



Endometrioma con elevación inusual de CA-19.9. Reporte de un caso

Pérez-Ramírez NP,¹ López-Rioja MJ,² Delgado-Amador DE,³ Soriano-Jiménez JD,⁴ Recio-López Y,² Medina-Jiménez V,⁵ Aguayo-González P⁶

Resumen

ANTECEDENTES: la prueba diagnóstica de referencia para endometriosis es la visualización de focos endometriósicos en un procedimiento quirúrgico. Los valores de CA-125 > 35 UI/mL y de CA-19.9 > 37 UI/mL sugieren endometriosis o tumores de ovario (teratomas, endometriomas y mucinosos). Los valores de CA-19.9 > 300 UI/mL tienen un valor predictivo positivo mayor de 90% para cáncer de páncreas.

CASO CLÍNICO: paciente de 32 años de edad, con infertilidad primaria de 10 años, tumoración compleja en el ovario derecho de 209 cc y en el ovario izquierdo de 14.81 cc, con CA-19.9 de 2,920 UI/mL y CA-125 de 142.37 UI/mL. Por tomografía y panendoscopia se descartó la posibilidad de malignidad en el aparato gastrointestinal. En la laparotomía exploradora, protocolizada para tumor de ovario, se encontró un tumor de 10 x 8.0 cm en el ovario derecho y uno de 3.0 x 2.0 cm en el izquierdo. El reporte de patología fue de quistes endometriósicos, sin malignidad coexistente. En el seguimiento a los 40 días se encontró un CA-19.9 de 41.38 U/mL y a los 60 días logró un embarazo espontáneo.

CONCLUSIONES: los marcadores tumorales se utilizan para descartar algún proceso maligno en el ovario. Se carece de pruebas suficientes para recomendarlos rutinariamente para diagnosticar endometriosis. Cuando inusualmente sus valores se encuentran por encima del punto de corte, es importante descartar cualquier malignidad en el aparato gastrointestinal. Se recomienda asumir el tratamiento de estas pacientes con un equipo multidisciplinario.

PALABRAS CLAVE: endometriosis, CA-19.9 elevado.

Ginecol Obstet Mex. 2017 Dec;85(12):839-845.

Endometrioma with an unusual CA-19.9 elevation. A case report.

Pérez-Ramírez NP,¹ López-Rioja MJ,² Delgado-Amador DE,³ Soriano-Jiménez JD,⁴ Recio-López Y,² Medina-Jiménez V,⁵ Aguayo-González P⁶

Abstract

BACKGROUND: Endometriosis is the presence of ectopic non-neoplastic endometrial tissue. The gold standard diagnosis is a visual

- ¹ Adscrito al servicio de Reproducción Humana.
² Residente de segundo año de Biología de la Reproducción Humana.
³ Ginecooncóloga.
⁴ Adscrito al Departamento Anatomía Patológica.
⁵ Residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia.
⁶ Subdirectora del servicio de Reproducción Humana.

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México.

Recibido: agosto 2017

Aceptado: octubre 2017

Correspondencia

Dra. Patricia Aguayo González
pagonzalez@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Pérez-Ramírez NP, López-Rioja MJ, Delgado-Amador DE, Soriano-Jiménez JD, Recio-López Y, Medina-Jiménez V, Aguayo-González P. Endometrioma con elevación inusual de CA-19.9. Reporte de un caso. Ginecol Obstet Mex. 2017 diciembre;85(12):839-845. DOI: <https://doi.org/10.24245/gom.v85i12.1552>

inspection by laparoscopy. A CA-125 >35 IU/mL and a CA-19.9 >37 IU/mL have been present in endometriosis and ovarian tumors (teratomas, endometriomas or mucinous). However, an elevation >300 IU/mL have a positive predictive value >90% for pancreatic cancer.

CASE REPORT: 32-year-old female, with 10-year primary infertility. With a complex tumor in the right ovary of 209cc and in the left one of 14.81cc. The CA-19.9 was at 2,920 IU/mL and the CA-125 at 142.37 IU/mL. In which have ruled out gastrointestinal malignancy with tomography and panendoscopy. A laparotomy exploratory was performed, finding a tumor of 10x8.0cm in the right ovary and 3.0x2.0cm in the left one. The pathology report was of endometriosis cysts, with no coexisting malignancy. At follow-up at 40 days a CA-19.9 of 41.38 IU/mL was found and at 60 days achieved a spontaneous pregnancy.

CONCLUSIONS: Tumor biomarkers are generally used to rule out malignant ovary pathology. There is insufficient evidence to recommend its routine use to diagnose endometriosis. However, when they are unusually above the cut-off point, it is important to specifically rule out gastrointestinal malignancy, working in a multidisciplinary way.

KEYWORDS: Endometriosis; CA-19.9 elevated

¹ Adscrito al servicio de Reproducción Humana.

² Residente de segundo año de Biología de la Reproducción Humana.

³ Ginecooncóloga.

⁴ Adscrito al Departamento Anatomía Patológica.

⁵ Residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia.

⁶ Subdirectora del servicio de Reproducción Humana.

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México.

Correspondence

Dra. Patricia Aguayo González
pagonzalez@hotmail.com

ANTECEDENTES

La endometriosis es la existencia de tejido endometrial (glándula o estroma) fuera de la cavidad uterina, el sitio más frecuente es el ovario.^{1,2} En 1920 Cullen la describió por primera vez.³ Su prevalencia es difícil de determinar debido a lo inespecífico de los síntomas, aproximadamente 5 a 10% en mujeres en edad reproductiva.⁴⁻⁶ De 30 a 50% de las pacientes con endometriosis tienen infertilidad.^{6,7} La Fundación Mundial para la Investigación en Endometriosis (WERF) estima que afecta a 176 millones de mujeres.⁸ El estudio EndoCost estimó que hay deterioro en la calidad de vida y una repercusión económica derivada del tratamiento, similar a la de la diabetes mellitus.⁹ Sus síntomas son variables y no tienen relación con el grado de severidad.¹⁰ Puede cursar asintomática o manifestarse con dismenorrea, dispareunia, dolor pélvico o infertilidad.^{11,12} Es responsable de 15% de todas las

histerectomías¹³ y se encuentra en 25% de todas las piezas de histerectomía.¹⁴

La patogénesis es multifactorial, incluye: tejido endometrial ectópico, inmunidad alterada, proliferación, apoptosis celular desequilibrada, señalización aberrante y factores genéticos.¹⁵ Por su cuadro clínico variable e impredecible evade el diagnóstico simple y rápido, que se retrasa, incluso, 8 a 10 años.¹⁶ La anamnesis y la exploración física tienen una sensibilidad y especificidad escasa. La visualización de los focos endometriósicos por cirugía es la prueba diagnóstica de referencia.¹⁷ Es costosa y, como todo procedimiento quirúrgico, puede tener complicaciones. La mayor parte de las veces es necesario recurrir a técnicas diagnósticas complementarias (estudios de imagen o de laboratorio).¹⁸ Los hallazgos de imagen no son patognomónicos, pero sí presuntivos. Puede haber endometriomas (quistes con un patrón ho-



mogéneo, en forma de vidrio despolido), nódulos del septo rectovaginal y vesicales.¹⁹ Los hallazgos de laboratorio tampoco son patognomónicos. El CA-125 es el marcador biológico sanguíneo más estudiado, seguido de los anticuerpos antiendometriales CA-19.9 e IL-6.²⁰

Algunos marcadores biológicos (CA-125 y CA-19.9) tienen una asociación estrecha con neoplasias del ovario, páncreas, árbol biliar, estómago, hígado, colon y recto,²¹ por esto se utilizan para la diferenciación de enfermedades benignas y malignas, sobre todo en los tumores del ovario.^{22,23} Cuando en una paciente se encuentran valores por arriba del punto de corte mayor de 37 UI/mL es indispensable una evaluación multidisciplinaria para descartar cualquier proceso maligno.

Se reporta el caso de una paciente con endometriosis y CA-19.9 de 2,920 UI/mL y CA-125 de 142.37 UI/mL, sin malignidad coexistente.

CASO CLÍNICO

Paciente de 32 años de edad, sin antecedentes heredofamiliares, con sobrepeso (IMC 29.1 kg/m²) y sin otros antecedentes personales patológicos relevantes. Antecedentes ginecoobstétricos: menarquía a los nueve años, ciclos regulares, de 28 x 3 días, con dismenorrea severa, sin dispareunia. Citología cervicovaginal negativa a malignidad. Infertilidad primaria de 10 años de evolución. Durante el protocolo de estudios de la pareja infértil se detectaron: resistencia a la insulina (insulina 18.4UI/mL, glucosa 87 mg/dL, HOMA 3.95), hipotiroidismo subclínico (TSH 4.57 uIU/mL, T3T 102 ng/dL, T4L 1 ng/dL, anticuerpos anti TPO y antimicrosomales negativos).

En el ultrasonido el útero midió 7.0 x 3.0 x 3.8 cm, con miomas intramurales de 1.0 x 0.6 cm y 0.7 x 0.4 cm, endometrio de 3 mm. El ovario derecho midió 9.3 x 7.3 x 7.9 cm, volumen de 222 cc, a expensas de una imagen de ecogeni-

idad heterogénea con ecos, sin vascularidad al modo Doppler. El ovario izquierdo midió 4.5 x 3.0 x 3.9 cm, con volumen de 27.8 cc; se observó una imagen de características similares a la descrita de 3.0 x 2.3 x 4.0 cm, con volumen de 14.8 cc, sugerente de focos endometriósicos bilaterales. **Figura 1**

Los marcadores tumorales se reportaron como: CA-125 de 142.37 UI/mL (elevado), CA-19.9 de 2,828.42 U/mL (elevado), HGC-B menor de 2 mIU/mL (normal), alfafetoproteína 0.87 U/m (normal), CAE 0.50 ng/mL (normal). Con una diferencia de 40 días se confirmó el CA-19.9 con 2,920 U/mL (elevado). Debido a este valor en el punto de corte se solicitó una interconsulta con los especialistas del servicio de Oncología, quienes completaron el protocolo de estudio para descartar malignidad en otro origen primario o metástasis.

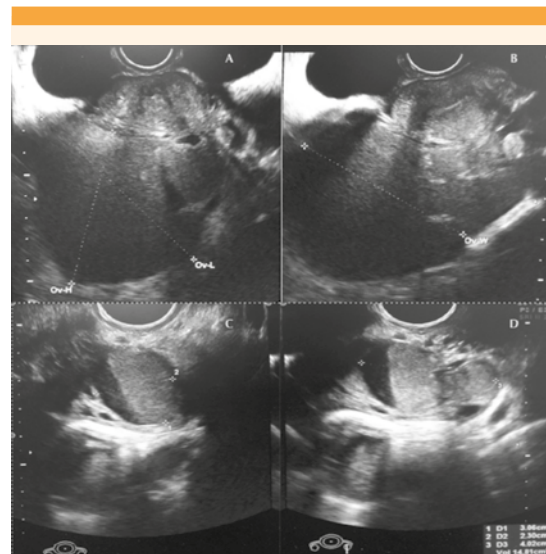


Figura 1. Ovario derecho de 9.3 x 7.3 x 7.9 cm, con volumen de 222 cc, a expensas de endometrioma (A). Ovario derecho con endometrioma con un volumen de 209 cc (B). Ovario izquierdo de 4.5 x 3.0 x 3.9 cm, con volumen de 27.8 cc (C). Ovario izquierdo con endometrioma con volumen de 14.81 cc (D).

Las pruebas de funcionamiento hepático se reportaron normales. En la tomografía simple y contrastada se observó, en el anexo derecho, una imagen quística compleja, de 5.0 x 10 cm en sus ejes mayores. Las cadenas ganglionares del retroperitoneo y pelvis se encontraron sin evidencia de adenomegalias, anexo izquierdo y sin alteraciones. No se observaron lesiones infiltrativas ni en el estómago ni en el páncreas.

Figura 2

Con la finalidad de descartar algún tipo de cáncer gastrointestinal se realizó una panendoscopia, que mostró al esófago sin alteraciones, gastropatía folicular en el cuerpo y erosiva en el antro. En el bulbo duodenal se encontraron dos úlceras. En las biopsias gástricas se documentó gastritis crónica folicular con actividad leve,

asociada con infección por *H. pylori*; no se documentaron ni metaplasia ni displasia.

En la laparotomía exploradora, protocolizada para tumor de ovario, se encontró un tumor en el ovario derecho, de 10 x 8.0 cm y en el ovario izquierdo de 3.0 x 2.0 cm. También se localizaron algunas adherencias laxas, firmes al apéndice cecal, ciego y colon ascendente. En el fondo de saco posterior no se observaron datos de malignidad. Las cadenas ganglionares del retroperitoneo y pelvis sin evidencia de adenomegalias. El estudio transoperatorio reportó un quiste endometriósico, negativo a malignidad. La salpingooforectomía derecha se concluyó con cistectomía del ovario izquierdo y se corroboró la permeabilidad de la salpinge izquierda. No se registraron incidentes ni complicaciones. La

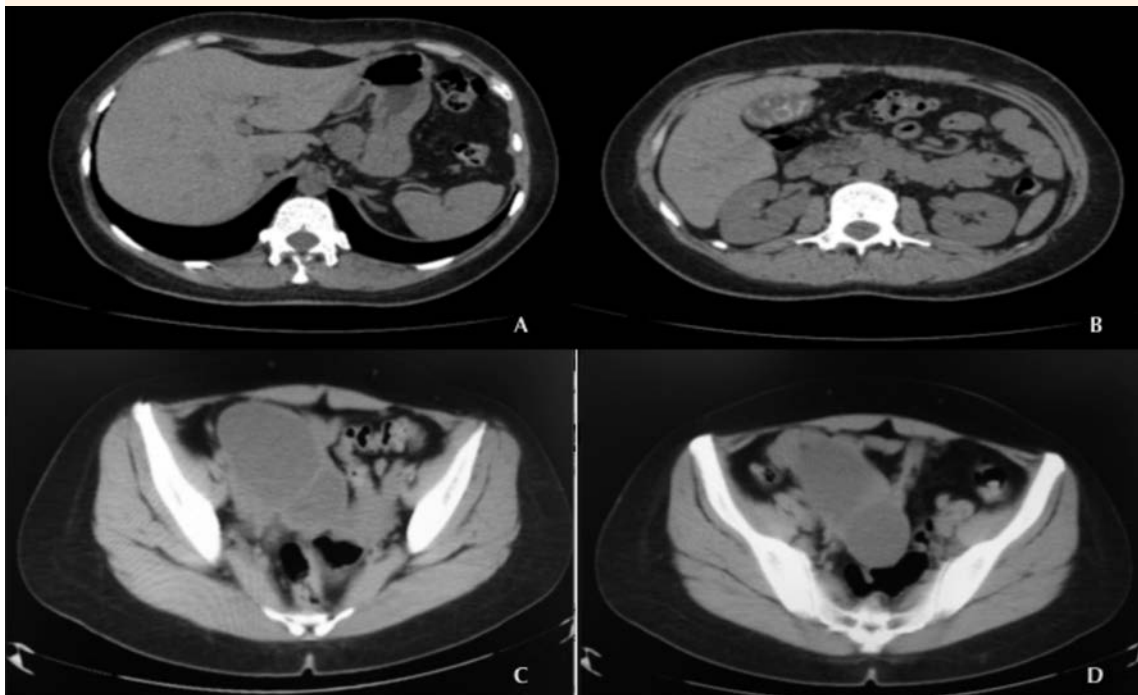


Figura 2. Tomografía axial computada sin datos de lesión infiltrativa en el estómago (A). Tomografía axial computada sin datos de lesión infiltrativa en el páncreas (B). Tomografía axial computada que muestra el endometrioma derecho (C y D).



paciente se dio de alta del hospital al tercer día. El reporte definitivo de patología fue: quistes endometriósicos, sin datos de malignidad. El estudio citogenético no se efectuó debido a que tenía que ser subrogado a otra Institución.

Figura 3

En el seguimiento del servicio de Oncología, a los 40 días se reportó un CA-19.9 de 41.38 U/mL. Los médicos del servicio de Reproducción asistida solicitaron la cuantificación de las concentraciones de hormona antimülleriana, que fue de 0.17 ng/dL. A los 60 días del posoperatorio la paciente logró el embarazo espontáneo.

DISCUSIÓN

A lo largo de la historia se han intentado, sin éxito, formas no invasivas para diagnosticar y estadificar la endometriosis y reducir el costo y los riesgos de las cirugías. Un metanálisis de Cochrane evaluó la capacidad de los marcadores biológicos sanguíneos para diagnosticar endometriosis de una forma no invasiva.²⁰ Se observó que esos marcadores tenían mayor especificidad

que sensibilidad. El CA-125 es el de mayor especificidad, con un valor de corte mayor de 35 U/mL de 91% (IC95%: 0.88-0.94) y para sensibilidad de 40% (IC95%: 0.32- 0.49), seguido del CA-19.9 (con 3 estudios, 330 mujeres) con un valor de corte mayor de 37 U/mL, especificidad de 87% (IC95%: 0.75-0.99) y sensibilidad de 36% (IC95%: 0.26-0.45). Los anticuerpos antiendometriales (con 4 estudios, 759 mujeres) tuvieron una especificidad de 75% (IC95%: 0.46-1.00) y sensibilidad de 81% (IC95%: 0.76-0.87) y finalmente la IL-6, (con 3 estudios, 309 mujeres) con un valor de corte de más de 1.90 pg/mL tuvo especificidad de 69% (IC95%: 0.57-0.82) y sensibilidad de 63% (IC95%: 0.52-0.75). Los factores de angiogénesis, crecimiento, apoptosis, adhesión celular, hormonales, del sistema inmunitario, estrés oxidativo o microARN tuvieron tamaños de muestra pequeños, utilizaron puntos de corte heterogéneos o demostraron resultados contradictorios.²⁰

Algunos de esos marcadores biológicos (CA-125 y el CA-19.9) son útiles para establecer la diferenciación con malignidad.²² El CA-19.9 es una

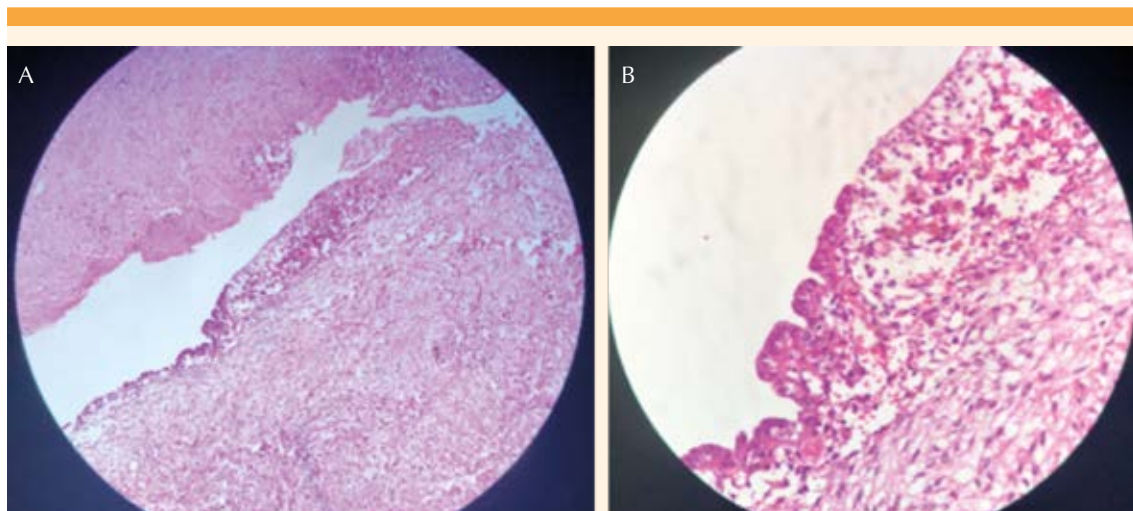


Figura 3. Amplificación de 10 x, se observa el estroma (A). Con una amplificación de 40 x, se observa el estroma y los macrófagos (B).

proteína que se sintetiza en las células pancreáticas, conductos biliares, células bronquiales, salivares y endometriales. Se utiliza en tumores pancreáticos para establecer el diagnóstico, como factor pronóstico para la susceptibilidad a ciertos tratamientos, como: monitorización a la respuesta del tratamiento e, incluso, para la detección de recurrencias o enfermedad metastásica.^{24,25} Para diagnosticar malignidad de manera general, el CA-19.9 utiliza un valor de corte (más de 37 UI/mL) con sensibilidad de 80%, especificidad de 90%, valor predictivo positivo de 69% y valor predictivo negativo de 90%.²⁶ Los valores mayores de 300 UI/mL tienen un valor predictivo positivo mayor de 90% para cáncer de páncreas. Los valores entre 37-100 UI/mL se observan en enfermedades benignas gastrointestinales (esteatosis hepática, colangitis, colecistitis), endometriosis severa^{20,27-30} y tumores benignos de ovario (teratomas, endometriomas, mucinosos).^{31,32}

En la revisión bibliográfica solo se encontró un reporte de caso de un endometrioma sin malignidad, con un valor de CA-19.9 más alto (15,653 UI/mL);³³ otros valores inusualmente elevados, sin malignidad, fueron 2,380 UI/mL³⁴ y 2,262.49 UI/mL.³⁵ Con respecto a la estirpe, el teratoma se ha reportado con valores incluso de 25,590 UI/mL.³⁶ Por último, los tumores mucinosos reportan valores de 3,170 UI/mL,³⁷ y 1,999 UI/mL.²⁸

En la última década, la epigenética ha tomado diferentes aplicaciones clínicas en la Medicina, que incluyen marcadores diagnósticos, pronósticos y de monitorización asociados con diferentes padecimientos, incluidos el cáncer y la endometriosis. Este fenómeno está relacionado con una pérdida de metilación en las regiones repetitivas del genoma; en el caso de la endometriosis (CpG) provoca inestabilidad cromosómica en estas células.³⁸ Las descritas incluyen metilación del genoma del receptor de progesterona (PGR), E-cadherina (CDH1), homeobox A10 (HOXA10),

receptor de estrógenos 2 (ESR2), inhibición de la histona desacetilasa (HDACi), factor inhibidor de la leucemia (LIF),³⁹ ADN-metiltransferasa (DNMT).⁴⁰ Con esta inestabilidad genómica, los polimorfismos genéticos y su haplotipo pueden hacer sospechar supresiones epigenéticas que promueven la carcinogénesis relacionada con la endometriosis.⁴¹ Los futuros exámenes de detección por ADN podrían detectar metilación u otras modificaciones epigenéticas que se dan específicamente en la endometriosis, con ello podría ser posible desarrollar fármacos dirigidos a estos genes diana.

CONCLUSIONES

La endometriosis es un padecimiento que origina diversos síntomas, circunstancia que dificulta el diagnóstico. Debe sospecharse en mujeres en edad reproductiva, con dismenorrea, dolor pélvico crónico, dispareunia e infertilidad. En la actualidad no se dispone de una prueba no invasiva, capaz de reemplazar la cirugía diagnóstica. En general, no hay suficientes pruebas para recomendar el estudio con algún marcador biológico sanguíneo. Cuando los marcadores biológicos reportan valores muy por encima del punto de corte, es importante descartar la malignidad. Se recomienda atender a estas pacientes con un equipo multidisciplinario.

REFERENCIAS

1. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014;29:400-412.
2. Greene AD, Lang SA, Kendziorski JA, et al. Endometriosis: where are we and where are we going? *Reproduction* 2016;152:63-78.
3. Benaglia G, Brosens I, Lippi D. The History of Endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2014;78:1-9.
4. Parazzini F, Esposito G, Tozzi L, et al. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;S0301-2115:30172-30175.
5. Rogers PA, D'Hooghe TM, Fazleabas A, et al. Priorities for endometriosis research: recommendations from an inter-



- national consensus workshop. *Reprod Sci* 2009;16:335-346.
6. Barnett R, Banks N, Decherney AH. Endometriosis and Fertility Preservation. *Clin Obstet Gynecol* 2017;60:517-523.
 7. Evans MB, Decherney AH. Fertility and Endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 2017;60:497-502.
 8. Adamson GA, Kennedy S, Hummelshoj L, et al. Creating solutions in endometriosis: global collaboration through the World Endometriosis Research Foundation. *J of Endometriosis* 2010;2:3-6.
 9. Simoens S, Hummelshoj L, Dunselman G, et al. Endometriosis cost assessment (the EndoCost study): a cost-of-illness study protocol. *Gynecol Obstet Invest* 2011;71:170-176.
 10. Canis M, Donnez JG, Guzik DS, et al. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997;67:817-821.
 11. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, et al. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:261-275.
 12. Yeung P. The laparoscopic management of endometriosis in patients with pelvic pain. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2014;41:371-383.
 13. Flyckt R, Kim S, Falcone T. Management of endometriosis in patients with chronic pelvic pain. *Semin Reprod Med* 2017; 35:54-64.
 14. Rizk B, Fischer AS, Lotfy HA, et al. Recurrence of endometriosis after hysterectomy. *Facts Views Vis Obgyn* 2014;6:219-227.
 15. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, et al. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2013;10:261-275.
 16. Ahn S, Singh V, Tayade C. Biomarkers in endometriosis: challenges and opportunities. *Fertil Steril* 2017;107:523-532.
 17. Monforte M, Poncet C. Surgical management of endometriosis. *Minerva Ginecol* 2013;65:113-123.
 18. Hoyos LR, Johnson S, Puscheck E. Endometriosis and Imaging. *Clin Obstet Gynecol* 2017;60:503-516.
 19. Ahn S, Singh V, Tayade C. Biomarkers in endometriosis: challenges and opportunities. *Fertil Steril* 2017;107(3):523-532
 20. Nisenblat V, Bossuyt PMM, Shaikh R, et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;5:1-654.
 21. Scarà S, Bottoni P, Scatena R. CA 19-9: biochemical and clinical aspects. *Adv Exp Med Biol* 2015;867:247-260.
 22. Pyeon SY, Park JY, Ki KD, et al. Abnormally high level of CA-19-9 in a benign ovarian cyst. *Obstet Gynecol Sci* 2015;58:530-532.
 23. Pavai S, Yap SF. The clinical significance of elevated levels of serum CA 19-9. *Med J Malaysia* 2003;58:667-672.
 24. Loosen SH, Neumann UP, Trautwein C, et al. Current and future biomarkers for pancreatic adenocarcinoma. *Tumour Biol* 2017;39:1-11.
 25. Michl M, Koch J, Laubender RP, et al. Tumor markers CEA and CA 19-9 correlate with radiological imaging in metastatic colorectal cancer patients receiving first-line chemotherapy. *Tumour Biol* 2014;35:10121-10127.
 26. Galli C, Basso D, Plebani M. Ca 19-9: Handle with care. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:1369-1383.
 27. Milena K, Vaclav V. Endometriosis-Search for biomarkers. *Am J Immunol* 2016;12(2):43-48.
 28. Pandey D, Sharma R, Sharma S, et al. Unusually High Serum Levels of CA 19-9 in an ovarian tumour: malignant or benign? *J Clin Diagn Res* 2017;11:8-10.
 29. Nakagawa N, Koda H, Nitta N, et al. Reactivity of CA 19.9 and CA 125 in histological subtypes of epithelial ovarian tumors and ovarian endometriosis. *Acta Med Okayama* 2015;69:227-235.
 30. AL-Tai T, AL-Hadithi H, Abdulsalam H. Ca 19-9 versus CA 125 in endometriosis. *IOSR-JDMS* 2014;13:27-30.
 31. Kelly PJ, Archbold P, Price JH, et al. Serum CA19.9 levels are commonly elevated in primary ovarian mucinous tumors but cannot be used to predict the histological subtype. *J Clin Pathol* 2010;63:169-173.
 32. Cho HY, Kyung MS. Serum CA19-9 as a predictor of malignancy in primary ovarian mucinous tumours: a matched case-control study. *Med Sci Monit* 2014;20:1334-1339.
 33. Kurata H, Sasaki M, Kase H, et al. Elevated serum CA125 and CA19-9 due to the spontaneous rupture of ovarian endometrioma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;105:75-76.
 34. Takemori M, Sugimura K. Ovarian chocolate cyst with markedly elevated serum CA19-9 level: A case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;42: 1-4.
 35. Dai X, Jin C, Hu Y, et al. High CA-125 and CA19-9 levels in spontaneous ruptured ovarian endometriomas. *Clin Chim Acta* 2015;450:362-365.
 36. Kataoka T, Watanabe Y, Hoshiai H, et al. Retrospective evaluation of tumor markers in ovarian mature cystic teratoma and ovarian endometrioma. *J Obstet Gynaecol Res* 2012;38:1071-1076.
 37. Ye C, Ito K, Komatsu Y, et al. Extremely high levels of CA19-9 and CA125 antigen in benign mucinous ovarian cystadenoma. *Gynecol Oncol* 1994;52:267-271.
 38. Hiroshi K, Shogo I, Haruki N et al. Understanding the role of epigenomic, genomic and genetic alterations in the development of endometriosis. *Mol Med Rep* 2014;9:1483-1505.
 39. Cakmak H, Taylor HS. Implantation failure: molecular mechanisms and clinical treatment. *Hum Reprod Update* 2011;17:242-253.
 40. Wu Y, Strawn E, Basir Z, et al. Aberrant expression of deoxyribonucleic acid methyltransferases DNMT1, DNMT3A, and DNMT3B in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2007;87: 24-32.
 41. Yotova I, Hsu E, Do C, Gaba A, et al. Epigenetic alterations affecting transcription factors and signaling pathways in stromal cells of endometriosis. *PLoS One* 2017;26;1-32.