%)	3 (15,79%)	0,003
• Benigna: n(%)	1 (7,69%)	3 (100%)	0,015

• Maligna: n(%)	12 (93,31%)	0	
Ovario afecto: n			0,600
• Izquierdo: n(%)	6 (40%)	5 (27,78%)	
• Derecho: n(%)	7 (46,67%)	8 (44,44%)	
• Ambos: n(%)	2 (13,33%)	5 (27,78%)	
Pérdida de expresión BAF-250a: n (%)	12/17 (70,59%)	1/17 (5,56%)	<0,001
- Valores perdidos	3 (15%)	1 (5/26%)	
Aumento de expresión COX-2: n (%)	4 (26,67%)	4 (26,67%)	0,354
• Valores perdidos	14 (70%)	4 (21,05%)	
Ki67: n (%)	16	14	0,592
• Bajo	4 (25%)	6 (42,86%)	
• Moderado	7 (43,75%)	4 (28,57%)	
• Alto	5 (31,25%)	4 (28,57%)	
• Valores perdidos	4 (20%)	5 (26,37%)	
Pérdida de expresión PTEN: n (%)	3 (25%)	3 (75%)	0,118
- Valores perdidos	8 (40%)	15 (78,95)	
Tipo EA:	13	19	1,000
• Celular: n(%)	9 (69,23%)	13 (68,42%)	
• Arquitectural: n(%)	3 (23,08%)	5 (26,32%)	
• Ambas: n(%)	1 (7,69%)	1 (5,26%)	
• Valores perdidos	7 (35%)	0	
Patología asociada: n(%)	14 (73,68%)	7 (50%)	0,151
• Leiomioma: n(%)	8 (57,14%)	7 (100%)	0,061
• Pólipo endometrial: n (%)	2 (14,29%)	1 (14,29%)	1,000
• Hiperplasia endometrial sin atipias: n(%)	2 (14,29%)	1 (14,29%)	1,000
• Hiperplasia endometrial con atipias: n(%)	1 (7,14%)	0	1,000
• Adenomiosis: n(%)	2 (14,29%)	0	0,533
• Adenocarcinoma de endometrio: n(%)	3 (20%)	0	0,523

Tabla 33. Características de las pacientes con EA con CO vs EA sin CO en la Serie 2

2.2.1. EDAD

La edad media es significativamente mayor en el grupo de EA con CO: 54,35 años vs 40,75 años en el grupo sin CO ($p<0,001$).

Utilizando la edad para discriminar para discriminar EA con COAE, el punto de corte que maximiza la curva ROC (**Figura 55**) es 45,95 años (AUC=0,81, IC 95%: 0,66 - 0,92), con una Se= 70% (IC 95%: 48,1 - 85,5) y Sp= 73,7% (IC 95%: 51,2- 88,2) (**Figura 56**)

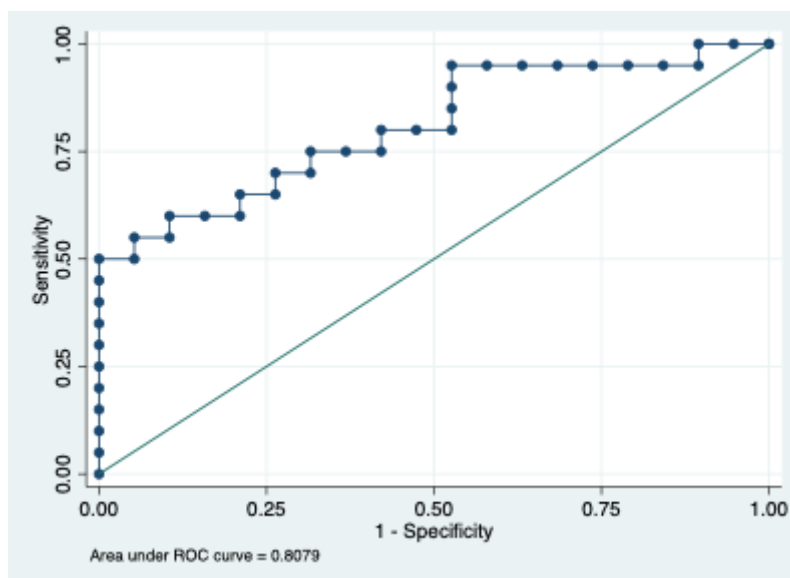


Figura 55. Curva ROC de la edad para la discriminación de EA con COAE (AUC=0,81, IC 95%: 0,66 - 0,92)

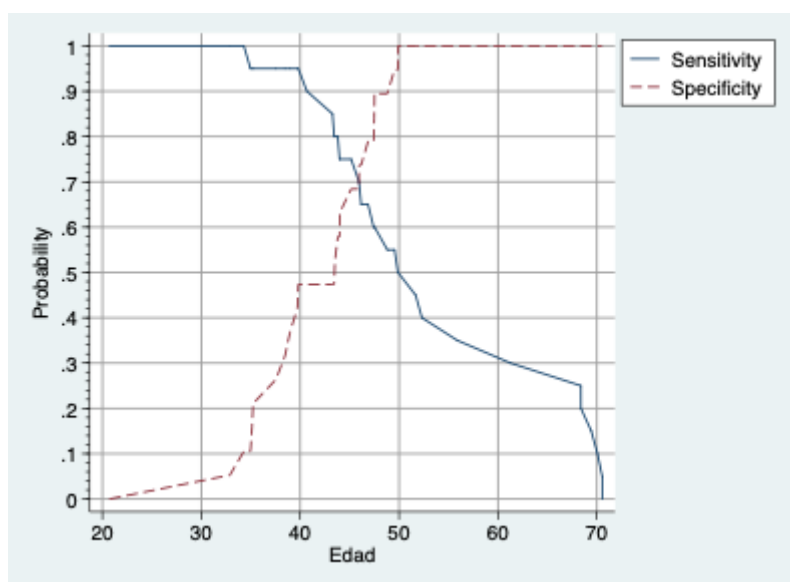


Figura 56. Punto de corte óptimo de la edad según índice de Youden (45,95 años; Se 77%, Sp 73,7%).

No hay diferencias estadísticamente significativas en IMC, porcentaje de obesidad ni de fumadoras.

2.2.2. FACTORES REPRODUCTIVOS:

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la edad de la menarquia ni en la paridad entre los dos grupos. En el grupo sin CO el 100% de las pacientes se encontraban en premenopausia, frente al 42,11% en el grupo con CO, donde la mayoría (57,89%) estaban en menopausia ($p<0,001$). (**Figura 57**)

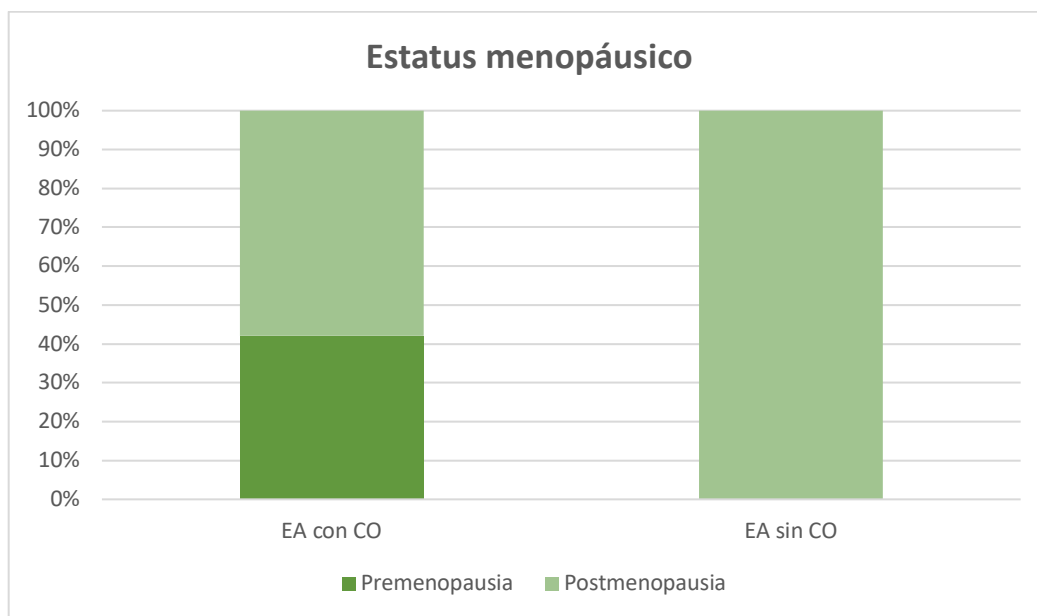


Figura 57. Estatus menopáusico en los grupos de la Serie 2

2.2.3. ESTUDIO DE LA MASA ANEXIAL

El estudio mediante ecografía transvaginal de la masa anexial nos reveló un mayor tamaño de las mismas en el grupo con CO, 93,50 mm de diámetro máximo, frente a 64 mm en el grupo sin CO (**Figura 58**). Estas diferencias son estadísticamente significativas ($p<0,001$).

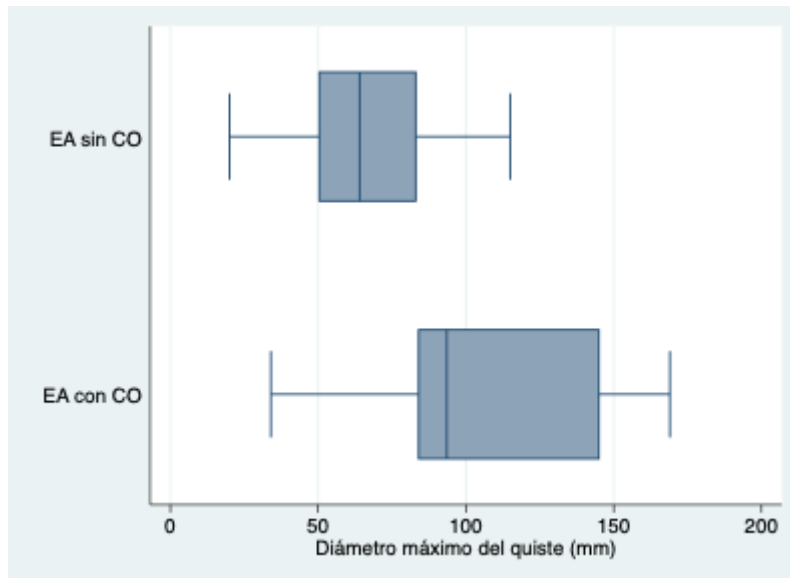


Figura 58. Diagrama de cajas del diámetro máximo del quiste en EA con CO y EA sin CO en la Serie 2. La línea central de cada caja indica la mediana, los límites de la caja corresponden al rango intercuartílico (percentiles 25–75) y los bigotes representan los valores extremos

Usando el tamaño del quiste para discernir entre EA con CO y EA sin CO, el punto de corte óptimo para especificidad y sensibilidad fue 8,4 cm (AUC=0,79, IC 95%: 0,63 – 0,92). Este punto de corte arroja una sensibilidad del 77,8% (IC 95%: 54,8 - 91) y una especificidad del 76,5% (IC 95%: 52,7 – 90,4). (**Figuras 59 y 60**).

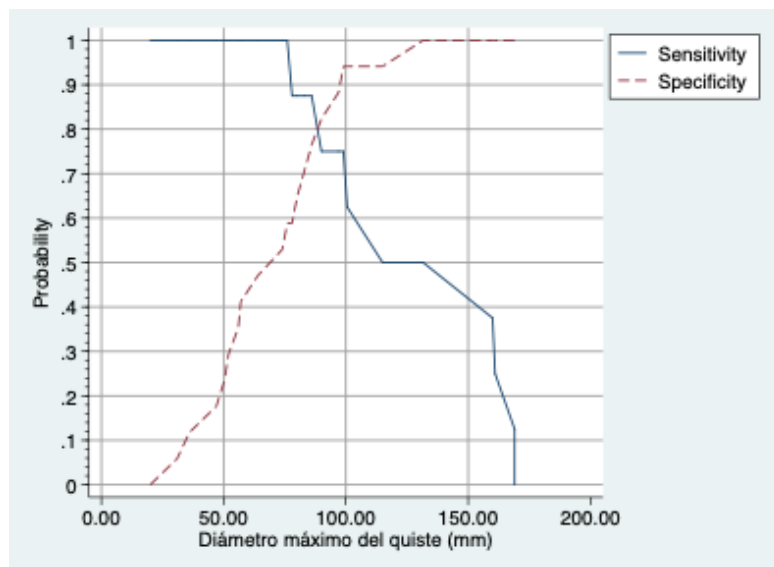


Figura 59. Punto de corte óptimo del tamaño del quiste según índice de Youden (8,4 cm; Se 77,8%, Sp 76,5%).

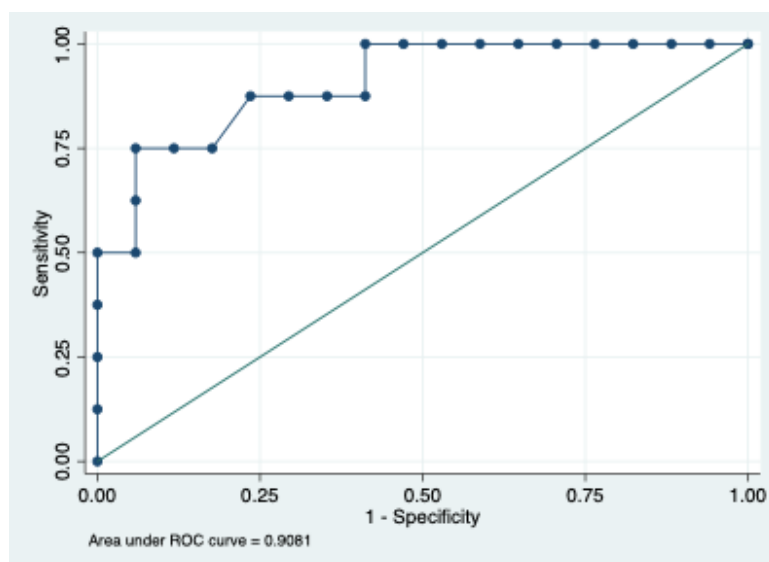


Figura 60. Curva ROC del tamaño del quiste para la discriminación de EA con CO (AUC 0,79; IC 95%: 0,63–0,92).

La categorización de las masas anexiales según el sistema GI-RADS (**Figura 61**) nos muestra 12 casos de GIRADS-3 (70,59%) en el grupo sin CO frente a solo 2 (10,53%) en el grupo con CO, 4 GIRADS-4 (23,53%) en el grupo sin CO frente a 3 (15,79%) en el grupo con CO y en cuanto al GIRADS-5 hay 1 caso (5,86%) en el grupo sin CO frente a 14 casos (73,68%) en el grupo de CO ($p<0,001$). En el grupo con CO hay un 89,47% de masas anexiales categorizadas como GIRADS>3 frente al 29,41% en el grupo sin CO, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p<0,001$).

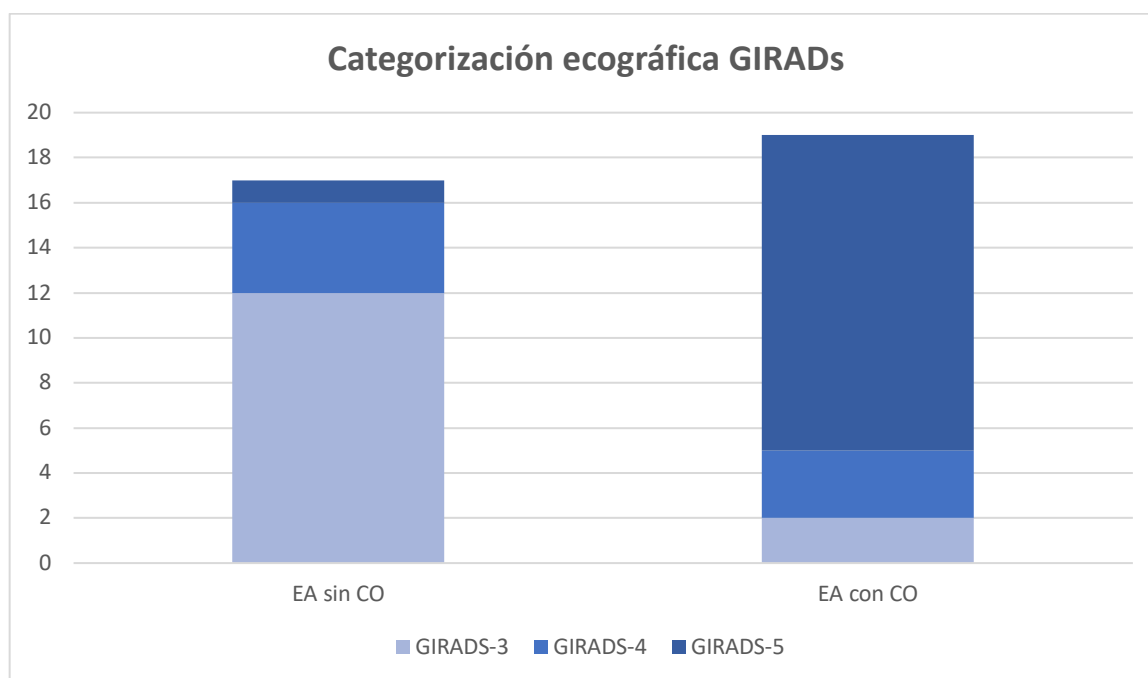


Figura 61. Categorización GIRADS según grupos

En cuanto a los marcadores tumorales no encontramos diferencias estadísticamente significativas.

2.2.4. MARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS

De los marcadores IHQ analizados (BAF-250a, COX-2, PTEN y Ki69; la p53 se analizó en tan pocos casos que hemos decidido excluirlo del estudio de esta serie) solo mostró diferencias el BAF-250a (**Figura 62**), con pérdida de expresión en 12 (70,59%) de los especímenes del grupo con CO frente a 1 (5,56%) en el grupo sin CO ($p<0,001$)

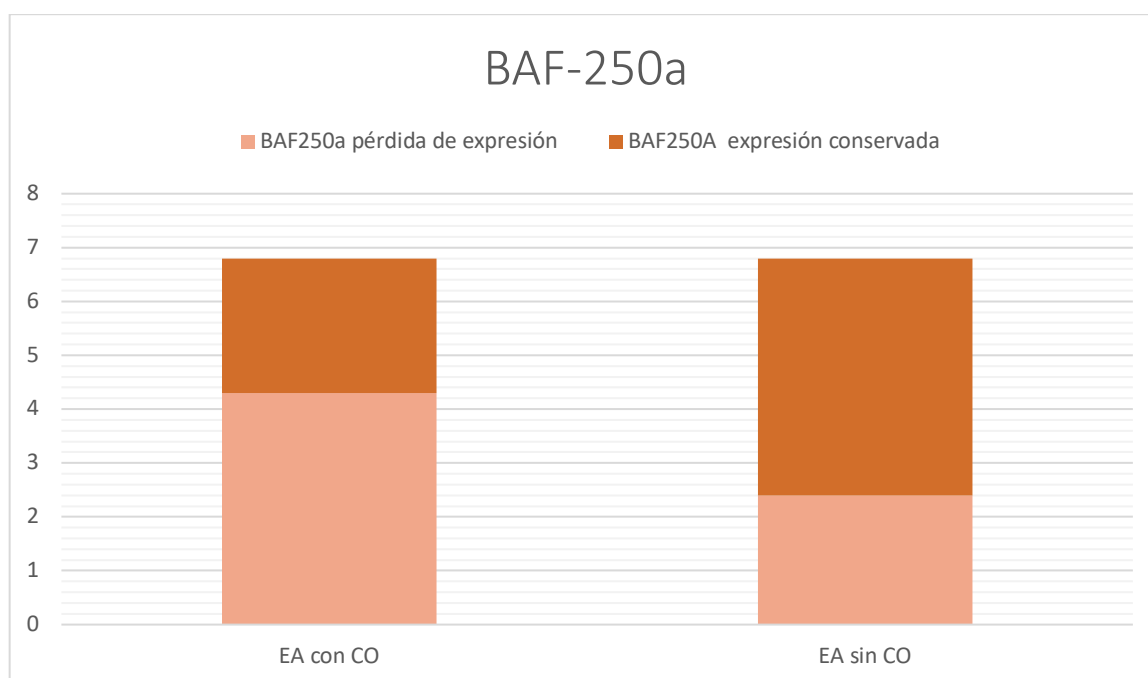


Figura 62. Distribución del BAF250a en el grupo de EA con CO vs EA sin CO

2.2.5. ANÁLISIS ANATOMOPATOLÓGICO

En el análisis de las piezas no observamos diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de EA en ambos grupos. Obtuvimos 13 EA tipo celular (68,42%), 5 (26,32%) arquitecturales y 1 (5,26%) de ambos tipos en el grupo sin CO. En el grupo con CO tuvimos 9 celulares (69,23%), 3 arquitecturales (23,08%) y 1 con ambos tipos (7,69%). Comparando el ovario afecto no se encontraron diferencias con significación estadística. En cuanto a la patología asociada no se encontraron diferencias estadísticamente

significativas, al ser los grupos no comparables, ya que se realizaron cirugías muy distintas. Llama la atención los 3 casos de adenocarcinoma de endometrio sincrónico en el grupo de EA con CO asociado.

2.3. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Realizamos un análisis multivariante mediante regresión logística binaria, considerando como variable dependiente la presencia de cáncer de ovario asociado a endometriosis:

- 1 = EA con CO
- 0 = EA sin CO

El modelo final obtenido mediante selección stepwise identificó como variables independientes significativamente asociadas la clasificación ecográfica GI-RADS y la pérdida de expresión de BAF-250a. La categoría GI-RADS se asoció de forma independiente con la presencia de COAE ($\beta=2,01$; $p=0,010$), lo que indica un incremento significativo del riesgo conforme aumenta la sospecha ecográfica de malignidad. Por el contrario, la pérdida de expresión de BAF-250a mostró una asociación inversa con el desarrollo de COAE ($\beta=-3,58$; $p=0,020$), siendo más frecuente en los casos de endometriosis atípica sin cáncer asociado. El modelo presentó un excelente ajuste global (LR $\chi^2=27,59$; $p<0,001$) y una elevada capacidad discriminativa, con un área bajo la curva ROC de 0,94 (IC 95%: 0,80–0,99). (**Figura 63**)

Utilizando un punto de corte de probabilidad $\geq 0,5$, el modelo clasificó correctamente el 90,6% de los casos, con una sensibilidad del 93,8% y una especificidad del 87,5%.

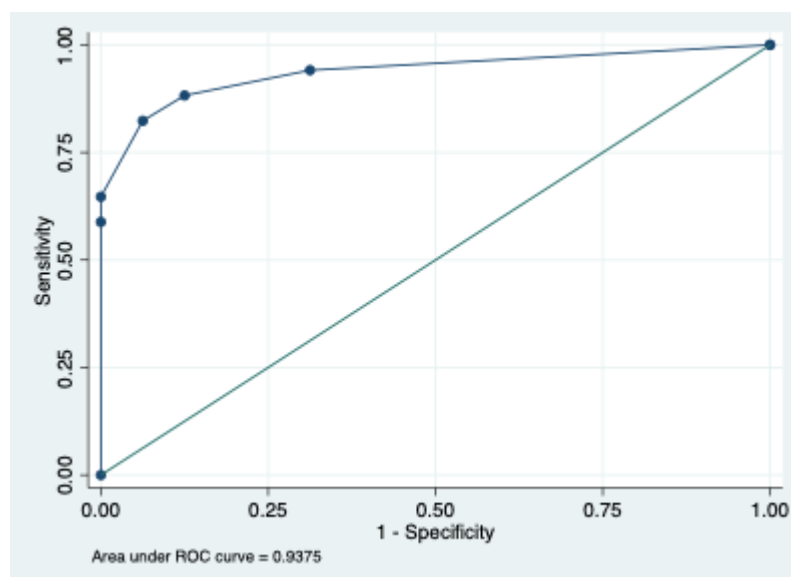


Figura 63. Curva ROC del modelo multivariante. Área bajo la curva (AUC): 0,9284 (IC95%: 0,86–0,97).

2.3. SEGUIMIENTO DE LAS PACIENTES CON ENDOMETRIOSIS ATÍPICA

Realizamos el seguimiento a las 19 EA sin CO y tuvimos dos progresiones a cáncer. Comparando el tipo de EA, vemos que de las dos que progresaron a CO una tenía una EA tipo arquitectural y otra celular, sin ser estadísticamente significativa esta diferencia ($p=0,77$) (**Tabla 34**)

Tipo de EA	No progresión a CO	Progresión a CO
Celular	12 (70,6%)	1 (50%)
Arquitectural	4	1 (50%)
Ambas	1	0

Tabla 34. Tipos de EA y su progresión a CO

Presentamos a continuación los 2 casos de endometriosis atípica que progresaron a cáncer de ovario.

2.3.1. CASO 1

Mujer de 43 años que en noviembre de 2013 fue diagnosticada de una masa anexial derecha de 9 cm, clasificada ecográficamente como GI-RADS 4, sugestiva de alto riesgo de malignidad. En el estudio preoperatorio destacaba una elevación marcada de marcadores tumorales, con valores de CA-125 de 1.949 UI/ml, CA 19.9 de 2.681 UI/ml y CEA de 995 ng/ml.

En marzo de 2014 se realizó histerectomía con anexectomía unilateral derecha, iniciando el procedimiento por vía laparoscópica, que precisó reconversión a laparotomía debido a sangrado intraoperatorio. El análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica reveló la presencia de endometriosis atípica de tipo arquitectural en el quiste del ovario derecho, sin evidencia de malignidad ni de otra patología asociada.

Ante este hallazgo, se recomendó a la paciente completar el tratamiento quirúrgico con ooforectomía izquierda, así como un seguimiento estrecho. Sin embargo, la paciente rechazó la cirugía complementaria y abandonó el seguimiento clínico.

En octubre de 2015, la paciente acudió al Servicio de Urgencias por dolor abdominal, objetivándose mediante pruebas de imagen un quiste en el ovario izquierdo de 11 cm. Fue intervenida quirúrgicamente en noviembre de 2015, con diagnóstico definitivo de carcinoma mucinoso de ovario.

2.3.2. CASO 2

Mujer de 50 años que en el año 2015 fue intervenida de urgencia por sospecha de torsión ovárica, realizándose una quistectomía ovárica derecha por vía laparoscópica. Durante el acto quirúrgico, el quiste se estimó visualmente con un tamaño aproximado de 9–10 cm.

El estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica mostró endometriosis atípica de tipo citológico, sin evidencia de carcinoma en ese momento. Tras este diagnóstico, la paciente fue incluida en un programa de seguimiento, inicialmente con controles semestrales durante dos años, y posteriormente anuales.

En julio de 2022, durante un control evolutivo, se detectó una masa anexial derecha de 5,5 cm. Se decidió intervención quirúrgica con biopsia intraoperatoria, la cual confirmó malignidad. En el mismo acto quirúrgico se llevó a cabo una histerectomía con anexectomía bilateral y cirugía de estadificación.

El análisis anatomopatológico definitivo confirmó el diagnóstico de carcinoma de células claras de ovario (CCC).

DISCUSIÓN

La endometriosis es una enfermedad frecuente en la edad reproductiva, que afecta a un gran número de mujeres en todo el mundo. Aparte de los síntomas clásicos de dolor e infertilidad, que empeoran notablemente la calidad de vida, se ha relacionado con un ligero aumento del riesgo de cáncer de ovario (285). Numerosos estudios han definido la existencia de la endometriosis atípica como una entidad diferenciada dentro del espectro de la endometriosis, cuya posible relación con el cáncer de ovario asociado continúa siendo objeto de estudio (232,288)

En la serie 1 del presente estudio se analiza la prevalencia de la EA y las diferencias clínicas, reproductivas y anatomopatológicas entre ésta y la ET, así como su relación con el CO, especialmente asociado a endometriosis. Nuestros resultados muestran diferencias significativas en la edad, el estatus menopaúsico, las características ecográficas de la masa anexial y algunos marcadores tumorales e inmunohistoquímicos, lo que refuerza la hipótesis de que la endometriosis atípica podría representar un estadio intermedio dentro del continuum de transformación maligna.

El análisis comparativo entre COAE y COnAE mostró diferencias tanto en el pronóstico como en el proceso diagnóstico, con un diagnóstico más precoz, un menor intervalo entre la primera consulta y el diagnóstico definitivo, y una mayor proporción de estadios iniciales en el grupo de COAE, lo que sugiere un comportamiento clínico diferenciado en función de la asociación con endometriosis.

En la serie 2 presentamos una cohorte de 39 pacientes con EA: 20 en asociación con CO y 19 sin CO. Comparando ambos grupos obtuvimos diferencias en las mismas variables descritas con anterioridad, pero lo que resulta más interesante el seguimiento que le realizamos a las 19 pacientes sin CO con la aparición de 2 casos de CO.

1. RESULTADOS PRINCIPALES, INTERPRETACIÓN E IMPLICACIONES CLÍNICAS

1.1. Prevalencia de la EA

En nuestra serie, la prevalencia global de EA fue del 10,45%, incrementándose de forma marcada hasta el 40,74% en los casos de COAE. Esta diferencia refuerza el concepto de la EA como una lesión intermedia dentro del continuo endometriosis–cáncer, descrito de forma consistente en la literatura. En estudios poblacionales y series quirúrgicas, la prevalencia de EA en endometriomas ováricos suele situarse en rangos bajos, generalmente entre el 1,7% y el 6,8%, dependiendo de los criterios histológicos utilizados y del tipo de cohorte analizada (224–226). En contraste, cuando se analizan series seleccionadas de carcinomas ováricos asociados a endometriosis, la frecuencia de EA aumenta de forma sustancial, habiéndose descrito su presencia en hasta el 36–61% de los casos de COAE, especialmente en ACE y CCC (30,288,289).

En cuanto al patrón histológico, el tipo más frecuente de EA en nuestra cohorte fue la atipia citológica aislada, presente en el 61,90% de los casos, frente a un 14,29% de atipias arquitecturales y un 14,29% de casos con afectación mixta. De forma concordante, en el subgrupo de COAE con EA predominó igualmente la atipia citológica (53,85%). Estos hallazgos son globalmente coherentes con lo descrito por Wepy et al. (225) y Ñíguez-Sevilla et al. (30), quienes también observan una mayor frecuencia de atipia citológica respecto a la arquitectural. No obstante, en nuestra serie la proporción de atipia citológica es superior a la habitualmente reportada, donde la atipia arquitectural suele representar entre el 20–40% de los casos de EA y se asocia de forma más consistente con progresión maligna.

Esta discrepancia podría atribuirse a diferencias en los criterios diagnósticos empleados, a la reconocida variabilidad interobservador en la identificación de la atipia citológica, y al posible efecto del entorno inflamatorio crónico de la endometriosis, que puede inducir cambios citonucleares reactivos. De hecho, diversos autores han señalado que la atipia citológica aislada presenta menor reproducibilidad y menor valor pronóstico que la atipia arquitectural, lo que debe tenerse en cuenta al interpretar nuestros resultados (162,226).

1.2. Características de las pacientes

Podemos esbozar un perfil general de pacientes con endometriosis que presentan unas características que sugieren realizar un seguimiento más estrecho y/o tratamiento quirúrgico.

1.2.1. Edad

En nuestro estudio, la edad mostró un gradiente claramente diferenciado entre los grupos, con una edad media significativamente mayor en las pacientes con CO (56,66 años) frente a las mujeres con endometriosis (41,47 años) y un valor intermedio en el COAE (51,23 años), diferencias que se mantuvieron también al analizar el porcentaje de mujeres mayores de 40 años. Este patrón es concordante con la literatura, que describe al COAE como una entidad diagnosticada a edades más tempranas que el cáncer de ovario no asociado a endometriosis, pero claramente más tardías que la endometriosis benigna.

Nuestros resultados reflejan diferencias estadísticamente significativas en la edad de nuestras pacientes en los subtipos CCC y ACE, siendo más jóvenes (53,78 años vs 69,70 en CCC y 49,52 vs 62,69 en ACE), cuando se trata de un COAE. En un análisis conjunto de estudios del Ovarian Cancer Association Consortium, Pearce et al. (248) observaron que las pacientes con ACE y CCC, los subtipos más estrechamente vinculados a la endometriosis, eran significativamente más jóvenes que aquellas con carcinomas serosos de alto grado. De forma similar, Bandera et al. (21) confirmaron que la endometriosis se asocia a un diagnóstico de cáncer de ovario a edades más tempranas, particularmente en los subtipos tipo I, apoyando la hipótesis de una vía carcinogénica distinta y más lenta. Más recientemente, Hernández et al. (249) describieron que la mayoría de los casos de COAE se concentran en la quinta década de la vida, reforzando la idea de que estas neoplasias representan una transición temporal entre la endometriosis activa en edad reproductiva y el cáncer de ovario típico del periodo postmenopáusico. Nuestros resultados reproducen fielmente este modelo, apoyando que la edad constituye un elemento clínico clave en la diferenciación entre endometriosis, COAE y cáncer de ovario no asociado a endometriosis.

1.2.2 Factores reproductivos:

En nuestra serie prospectiva se observa una gradación reproductiva entre los grupos, con un predominio marcado de mujeres premenopáusicas en la endometriosis (79,89%), que desciende de forma significativa en el COAE (44,44%) y, especialmente, en el COAE (27,07%), hallazgo plenamente concordante con la literatura. Este patrón respalda la noción de que el COAE se sitúa en una posición intermedia entre la endometriosis activa en edad reproductiva y el cáncer de ovario típico del periodo

postmenopáusico, como describen tanto el PDQ del National Cancer Institute como revisiones epidemiológicas amplias (22,27,132)

La vida reproductiva amplia, entendida como una menarquia antes de los 12 años y una menopausia por encima de los 52-55 años (251) lo que podríamos situar en unos 40-43 años, se ha considerado tradicionalmente como factor de riesgo de CO epitelial.

En nuestros datos no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la vida reproductiva en las pacientes con EO, CO y COAE. Tan solo observamos una media de edad de la menarquia inferior a los 12 años en las pacientes con COAE, pero sin significación estadística. Aunque la duración de la vida reproductiva no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, la interpretación de este resultado está claramente condicionada por la elevada proporción de mujeres menopáusicas en los grupos oncológicos, lo que limita la comparabilidad directa con el grupo de endometriosis; de hecho, estudios previos han señalado que no es tanto la duración global de la vida reproductiva como la exposición acumulada a ciclos ovulatorios y a un entorno estrogénico e inflamatorio lo que modula el riesgo de cáncer de ovario (132,162). En este sentido, las diferencias observadas en la fórmula menstrual, con un sangrado más prolongado en las pacientes con endometriosis y ciclos ligeramente más largos en el cáncer de ovario, son coherentes con modelos fisiopatológicos que vinculan la endometriosis a una mayor carga menstrual y a un estado inflamatorio persistente, mientras que los tumores ováricos suelen diagnosticarse tras la interrupción o la alteración de la función ovárica (162,290).

Por último, el mayor porcentaje de nuliparidad en los grupos de endometriosis y COAE frente al cáncer de ovario global concuerda con grandes estudios poblacionales que identifican la esterilidad como un factor de riesgo compartido para endometriosis y determinados subtipos de cáncer de ovario, mientras que la multiparidad ejerce un efecto protector relacionado con la supresión ovulatoria (26,132).

En conclusión, nuestros resultados refuerzan el concepto de que los factores reproductivos y menstruales no solo diferencian a la endometriosis del cáncer de ovario, sino que contribuyen a definir al COAE como una entidad clínica y biológica distinta.

1.2.3. Antecedentes personales:

De forma complementaria, en nuestra serie se evidencian diferencias significativas en la carga de enfermedades concomitantes, claramente superior en las pacientes oncológicas, tanto en el grupo de COAE como en el de cáncer de ovario, en comparación con las pacientes con endometriosis. Esta mayor comorbilidad se explica fundamentalmente por una mayor prevalencia de patologías endocrino-

metabólicas y cardiovasculares, que predominan en los grupos oncológicos y se asocian de forma directa con la mayor edad media de estas pacientes. En concordancia con estos hallazgos, la valoración preanestésica muestra un desplazamiento progresivo hacia clases ASA más elevadas en los grupos de COAE y, especialmente en CONAE, con un incremento significativo de pacientes clasificadas como ASA III, reflejando un peor estado basal preoperatorio. Se refuerza la idea de que el peor perfil clínico y anestésico de las pacientes oncológicas responde principalmente a factores relacionados con la edad y la acumulación de comorbilidades, más que a la entidad ginecológica per se, y deben ser considerados en la interpretación de los resultados quirúrgicos y oncológicos.

1.3. Estudio de la masa anexial

1.3.1. Características ecográficas

El análisis de las características ecográficas de las masas anexiales en nuestra serie pone de manifiesto una clara estratificación del riesgo según el diagnóstico final. La mayoría de las lesiones correspondientes a endometriosis fueron clasificadas como GI-RADS 3, mientras que las masas asociadas a COAE y, especialmente, a cáncer de ovario se categorizaron predominantemente como GI-RADS 5, con cerca del 95% de las pacientes con CO y COAE clasificadas como GI-RADS 4–5. Estos hallazgos son plenamente concordantes con la literatura, que describe a la endometriosis ovárica típica como una lesión de bajo riesgo ecográfico, frente a los tumores malignos, que presentan con mayor frecuencia componentes sólidos, papilas, irregularidad de paredes y mayor vascularización, justificando su inclusión en categorías de alto riesgo (57,61–63,65,263).

Otro hallazgo relevante de nuestro estudio es la utilidad del tamaño de la masa anexial como criterio discriminativo entre endometriosis y COAE. Clásicamente, la literatura ha situado el punto de corte del diámetro máximo entre 7,5 y 10 cm para sospechar malignidad en masas sobre endometriomas (36,234). Sin embargo, series más recientes, como la de Hernández et al. (249), han propuesto un umbral inferior, en torno a los 6 cm, lo que sugiere una mayor sensibilidad para detectar COAE en estadios más precoces. En nuestra cohorte, la mediana del diámetro máximo fue significativamente mayor en los grupos COAE y CO (93 mm y 106 mm, respectivamente) en comparación con la endometriosis (53 mm), diferencias que se reprodujeron al analizar el volumen de la lesión, claramente superior en las pacientes oncológicas. A partir de estos datos, establecimos un punto de corte de 7,2 cm, con una capacidad discriminativa moderada-buena ($AUC = 0,74$; $p < 0,001$), muy similar a la comunicada por Hernández et

al. (249). Esta concordancia refuerza la validez externa de nuestros resultados y apoya el valor del tamaño tumoral como un criterio ecográfico adicional, fácilmente reproducible, para diferenciar endometriosis benigna de lesiones con potencial maligno. En conjunto, nuestros hallazgos respaldan el uso combinado de sistemas estructurados de riesgo ecográfico y parámetros cuantitativos como el diámetro y el volumen de la masa anexial para optimizar la sospecha preoperatoria de COAE.

1.3.2. Marcadores tumorales

En nuestra cohorte denominada Serie 1, al analizar los marcadores séricos habitualmente empleados en el contexto del cáncer de ovario (CA-125, HE-4, CEA y CA-19.9), tanto CA-125, como HE-4 y CEA mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Resulta especialmente llamativo que el porcentaje de pacientes con CA-125 elevado fuese mayor en el grupo de COAE (71,77%) que en el cáncer de ovario global (53,85%) e incluso que en la endometriosis (57,24%), lo que pone de manifiesto la limitada especificidad de este marcador en el contexto del COAE. De hecho, en nuestra serie la mediana de CA-125 fue superior en la endometriosis que en el COAE, hallazgo que refuerza la evidencia actual que cuestiona el rendimiento diagnóstico del CA-125 para discriminar entre endometrioma y COAE, probablemente condicionado por el estado inflamatorio crónico propio de la endometriosis (291).

Por el contrario, el HE-4 mostró un comportamiento claramente diferenciado, con valores elevados significativamente más frecuentes en las pacientes con cáncer de ovario y COAE que en aquellas con endometriosis, lo que concuerda con estudios previos que describen una menor interferencia de la endometriosis sobre este marcador (Huhtinen et al., 2009; Rosas-Plaza et al., 2021). Estos resultados apoyan el papel del HE-4 como herramienta útil en la evaluación inicial de masas anexiales para discriminar entre patología benigna y maligna. En este contexto, el CA-125 podría conservar un valor complementario en la diferenciación entre COAE y cáncer de ovario no asociado a endometriosis, especialmente a la luz de investigaciones recientes centradas en nuevas formas glicovariantes de este marcador, potencialmente más específicas (292).

En cuanto al CEA, aunque en nuestra serie se observó una elevación discreta en los grupos oncológicos respecto a la endometriosis, los valores no superaron los límites superiores de la normalidad habitualmente aceptados, por lo que no consideramos este hallazgo clínicamente relevante. Respecto al CA-19.9, comparando entre subtipos histológicos, se detectaron valores más elevados en el ACE, sin una asociación clara con la endometriosis; de hecho, al comparar COAE y endometriosis, los valores fueron

mayores en el endometrioma, aunque sin alcanzar significación estadística, en contraste con lo descrito en algunas series recientes (65,262).

Finalmente, el análisis del índice ROMA mostró un porcentaje elevado de resultados de alto riesgo en las masas que resultaron ser malignas, sin diferencias relevantes entre COAE y endometriosis. Este hallazgo sugiere que el índice ROMA constituye una herramienta válida para diferenciar entre patología benigna y maligna, pero presenta un rendimiento limitado para discriminar específicamente entre endometrioma y COAE, en línea con estudios previos que destacan su utilidad principalmente en la predicción global de malignidad ovárica (293).

1.4. Endometriosis atípica, marcadores inmunohistoquímicos y subtipos histológicos

En nuestra serie, la comparación inmunohistoquímica entre ET y EA no asociada a cáncer de ovario no mostró diferencias consistentes en la expresión de BAF250a/ARID1A ni otros marcadores inmunohistoquímicos. No obstante, estos resultados deben interpretarse con cautela, ya que el estudio inmunohistoquímico se realizó de forma dirigida, fundamentalmente en aquellos casos con sospecha histológica de atipia, lo que limita la comparación directa y sistemática entre ET y EA. En este sentido, la ausencia de diferencias observadas no implica necesariamente una equivalencia biológica entre ambas entidades, sino que sugiere que las alteraciones en BAF250a/ARID1A y en la proliferación celular no constituyen un rasgo constante ni universal de la endometriosis atípica fuera del contexto tumoral.

Por el contrario, al incorporar los casos con carcinoma ovárico asociado, se evidenciaron diferencias significativas en ambas variables, lo que apoya la idea de que la pérdida de BAF250a —como marcador inmunohistoquímico de inactivación de ARID1A— forma parte de un proceso dinámico de progresión tumoral más que de una característica intrínseca de la endometriosis atípica per se. Desde un punto de vista biológico, estos hallazgos son coherentes con los modelos propuestos de carcinogénesis asociada a endometriosis, en los que la alteración de ARID1A se considera un evento temprano que se enriquece en lesiones adyacentes al tumor, en un contexto de expansión clonal o *field effect*, tal como ha sido descrito en estudios previos (18)

De forma paralela, el incremento de Ki-67 en los análisis que incluyen cáncer es coherente con un microambiente de mayor presión proliferativa y selección clonal; en este sentido, la cohorte prospectiva

de Ñíguez et al. mostró que la atipia arquitectural (tipo hiperplasia) se asocia preferentemente a contexto neoplásico y presenta índices proliferativos (Ki-67) superiores respecto a la atipia citológica, reforzando la idea de que el componente proliferativo se manifiesta sobre todo cuando la lesión se sitúa en la trayectoria hacia COAE (30).

No obstante, este patrón también es compatible con fenómenos metodológicos relevantes: (i) confusión por estado neoplásico (la distribución de casos con cáncer y de subtipos endometriode/clear cell puede no ser homogénea entre ET y EA), (ii) modificación de efecto (la asociación EA–marcadores podría existir solo en presencia de cáncer), y (iii) sesgo de verificación/indicación de inmunohistoquímica, dado que BAF250a y Ki-67 tienden a solicitarse con mayor frecuencia en piezas “sospechosas” o con tumor, lo que puede enriquecer artificialmente la prevalencia de alteraciones en el análisis combinado. Por tanto, estos resultados apoyan que BAF250a y Ki-67 capturan mejor el eje de progresión endometriosis–COAE (y la proximidad/contigüidad al tumor) que la mera clasificación histológica de atipia en ausencia de neoplasia, y justifican presentar los análisis estratificados por cáncer y discutir la posible interacción y el sesgo de selección como limitaciones inherentes al diseño.

Asimismo, el análisis por subtipos histológicos mostró una marcada heterogeneidad molecular: en el subtipo de CCC se observó un mayor porcentaje de pérdida de expresión de BAF250a en comparación con el ACE (85,71% frente a 33,33%; $p = 0,044$), lo que sugiere una mayor dependencia de alteraciones en el remodelado cromatínico en la carcinogénesis del subtipo CCC. De forma concordante, la expresión de RE fue universal en los tumores endometrioides (100% en ACE), mientras que solo estuvo presente en el 25% de los CCC ($p = 0,025$), apoyando la existencia de vías de carcinogénesis divergentes dentro del espectro del COAE, con una menor dependencia hormonal en el subtipo de células claras (45,265).

A diferencia de la alteración consistente de ARID1A/BAF250a, PTEN mostró en nuestra cohorte un patrón más heterogéneo y sin una asociación estadísticamente robusta con la endometriosis atípica ni con el cáncer de ovario asociado a endometriosis. En la Serie 1, su pérdida no evidenció diferencias entre endometriosis típica y atípica y, en el COAE, se identificó exclusivamente en el subtipo endometriode, en concordancia con el modelo molecular que vincula la vía PI3K/AKT/PTEN preferentemente a la carcinogénesis endometriode (294). En la Serie 2, la pérdida de PTEN fue más frecuente en la endometriosis atípica no asociada a cáncer que en aquella coexistente con carcinoma, lo que apoya su

papel como un evento molecular temprano, detectable incluso en fases preneoplásicas, pero no necesariamente persistente durante la progresión tumoral (18). La identificación de esta alteración únicamente en la endometriosis atípica de tipo citológico, y no en la arquitectural, refuerza la interpretación de las atipias citológicas como cambios iniciales y potencialmente reversibles, en contraste con las alteraciones arquitecturales, asociadas a estadios más avanzados dentro del continuo endometriosis-cáncer (18,30). A modo de conclusión, estos resultados apoyan un modelo jerárquico de carcinogénesis asociada a endometriosis, en el que la alteración de ARID1A/BAF250a y el aumento del índice proliferativo Ki67 emergen como marcadores más consistentes de progresión neoplásica, mientras que PTEN desempeñaría un papel más contextual, temprano y dependiente del subtipo histológico. Este enfoque integrado refuerza el valor de la evaluación inmunohistoquímica, y en particular de BAF250a, y Ki67, como herramienta clave para la identificación de endometriosis con potencial de progresión maligna y subraya la necesidad de una valoración anatomopatológica exhaustiva e individualizada en estas pacientes.

1.5. Malignización del endometrioma

El modelo de regresión logística binaria identificó como predictores independientes de malignidad en mujeres con endometriosis la clasificación ecográfica GI-RADS >3, el estatus posmenopáusico y la presencia de endometriosis atípica, poniendo de manifiesto el valor combinado de variables clínicas, ecográficas y anatomopatológicas en la estimación del riesgo de COAE. La magnitud de los efectos observados fue especialmente relevante desde el punto de vista clínico, ya que la presencia de una lesión con GI-RADS >3 se asoció con un incremento muy marcado de la odds de malignidad, mientras que la menopausia y la EA se comportaron también como factores predictivos potentes e independientes. Estos hallazgos refuerzan la idea de que el riesgo de COAE no depende de un único parámetro aislado, sino de la convergencia de señales de alarma procedentes de distintos niveles de evaluación.

El análisis de la curva ROC del modelo permitió además definir dos umbrales de probabilidad con utilidad clínica diferenciada, lo que añade valor práctico al enfoque multivariante. Un punto de corte bajo, orientado al triaje, mostró una elevada sensibilidad y una razón de verosimilitud negativa muy baja, lo que confiere al modelo una excelente capacidad para descartar malignidad en pacientes con probabilidad estimada reducida. Por el contrario, un punto de corte alto, con una especificidad cercana al 96% y una razón de verosimilitud positiva elevada, identificó un subgrupo de pacientes con alta probabilidad de

COAE, minimizando el riesgo de falsos positivos. Este planteamiento de doble umbral permite una estratificación escalonada del riesgo, particularmente útil en la consulta de endometriosis, donde la toma de decisiones debe equilibrar la detección precoz de malignidad con la evitación de intervenciones innecesarias.

1.6. Tiempo diagnóstico, supervivencia y recidiva

En nuestra Serie 1, el tiempo hasta el diagnóstico fue similar en el COAE y en el COnoAE; sin embargo, ambos grupos mostraron diferencias sustanciales en el estadio al diagnóstico, con un predominio de estadios iniciales en el COAE frente a estadios más avanzados en el COnoAE. Este hallazgo es concordante con lo descrito en la literatura y constituye uno de los principales argumentos para explicar la mejor supervivencia observada en el COAE. Barreta et al. (253) plantearon que este diagnóstico más precoz podría deberse a que las mujeres con endometriosis consultan antes por sintomatología ginecológica crónica o son sometidas a un seguimiento más estrecho, de modo que el hallazgo del cáncer es en muchos casos incidental, mientras que en ausencia de endometriosis la clínica suele aparecer en fases más avanzadas de la enfermedad.

Al no fallecer el 50% de las pacientes no podemos calcular la mediana del tiempo de seguimiento y como medida central usamos la media restringida a un periodo de 6,13 años. Esta media fue de 5,62 años (SE = 0,14), y únicamente se registró un fallecimiento en el grupo de cáncer de ovario no asociado a endometriosis que no fue atribuible al cáncer, por lo que no se consideró relevante diferenciar entre supervivencia global y supervivencia específica de enfermedad. La supervivencia global a los 5 años fue del 100% en las pacientes con COAE frente al 60,44% en el grupo de COnoAE, lo que refleja una clara ventaja pronóstica del COAE. No obstante, la comparación directa entre ambos grupos no alcanzó significación estadística ($\chi^2 = 3,62$; $p = 0,06$), probablemente en relación con el tamaño muestral limitado, un aspecto ya señalado en otras series.

Al analizar la supervivencia por subtipos histológicos, se observa que los CCC y los ACE presentan globalmente un mejor pronóstico, con supervivencias globales a 5 años del 67,5% y del 94,12%, respectivamente. Este beneficio es especialmente marcado cuando estos subtipos están asociados a endometriosis, alcanzando una supervivencia del 100% a los 5 años tanto en CCC como en ACE. Por el

contrario, en el contexto de COnoAE, la supervivencia a 5 años del subtipo endometrioides desciende al 88,89% (IC95%: 43,30–98,36%) y, de forma más acusada, al 37,5% en el subtipo de células claras (IC95%: 11–80,80%). Estos resultados refuerzan la idea de que la asociación con endometriosis no solo condiciona un diagnóstico en estadios más tempranos, sino que también sugiere un comportamiento biológico distinto, con impacto directo en la supervivencia.

Este mejor pronóstico del COAE se refleja también en el patrón de recidiva. La mediana global del intervalo libre de enfermedad fue de 2,37 años, observándose una tasa de recurrencia marcadamente superior en el grupo COnoAE, con 32 recidivas (20,13%), frente a una única recidiva en el grupo COAE, que se produjo de forma tardía, a los 4,08 años del diagnóstico. De manera concordante, solo el 6,77% de las pacientes con COnoAE alcanzaron un intervalo libre de enfermedad superior a 5 años, frente al 22,22% de las pacientes con COAE, diferencia que resultó estadísticamente significativa. Estos hallazgos son coherentes con estudios retrospectivos y metaanálisis recientes, que describen menores tasas de recidiva y periodos más prolongados de supervivencia libre de enfermedad en el COAE, incluso tras ajustar por estadio, histología y tratamiento adyuvante (117,134).

Nuestros hallazgos son coherentes con los publicados en grandes estudios poblacionales y revisiones recientes, que describen al COAE como una entidad clínica diferenciada, caracterizada por estadios iniciales al diagnóstico y mejores resultados en supervivencia, especialmente en los subtipos endometrioides y de células claras (264,295). Estos datos apoyan la necesidad de considerar de forma específica la presencia de endometriosis en la estratificación pronóstica y en la interpretación de los resultados de supervivencia en el cáncer de ovario.

1.7. Seguimiento de la Endometriosis Atípica

La Serie 2 de este estudio, compuesta por 39 pacientes con diagnóstico anatomopatológico de endometriosis atípica, tanto en CO como en endometriosis aislada, aporta evidencia clínica relevante que apunta a considerar la EA como una auténtica lesión precursora dentro del continuo biológico que conduce al cáncer de ovario asociado a endometriosis. En nuestra cohorte, casi un tercio de las pacientes con EA presentaban ya un COAE en el momento del diagnóstico, y se documentaron además dos casos de progresión a CO tras el diagnóstico inicial de EA aislada. Estos dos casos fueron llamativos por la rapidez de la progresión. En el primer caso la paciente no acudió al seguimiento y se diagnosticó en COAE a los 2 años de la primera cirugía. En el segundo caso la paciente comenzó con seguimientos semestrales durante dos años y posteriormente con seguimiento anual. El COAE apareció a los 7 años de la primera cirugía.

Ambos casos ilustran de forma paradigmática los riesgos inherentes a esta entidad: en el primero, la negativa a completar el tratamiento quirúrgico y el abandono del seguimiento se asociaron al desarrollo posterior de un carcinoma mucinoso contralateral; en el segundo, pese a un seguimiento estructurado, la progresión a carcinoma de células claras se produjo tras varios años de evolución, subrayando que la EA puede comportarse como una lesión de riesgo incluso en contextos de vigilancia.

Desde el punto de vista clínico-patológico, el análisis de la Serie 2 identifica una serie de variables asociadas de forma significativa a la presencia de COAE en pacientes con EA, entre las que destacan la mayor edad, el estatus menopáusico, el mayor tamaño del quiste, la categorización ecográfica de alto riesgo y, de manera especialmente relevante, la pérdida de expresión de BAF-250a como marcador subrogado de mutación en ARID1A. Estos resultados refuerzan el valor de la integración de datos clínicos, radiológicos e histopatológicos en la estratificación del riesgo, y justifican la inclusión sistemática de marcadores inmunohistoquímicos en la evaluación de estas pacientes.

2. PROPUESTA DE MANEJO CLÍNICO DE LA ENDOMETRIOSIS ATÍPICA

Diversos estudios contemporáneos han puesto de manifiesto que la EA constituye una verdadera lesión precursora dentro del continuo biológico que conduce al desarrollo del COI. En su revisión actualizada, Voig et al, destacan que la atipia citológica y el crowding glandular característicos de estas lesiones se acompañan de alteraciones moleculares tempranas, incluidas mutaciones en ARID1A, PIK3CA, PTEN o KRAS, que son compartidas con los ACE y ACC, lo que sugiere un origen clonal y un riesgo de progresión muy superior al de la ET (230).

El análisis de los datos de las Series 1 y 2 del presente estudio muestra varias asociaciones estadísticamente significativas que merece la pena destacar. El estatus menopaúsico, la edad, el diámetro del quiste, la categorización GIRADS, los marcadores tumorales y la pérdida de expresión de la proteína BAF-250a (marcador subrogado de la mutación en ARID1A) presentan una relación con el COAE y/o con EA. El seguimiento prospectivo de las pacientes con EA mostró el desarrollo de CO en dos de ellas.

Esta evidencia subraya la necesidad de considerar la EA no solo como un hallazgo histológico, sino como un marcador de riesgo oncológico que obliga a replantear la actitud terapéutica y seguimiento clínico de estas pacientes. En ausencia de guías estandarizadas, y dado que la identificación precoz de cambios morfológicos o ecográficos sugerentes de progresión puede modificar de manera sustancial el pronóstico, resulta justificable la elaboración de un algoritmo estructurado de vigilancia que integre factores clínicos, radiológicos e histopatológicos, orientado a optimizar la detección temprana de lesiones avanzadas y a individualizar las decisiones terapéuticas (**Figura 64**).

2.1. DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA Y CONFIRMACIÓN HISTOLÓGICA

Ante la decisión de intervenir quirúrgicamente a una paciente con un endometrioma, se sugiere realizar BIO o extracción en bolsa estanca cuando la paciente presente las siguientes características clínicas, ecográficas o analíticas:

- Edad > 45
- Menopausia
- Tamaño quiste > 7 cm
- Elevación del CA-125 >103 UI/ml
- Elevación del HE4 > 70 pmol/L
- GIRADS >3

El diagnóstico definitivo de EA se realiza exclusivamente mediante estudio anatomopatológico tras la cirugía, habitualmente en el contexto de un endometrioma ovárico. La revisión por un patólogo experto en gineco-patología es indispensable para confirmar el diagnóstico y excluir carcinoma oculto o lesiones borderline.

Los criterios diagnósticos deben incluir:

1. Atipia citológica epitelial: cambios nucleares y celulares que exceden la atipia reactiva:
 - Aumento del tamaño nuclear
 - Hiperchromasia o cromatina vesicular anómala
 - Pleomorfismo nuclear
 - Incremento de la relación núcleo/citoplasma
 - Nucléolos prominentes
 - Pérdida parcial de la polaridad celular
2. Atipia arquitectural: alteraciones en la organización glandular, incluso en ausencia de marcada atipia citológica:
 - Crowding glandular (apiñamiento de glándulas)
 - Glándulas irregulares o complejas

- Estratificación epitelial
 - Tufting (proyecciones epiteliales micropapilares hacia la luz glandular)
 - Patrones pseudocribiformes incipientes
3. Combinación de atipia citológica y/o arquitectural: no es obligatorio que coexistan ambos tipos, pero la presencia combinada refuerza el diagnóstico. La OMS y los autores citados (225,230) aceptan EA cuando existe atipia citológica clara, incluso con arquitectura conservada, o arquitectura atípica significativa con citología borderline.
 4. Contexto histológico de endometriosis verdadera: indispensable demostrar glándulas endometriales y estroma endometrial, hemorragia crónica y/o macrófagos cargados de hemosiderina y positividad estromal para CD10 (útil en casos dudosos).
 5. Exclusión de atipia reactiva: la última evidencia (230,296) subraya este punto como crítico:
 - La inflamación intensa puede producir cambios nucleares reactivos
 - La EA se caracteriza por persistencia, focalidad bien delimitada y desorganización glandular, a diferencia de la atipia inflamatoria difusa
 - La evaluación debe realizarse en áreas alejadas de necrosis o inflamación aguda intensa.
 6. Hallazgos moleculares de apoyo (no obligatorios para el diagnóstico): no forman parte del criterio diagnóstico clásico, pero apoyan la naturaleza premaligna:
 - Pérdida de expresión de ARID1A/BAF250a
 - Alteraciones en PTEN, PIK3CA, KRAS, CTNNB1

2.2. EVALUACIÓN INICIAL POSTQUIRÚRGICA

Una vez confirmado el diagnóstico, se debe realizar:

A. Exploración clínica y estratificación basal:

- Edad
- Antecedentes familiares de cáncer de ovario o mama.
- Historia de crecimiento acelerado del quiste.
- Deseo reproductivo.

B. Evaluación por imagen

A las 6-8 semanas de la cirugía se recomienda una ecografía transvaginal de alta resolución, estableciendo una imagen basal. Si se identifica una masa residual o nueva, debe clasificarse mediante sistemas estandarizados O-RADS o GI-RADS, que permiten estratificar el riesgo ecográfico de malignidad.

C. Integración de hallazgos moleculares

La presencia de alteraciones como pérdida de expresión de ARID1A en focos contiguos al carcinoma aumenta el riesgo de progresión y debe influir en la conducta clínica.

2.3. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

La evidencia actual y nuestros datos permiten dividir a las pacientes en tres grupos:

Riesgo bajo: pacientes con endometriosis atípica de bajo potencial evolutivo, caracterizadas por:

- Atipia citológica aislada, sin alteraciones arquitecturales relevantes.
- Ausencia de proliferación aumentada (Ki67 bajo).
- Expresión conservada de ARID1A/BAF250a.
- PTEN alterado o conservado, interpretado como evento temprano no determinante.
- Edad <45 años y estatus premenopáusico.
- Exéresis quirúrgica completa, sin lesión residual ni nuevos hallazgos ecográficos sospechosos.

Riesgo intermedio: pacientes con endometriosis atípica con señales biológicas o clínicas de mayor complejidad, sin criterios claros de alto riesgo.

- Atipia arquitectural (glándulas complejas, micropapilas), sin carcinoma asociado.
- Incremento moderado del índice Ki67.
- ARID1A/BAF250a conservado o parcialmente reducido.
- Edad entre 45–50 años o transición perimenopáusica.
- Lesión residual posquirúrgica o antecedentes de recurrencia.
- Ecografía con hallazgos indeterminados, sin criterios francos de malignidad.

Riesgo alto: Pacientes con endometriosis atípica asociada a un perfil claramente vinculado a progresión neoplásica:

- Atipia arquitectural marcada con crowding glandular >30% (marcador predictivo de carcinoma sincrónico o futuro según Wepy et al. (225))
- Pérdida de expresión de ARID1A/BAF250a.
- Índice Ki67 elevado, sugerente de proliferación sostenida.
- Menopausia o edad ≥ 50 años.
- Aparición de nueva masa compleja o recurrencia rápida tras cirugía.

2.4. CONDUCTA CLÍNICA SEGÚN CATEGORÍA DE RIESGO

Riesgo bajo: Se recomienda manejo conservador con:

- Seguimiento clínico y ecográfico cada 6 meses durante los dos primeros años.
- Posteriormente seguimiento anual hasta los cinco años.
- Considerar uso de anticonceptivos hormonales combinados o progestágenos continuos, que disminuyen el riesgo de COAE hasta un 50% (217).

No se recomiendan marcadores tumorales de rutina.

Riesgo intermedio: requiere vigilancia estrecha:

- Ecografía transvaginal cada 4–6 meses.
- Resonancia magnética si hay dudas ecográficas.
- Indicar cirugía si: existe crecimiento del quiste, aparece nueva complejidad ecográfica o hay persistencia o síntomas relevantes. En mujeres perimenopáusicas sin deseo gestacional, se puede sugerir ooforectomía unilateral profiláctica.

Riesgo alto: indicación de cirugía temprana, idealmente en un centro con oncología ginecológica.

- Ooforectomía unilateral (+/- salpinguectomía bilateral si deseo genésico cumplido), siempre que la afectación se localizada.
- Considerar salpingo-ooforectomía bilateral en mujeres perimenopáusicas.
- Realizar biopsias peritoneales dirigidas ante lesiones sospechosas.

HALLAZGO DE EA EN PIEZA QUIRÚRGICA - ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

revisión por patólogo experto

RIESGO BAJO	RIESGO INTERMEDIO	RIESGO ALTO
CARACTERÍSTICAS: • Atipia citológica aislada • Ki67 bajo • ARID1A/BAF250a conservado • Edad <45 años, premenopáusica • Exéresis completa ↓ MANEJO: • Seguimiento cada 6 meses (2 años) • Luego anual hasta 5 años • Anticonceptivos hormonales/progestágenos	CARACTERÍSTICAS: • Atipia arquitectural (glándulas complejas, micropapilas) • Ki67 moderado • ARID1A parcialmente reducido • Edad 45-50 años • Lesión residual o recurrencia ↓ MANEJO: • Ecografía cada 4-6 meses • RM si dudas • Cirugía si: crecimiento, complejidad, síntomas • Considerar ooforectomía unilateral	CARACTERÍSTICAS: • Atipia arquitectural marcada (crowding >30%) • Pérdida ARID1A/BAF250a • Ki67 elevado • Edad ≥50 años, menopausia • Nueva masa compleja ↓ MANEJO: • CIRUGÍA TEMPRANA (centro oncológico) • Ooforectomía unilateral +/- salpinguectomía • Considerar bilateral si perimenopáusica • Biopsias peritoneales

Figura 64. Propuesta de manejo clínico de la EA. Creado con [SciSopace](#)

2.5. SEGUIMIENTO POSTERIOR

EA sin CO:

- Ecografía ginecológica a los 6 meses, luego anual por 5 años.
- Educación de la paciente sobre signos de alarma.

EA con CO:

- Derivación inmediata a oncología ginecológica.
- Estadificación y tratamiento según protocolo del CO.

2.6. CONSIDERACIONES REPRODUCTIVAS

- La EA no contraindica la búsqueda de embarazo, pero se recomiendan las mismas consideraciones que en la endometriosis típica, tales como:
 - Evaluar reserva ovárica tras cirugía.
 - Utilizar técnicas de reproducción asistida si existe factor infertilidad.

- Evitar múltiples cirugías ováricas que comprometan la función ovárica
- Completar la cirugía con salpingooforectomía unilateral cuando deseos reproductivos completados.

3. FORTALEZAS Y LIMITACIONES

La principal fortaleza del presente trabajo radica en el diseño prospectivo de la Serie 1, que ha permitido una recogida sistemática de variables clínicas, ecográficas, analíticas e histopatológicas, minimizando sesgos de información y reforzando la validez interna de los resultados. Este enfoque resulta especialmente relevante en un ámbito como el de la endometriosis atípica, donde la evidencia disponible procede mayoritariamente de series retrospectivas o de estudios histopatológicos aislados, con escasa correlación clínica.

Otra fortaleza destacable es la amplitud de la cohorte de pacientes con endometriosis atípica, así como el prolongado tiempo de seguimiento, que ha permitido no solo analizar asociaciones transversales, sino también documentar casos de progresión a cáncer de ovario. La inclusión de una serie específica de pacientes con endometriosis atípica, seguida de forma longitudinal, constituye un valor añadido poco frecuente en la literatura y refuerza la interpretación de la EA como una lesión con potencial evolutivo real dentro del continuo endometriosis-cáncer. Asimismo, el tamaño muestral global del estudio es adecuado para el tipo de análisis realizados y comparable, e incluso superior, al de muchas series previamente publicadas sobre esta entidad infrecuente.

No obstante, este estudio presenta algunas limitaciones que deben tenerse en cuenta al interpretar sus resultados. En primer lugar, el análisis de los marcadores inmunohistoquímicos no pudo realizarse en la totalidad de las pacientes, fundamentalmente por limitaciones de tiempo y de disponibilidad de personal especializado. Aunque los resultados obtenidos para marcadores clave como BAF250a, RE y Ki-67 son concordantes con la literatura previa y muestran asociaciones consistentes, la ausencia de un análisis completo en toda la cohorte limita la capacidad para realizar inferencias más robustas sobre su valor predictivo y pronóstico, y pudo haber reducido la potencia estadística de algunos subanálisis. De forma análoga, es plausible que un mayor tamaño muestral hubiera permitido detectar asociaciones significativas en otros marcadores de interés, como PTEN o COX-2, ya que tenemos una gran cantidad de valores perdidos. Asimismo, la falta de datos inmunohistoquímicos de estos marcadores en los CONAE ha limitado la posibilidad de realizar comparaciones directas entre los distintos grupos analizados.

Otra limitación relevante es la ausencia de determinaciones de HE-4 en las pacientes de la Serie 2, correspondiente a la cohorte de endometriosis atípica. Esta carencia se explica porque en el momento inicial de su inclusión, el HE-4 no se solicitaba de forma sistemática en la práctica clínica habitual. Aunque los resultados de la Serie 1 apoyan claramente el papel del HE-4 como marcador útil en la discriminación

entre patología benigna y maligna en mujeres con endometriosis, su ausencia en la Serie 2 impide evaluar su utilidad específica en la estratificación del riesgo de progresión de la endometriosis atípica y limita la integración completa de este marcador en el análisis longitudinal.

Finalmente, como ocurre en la mayoría de los estudios centrados en entidades infrecuentes como la endometriosis atípica, el tamaño muestral limitado en algunos subgrupos puede haber condicionado la falta de significación estadística en determinados análisis, especialmente en los relacionados con supervivencia y progresión maligna. Sin embargo, estas limitaciones deben interpretarse en el contexto de la rareza de la entidad estudiada y no invalidan la coherencia global de los resultados, que se alinean de forma consistente con la evidencia previa y aportan información clínica relevante.

A modo de síntesis, pese a las limitaciones señaladas, las fortalezas metodológicas del estudio y la originalidad de la cohorte analizada refuerzan la validez de los hallazgos y apoyan su contribución al conocimiento actual sobre la endometriosis atípica y su papel como marcador de riesgo oncológico, así como a la propuesta de estrategias estructuradas de seguimiento y manejo clínico.

CONCLUSIONES

1. La endometriosis atípica (EA) se identificó en el 10,45% de la cohorte global y su prevalencia aumentó hasta el 40,74% en los casos de cáncer de ovario asociado a endometriosis (COAE), apoyando su papel como lesión intermedia dentro del continuum endometriosis-cáncer.
2. El patrón histológico predominante fue la atipia citológica, tanto en el conjunto de EA como en el subgrupo COAE con EA, si bien su interpretación requiere cautela por la variabilidad diagnóstica y la menor reproducibilidad descrita respecto a la atipia arquitectural.
3. Las pacientes con COAE presentaron un perfil clínico diferenciado y “temporalmente intermedio” entre endometriosis benigna y cáncer de ovario no asociado, con mayor edad y proporción de menopausia que la endometriosis, pero menor que el cáncer de ovario global.
4. La ecografía estructurada mostró alta utilidad clínica: la endometriosis se asoció mayoritariamente a GI-RADS 3, mientras que COAE y cáncer de ovario se concentraron en GI-RADS 4–5; además, el tamaño tumoral (punto de corte ~7,2 cm) aportó capacidad discriminativa adicional para sospecha preoperatoria de COAE.
5. En marcadores séricos, HE4 mostró un comportamiento más específico para malignidad que CA-125, cuya interpretación resultó limitada en el contexto de endometriosis; el índice ROMA fue útil para malignidad global, pero con rendimiento restringido para discriminar endometrioma vs COAE.
6. La alteración de ARID1A/BAF250a emergió como un eje molecular central: su pérdida se asoció especialmente al COAE y fue más frecuente en el subtipo carcinoma de células claras, junto con menor dependencia hormonal (RE), apoyando vías de carcinogénesis divergentes dentro del espectro COAE.
7. PTEN mostró un patrón heterogéneo y dependiente de subtipo: se observó preferentemente en el carcinoma endometriode y en EA citológica, lo que respalda su papel como evento temprano y contextual, menos consistente que ARID1A/BAF250a y Ki-67 como marcador de progresión.
8. El modelo multivariante identificó como predictores independientes de COAE la menopausia, GI-RADS >3 y la presencia de EA, y permitió definir dos umbrales clínicos: uno de triaje (alta sensibilidad y LR– muy baja) y otro confirmatorio (alta especificidad y LR+ elevada), facilitando una estratificación escalonada del riesgo.

9. El COAE se asoció a una mayor proporción de estadios iniciales y a mejores resultados de supervivencia y recurrencia frente al cáncer no asociado a endometriosis, sugiriendo un comportamiento clínico diferenciado, aunque limitado por el tamaño muestral.
10. El seguimiento de la cohorte de EA documentó casos de progresión a cáncer, lo que justifica un algoritmo estructurado postquirúrgico de vigilancia basado en la integración de variables clínicas, ecográficas, histológicas e inmunohistoquímicas, orientado a individualizar el manejo y optimizar la detección precoz de progresión.

REFERENCIAS

1. Gibson E, Mahdy H. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Ovary. StatPearls. 2023.
2. Craig M, Sudanagunta S, Billow M. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Broad Ligaments. In: StatPearls, editor. 2023.
3. Holesh JE, Bass AN, Lord M. Physiology, Ovulation. StatPearls, editor. 2023.
4. David Vantman B, Margarita Vega B. Fisiología reproductiva y cambios evolutivos con la edad de la mujer. Revista Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2010 May 1 [cited 2026 Jan 16];21(3):348–62. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864010705459>
5. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cancer en España. 2022.
6. Moss HA, Berchuck A, Neely ML, Myers ER, Havrilesky LJ. Estimating Cost-effectiveness of a Multimodal Ovarian Cancer Screening Program in the United States. JAMA Oncol. 2018 Feb 1;4(2):190.
7. Nieto Díaz Anibal, Cascales Campos PAntonio, Quiñonero Rubio JManuel. Cáncer de Ovario (I). In: Obstetricia y Ginecología. Elsevier; 2022. p. 435–41.
8. Meinhold-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, Kurzeder C, Mustea A, Wimberger P, et al. The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. Arch Gynecol Obstet. 2016 Apr 1;293(4):695–700.
9. Acien P. Tumores malignos y borderline del ovario. Cáncer de ovario. In: Ediciones Molloy, editor. Tratado de Obstetricia y Ginecología. Alicante; 2004. p. 1237–94.
10. Prat J, D'Angelo E, Espinosa I. Ovarian carcinomas: at least five different diseases with distinct histological features and molecular genetics. Hum Pathol. 2018 Oct 1;80:11–27.
11. Malpica A, Deavers MT, Lu K, Bodurka DC, Atkinson EN, Gershenson DM, et al. Grading Ovarian Serous Carcinoma Using a Two-Tier System. Am J Surg Pathol. 2004 Apr;28(4):496–504.
12. Köbel M, Kalloger SE, Boyd N, McKinney S, Mehl E, Palmer C, et al. Ovarian carcinoma subtypes are different diseases: implications for biomarker studies. PLoS Med. 2008 Dec 2;5(12):e232.
13. Köbel M, Kalloger SE, Carrick J, Huntsman D, Asad H, Oliva E, et al. A limited panel of immunomarkers can reliably distinguish between clear cell and high-grade serous carcinoma of the ovary. Am J Surg Pathol. 2009 Jan;33(1):14–21.
14. Dehari R, Kurman RJ, Logani S, Shih IM. The development of high-grade serous carcinoma from atypical proliferative (borderline) serous tumors and low-grade micropapillary serous carcinoma: a morphologic and molecular genetic analysis. Am J Surg Pathol. 2007 Jul;31(7):1007–12.

15. Crum CP, Herfs M, Ning G, Bijron JG, Howitt BE, Jimenez CA, et al. Through the glass darkly: Intraepithelial neoplasia, top-down differentiation, and the road to ovarian cancer. *Journal of Pathology*. 2013 Dec;231(4):402–12.
16. Palacios J, Gamallo C. Mutations in the beta-catenin gene (CTNNB1) in endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res*. 1998 Apr 1;58(7):1344–7.
17. Catasús L, Bussaglia E, Rodríguez I, Gallardo A, Pons C, Irving JA, et al. Molecular genetic alterations in endometrioid carcinomas of the ovary: similar frequency of beta-catenin abnormalities but lower rate of microsatellite instability and PTEN alterations than in uterine endometrioid carcinomas. *Hum Pathol*. 2004 Nov;35(11):1360–8.
18. Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, Zhao Y, Tse K, Zeng T, et al. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med*. 2010 Oct 14;363(16):1532–43.
19. Komiyama S, Aoki D, Tominaga E, Susumu N, Udagawa Y, Nozawa S. Prognosis of Japanese patients with ovarian clear cell carcinoma associated with pelvic endometriosis: clinicopathologic evaluation. *Gynecol Oncol*. 1999 Mar;72(3):342–6.
20. Ali AT, Al-Ani O, Al-Ani F. Epidemiology and risk factors for ovarian cancer. *Prz Menopauzalny*. 2023 Jun;22(2):93–104.
21. Bandera E V., Lee VS, Rodriguez-Rodriguez L, Powell CB, Kushi LH. Racial/ethnic disparities in ovarian cancer treatment and survival. *Clinical Cancer Research*. 2016 Dec 1;22(23):5909–14.
22. Gaona-Luviano P, Medina-Gaona LA, Magaña-Pérez K. Epidemiology of ovarian cancer. *Chin Clin Oncol*. 2020 Aug;9(4):47.
23. Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, Ledermann JA. Ovarian cancer. *Lancet*. 2014 Oct 11;384(9951):1376–88.
24. Caruso G, Werooha SJ, Cliby W. Ovarian Cancer. *JAMA*. 2025 Oct 14;334(14):1278.
25. Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Jun 5;105(11):812–22.
26. Gaitskell K, Green J, Pirie K, Barnes I, Hermon C, Reeves GK, et al. Histological subtypes of ovarian cancer associated with parity and breastfeeding in the prospective Million Women Study. *Int J Cancer*. 2018 Jan 15;142(2):281–9.
27. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2002.

28. Mogensen JB, Kjær SK, Mellekjær L, Jensen A. Endometriosis and risks for ovarian, endometrial and breast cancers: A nationwide cohort study. *Gynecol Oncol*. 2016 Oct;143(1):87–92.
29. Poole EM, Lin WT, Kvaskoff M, De Vivo I, Terry KL, Missmer SA. Endometriosis and risk of ovarian and endometrial cancers in a large prospective cohort of U.S. nurses. *Cancer Causes Control*. 2017 May;28(5):437–45.
30. Ñíguez Sevilla I, Machado Linde F, Marín Sánchez MDP, Arense JJ, Torroba A, Nieto Díaz A, et al. Prognostic importance of atypical endometriosis with architectural hyperplasia versus cytologic atypia in endometriosis-associated ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*. 2019 Jul 1;30(4):e63.
31. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Ovarian cancer and body size: individual participant meta-analysis including 25,157 women with ovarian cancer from 47 epidemiological studies. *PLoS Med*. 2012;9(4):e1001200.
32. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM. Epithelial ovarian cancer. *Lancet*. 2019 Mar 23;393(10177):1240–53.
33. Goff BA, Mandel L, Muntz HG, Melancon CH. Ovarian carcinoma diagnosis. *Cancer*. 2000 Nov 15;89(10):2068–75.
34. Hamilton W, Peters TJ, Bankhead C, Sharp D. Risk of ovarian cancer in women with symptoms in primary care: population based case-control study. *BMJ*. 2009 Aug 25;339(aug25 2):b2998–b2998.
35. Ebell MH, Culp M, Lastinger K, Dasigi T. A Systematic Review of the Bimanual Examination as a Test for Ovarian Cancer. *Am J Prev Med*. 2015 Mar;48(3):350–6.
36. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ameye L, Jurkovic D, Van Holsbeke C, et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 2008 Jun 27;31(6):681–90. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.5365>
37. Bast RC, Feeney M, Lazarus H, Nadler LM, Colvin RB, Knapp RC. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *Journal of Clinical Investigation*. 1981 Nov 1;68(5):1331–7.
38. Steinberg WM, Gelfand R, Anderson KK, Glenn J, Kurtzman SH, Sindelar WF, et al. Comparison of the sensitivity and specificity of the CA19-9 and carcinoembryonic antigen assays in detecting cancer of the pancreas. *Gastroenterology*. 1986 Feb;90(2):343–9.
39. Ohyama M, Kato K, Ohyama Y, Kojima Y. CA 19-9 in patient with ovarian mucinous cystadenoma and cystadenocarcinoma. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. 1988;40(4):387–92.

40. Englisz A, Smycz-Kubańska M, Mielczarek-Palacz A. Sensitivity and Specificity of Selected Biomarkers and Their Combinations in the Diagnosis of Ovarian Cancer. Vol. 14, Diagnostics. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
41. Hellström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, Ledbetter JA, Schummer M, McIntosh M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res.* 2003 Jul 1;63(13):3695–700.
42. Braicu EI, Krause CL, Torsten U, Mecke H, Richter R, Hellmeyer L, et al. HE4 as a serum biomarker for the diagnosis of pelvic masses: a prospective, multicenter study in 965 patients. *BMC Cancer.* 2022 Dec 1;22(1).
43. Kleinman JC, Petrakis NL, Arthur LO. Serum carcinoembryonic antigen (CEA) levels in patients with ovarian carcinoma. *Cancer.* 1972;30(3):713–9.
44. Lertkhachonsuk A, Buranawongtrakoon S, Lekskul N, Rermluk N, Wee-Stekly W, Charakorn C. Serum <scp>CA19</scp> -9, <scp>CA</scp> -125 and <scp>CEA</scp> as tumor markers for mucinous ovarian tumors. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research.* 2020 Nov 23;46(11):2287–91.
45. Kim H, Jang M, Kim E. Exploring the Multifunctional Role of Alpha-Fetoprotein in Cancer Progression: Implications for Targeted Therapy in Hepatocellular Carcinoma and Beyond. *Int J Mol Sci.* 2025 May 19;26(10):4863.
46. Low JJH, Ilancheran A, Ng JS. Malignant ovarian germ-cell tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012 Jun;26(3):347–55.
47. Gershenson DM. Management of Ovarian Germ Cell Tumors. *Journal of Clinical Oncology.* 2007 Jul 10;25(20):2938–43.
48. Mom CH, Engelen MJA, Willemse PHB, Gietema JA, ten Hoor KA, de Vries EGE, et al. Granulosa cell tumors of the ovary: The clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center cohort. *Gynecol Oncol.* 2007 May;105(2):365–72.
49. Färkkilä A, Koskela S, Bryk S, Alfthan H, Bützow R, Leminen A, et al. The clinical utility of serum anti-Müllerian hormone in the follow-up of ovarian adult-type granulosa cell tumors--A comparative study with inhibin B. *Int J Cancer.* 2015 Oct 1;137(7):1661–71.
50. Hirsch M, Duffy JMN, Deguara CS, Davis CJ, Khan KS. Diagnostic accuracy of Cancer Antigen 125 (CA125) for endometriosis in symptomatic women: A multi-center study. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* 2017 Mar 1;210:102–7.

51. Moore RG, Miller MC, Steinhoff MM, Skates SJ, Lu KH, Lambert-Messerlian G, et al. Serum HE4 levels are less frequently elevated than CA125 in women with benign gynecologic disorders. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(4):351.e1-351.e8.
52. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2009 Jan;112(1):40–6.
53. Singh AK, Yadav P, Shukla M, Samaiya S, Singh S, Sorout S. Comparative Meta-Analysis of Carbohydrate Antigen 125 (CA125), Human Epididymis Protein 4 (HE4), and Diagnostic Indices (Risk of Malignancy Index (RMI) and Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA)) for Pre-operative Detection of Ovarian Carcinoma. *Cureus.* 2025 Apr 17;
54. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ferrazzi E, Ameye L, Konstantinovic ML, et al. Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before surgery: A multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group. *Journal of Clinical Oncology.* 2005;23(34):8794–801.
55. Donald I, Macvicar J, Brown TG. INVESTIGATION OF ABDOMINAL MASSES BY PULSED ULTRASOUND. *The Lancet.* 1958 Jun;271(7032):1188–95.
56. Merz E, Evans DH, Dong Y, Jenssen C, Dietrich CF. History of ultrasound in obstetrics and gynaecology from 1971 to 2021 on occasion of the 50 years anniversary of EFSUMB. Vol. 25, *Medical Ultrasonography.* Societatea Romana de Ultrasonografie in Medicina si Biologie; 2023. p. 175–88.
57. Amor F, Alcázar JL, Vaccaro H, León M, Iturra A. GI-RADS reporting system for ultrasound evaluation of adnexal masses in clinical practice: A prospective multicenter study. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2011;38(4):450–5.
58. Van Calster B, Van Hoorde K, Valentin L, Testa AC, Fischerova D, Van Holsbeke C, et al. Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. *BMJ.* 2014 Oct 15;349(oct07 3):g5920–g5920.
59. Epstein E, Van Calster B, Timmerman D, Nikman S. Subjective ultrasound assessment, the <sc>ADNEX</sc> model and ultrasound-guided tru-cut biopsy to differentiate disseminated primary ovarian cancer from metastatic non-ovarian cancer. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2016 Jan 5;47(1):110–6.

60. Moro F, Momi M, Ledger A, Barreñada L, Ceusters J, Sturla D, et al. External validation of ultrasound-based models for differentiating between benign and malignant adnexal masses: a nationwide prospective multicenter study (IOTA phase 6). *Am J Obstet Gynecol*. 2025 Dec;233(6):629.e1-629.e13.
61. Testa AC, Timmerman D, Van Holsbeke C, Zannoni GF, Fransis S, Moerman P, et al. Ovarian cancer arising in endometrioid cysts: Ultrasound findings. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2011 Jul;38(1):99–106.
62. Moro F, Magoga G, Pasciuto T, Mascilini F, Moruzzi MC, Fischerova D, et al. Imaging in gynecological disease (13): Clinical and ultrasound characteristics of endometrioid ovarian cancer. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2018 Oct 1;52(4):535–43.
63. Pozzati F, Moro F, Pasciuto T, Gallo C, Ciccarone F, Franchi D, et al. Imaging in gynecological disease (14): clinical and ultrasound characteristics of ovarian clear cell carcinoma. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2018 Dec 1;52(6):792–800.
64. Guerriero S, Saba L, Pascual MA, Ajossa S, Rodriguez I, Mais V, et al. Transvaginal ultrasound vs magnetic resonance imaging for diagnosing deep infiltrating endometriosis: systematic review and meta-analysis. Vol. 51, *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. John Wiley and Sons Ltd; 2018. p. 586–95.
65. Shinmura H, Yoneyama K, Harigane E, Tsunoda Y, Fukami T, Matsushima T, et al. Use of tumor markers to distinguish endometriosis-related ovarian neoplasms from ovarian endometrioma. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2020 Jun 1;30(6):831–6.
66. Caruso G, Weroha SJ, Cliby W. Ovarian Cancer. *JAMA*. 2025 Oct 14;334(14):1278.
67. Forstner R, Sala E, Kinkel K, Spencer JA. ESUR guidelines: ovarian cancer staging and follow-up. *Eur Radiol*. 2010 Dec 14;20(12):2773–80.
68. Kinkel K, Lu Y, Mehdizade A, Pelte MF, Hricak H. Indeterminate Ovarian Mass at US: Incremental Value of Second Imaging Test for Characterization—Meta-Analysis and Bayesian Analysis. *Radiology*. 2005 Jul;236(1):85–94.
69. McCluggage WG, Judge MJ, Clarke BA, Davidson B, Gilks CB, Hollema H, et al. Data set for reporting of ovary, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Mod Pathol*. 2015 Aug;28(8):1101–22.
70. McCluggage WG. Recent advances in immunohistochemistry in the diagnosis of ovarian neoplasms. *J Clin Pathol*. 2000 May;53(5):327–34.

71. Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2014 Jan 22;124(1):1–5.
72. Berek JS, Kehoe ST, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2018 Oct 11;143(S2):59–78.
73. Menon U, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Singh N, Ryan A, Karpinskyj C, et al. Ovarian cancer population screening and mortality after long-term follow-up in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2021 Jun;397(10290):2182–93.
74. Pinsky PF, Yu K, Kramer BS, Black A, Buys SS, Partridge E, et al. Extended mortality results for ovarian cancer screening in the PLCO trial with median 15 years follow-up. *Gynecol Oncol*. 2016 Nov;143(2):270–5.
75. Sambasivan S. Epithelial ovarian cancer: Review article. *Cancer Treat Res Commun*. 2022;33:100629.
76. van Lieshout LAM, Steenbeek MP, De Hullu JA, Vos MC, Houterman S, Wilkinson J, et al. Hysterectomy with opportunistic salpingectomy versus hysterectomy alone. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019 Aug 28;
77. Trimbos JB. Surgical treatment of early-stage ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017 May;41:60–70.
78. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival Effect of Maximal Cytoreductive Surgery for Advanced Ovarian Carcinoma During the Platinum Era: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2002 Mar 1;20(5):1248–59.
79. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, Huh J, Haddad L, Abu-Rustum NR, et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol*. 2006 Nov;103(2):559–64.
80. Aletti GD, Dowdy SC, Podratz KC, Cliby WA. Relationship among surgical complexity, short-term morbidity, and overall survival in primary surgery for advanced ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Dec;197(6):676.e1-676.e7.
81. Falchetta FS, Lawrie TA, Medeiros LR, da Rosa MI, Edelweiss MI, Stein AT, et al. Laparoscopy versus laparotomy for FIGO stage I ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016 Oct 13;2022(1).
82. Melamed A, Keating NL, Clemmer JT, Bregar AJ, Wright JD, Boruta DM, et al. Laparoscopic staging for apparent stage I epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Jan;216(1):50.e1-50.e12.

83. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N Engl J Med*. 2019 Feb 28;380(9):822–32.
84. Talia KL, Parra-Herran C, McCluggage WG. Ovarian mucinous and seromucinous neoplasms: problematic aspects and modern diagnostic approach. *Histopathology*. 2022 Jan 20;80(2):255–78.
85. Seidman JD, Kurman RJ, Ronnett BM. Primary and Metastatic Mucinous Adenocarcinomas in the Ovaries. *Am J Surg Pathol*. 2003 Jul;27(7):985–93.
86. Hou Y min, Yu H, Hao J tao, Feng F, An R fang. Women With Ovarian Cancer and With Fertility Preservation: A Survival Analysis Using the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database and Construction of Nomograms to Predict Cancer-Specific Survival. *Front Oncol*. 2022 Apr 11;12.
87. Kuroki L, Guntupalli SR. Treatment of epithelial ovarian cancer. *BMJ*. 2020 Nov 9;m3773.
88. Lawrie TA, Winter-Roach BA, Heus P, Kitchener HC. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015 Dec 17;2016(9).
89. Bentivegna E, Gouy S, Maulard A, Pautier P, Leary A, Colombo N, et al. Fertility-sparing surgery in epithelial ovarian cancer: a systematic review of oncological issues. *Annals of Oncology*. 2016 Nov;27(11):1994–2004.
90. Colombo N, Sessa C, Du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: Pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Annals of Oncology*. 2019 May 1;30(5):672–705.
91. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010 Sep 2;363(10):943–53.
92. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2015 Jul;386(9990):249–57.
93. Moore KN, Bookman M, Sehouli J, Miller A, Anderson C, Scambia G, et al. Atezolizumab, Bevacizumab, and Chemotherapy for Newly Diagnosed Stage III or IV Ovarian Cancer: Placebo-Controlled Randomized Phase III Trial (IMagyn050/GOG 3015/ENGOT-OV39). *Journal of Clinical Oncology*. 2021 Jun 10;39(17):1842–55.

94. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Ercoli A, Lorusso D, Rossi M, et al. A Laparoscopy-Based Score To Predict Surgical Outcome in Patients With Advanced Ovarian Carcinoma: A Pilot Study. *Ann Surg Oncol*. 2006 Aug 21;13(8):1156–61.
95. Bakır MS, Birge Ö, Karadag C, Doğan S, Tuncer HA, Simsek T. The insolvable problem; survival effect of lymphadenectomy in advanced stage ovarian cancer. *Ginekol Pol*. 2021 Dec 31;92(12):829–36.
96. Lopes A, Genta MLND, da Costa Miranda V, Aranha A, Lopez RVM, Piato DSAM, et al. Role of systematic pelvic and <scp>para-aortic</scp> lymphadenectomy in delayed debulking surgery after six neoadjuvant chemotherapy cycles for high-grade serous ovarian carcinoma. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2021 Aug 16;47(8):2737–44.
97. Della Corte L, Conte C, Palumbo M, Guerra S, Colacurci D, Riemma G, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC): New Approaches and Controversies on the Treatment of Advanced Epithelial Ovarian Cancer—Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023 Nov 9;12(22):7012.
98. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, et al. Cyclophosphamide and Cisplatin Compared with Paclitaxel and Cisplatin in Patients with Stage III and Stage IV Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 1996 Jan 4;334(1):1–6.
99. Alberts DS, Liu PY, Hannigan E V., O'Toole R, Williams SD, Young JA, et al. Intraperitoneal Cisplatin plus Intravenous Cyclophosphamide versus Intravenous Cisplatin plus Intravenous Cyclophosphamide for Stage III Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 1996 Dec 26;335(26):1950–5.
100. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, Clark-Pearson DL, Carson LF, et al. Phase III Trial of Standard-Dose Intravenous Cisplatin Plus Paclitaxel Versus Moderately High-Dose Carboplatin Followed by Intravenous Paclitaxel and Intraperitoneal Cisplatin in Small-Volume Stage III Ovarian Carcinoma: An Intergroup Study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2001 Feb 15;19(4):1001–7.
101. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal Cisplatin and Paclitaxel in Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2006 Jan 5;354(1):34–43.
102. Walker JL, Brady MF, Wenzel L, Fleming GF, Huang HQ, DiSilvestro PA, et al. Randomized Trial of Intravenous Versus Intraperitoneal Chemotherapy Plus Bevacizumab in Advanced Ovarian Carcinoma: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2019 Jun 1;37(16):1380–90.

103. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2011 Dec 29;365(26):2484–96.
104. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2011 Dec 29;365(26):2473–83.
105. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, Graybill W, Lorusso D, McCormick CC, et al. Progression-free survival and safety at 3.5 years of follow-up: results from the randomised phase 3 PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial of niraparib maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer. *Eur J Cancer*. 2023 Aug;189:112908.
106. Moore KN, Martin LP, O'Malley DM, Matulonis UA, Konner JA, Perez RP, et al. Safety and Activity of Mirvetuximab Soravtansine (IMGN853), a Folate Receptor Alpha–Targeting Antibody–Drug Conjugate, in Platinum-Resistant Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer: A Phase I Expansion Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2017 Apr 1;35(10):1112–8.
107. Vergote I, Armstrong D, Scambia G, Teneriello M, Sehouli J, Schweizer C, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study to Assess Efficacy and Safety of Weekly Farletuzumab in Combination With Carboplatin and Taxane in Patients With Ovarian Cancer in First Platinum-Sensitive Relapse. *Journal of Clinical Oncology*. 2016 Jul 1;34(19):2271–8.
108. Naumann RW, Martin LP, Oaknin A, Spira AI, Hamilton EP, Schilder RJ, et al. STRO-002-GM2: A phase 1, open-label, safety, pharmacokinetic, and preliminary efficacy study of STRO-002, an anti-folate receptor alpha (FolR α) antibody-drug conjugate (ADC), in combination with bevacizumab in patients with advanced epithelial ovarian cancer (EOC, including fallopian tube or primary peritoneal cancers). *Journal of Clinical Oncology*. 2022 Jun 1;40(16_suppl):TPS5622–TPS5622.
109. Gershenson DM, Bodurka DC, Coleman RL, Lu KH, Malpica A, Sun CC. Hormonal Maintenance Therapy for Women With Low-Grade Serous Cancer of the Ovary or Peritoneum. *Journal of Clinical Oncology*. 2017 Apr 1;35(10):1103–11.
110. George A, Kaye S, Banerjee S. Delivering widespread BRCA testing and PARP inhibition to patients with ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017 May 13;14(5):284–96.
111. Bowman A, Gabra H, Langdon SP, Lessells A, Stewart M, Young A, et al. CA125 response is associated with estrogen receptor expression in a phase II trial of letrozole in ovarian cancer: identification of an endocrine-sensitive subgroup. *Clin Cancer Res*. 2002 Jul;8(7):2233–9.

112. Alrosan K, Alrosan A, Heilat G, Alrousan A, Gammoh O, Alqudah A, et al. Treatment of ovarian cancer: From the past to the new era (Review). *Oncol Lett*. 2025 Jun 3;30(2):1–28.
113. Rustin GJ, van der Burg M EL, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *The Lancet*. 2010 Oct;376(9747):1155–63.
114. Markman M, Rothman R, Hakes T, Reichman B, Hoskins W, Rubin S, et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *Journal of Clinical Oncology*. 1991 Mar;9(3):389–93.
115. Du Bois A, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, Greggi S, et al. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20. *Journal of Clinical Oncology*. 2017 May 20;35(15_suppl):5501–5501.
116. Claussen C, Rody A, Hanker L. Treatment of Recurrent Epithelial Ovarian Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2020 Dec 3;80(12):1195–204.
117. Li XR, Zhu Y, Zhang GN, Huang JM, Pei LX. The impact of Pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *J Ovarian Res*. 2021 Dec 9;14(1):42.
118. Pfisterer J, Shannon CM, Baumann K, Rau J, Harter P, Joly F, et al. Bevacizumab and platinum-based combinations for recurrent ovarian cancer: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 May;21(5):699–709.
119. Smyth JF, Gourley C, Walker G, MacKean MJ, Stevenson A, Williams ARW, et al. Antiestrogen Therapy Is Active in Selected Ovarian Cancer Cases: The Use of Letrozole in Estrogen Receptor–Positive Patients. *Clinical Cancer Research*. 2007 Jun 15;13(12):3617–22.
120. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016 Dec;375(22):2154–64.
121. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012 Apr 12;366(15):1382–92.
122. Schuurman MS, Kruitwagen RFPM, Portielje JEA, Roes EM, Lemmens VEPP, van der Aa MA. Treatment and outcome of elderly patients with advanced stage ovarian cancer: A nationwide analysis. *Gynecol Oncol*. 2018 May;149(2):270–4.

123. Timmermans M, Sonke GS, Van de Vijver KK, van der Aa MA, Kruitwagen RFPM. No improvement in long-term survival for epithelial ovarian cancer patients: A population-based study between 1989 and 2014 in the Netherlands. *Eur J Cancer*. 2018 Jan;88:31–7.
124. Chang SJ, Hodeib M, Chang J, Bristow RE. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2013 Sep;130(3):493–8.
125. Chase DM, Mahajan A, Scott DA, Hawkins N, Kalilani L. Correlation between progression-free survival and overall survival in patients with ovarian cancer after cytoreductive surgery: a systematic literature review. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2023 Oct;33(10):1602–11.
126. O'Shea AS. Clinical Staging of Ovarian Cancer. In 2022. p. 3–10.
127. Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review. *Semin Oncol Nurs*. 2019 Apr;35(2):151–6.
128. Lorusso D, Mouret-Reynier MA, Harter P, Cropet C, Caballero C, Wolfrum-Ristau P, et al. Updated progression-free survival and final overall survival with maintenance olaparib plus bevacizumab according to clinical risk in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2024 Apr;34(4):550–8.
129. McCluggage WG. Endometriosis-related pathology: a discussion of selected uncommon benign, premalignant and malignant lesions. Vol. 76, *Histopathology*. John Wiley and Sons Inc; 2020. p. 76–92.
130. Lamceva J, Uljanovs R, Strumfa I. The Main Theories on the Pathogenesis of Endometriosis. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 21;24(5):4254.
131. Parazzini F, Esposito G, Tozzi L, Noli S, Bianchi S. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2017 Feb;209:3–7.
132. Shafrir AL, Farland L V., Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan K, et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. Vol. 51, *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. Bailliere Tindall Ltd; 2018. p. 1–15.
133. Polak G, Banaszewska B, Filip M, Radwan M, Wdowiak A. Environmental Factors and Endometriosis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Oct 20;18(21).
134. Chen P, Zhang CY. Association Between Endometriosis and Prognosis of Ovarian Cancer: An Updated Meta-Analysis. Vol. 12, *Frontiers in Oncology*. Frontiers Media S.A.; 2022.

135. Peterson CM, Johnstone EB, Hammoud AO, Stanford JB, Varner MW, Kennedy A, et al. Risk factors associated with endometriosis: importance of study population for characterizing disease in the ENDO Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Jun;208(6):451.e1-451.e11.
136. Ye H, Tian Y, Yu X, Li L, Hou M. Association Between Pelvic Inflammatory Disease and Risk of Endometriosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Womens Health*. 2023 Oct 17;
137. Selcuk S, Kucukbas M, Koc N, Cam C, Ozkaya E, Eser A, et al. Tumour markers and histopathologic features of ovarian endometriotic cysts. *J Obstet Gynaecol*. 2021 Jul;41(5):763–8.
138. Practice Bulletin No. 114: Management of Endometriosis. *Obstetrics & Gynecology*. 2010 Jul;116(1):223–36.
139. Höhn AK, Brambs CE, Hiller GGR, May D, Schmoeckel E, Horn LC. 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2021 Oct;81(10):1145–53.
140. Watkins JC, DiVasta AD, Vitonis AF, Crum CP, Laufer MR, Terry KL, et al. A Clinical and Pathologic Exploration of Suspected Peritoneal Endometriotic Lesions. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2021 Nov;40(6):602–10.
141. Clement PB. Pathology of endometriosis. *Pathol Annu*. 1990;25 Pt 1:245–95.
142. Anglesio MS, Papadopoulos N, Ayhan A, Nazeran TM, Noë M, Horlings HM, et al. Cancer-Associated Mutations in Endometriosis without Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017 May 11;376(19):1835–48.
143. Sampson JA. The development of the implantation theory for the origin of peritoneal endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1940 Oct 1 [cited 2026 Jan 21];40(4):549–57. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002937840912388>
144. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol*. 1927;14(4):422–69.
145. Harirchian P, Gashaw I, Lipskind ST, Braundmeier AG, Hastings JM, Olson MR, et al. Lesion kinetics in a non-human primate model of endometriosis. *Human Reproduction*. 2012 Aug 1;27(8):2341–51.
146. Hastings JM, Fazleabas AT. A baboon model for endometriosis: Implications for fertility. Vol. 4, *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2006.
147. Burns GW, Fu Z, Vegter EL, Madaj ZB, Greaves E, Flores I, et al. Spatial transcriptomic analysis identifies epithelium-macrophage crosstalk in endometriotic lesions. *iScience*. 2025 Feb;28(2):111790.

148. Ramírez-Pavez TN, Marín-Sánchez P, Nebot A, García-Izquierdo L, Nieto-Meca L, Sánchez R, et al. Systemic Immune and Tumor Marker Profiles in Ovarian and Deep Infiltrating Endometriosis: Associations with Disease Severity and Symptom Burden. *Int J Mol Sci*. 2025 Oct 1;26(19).
149. Burns GW, Fu Z, Vegter EL, Madaj ZB, Greaves E, Flores I, et al. Spatial transcriptomic analysis identifies epithelium-macrophage crosstalk in endometriotic lesions. *iScience* [Internet]. 2025 Feb;28(2):111790. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2589004225000495>
150. Lin YJ, Lai MD, Lei HY, Wing LYC. Neutrophils and Macrophages Promote Angiogenesis in the Early Stage of Endometriosis in a Mouse Model. *Endocrinology*. 2006 Mar 1;147(3):1278–86.
151. Vallvé-Juanico J, Houshdaran S, Giudice LC. The endometrial immune environment of women with endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2019 Sep 11;25(5):565–92.
152. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2012 Sep;98(3):511–9.
153. Signorile PG, Viceconte R, Baldi A. New Insights in Pathogenesis of Endometriosis. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Apr 28;9.
154. Gargett CE, Schwab KE, Brosens JJ, Puttemans P, Benagiano G, Brosens I. Potential role of endometrial stem/progenitor cells in the pathogenesis of early-onset endometriosis. *Mol Hum Reprod*. 2014 Jul 1;20(7):591–8.
155. Cervelló I, Mas A, Gil-Sanchis C, Peris L, Faus A, Saunders PTK, et al. Reconstruction of Endometrium from Human Endometrial Side Population Cell Lines. *PLoS One*. 2011 Jun 21;6(6):e21221.
156. Bjorkman S, Taylor HS. MicroRNAs in endometriosis: Biological function and emerging biomarker candidates. Vol. 100, *Biology of Reproduction*. Oxford University Press; 2019. p. 1135–46.
157. Moga MA, Bălan A, Dimienescu OG, Burtea V, Dragomir RM, Anastasiu CV. Circulating miRNAs as biomarkers for endometriosis and endometriosis-related ovarian cancer— an overview. Vol. 8, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2019.
158. Moustafa S, Burn M, Mamillapalli R, Nematian S, Flores V, Taylor HS. Accurate diagnosis of endometriosis using serum microRNAs. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Oct;223(4):557.e1-557.e11.
159. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. Longo DL, editor. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 Mar 26;382(13):1244–56. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1810764>

160. Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations [Internet]. Vol. 397, www.thelancet.com. 2021. Available from: www.thelancet.com
161. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022 Mar 4;2022(2).
162. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: Pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(5):261–75.
163. Kvaskoff M, Mu F, Terry KL, Harris HR, Poole EM, Farland L, et al. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? *Hum Reprod Update*. 2015 Jul 1;21(4):500–16.
164. Vermeulen N, Abrao MS, Einarsson JI, Horne AW, Johnson NP, Lee TTM, et al. Endometriosis Classification, Staging and Reporting Systems: A Review on the Road to a Universally Accepted Endometriosis Classification. *J Minim Invasive Gynecol*. 2021 Nov;28(11):1822–48.
165. American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril*. 1997 May;67(5):817–21.
166. Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD, Keckstein J, Taylor HS, Abrao MS, et al. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Human Reproduction*. 2017 Feb;32(2):315–24.
167. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: The new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril*. 2010 Oct;94(5):1609–15.
168. Maheux-Lacroix S, Nesbitt-Hawes E, Deans R, Won H, Budden A, Adamson D, et al. Endometriosis fertility index predicts live births following surgical resection of moderate and severe endometriosis. *Human Reproduction*. 2017 Nov 1;32(11):2243–9.
169. Keckstein J, Saridogan E, Ulrich UA, Sillem M, Oppelt P, Schweppe KW, et al. The #Enzian classification: A comprehensive non-invasive and surgical description system for endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021 Jul 19;100(7):1165–75.
170. Tuttlies F, Keckstein J, Ulrich U, Possover M, Schweppe K, Wustlich M, et al. ENZIAN-Score, eine Klassifikation der tief infiltrierenden Endometriose. *Zentralbl Gynakol*. 2005 Sep 29;127(05):275–81.
171. Haas D, Oppelt P, Shebl O, Shamiyeh A, Schimetta W, Mayer R. Enzian classification: does it correlate with clinical symptoms and the <sc>rASRM</sc> score? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013 May 19;92(5):562–6.

172. Bazot M, Bharwani N, Huchon C, Kinkel K, Cunha TM, Guerra A, et al. European society of urogenital radiology (ESUR) guidelines: MR imaging of pelvic endometriosis. *Eur Radiol*. 2017 Jul 5;27(7):2765–75.
173. As-Sanie S, Mackenzie SC, Morrison L, Schrepf A, Zondervan KT, Horne AW, et al. Endometriosis A Review. Vol. 334, *JAMA*. American Medical Association; 2025. p. 64–78.
174. Abrão MS, Podgaec S, Pinotti JA, De Oliveira RM. Tumor markers in endometriosis. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 1999 Jul 1;66(1):19–22.
175. Nisenblat V, Bossuyt PM, Shaikh R, Farquhar C, Jordan V, Scheffers CS, et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. Vol. 2016, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2016.
176. Matias-Guiu X, Stewart CJR. Endometriosis-associated ovarian neoplasia. Vol. 50, *Pathology*. Elsevier B.V.; 2018. p. 190–204.
177. Edi R, Cheng T. Endometriosis: Evaluation and Treatment. *Am Fam Physician*. 2022 Oct;106:397–404.
178. Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FPG, Valentin L, Rasmussen CK, Votino A, et al. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2015 Sep;46(3):284–98.
179. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) group. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2000 Oct 16;16(5):500–5.
180. Hudelist G, Fritzer N, Thomas A, Niehues C, Oppelt P, Haas D, et al. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Human Reproduction*. 2012 Dec 1;27(12):3412–6.
181. Nisenblat V, Bossuyt PM, Farquhar C, Johnson N, Hull ML. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016 Feb 26;2016(2).
182. Abrão MS, Gonçalves MO d. C, Dias JA, Podgaec S, Chamie LP, Blasbalg R. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. *Human Reproduction*. 2007 Oct 18;22(12):3092–7.
183. Bazot M, Darai E, Hourani R, Thomassin I, Cortez A, Uzan S, et al. Deep Pelvic Endometriosis: MR Imaging for Diagnosis and Prediction of Extension of Disease. *Radiology*. 2004 Aug;232(2):379–89.

184. Thomassin-Naggara I, Lamrabet S, Crestani A, Bekhouche A, Wahab CA, Kermarrec E, et al. Magnetic resonance imaging classification of deep pelvic endometriosis: description and impact on surgical management. *Human Reproduction*. 2020 Jul 1;35(7):1589–600.
185. Sisodia RC, del Carmen MG. Lesions of the Ovary and Fallopian Tube. *New England Journal of Medicine*. 2022 Aug 25;387(8):727–36.
186. Han J, Wen J, Hu W. Comparison of O-RADS with the ADNEX model and IOTA SR for risk stratification of adnexal lesions: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2024 May 2;14.
187. Cui L, Xu H, Zhang Y. Diagnostic Accuracies of the Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging ADNEX Scoring Systems For Ovarian Adnexal Mass: Systematic Review and Meta-Analysis. *Acad Radiol*. 2022 Jun;29(6):897–908.
188. Kapoor S, Singhal S, Dhamija E, Manchanda S, Malhotra N, Bhatla N. Diagnostic performance of ultrasound reporting systems in evaluation of adnexal masses: A prospective observational study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2024 Oct;301:186–93.
189. Schoeman EM, Bringans S, Peters K, Casey T, Andronis C, Chen L, et al. Identification of plasma protein biomarkers for endometriosis and the development of statistical models for disease diagnosis. *Human Reproduction*. 2025 Feb 1;40(2):270–9.
190. Su D, Guo Y, Yang R, Fang Z, Lu X, Xu Q, et al. Identifying a panel of nine genes as novel specific model in endometriosis noninvasive diagnosis. *Fertil Steril*. 2024 Feb;121(2):323–33.
191. Chico-Sordo L, Ruiz-Martínez T, Toribio M, González-Martín R, Spagnolo E, Domínguez F, et al. Identification of miR-30c-5p microRNA in Serum as a Candidate Biomarker to Diagnose Endometriosis. *Int J Mol Sci*. 2024 Feb 3;25(3):1853.
192. Ronsini C, Fumiento P, Iavarone I, Greco PF, Cobellis L, De Franciscis P. Liquid Biopsy in Endometriosis: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 24;24(7):6116.
193. Anastasiu CV, Moga MA, Elena Neculau A, Bălan A, Scărneciu I, Dragomir RM, et al. Biomarkers for the Noninvasive Diagnosis of Endometriosis: State of the Art and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 4;21(5):1750.
194. Ravaggi A, Bergamaschi C, Conforti J, Ciravolo G, Zanotti L, Fabricio ASC, et al. Serum miRNA-based diagnostic models for endometriosis: from discovery to validation. *Human Reproduction*. 2025 Nov 21;
195. Kasoha M, Sklavounos P, Molnar I, Nigdelis MP, Haj Hamoud B, Solomayer EF, et al. Evaluation of inflammatory serum parameters as a diagnostic tool in patients with endometriosis: a case-control study. *Sci Rep*. 2025 Jun 20;15(1):20172.

196. Ghai V, Jan H, Shakir F, Haines P, Kent A. Diagnostic delay for superficial and deep endometriosis in the United Kingdom. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2020 Jan 2;40(1):83–9.
197. Hudelist G, Fritzer N, Thomas A, Niehues C, Oppelt P, Haas D, et al. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Human Reproduction*. 2012 Dec 1;27(12):3412–6.
198. Staal AHJ, van der Zanden M, Nap AW. Diagnostic Delay of Endometriosis in the Netherlands. *Gynecol Obstet Invest*. 2016;81(4):321–4.
199. Donnez J, Taylor HS, Taylor RN, Akin MD, Tatarchuk TF, Wilk K, et al. Treatment of endometriosis-associated pain with linzagolix, an oral gonadotropin-releasing hormone–antagonist: a randomized clinical trial. *Fertil Steril*. 2020 Jul;114(1):44–55.
200. Yan H, Shi J, Li X, Dai Y, Wu Y, Zhang J, et al. Oral gonadotropin-releasing hormone antagonists for treating endometriosis-associated pain: a systematic review and network meta-analysis. *Fertil Steril*. 2022 Dec;118(6):1102–16.
201. Xin L, Ma Y, Ye M, Chen L, Liu F, Hou Q. Efficacy and safety of oral gonadotropin-releasing hormone antagonists in moderate-to-severe endometriosis-associated pain: a systematic review and network meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2023 Jan 19;308(4):1047–56.
202. Blair HA. Relugolix/Estradiol/Norethisterone Acetate: A Review in Endometriosis-Associated Pain. *Drugs*. 2024 Apr 9;84(4):449–57.
203. Giudice LC, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, Becker CM, Abrao MS, Lessey BA, et al. Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). *The Lancet*. 2022 Jun;399(10343):2267–79.
204. Donnez J, Dolmans MM. Endometriosis and Medical Therapy: From Progestogens to Progesterone Resistance to GnRH Antagonists: A Review. *J Clin Med*. 2021 Mar 5;10(5):1085.
205. Carey ET, Wong JMK, Khan Z. Comprehensive Review of Endometriosis Care. *Obstetrics & Gynecology*. 2025 Sep;146(3):323–40.
206. Di Spiezio Sardo A, Becker CM, Renner SP, Suvitie PA, Tarriel JE, Vannuccini S, et al. Management of women with endometriosis in the 21st century. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2025 Jun;37(3):149–57.
207. Perrone U, Ferrero S, Gazzo I, Izzotti A, Leone Roberti Maggiore U, Gustavino C, et al. Endometrioma surgery: Hit with your best shot (But know when to stop). *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2024 Sep;96:102528.

208. Kavallaris A, Banz C, Chalvatzas N, Hornemann A, Luedders D, Diedrich K, et al. Laparoscopic nerve-sparing surgery of deep infiltrating endometriosis: description of the technique and patients' outcome. *Arch Gynecol Obstet*. 2011 Jul 1;284(1):131–5.
209. Ceccaroni M, Clarizia R, Bruni F, D'Urso E, Gagliardi ML, Roviglione G, et al. Nerve-sparing laparoscopic eradication of deep endometriosis with segmental rectal and parametrial resection: the Negrar method. A single-center, prospective, clinical trial. *Surg Endosc*. 2012 Jul 26;26(7):2029–45.
210. O'Brien L, Morarasu S, Morarasu BC, Neary PC, Musina AM, Velenciuc N, et al. Conservative surgery versus colorectal resection for endometriosis with rectal involvement: a systematic review and meta-analysis of surgical and long-term outcomes. *Int J Colorectal Dis*. 2023 Feb 27;38(1):55.
211. Quintero MF, Vinaccia S, Quiceno JM. Endometriosis: Aspectos Psicologicos. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2017 Oct;82(4):447–52.
212. Podzemny -veronica Monica Cioli -hector Tapia Mohammed Nemati Fard -mario Pescatori V. Intestinal and pelvic endometriosis: psychological and surgical considerations [Internet]. Available from: <http://www.pelviperineology.org>
213. Armour M, Lawson K, Wood A, Smith CA, Abbott J. The cost of illness and economic burden of endometriosis and chronic pelvic pain in Australia: A national online survey. *PLoS One*. 2019 Oct 10;14(10):e0223316.
214. Dinu MD, Haj Hamoud B, Amza M, Gorecki GP, Sima RM, Gică N, et al. Endometriosis in Menopausal Women—A New Age Is Coming? Literature Review. Vol. 14, *Life*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
215. Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I, Moerman P. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004 Apr;18(2):349–71.
216. Zanetta GM, Webb MJ, Li H, Keeney GL. Hyperestrogenism: A Relevant Risk Factor for the Development of Cancer from Endometriosis. *Gynecol Oncol*. 2000 Oct;79(1):18–22.
217. Vercellini P, Viganò P, Buggio L, Makieva S, Scarfone G, Cribiù FM, et al. Perimenopausal management of ovarian endometriosis and associated cancer risk: When is medical or surgical treatment indicated? Vol. 51, *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. Bailliere Tindall Ltd; 2018. p. 151–68.
218. Kim HS, Kim TH, Chung HH, Song YS. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: A meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014 Apr 1;110(7):1878–90.

219. Saavalainen L, Lassus H, But A, Tiitinen A, Härkki P, Gissler M, et al. Risk of Gynecologic Cancer According to the Type of Endometriosis. *Obstetrics & Gynecology*. 2018 Jun;131(6):1095–102.
220. Wang C, Liang Z, Liu X, Zhang Q, Li S. The association between endometriosis, tubal ligation, hysterectomy and epithelial ovarian cancer: Meta-analyses. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Nov 14;13(11).
221. Morotti M, Remorgida V, Venturini PL, Ferrero S. Endometriosis in menopause: a single institution experience. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Dec 24;286(6):1571–5.
222. Wang L, Li X, Wang Y, Li G, Dai S, Cao M, et al. Endometriosis and epithelial ovarian cancer: a two-sample Mendelian randomization analysis. *Sci Rep*. 2023 Dec 11;13(1):21992.
223. Kurman RJ, Shih IM. The Origin and Pathogenesis of Epithelial Ovarian Cancer: A Proposed Unifying Theory. *American Journal of Surgical Pathology*. 2010 Mar;34(3):433–43.
224. Ayhan A, Mao TL, Seckin T, Wu CH, Guan B, Ogawa H, et al. Loss of ARID1A expression is an early molecular event in tumor progression from ovarian endometriotic cyst to clear cell and endometrioid carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2012;22(8):1310–5.
225. Wepy C, Nucci MR, Parra-Herran C. Atypical Endometriosis: Comprehensive Characterization of Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Features. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2024 Jan 1;43(1):70–7.
226. Leenen S, Kooreman L, Bulten J, Esch EMG van, de Vos van Steenwijk PJ, Nieboer TE, et al. The occurrence and histopathological recognition of atypical endometriosis in patients with ovarian endometriosis – a retrospective cohort study. *Hum Pathol*. 2025 Sep 1;163.
227. Czernobilsky B, Morris WJ. A histologic study of ovarian endometriosis with emphasis on hyperplastic and atypical changes. *Obstetrics and gynecology*. 1979 Mar;53(3):318–23.
228. Thomas EJ, Campbell IG. Molecular Genetic Defects in Endometriosis. *Gynecol Obstet Invest*. 2000;50(Suppl. 1):44–50.
229. Ioannidou A, Sakellariou M, Sarli V, Panagopoulos P, Machairiotis N. New Evidence About Malignant Transformation of Endometriosis—A Systematic Review. Vol. 14, *Journal of Clinical Medicine*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2025.
230. Voigt PC, Chaudhari A, Tsai S, Milad MP, Yang LC. Atypical endometriosis and the progression to endometriosis-associated ovarian cancer: An updated review. Vol. 37, *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2025. p. 215–20.

231. Martini M, Ciccarone M, Garganese G, Maggiore C, Evangelista A, Rahimi S, et al. Possible involvement of hMLH1, p16INK4a and PTEN in the malignant transformation of endometriosis. *Int J Cancer*. 2002 Dec 1;102(4):398–406.
232. Munksgaard PS, Blaakaer J. The association between endometriosis and ovarian cancer: A review of histological, genetic and molecular alterations. *Gynecol Oncol*. 2012 Jan;124(1):164–9.
233. Gadducci A, Lanfredini N, Tana R. Novel insights on the malignant transformation of endometriosis into ovarian carcinoma. *Gynecological Endocrinology*. 2014 Sep 6;30(9):612–7.
234. Kadan Y, Fiascone S, McCourt C, Raker C, Granai CO, Steinhoff M, et al. Predictive factors for the presence of malignant transformation of pelvic endometriosis. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2015 Feb 1;185:23–7.
235. Dahiya A, Sebastian A, Thomas A, George R, Thomas V, Peedicayil A. Endometriosis and malignancy: The intriguing relationship. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2021 Oct 11;155(1):72–8.
236. Giannini A, Massimello F, Caretto M, Cosimi G, Mannella P, Luisi S, et al. Factors in malignant transformation of ovarian endometriosis: A narrative review. Vol. 40, *Gynecological Endocrinology*. Taylor and Francis Ltd.; 2024.
237. Bulun SE, Wan Y, Matei D. Epithelial Mutations in Endometriosis: Link to Ovarian Cancer. *Endocrinology*. 2019 Mar 1;160(3):626–38.
238. Giannella L, Marconi C, Di Giuseppe J, Delli Carpini G, Fichera M, Grelloni C, et al. Malignant Transformation of Postmenopausal Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. *Cancers (Basel)*. 2021 Aug 10;13(16):4026.
239. Management of Endometrial Intraepithelial Neoplasia or Atypical Endometrial Hyperplasia. *Obstetrics & Gynecology*. 2023 Sep;142(3):735–44.
240. Pecorella G, Morciano A, Sparic R, Hudelist G, Saridogan E, Stojković M, et al. Endometriosis and Reproductive Sparing Surgery: A Narrative Review and AGREE II-S-Based Evaluation of International Guidelines. *J Clin Med [Internet]*. 2026 Jan 4;15(1):380. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/15/1/380>
241. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Endometriosis: diagnosis and management NICE guideline [Internet]. 2017. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng73
242. Sampson JA, Albany NY. ENDOMETRIAL CARCINOMA OF THE OVARY, ARISING IN ENDOMETRIAL TISSUE IN THAT ORGAN [Internet]. Available from: <http://archsurg.jamanetwork.com/>
243. Scott RB. Malignant Changes in Endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1953 Sep;2(3):283–8.

244. Eržen M, Rakar S, Klančar B, Syrjänen K. Endometriosis-associated ovarian carcinoma (EAOC): An entity distinct from other ovarian carcinomas as suggested by a nested case-control study. *Gynecol Oncol.* 2001;83(1):100–8.
245. Ma R, Zheng Y, Wang J, Xu H, Zhang R, Xie Z, et al. Identification of key genes associated with endometriosis and endometrial cancer by bioinformatics analysis. *Front Oncol.* 2024 Nov 22;14.
246. Kobayashi H. Potential scenarios leading to ovarian cancer arising from endometriosis. *Redox Report.* 2016 May 3;21(3):119–26.
247. Murakami K, Kotani Y, Nakai H, Matsumura N. Endometriosis-associated ovarian cancer: The origin and targeted therapy. *Cancers (Basel).* 2020 Jun 1;12(6):1–17.
248. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. 2012; Available from: www.thelancet.com/oncologyVol13
249. Hernández A, Sanz A, Spagnolo E, Carbonell M, Rodríguez E, López A, et al. Evaluation of Women's Age and Ultrasonographic Features to Choose Surgical Treatment for Endometriosis Associated with Ovarian Cancer. *J Clin Med.* 2022 May 1;11(9).
250. Wu RC, Wang TL, Shih IM. The emerging roles of ARID1A in tumor suppression. *Cancer Biol Ther.* 2014 Jun 11;15(6):655–64.
251. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. Vol. 14, *Cancer Biology and Medicine.* Cancer Biology and Medicine; 2017. p. 9–32.
252. Basha MAA, Metwally MI, Gamil SA, Khater HM, Aly SA, El Sammak AA, et al. Comparison of O-RADS, GI-RADS, and IOTA simple rules regarding malignancy rate, validity, and reliability for diagnosis of adnexal masses. *Eur Radiol.* 2021 Feb 1;31(2):674–84.
253. Barreta A, Sarian L, Ferracini AC, Eloy L, Brito ABC, de Angelo Andrade L, et al. Endometriosis-Associated Ovarian Cancer: Population Characteristics and Prognosis. *Int J Gynecol Cancer.* 2018 Sep;28(7):1251–7.
254. Yang B, Wang D, Chen H, Yang F. The association between endometriosis and survival outcomes of ovarian cancer: Evidence-based on a meta-analysis. Vol. 18, *Nigerian Journal of Clinical Practice.* Wolters Kluwer Medknow Publications; 2015. p. 577–83.
255. Bas-Esteve E, Pérez-Arguedas M, Guarda-Muratori GA, Acién M, Acién P. Endometriosis and ovarian cancer: Their association and relationship. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* 2019 Jul 1;3.
256. Vercellini P, Viganò P, Buggio L, Makieva S, Scarfone G, Cribiù FM, et al. Perimenopausal management of ovarian endometriosis and associated cancer risk: When is medical or surgical

treatment indicated? Vol. 51, Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology. Bailliere Tindall Ltd; 2018. p. 151–68.

257. Younis JS, Izhaki I. At what age endometriosis-associated ovarian cancer is diagnosed? The implications for women in the reproductive age. Vol. 13, Frontiers in Oncology. Frontiers Media S.A.; 2023.
258. Ono M, Fukuda M, Yamanoi K, Sunada M, Kitamura S, Taki M, et al. Clinical significance of initial symptoms in endometriosis-associated ovarian cancer. Journal of Turkish Society of Obstetric and Gynecology. 2024 Mar 4;21(1):28–36.
259. Meden H, Fattahi-Meibodi A. CA 125 in Benign Gynecological Conditions. Int J Biol Markers. 1998 Oct 1;13(4):231–7.
260. Malkasian GD, Knapp RC, Lavin PT, Zurawski VR, Podratz KC, Stanhope CR, et al. Preoperative evaluation of serum CA 125 levels in premenopausal and postmenopausal patients with pelvic masses. Discrimination of benign from malignant disease. Am J Obstet Gynecol. 1988 Aug;159(2):341–6.
261. Magalhães J de S, Jammal MP, Crispim PCA, Murta EFC, Nomelini RS. Role of biomarkers CA-125, CA-15.3 and CA-19.9 in the distinction between endometriomas and ovarian neoplasms. Biomarkers. 2021 Apr 3;26(3):268–74.
262. Xu T, Zhang L, Jiang Y, Wan Y, Zhou S, Sun G, et al. Clinical characteristics and serum <sc>CA19</sc>-9 combined with <sc>HE4</sc> are valuable in diagnosing endometriosis-associated ovarian cancer. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2023 Aug 13;162(2):472–8.
263. Saeng-Anan U, Pantasri T, Neeyalavira V, Tongsong T. Sonographic pattern recognition of endometriomas mimicking ovarian cancer. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2013;14(9):5409–13.
264. Hermens M, van Altena AM, van der Aa M, Bulten J, van Vliet HAAM, Siebers AG, et al. Ovarian cancer prognosis in women with endometriosis: a retrospective nationwide cohort study of 32,419 women. Am J Obstet Gynecol. 2021 Mar;224(3):284.e1-284.e10.
265. Samartzis EP, Labidi-Galy SI, Moschetta M, Uccello M, Kalaitzopoulos DR, Perez-Fidalgo JA, et al. Endometriosis-associated ovarian carcinomas: insights into pathogenesis, diagnostics, and therapeutic targets—a narrative review. Ann Transl Med. 2020 Dec;8(24):1712–1712.
266. Sato N, Tsunoda H, Nishida M, Morishita Y, Takimoto Y, Kubo T, et al. Loss of Heterozygosity on 10q23.3 and Mutation of the Tumor Suppressor Gene PTEN in Benign Endometrial Cyst of the

- Ovary: Possible Sequence Progression from Benign Endometrial Cyst to Endometrioid Carcinoma and Clear Cell Carcinoma of the Ovary 1 [Internet]. Vol. 60, CANCER RESEARCH. 2000. Available from: <http://aacrjournals.org/cancerres/article-pdf/60/24/7052/2481410/ch240007052.pdf>
267. Lai ZZ, Yang HL, Ha SY, Chang KK, Mei J, Zhou WJ, et al. Cyclooxygenase-2 in Endometriosis. *Int J Biol Sci*. 2019;15(13):2783–97.
 268. Ceyhan ST, Onguru O, Baser İ, Gunhan O. Expression of cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor in ovarian endometriotic cysts and their relationship with angiogenesis. *Fertil Steril*. 2008 Oct;90(4):988–93.
 269. Banu SK, Lee J, Speights VO, Starzinski-Powitz A, Arosh JA. Cyclooxygenase-2 Regulates Survival, Migration, and Invasion of Human Endometriotic Cells through Multiple Mechanisms. *Endocrinology*. 2008 Mar 1;149(3):1180–9.
 270. Chou YC, Chen YJ, Lai CR, Wang PH, Hsin-Chan, Yuan CC. Cyclooxygenase-2 expression is higher in ovarian cancer tissue adjacent to endometriosis than in ovarian cancer without comorbid endometriosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2006 Jan;124(1):101–5.
 271. Zhang X, Yan K, Deng L, Liang J, Liang H, Feng D, et al. Cyclooxygenase 2 Promotes Proliferation and Invasion in Ovarian Cancer Cells via the PGE2/NF-κB Pathway. *Cell Transplant*. 2019 Dec 10;28(1_suppl):1S-13S.
 272. Sang L, Fang QJ, Zhao XB. A research on the protein expression of p53, p16, and MDM2 in endometriosis. *Medicine*. 2019 Apr;98(14):e14776.
 273. Parra-Herran C, Bassiouny D, Lerner-Ellis J, Olkhov-Mitsel E, Ismiil N, Hogen L, et al. p53, Mismatch Repair Protein, and POLE Abnormalities in Ovarian Clear Cell Carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*. 2019 Dec;43(12):1591–9.
 274. Markov D, Poryazova E, Raycheva R, Markov G. Expression of HIF-1α, Ki67, SMA and E-cadherin in endometriosis, endometrial and ovarian carcinoma. *Folia Med (Plovdiv)*. 2024 Feb 29;66(1):97–103.
 275. Vanhie A, O D, Peterse D, Beckers A, Cuéllar A, Fassbender A, et al. Plasma miRNAs as biomarkers for endometriosis. *Hum Reprod*. 2019 Sep 29;34(9):1650–60.
 276. Colón-Caraballo M, García M, Mendoza A, Flores I. Human Endometriosis Tissue Microarray Reveals Site-specific Expression of Estrogen Receptors, Progesterone Receptor, and Ki67. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. 2019 Aug;27(7):491–500.

277. Piriye E, Gertz MM, Schiermeier S, Römer T. Significance of Ki67 expression in endometriosis for infertility. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2022 May;272:73–6.
278. Calcagno A, Grassi T, Mariuzzi L, Marzinotto S, Londero AP, Orsaria M, et al. Expression patterns of Aurora A and B kinases, Ki-67 and the estrogen and progesterone receptors determined using an endometriosis tissue microarray model. *Human Reproduction*. 2011 Oct 1;26(10):2731–41.
279. Qiu D, Cai W, Zhang Z, Li H, Zhou D. High Ki-67 expression is significantly associated with poor prognosis of ovarian cancer patients: evidence from a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2019 May 13;299(5):1415–27.
280. BATTISTA MJ, MANTAI N, SICKING I, COTARELO C, WEYER V, LEBRECHT A, et al. Ki-67 as an independent prognostic factor in an unselected cohort of patients with ovarian cancer: Results of an explorative, retrospective study. *Oncol Rep*. 2014 May;31(5):2213–9.
281. Yilmaz BD, Bulun SE. Endometriosis and nuclear receptors. *Hum Reprod Update*. 2019 Jul 1;25(4):473–85.
282. Chantalat E, Valera MC, Vaysse C, Noirrit E, Rusidze M, Weyl A, et al. Estrogen Receptors and Endometriosis. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 17;21(8):2815.
283. Bao X, Yan D, Yang J, Zhang Z, Yuan B. Role of ER β in the ovary and ovary related diseases. Vol. 927, *Gene*. Elsevier B.V.; 2024.
284. Redondo A, Guerra E, Manso L, Martin-Lorente C, Martinez-Garcia J, Perez-Fidalgo JA, et al. SEOM clinical guideline in ovarian cancer (2020). *Clinical and Translational Oncology*. 2021 May 1;23(5):961–8.
285. Barnard ME, Farland L V., Yan B, Wang J, Trabert B, Doherty JA, et al. Endometriosis Typology and Ovarian Cancer Risk. *JAMA*. 2024 Aug 13;332(6):482.
286. Takamura M, Koga K, Izumi G, Urata Y, Nagai M, Hasegawa A, et al. Neutrophil depletion reduces endometriotic lesion formation in mice. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2016 Sep 19;76(3):193–8.
287. Harada T, Taniguchi F, Kitajima M, Kitawaki J, Koga K, Momoeda M, et al. Clinical practice guidelines for endometriosis in Japan (The 3rd edition). *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2022 Dec 26;48(12):2993–3044.
288. FUKUNAGA M, NOMURA K, ISHIKAWA E, USHIGOME S. Ovarian atypical endometriosis: its close association with malignant epithelial tumours. *Histopathology*. 1997 Mar 30;30(3):249–55.

289. Ogawa K, Khan KN, Kuroboshi H, Koshiba A, Shimura K, Tajiri T, et al. Is neonatal uterine bleeding responsible for early-onset endometriosis? *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2023 Jun 19;21(1):56.
290. Wang C, Liang Z, Liu X, Zhang Q, Li S. The association between endometriosis, tubal ligation, hysterectomy and epithelial ovarian cancer: Meta-analyses. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Nov 14;13(11).
291. Feduniw S, Pruc M, Ciebia M, Safiejko K, Bizon M, Szarpak L. Current evidence on CA-125 levels in differentiation between endometriomas and endometriosis-associated ovarian cancer – A systematic review and meta-analysis. Vol. 16, *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders*. SAGE Publications Inc.; 2024. p. 154–9.
292. Moukas S, Kuningas K, Helle M, Kokko L, Kimmig R, Kasimir-Bauer S, et al. CA-125 glycovariant assays enhance diagnostic sensitivity in the detection of epithelial ovarian cancer. *Clin Chem Lab Med*. 2026 Jan 1;64(1):185–93.
293. Moore RG, Jabre-Raughley M, Brown AK, Robison KM, Miller MC, Allard WJ, et al. Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Sep;203(3):228.e1-228.e6.
294. Driva TS, Schatz C, Haybaeck J. Endometriosis-Associated Ovarian Carcinomas: How PI3K/AKT/mTOR Pathway Affects Their Pathogenesis. *Biomolecules*. 2023 Aug 16;13(8):1253.
295. Leone Roberti Maggiore U, Bogani G, Paolini B, Martinelli F, Chiarello G, Spanò Bascio L, et al. Endometriosis-associated ovarian cancer: a different clinical entity. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2024 Jun 1;34(6):863–70.
296. Wepy C, Nucci MR, Parra-Herran C. Atypical Endometriosis: Comprehensive Characterization of Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Features. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2024 Jan 1;43(1):70–7.

ANEXO 1

CLASIFICACIÓN TUMORES OVÁRICOS

Clasificación Previa	Nueva Clasificación (2014)
Tumores serosos	
Benignos	
Cistoadenoma	Cistoadenoma
Cistoadenoma papilar	Adenofibroma
Papiloma de superficie	Papiloma de superficie
Adenofibroma y cistoadenofibroma	
Borderline Seroso (BLS)	
Quiste papilar BL	Seroso BL/tumor proliferante atípico
Papiloma de superficie BL	BLS, tipo micropapilar/no invasivo, carcinoma seroso de bajo grado
Adenofibroma y cistoadenofibroma BL	
Malignos	
Adenocarcinoma	Carcinoma seroso de bajo grado
Carcinoma papilar de superficie	Carcinoma seroso de alto grado
Adenocarcinofibroma	
Tumores mucinosos	
Benignos	

Cistoadenoma	Cistoadenoma
Adenofibroma y cistoadenofibroma	
Tumor mucinoso quístico con nódulos en la pared	
Tumor mucinoso quístico con pseudomixoma peritoneal	
Borderline Mucinoso	
Tipo intestinal	BL Mucinoso/tumor proliferante atípico mucinoso
Tipo endocervical	
Malignos	
Adenocarcinoma	Carcinoma mucinoso
Adenocarcinofibroma (adenofibroma maligno)	
Tumores endometrioides	
Benignos	
	Endometrioma
Cistoadenoma	Cistoadenoma endometrioide
Adenofibroma y cistoadenofibroma	Cistadenofibroma endometrioide
Borderline Endometrioide	
Tumor quístico	BL Endometrioide/tumor proliferante atípico endometrioide
Adenofibroma y cistoadenofibroma	
Malignos	

Adenocarcinoma NOS	Carcinoma endometrioide
Adenocarcinofibroma (adenofibroma maligno)	
Tumor mülleriano maligno mixto (carcinosarcoma)	
Adenosarcoma	
Sarcoma del estroma endometrial (bajo grado)	
Sarcoma ovárico indiferenciado	
Tumores de Células Claras	
Benignos	
Cistoadenoma	Cistoadenoma
Adenofibroma y cistoadenofibroma	Adenofibroma
Borderline Células Claras	
Tumor quístico	BL de Células Claras/tumor proliferante atípico de células claras
Adenofibroma y cistoadenofibroma	
Malignos	
Adenocarcinoma	Carcinoma de células claras
Adenocarcinofibroma (adenofibroma maligno)	
Tumores de células transicionales	
Benignos	
Tumor de Brenner	Tumor de Brenner

Tipo metaplásico	
Borderline	
Tumor de Brenner BL	Tumor de Brenner BL/tumor de Brenner proliferante atípico
Tipo proliferante	
Malignos	
Carcinoma de células transicionales	
Tumor de Brenner maligno	Tumor de Brenner maligno
	Tumores seromucinosos
	Benignos: Cistoadenoma seromucinoso Adenofibroma seromucinoso
	Borderline: BL seromucinoso/tumor seromucinoso proliferante atípico
	Carcinoma seromucinoso
Tumores epiteliales escamosos	
Tumores epiteliales mixtos	
Tumores indiferenciados e inclasificables	Carcinoma indiferenciado

ANEXO 2

Hoja de información al paciente

ENDOMETRIOSIS OVÁRICA ASOCIADA A CÁNCER DE OVARIO. VALORACIÓN DE LA “ENDOMETRIOSIS ATÍPICA” COMO LESIÓN PREMALIGNA EN LA PATOGÉNESIS DEL CÁNCER DE OVARIO ASOCIADO A ENDOMETRIOSIS

En los Servicios de Ginecología del Hospital Virgen de la Arrixaca y del Hospital Reina Sofía se está realizando un análisis del impacto en la historia natural del cáncer de ovario asociado a endometriosis de alteraciones celulares de tipo molecular, estructural y genéticas del tejido endometriósico que configuran la denominada endometriosis atípica. Los resultados pueden confirmar la sospecha que la endometriosis atípica es una lesión precancerosa, lo cual nos permitirá en un futuro cercano que el diagnóstico y tratamiento de esta lesión eviten su evolución a cáncer de ovario.

Se le invita a participar en este estudio después de que haya leído detenidamente la información que se le facilita en estas páginas, y haya consultado y aclarado todas las dudas. Pregunte a su médico cualquier duda, y solicite cualquier aclaración que considere necesaria, para que pueda decidir de forma libre y con la información necesaria, si quiere o no participar en este análisis.

Nos dirigimos a usted para solicitarle su autorización para participar en este estudio. El manejo clínico y quirúrgico de su enfermedad será el habitual según los protocolos establecidos por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.

Las muestras serán identificadas únicamente por un número (un número que le será asignado a usted como identificador), no apareciendo datos personales suyos. Una vez analizadas, dichas muestras serán almacenadas en el biobanco del Hospital para futuras determinaciones.

Debe saber que su participación es voluntaria. Si accede, deberá otorgar por escrito su autorización mediante la firma de un consentimiento informado adjunto. Tendrá derecho, si así lo desea, a conocer los datos obtenidos del análisis de las muestras enviadas al laboratorio.

Podrá retirar su consentimiento para la utilización de sus datos cuando lo desee, sin tener que dar ninguna explicación al equipo de investigación y sin que ello suponga ninguna alteración en la relación con su médico. La retirada del consentimiento incluye la posibilidad de la destrucción o de anonimización de las muestras, y de que sus efectos no se extiendan a los datos resultantes de las investigaciones que ya se hayan llevado a cabo. Además, la atención médica que reciba siempre será la mejor para usted y sólo estará determinada por las características clínicas de su enfermedad y el criterio de su médico, independientemente de que su decisión sea la de participar o no. No existen beneficios específicos relacionados con su participación, ni tampoco tendrá un riesgo adicional diferente al que de por sí tiene con su enfermedad, ya que su tratamiento y cuidado no cambiará en modo alguno por motivos relacionados con su participación en el estudio.

Estos datos se manejarán de acuerdo con la Ley Orgánica de protección de datos de carácter personal 15/1999, de 13 de diciembre, teniendo usted los derechos que la citada ley le reconoce.

Tanto el médico como las personas que actúen en su nombre, estarán sometidas a los compromisos de confidencialidad.

Al acceder a participar en este estudio, usted consiente en la recogida, tratamiento, cesión y transferencia (si procede) de los datos relativos a este análisis, con total garantía del anonimato.

Según la ley vigente, los pacientes tienen el derecho de acceder a sus datos personales y, pueden ejercer el derecho de rectificación, cancelación y oposición. Usted podrá hacerlo solicitándolo al médico que le está invitando a participar en el estudio.

Se le identificará únicamente por un número y toda la información sobre usted relacionada con su participación en el estudio se tratará con la más estricta confidencialidad y sólo se desvelará a expertos médicos para su evaluación científica.

Tanto sus datos como la información sobre su salud se analizarán y los resultados podrían usarse en presentaciones o publicaciones científicas y usarse en futuras investigaciones médicas, en dichas publicaciones o presentaciones se mantendrá la confidencialidad de los datos, de acuerdo con la Ley Orgánica de protección de datos de carácter personal 15/1999, de 13 de diciembre. También es importante que sepa que este estudio ha sido sometido al criterio de Comités Éticos y cumple con toda la legislación vigente en España.

Si durante cualquier momento tiene alguna duda y quiere contactar con el médico responsable de la información al paciente de este estudio, Dra. Rocío Sánchez Gómez, podrá hacerlo en el teléfono 968 359 000.

Si está de acuerdo en participar en este estudio, por favor exprese su consentimiento rellenando el documento disponible a continuación.

ANEXO 3

CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA EN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Título del estudio: Valoración de la endometriosis atípica como lesión premaligna en la patogénesis del Cáncer de Ovario Asociado a Endometriosis

Responsable de la investigación: Rocío Sánchez Gómez en el Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia y Pilar Marín en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca

Centro donde se realiza el estudio: Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.

Yo, (nombre y apellidos)

.....

He leído detenidamente la hoja de información sobre el estudio: “Valoración de la endometriosis atípica como lesión premaligna en la patogénesis del Cáncer de Ovario Asociado a Endometriosis”. He sido informado/a del estudio por el médico. He podido hacer preguntas sobre el mismo, recibiendo suficiente información. Comprendo que mi participación es voluntaria

He sido informado/a de que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mi atención médica

Entiendo que al acceder a participar en este estudio, consiento en la recogida, tratamiento y cesión (si procede) de mis datos personales, con respeto al anonimato, para fines de atención sanitaria y/o investigación médica.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y que mis datos puedan ser utilizados con fines de investigación

Murcia a de de 202

Fdo.

Nombre y apellidos y DNI participante

Fdo.

Nombre y apellidos y DNI investigador

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

D./Dña., con DNI
.....REVOCO el consentimiento anteriormente dado para la inclusión de mis datos en el estudio de investigación, sin haber recibido ningún tipo de oposición.

Murcia a de de 201

Fdo. El participante

El formulario ha de ser completado POR EL/LA PARTICIPANTE de su puño y letra

ANEXO 4

VARIABLES A EVALUAR EN EL ESTUDIO HISTOLÓGICO DE LAS PIEZAS DE ENDOMETRIOSIS/CÁNCER DE OVARIO

EXAMEN MICROSCÓPICO:

- a. CARACTERÍSTICAS CITOLÓGICAS:
 - ☐ Nucleomegalia SÍ o NO
 - ☐ Pleomorfismo SÍ o NO
- b. CARACTERÍSTICAS ARQUITECTURALES ATÍPICAS: PRESENTES o AUSENTES
(estratificación celular, amontonamiento celular, imágenes cribiformes...)
- c. GRADO DE INFLAMACIÓN:
 - ☐ Ausente
 - ☐ Leve
 - ☐ Moderada
 - ☐ Severa

Endometrio eutópico: NORMAL o HIPERPLÁSICO

EXAMEN INMUNOHISTOQUÍMICO

- a. Ki-67:
 - ☐ Bajo (2,7 +/- 0,90)
 - ☐ Moderado (9,9 +/- 1,73)
 - ☐ Alto (23,1 +/- 3,29)
- b. Cox2:
 - ☐ Presente
 - ☐ Ausente
- c. Baf250:
 - ☐ Presente
 - ☐ Ausente
- d. PTEN:
 - ☐ Presente
 - ☐ Ausente
- e. p53:
 - ☐ Presente
 - ☐ Ausente
- f. Receptores estrogénicos

Endometrio eutópico alterado:

- Normal
- Hiperplasia:
 - ☐ Sin atipias
 - ☐ Con atipias
- Estudio inmunohistoquímico:

DIAGNÓSTICO FINAL:

- Endometriosis
- Endometriosis atípica: celular o arquitectural
- ADC endometriode sobre endometriosis
- ADC células claras sobre endometriosis
- Otros

ANEXO 5: Serie 2. EA sin CO

Id	Año	Hos	Edad	Mn	Ca 125	HE4	ROMA	Tam (mm)	GIRADS	Tipo de cirugía	Tipo EA	BAF-250a	PTEN	COX-2	Ki67	RE	p53	Progresión a cáncer: tipo y tiempo (años)
1	2014	HUVA	35,13	No	59			74	3	Quistec	Celular	exp con		exp con				No
2	2014	HUVA	45,43	No	1949			90	4	HT + SOU	Arquitec							Si: CM(1,72)
3	2014	HUVA	43,52	No				115	4	Ovariect	Celular	exp con						No
4	2014	HUVA	32,89	No				78	3	Anexect	Celular	exp con						No
5	2015	HUVA	49,87							Quistec	Celular	exp con		exp con	Bajo			Si: CCC (6,81)
6	2016	HUVA	46,16	No				36	3	HT+SOB	Arquitec	exp con						No
7	2016	HUVA	20,71	No	111	34	3,5%	97	3	Quistec	Celular	perd exp		exp con	Mod			No
8	2016	HUVA	34,97	No	93			50,3	3	Quistec	Arquitec	exp con		perd exp	Alto			No
9	2016	HUVA	44	No	23,3	95	25,9%	83	3	HT+SOB	Celular	exp con		exp cons	Bajo			No
10	2016	HUVA	39,72	No	24,5					HT+anex	Arquitec	exp con		perd exp	Alto			No
11	2016	HUVA	38,97	No	3206	66	17,6%	86	5	Quistec	Celular	exp con		exp con	Bajo			No
12	2016	HUVA	43,98	No	28,9			20	3	HT + SOB	Celular	exp con		exp con	Bajo			No
13	2016	HUVA	37,53	No	25,40			64	4	Ovariect	Celular	exp con		exp con	Alto			No
14	2017	HUVA	47,42	No	376	62	13,93	57	3	HT + SOB	Celular	exp con		perd exp	Mod			No
15	2018	HUVA	47,49	No		65		80	3	HT + SOB	Arquitec	exp con		exp con	Bajo			No
16	2018	HGURS	48,81	No	74			47	3	HT + SOB	Celular	exp con	perd exp	exp con	Alto	+	+	No

17	2018	HGURS	35,23	No	43,90			31	3	Quistec	Celular	exp con	perd exp	perd exp	Mod	+	+	No
18	2019	HGURS	45,94	No	9,9			52	4	Quistec	Ambas	exp con	perd exp	exp con	Mod	+	+	No
19	2019	HGURS	34,46	No	9,8			56	3	HT + Quist	Celular	exp con	exp con	exp con	Bajo	+	+	No

HUVA: Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. HGURS: Hospital General Universitario Reina Sofia. Quistec: quistectomía ovárica. HT + SOU: histerectomía y salpingooforectomía unilateral. Ovariect: ovariectomía. Anexect: anexectomía. HT+SOB: histerectomía y salpingooforectomía bilateral. HT + quist: histerectomía y quistectomía.