

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE GINECOOBSTETRICIA No. 4

“LUIS CASTELAZO AYALA”

“FRECUENCIA DE HIPERPLASIA ENDOMETRIAL Y CANCER DE
ENDOMETRIO EN PACIENTES CON TUMOR DE CELULAS DE LA
GRANULOSA DE OVARIO”

R-2015-3606-26

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DRA. ANABEL DEL CARMEN RONQUILLO VALVERDE

ASESOR:

DR MOISES ZEFERINO TOQUERO

MÉXICO, D.F. JULIO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

FRECUENCIA DE HIPERPLASIA ENDOMETRIAL Y CANCER DE ENDOMETRIO EN
PACIENTES CON TUMOR DE CELULAS DE LA GRANULOSA DE OVARIO

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

Dr. Oscar Arturo Martínez Rodríguez

Director General

Dr. Juan Carlos Martínez Chéquer

Director de Educación e Investigación en Salud

Dr. Moisés Zeferino Toquero

Asesor de Tesis

DEDICATORIA

A mis padres porque no solo me dieron la vida sino por enseñarme que el esfuerzo diario, tiene recompensas y que no importa los obstáculos que ponga la vida, siempre tiene uno que luchar por lo que quiere, y por ser feliz.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Moisés Zeferino Toquero, porque gracias a su apoyo puedo concluir uno de los proyectos más importantes de mi vida.

A todos mis maestros ginecoobstetras y cirujanos oncológicos, por compartir su conocimiento y experiencia en mi formación.

A mis padres, mis hermanos y mi familia porque aunque es duro estar lejos de ustedes nunca dejaron de apoyarme y tenerme la confianza de seguir y luchar por mis sueños, los amo.

A mis mejores amigas ustedes saben quiénes son porque pese a la distancia, también me apoyaron en cada paso de mi formación.

A mis compañeros de especialidad, a los cuales considero ahora como mis hermanitos para toda la vida. No bastarían estas líneas para precisar lo que cada uno significa después de estos años compartidos. Dicen que un verdadero amigo es alguien quien te conoce tal como eres, comprende donde has estado, te acompaña en tus logros y fracasos y de vez en cuando te jala las orejas, ustedes siempre han sido así, Pk, Liss, Betty, Natita, Rosairis, Navarrito, y Po porque por ustedes todos esos días negros se volvían un arcoíris de risas y de ánimo mutuo para continuar por nuestro sueño compartido, los amo amigas.

RESUMEN

ANTECEDENTES: El TCG es un tumor estromal y representa del 2 al 5% de todos los tumores de ovario. Deriva de las células de la granulosa, que son las responsables de la producción de estradiol. El adenocarcinoma de endometrio puede estar presente en 5 al 10% de las pacientes con tumor de células de la granulosa según reportes de la literatura. A la inversa, un cáncer de endometrio puede encontrarse incidentalmente en el momento de la cirugía realizada por sospecha de tumor de células de la granulosa.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: La asociación de TCG y patología endometrial como hiperplasia o cáncer ya está documentada en la bibliografía. La frecuencia de esta asociación es muy variable en los estudios existentes, sin embargo no existen estudios en nuestro país que documenten esta frecuencia de asociación. ¿La frecuencia de asociación de tumor de células de la granulosa del ovario con hiperplasia endometrial y/o cáncer de endometrio en nuestra población será similar a la reportada en otras latitudes?

JUSTIFICACIÓN: No existe bibliografía nacional que muestre la frecuencia de tumor de células de la granulosa con la hiperplasia y/o cáncer endometrial.

OBJETIVOS: Determinó la frecuencia de coincidencia de hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio en las pacientes con tumor de la granulosa de ovario.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en la Unidad Médica de Alta Especialidad HGO No. 4 "Luis Castelazo Ayala" del Instituto Mexicano del Seguro Social. Servicio Oncología Ginecológica, en pacientes con diagnóstico histopatológico de tumor de células de la granulosa en el periodo comprendido de 1990 a junio 2015. En cada paciente se revisó el expediente clínico en búsqueda de las variables determinadas en la hoja de recolección de datos. Posteriormente se realizó el análisis estadístico de las mismas.

RESULTADOS: Se encontraron 35 tumores que fueron de células de la granulosa que corresponde (53% de los estromales) y 4.7% del total de los cánceres de ovario.

El promedio de edad de presentación en nuestro estudio fue de (51.42 años) con rango de 17-78 años, se observó que la etapa más frecuente fue IA con 20 pacientes (57%), todas las pacientes con adenocarcinoma de endometrio que correspondieron a un 8.7% presentaron estadios tempranos del mismo (etapa IA), así como único dato de hiperestrogenismo, el sangrado postmenopáusico, en dos de ellas sin embargo el hallazgo de tumor de células de la granulosa, fue dado por el reporte de patología no diagnosticado preoperatoriamente.

CONCLUSIÓN: Es necesario que en toda paciente con sospecha o diagnóstico de hiperplasia endometrial y/o cáncer de endometrio se realice escrutinio a conciencia del estado que guardan los ovarios ya que la sintomatología en los TCG es derivada principalmente de la patología endometrial subyacente.

INDICE

Antecedentes.....	7
Justificación.....	11
Planteamiento del problema.....	11
Objetivos.....	11
Hipótesis.....	11
Material y métodos.....	12
Resultados.....	15
Discusión.....	18
Conclusiones.....	20
Bibliografía.....	21
Anexos.....	23

ANTECEDENTES

La Sociedad Americana de Cáncer estima 22,240 nuevos casos de cáncer de ovario en 2013 con una mortalidad que alcanza los 14,000 casos. ⁽¹⁾

El cáncer de ovario representa cerca del 30% de todos los cánceres del aparato genital femenino. Las tasas de incidencia ajustadas por edad son más altas en los países económicamente desarrollados donde es casi tan común como el cáncer de cuerpo uterino. Los carcinomas de origen epitelial representan el 90% de todos los cánceres de ovario en los Estados Unidos y el Norte de Europa Occidental. En algunos países asiáticos como Japón, los tumores de células germinales representan una proporción significativa (20%) de tumores malignos de ovario. La multiparidad y el uso de anticonceptivos orales se asocian consistentemente con un menor riesgo de desarrollo de tumores superficiales epiteliales mientras que a largo plazo la terapia de reemplazo con estrógeno parece incrementar el riesgo en las mujeres posmenopáusicas. ⁽²⁾

Los países que tienen una mayor frecuencia son los europeos, EUA y Canadá; seguidos por México, Colombia, Uruguay y Australia; en tercer lugar de frecuencia, se encuentran Brasil y Argentina; es menos común en los países africanos y del sur de Asia. ^(3,4)

En México, en 2003, se registraron más de 4,000 casos nuevos y representó la cuarta causa de muerte por cáncer en la población femenina. La edad promedio de diagnóstico es entre los 50 y 70 años de edad. ⁽³⁾

Los tipos histológicos del cáncer de ovario se clasifican según la OMS en epiteliales, germinales, estromales y metastásicos y es la que se utiliza actualmente en todo el mundo. (Anexo 1)

El tipo histológico más frecuente de cáncer de ovario es el epitelial (CEO), constituye 80 a 90% de todos los tumores malignos del ovario, de estos, 5 a 10% de ellos se encuentran dentro de los síndromes hereditarios. ^(4, 5) Los subtipos más comunes son seroso papilar, endometriode, mucinoso y de células claras; los menos comunes son los de células transicionales, epidermoides e indiferenciados. ^(5, 6)

El CEO es una neoplasia en la que cerca de 80% de los casos responde al tratamiento primario, presentando alta frecuencia de recaída (entre 60-70% de las pacientes), esto debido a que aproximadamente 75% de los casos se diagnostica en estadios III y IV, favorecido por sintomatología poco específica y falta de estudios de tamizaje, factores que dificultan el diagnóstico oportuno. ^(5, 6)

La supervivencia global (SG) del CEO se incrementó de 37% (1975-1977) a 46% (1996-2004), debido a cirugía y quimioterapia más efectivas. Se alcanzó una mediana de supervivencia entre 24 a 60 meses, influida básicamente por el volumen de la enfermedad presentado al momento del diagnóstico; la supervivencia media posterior a la recaída es de dos años aproximadamente. ^(5, 6)

Los tumores estromales del ovario ocupan el 1.2 % del total de cáncer de ovario. Los tumores de celas de la granulosa (TCG) pertenecen al grupo de tumores de cordones sexuales-estromales de ovario y representan el 70% de los tumores en esta categoría. ⁽⁷⁾

El TCG es un tumor estromal y representa del 2 al 5% de todos los tumores de ovario. Deriva de las células de la granulosa, que son las responsables de la producción de estradiol. ⁽⁷⁾

La incidencia estimada en EE. UU. es 0.99/100.000, mientras que en otros países desarrollados se encuentra entre 0.4 y 1.7 por 100.000. Se puede asociar a síndromes genéticos como síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Maffucci y la enfermedad de Ollier. ⁽⁷⁾

Este tipo de tumores se puede dividir en una forma adulta y otra forma juvenil, en función de la clínica y los patrones histopatológicos. La forma juvenil representa un 5% de este tipo de tumor; se diagnostica normalmente en la prepubertad y en mujeres de menos de 30 años. Estos pacientes suelen presentar pseudopubertad precoz isosexual o dolor abdominal o pélvico. ⁽⁷⁾

Típicamente se presentan en estadios tempranos y tienen un pronóstico favorable, aunque pueden presentar estadios más avanzados y un curso clínico más agresivo. ⁽⁸⁾

La forma adulta representa el 95% de todos los tumores de la granulosa, también pueden presentarse en estadios tempranos, generalmente afecta a mujeres en la perimenopausia y menopausia temprana, con una media de 51 años, la tendencia a recaer ocurre de una forma indolente, frecuentemente muchos años después del diagnóstico inicial. En la forma adulta, histológicamente se encuentran frecuentemente células con arreglo en rosetas llamadas “cuerpos de Call Exner”, y células que contienen un citoplasma pálido con núcleo en forma de granos de café, estas se encuentran raramente en la forma juvenil. ⁽⁹⁾

El dolor abdominal es una forma de presentación clínica, suele ocurrir en los tumores grandes (> 10-15 cm). Las pacientes lo describen como un dolor persistente de localización pélvica o abdominal, que frecuentemente está asociado a distensión abdominal. Pero debido a su naturaleza vascular, el tumor de células de la granulosa puede, ocasionalmente, presentarse con una rotura hemorrágica del tumor dentro de la cavidad abdominal, simulando clínicamente la rotura de un embarazo ectópico. ^(10, 11)

Típicamente los TCG contienen células bien diferenciadas que producen hormonas, algunas de las cuales han sido estudiadas como marcadores para éstos. El estradiol puede ser usado para monitorizar recurrencias postoperatorias, pero no es un marcador fiable. La inhibina es una hormona secretada por células de la granulosa en mujeres premenopáusicas, contiene dos subunidades, A y B. Ambas pueden ser utilizadas para la detección de recurrencias, pero la Inhibina B parece tener más sensibilidad para este propósito. ^(10, 11)

El tratamiento se basa en la etapificación quirúrgica como se realiza en los CEO, esta etapificación debe incluir inspección del ovario contralateral, linfadenectomía

pélvica y paraaórtica, omentectomía, revisión de diafragma así como serosa intestinal y lavado peritoneal con toma de citología. La salpingo-oufrectomía unilateral es un procedimiento común en pacientes las cuales tienen deseos de embarazo y en donde el tumor está confinado a un ovario. En pacientes perimenopáusicas y menopáusicas está recomendado histerectomía con salpingo-oufrectomía bilateral. ⁽¹²⁾

Las tasas de supervivencia a 5 años están reportadas de 75-95% en pacientes con estadio temprano y declina de un 25-50% en pacientes con enfermedad avanzada. ⁽¹³⁾

Dentro de los factores pronósticos la edad avanzada al momento del diagnóstico, estadio avanzado y tumor residual al momento de la cirugía están asociados con pobre pronóstico. ⁽¹³⁾ El estadio de la enfermedad es el único factor pronóstico asociado al riesgo de recurrencia. ⁽¹³⁾

Dada la posibilidad bien reconocida de recurrencia tardía es importante el seguimiento de estos pacientes por el resto de su vida. Evans en su estudio encontró únicamente un 9% de recurrencia en pacientes con estadio 1a comparado con hasta un 30% en estadios más avanzados. ⁽¹³⁾

En ausencia de fuertes evidencias en estrategias de seguimiento a estas pacientes, las guías de ESMO recomiendan examinación y marcadores tumorales cada 3 meses durante 2 años y posteriormente cada 6 meses después del tercer año, así como realizar ultrasonido pélvico cada 6 meses en pacientes en las cuales se realizó cirugía conservadora de la fertilidad. ⁽¹³⁾

Por otra parte, el desarrollo de cáncer endometrial tipo 1 está asociado con una exposición excesiva a estrógenos. Los factores de riesgo para cáncer de endometrio tipo 1 incluyen obesidad, nuliparidad con historia de infertilidad, menopausia tardía, diabetes mellitus, terapia estrogénica prolongada, terapia con tamoxifeno y el uso de anticonceptivos orales secuenciales. El exceso de estrógenos de cualquier fuente produce estimulación continua del endometrio lo cual puede resultar en una hiperplasia endometrial y potencialmente puede derivar a un cáncer de endometrio. ⁽¹⁴⁾

El adenocarcinoma de endometrio puede estar presente en 5 al 10% de las pacientes con tumor de células de la granulosa según reportes de la literatura. A la inversa, un cáncer de endometrio puede encontrarse incidentalmente en el momento de la cirugía realizada por sospecha de tumor de células de la granulosa. Suele ser bien diferenciado, en un estadio temprano y con buen pronóstico. ⁽¹⁴⁾

La hemorragia posmenopáusica es un síntoma importante de presentación, causada por la exposición prolongada a estrógenos derivados del tumor (la mayoría productores de estradiol), que dan lugar a una hiperplasia (20-25% de los casos con hiperestimulación estrogénica) o un adenocarcinoma endometrial. ^(15, 16)

El diagnóstico diferencial de un cáncer endometrial, que además presente simultáneamente una masa de ovario, no sólo incluye TCG, también debería incluirse en éste el cáncer endometrial primario con metástasis ovárica o bien con la posibilidad de un tumor epitelial de ovario sincrónico con un tumor endometriode de útero. ⁽¹⁶⁾

El 50% no se detectan rutinariamente durante la exploración física, quirúrgica, y únicamente posterior al reporte histopatológico es que se sospecha esta patología, la literatura ya que es una neoplasia poco frecuente es insuficiente dada la importancia y las características de la misma.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La asociación de TCG y patología endometrial como hiperplasia o cáncer ya está documentada en la bibliografía. La frecuencia de esta asociación es muy variable en los estudios existentes, sin embargo no existen reportes en nuestro país que documenten la frecuencia de esta asociación.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La frecuencia de asociación de tumor de células de la granulosa del ovario con hiperplasia endometrial y/o cáncer de endometrio en nuestra población será similar a la reportada en otras latitudes?

JUSTIFICACIÓN.

No existe bibliografía nacional que muestre la frecuencia de tumor de células de la granulosa con la hiperplasia y/o cáncer endometrial.

HIPÓTESIS

La frecuencia de coincidencia en tumor de células de la granulosa de ovario y el de hiperplasia y/o cáncer endometrial reportado en la literatura es semejante a la presentada en nuestro medio.

OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia de coincidencia de hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio en las pacientes con tumor de células de la granulosa de ovario.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Determinar la frecuencia de tumor de células de la granulosa en relación con el total de pacientes con cáncer en nuestro servicio.

Determinar número de pacientes que tienen hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio asociados a tumor de la granulosa de ovario en piezas quirúrgicas.

Conocer las características patológicas de los tumores de la granulosa que están asociados a esta patología endometrial.

MATERIAL Y MÉTODOS.

LUGAR: Unidad Médica de Alta Especialidad HGO No. 4 "Luis Castelazo Ayala" del Instituto Mexicano del Seguro Social. Servicio Oncología Ginecológica.

TIPO DE ESTUDIO: Observacional, descriptivo y retrospectivo.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes con diagnóstico tumor de células de la granulosa corroborados con reporte histopatológico que tengan expediente clínico completo.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

Expediente incompleto

Pacientes con antecedente de histerectomía previo a diagnóstico de granulosa

DEFINICIÓN DE VARIABLES:

Variables de estudio

Edad: Periodo de vida del paciente al momento de la valoración clínica.

Escala de medición: Cuantitativa continúa

Unidad de medición: edad en años.

Diagnóstico de acuerdo al reporte histopatológico:

Definición:

Informe escrito del diagnóstico macro y microscópico de las piezas quirúrgicas así como el resultado histopatológico de la pieza quirúrgica expresado como la presencia o ausencia de tumor de células de la granulosa de ovario

Escala de medición: Cualitativa Nominal Dicotómica.

Unidad de medición: Presencia o Ausencia

Hiperplasia Endometrial

Definición:

Se define como un crecimiento excesivo del endometrio que se da por un estímulo mantenido de estrógenos endógenos o exógenos que no son contrarrestados por la acción de la progesterona.

Escala de medición: Cualitativa Nominal.

Unidad de medición: Positivo/ Negativo, Sin Atipia/Con Atipia

Cáncer Endometrial

Definición:

Se define como una neoplasia glandular maligna que se origina en el endometrio, generalmente parece estar relacionada con una estimulación estrogénica crónica, no contrabalanceada ya sea de manera endógena o exógena.

Escala de medición: Cualitativa Nominal.

Unidad de medición: Positivo/ Negativo, Tipo I/Tipo II

PROCEDIMIENTOS

Descripción:

En el servicio de Oncología Ginecológica, se identificó a las pacientes a quienes se les haya extirpado tumor de células de la granulosa, se obtuvieron los expedientes clínicos del archivo clínico para la obtención de los datos que a continuación se señalan:

Nombre, edad, diagnóstico clínico, las interpretaciones histológicas de cada caso y se revisaran para determinar la presencia de hiperplasia endometrial o cáncer de endometrio, el tipo de lesión, y los resultados se capturaron en la hoja de recolección de datos (anexo 1).

Análisis estadístico: Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas, así como gráficos de frecuencias para las variables cualitativas.

Consideraciones éticas: Se trató de un estudio SIN RIESGO de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud, ya que únicamente se realizó la revisión de expedientes sin tener contacto con los pacientes. Por otro lado, este estudio cumple con los principios de Helsinki y sus

enmiendas, así como los principios de ética del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Carta de consentimiento informado: No se requiere ya que no se tendrá contacto con pacientes. Los datos se obtendrán únicamente de expedientes clínicos.

Recursos para el estudio:

Recursos Humanos:

- Dr. Moisés Zeferino Toquero

Cirujano Oncólogo, adscrito al servicio de Oncología Ginecológica en Unidad Médica de Alta Especialidad HGO 4” Luis Castelazo Ayala”.

Realizará el plan metodológico así como el asesoramiento al médico residente para la elaboración del protocolo.

- Dra. Anabel del Carmen Ronquillo Valverde

Médico Residente de cuarto año de la Especialidad en Gineco Obstetricia

Realizará la recopilación de información para la realización de protocolo mediante los expedientes clínicos así como reportes de patología.

- Dr. Víctor Alberto Olguín Cruces.

Médico de base adscrito al servicio de Anatomía Patológica Unidad Médica de Alta Especialidad HGO No. 4 “Luis Castelazo Ayala”

Proveerá la información de los reportes de patología para la realización de base de datos correspondientes a la patología a tratar.

Recursos Materiales:

Computadora, programa Word y Excel de Office, archivo de patología y archivo clínico del Hospital de Gineco-obstetricia no. 4. “Luis Castelazo Ayala”.

Recursos Financieros:

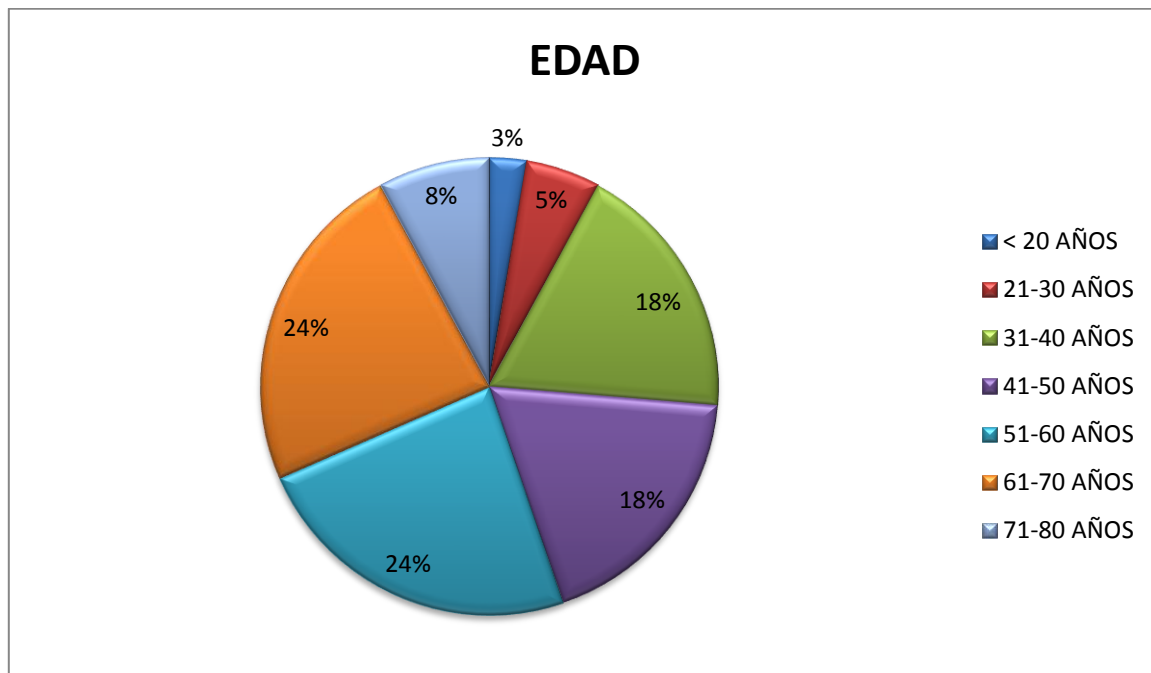
Por ser un estudio que se sustentara en búsqueda sobre expedientes clínicos no necesita financiamiento ni institucional ni extrainstitucional.

RESULTADOS

En el periodo de 1995 a junio 2015 se encontraron 742 pacientes con cáncer de ovario, de éstos, 64 fueron estromales que corresponde a 8.6% de todas las pacientes con cáncer de ovario. De todos los estromales, 35 casos fueron de células de la granulosa y son nuestro universo de trabajo, estas pacientes representan el 53% del total de tumores estromales y 4.7% del total de los canceres de ovario registrados en nuestro servicio

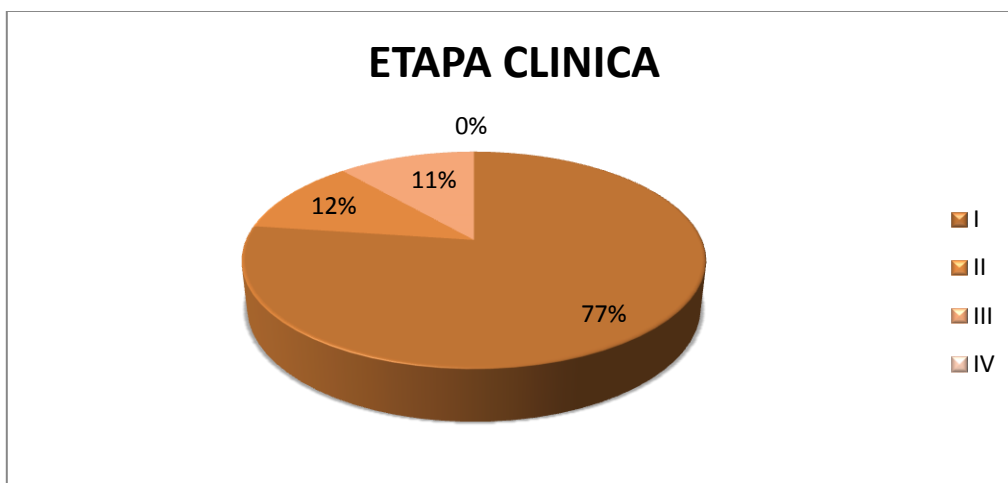
El promedio de edad de presentación en nuestro estudio fue de 51.42 años con rango de 17-78 años (grafica 1). El mayor número de casos se presentó en el grupo de 51-70 años con 18 casos que representa el 48% del total, seguido del grupo de 31-50 años con 14 casos (36%); y la menor incidencia se reportó en el grupo menor a 20 años con sólo 1 caso (3%).

GRAFICO 1. EDAD DE DIAGNOSTICO



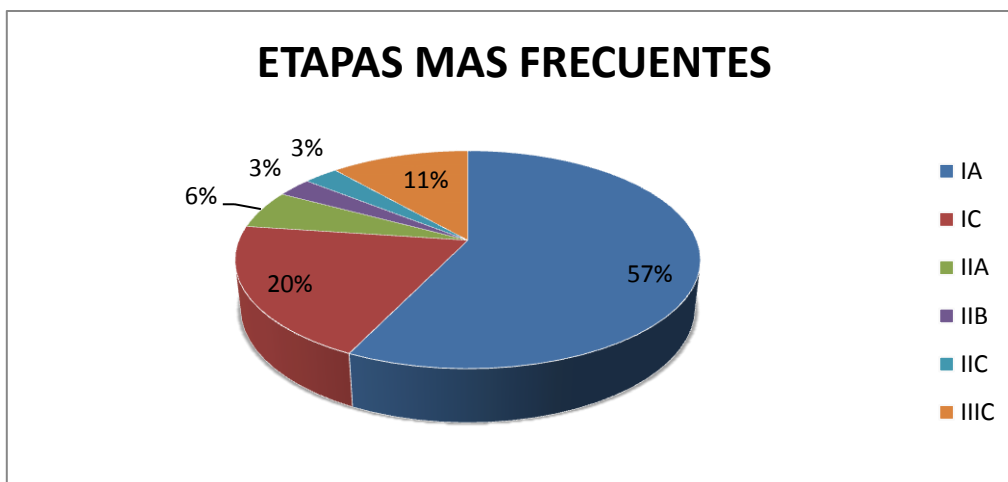
En relación a la etapa clínica, la mayoría (27 pacientes) se encontraron en etapa I 77%, 12% en etapa II, 11% en etapa III y ninguna paciente en etapa IV.

GRAFICO 2. DISTRIBUCIÓN POR ETAPA CLÍNICA SEGÚN LA FIGO.



Se observó que la etapa más frecuente fue IA con 20 pacientes (57%), seguido de IC con 7 pacientes que corresponden a un 20%, en tercer lugar etapa IIIC con 4 pacientes (11%), en cuarto y quinto lugar etapas IIA con 2 pacientes (6%), IIB y IIC con 1 paciente cada uno que corresponde al 3% cada uno.

GRAFICO 3. DISTRIBUCIÓN DE CASOS DE ACUERDO A ETAPAS SEGÚN LA FIGO.



Se observa del total de casos solo uno fue variante juvenil (2.8 %) y el resto (97.14%) del tipo adulto, del total de la muestra 33 fueron únicamente de la granulosa y 2 fueron mixtos (Sertoli Leydig + Endometroide y otro de los cordones sexuales).

Del total de las pacientes con tumor de células de la granulosa, solo se encontró hiperplasia endometrial en un caso y en 3 la presencia coincidente de cáncer de endometrio (8.5 %).

La paciente que presentó hiperplasia endometrial tenía 65 años, se presentó con tumor de ovario por lo que se realizó laparotomía con estudio transoperatorio, se confirma TCG y se realiza citoreducción óptima. El resultado histopatológico definitivo reporta tumor de células de la granulosa de ovario etapificado como IA y dentro de útero se reporta hiperplasia simple.

La primer paciente con cáncer de endometrio, tenía 69 años al momento del diagnóstico, manifestó sangrado postmenopáusico, se realizó biopsia de endometrio reportando hiperplasia con atipia por lo cual se programó para histerectomía con estudio transoperatorio, este documentó carcinoma por lo que se realizó etapificación quirúrgica. Con el reporte histopatológico se confirma adenocarcinoma de endometrio tipo endometroide moderadamente diferenciado etapa IAG2, el tumor de la granulosa fue hallazgo de patología y fue etapificado como IA.

El segundo caso la paciente de 58 años también presentaba sangrado postmenopáusico se realizó histerectomía subtotal más salpingooforectomía bilateral observando en útero, carcinoma endometroide bien diferenciado IAG1 así como tumor de células de la granulosa tipo adulto subtipo sólido y microfolicular, y posteriormente se realizó la etapificación como IC; así mismo fue hallazgo de patología.

El tercer caso, una paciente de 60 años, inicia con sangrado postmenopáusico así como probable tumoración de ovario, realizándose biopsia endometrial reportando hiperplasia compleja sin atipia, se programa para histerectomía abdominal más salpingo-oforectomia bilateral y en estudio definitivo se encuentra adenocarcinoma de endometrio tipo endometroide bien diferenciado IAG1 así como tumor de células de la granulosa tipo adulto con patrón sólido, microfolicular y macrofolicular IA.

Se observó que las tres pacientes presentaron previamente sangrado postmenopáusico y la media de edad fue 62.3 años con un rango de 58-69 años.

GRAFICO 4.

Paciente	Edad	IMC	Sangrado Postmenopáusico	Etapa Ovario	Etapa Endometrio	Se sospechaba tumor de ovario	Hallazgo de TCG por patología
1	58años	24.8	SI	IC	IA	SI	SI
2	69años	20.8	SI	IA	IA	NO	SI
3	60años	28.6	SI	IA	IA	NO	SI
4	65años	47.4		IC	HIPERPLASIA SIMPLE	SI	NO

DISCUSION

El cáncer de ovario tiene una incidencia baja en relación con otros cánceres como el de mama y cérvix, la falta de síntomas patognomónicos, biomarcadores específicos y exámenes diagnósticos eficientes le confieren una detección tardía y por lo tanto una alta mortalidad.

Los tumores de células de la granulosa (TCG) pertenecen al grupo de tumores de cordones sexuales-estromales de ovario y representan el 70% de los tumores en esta categoría,⁽⁷⁾ en nuestro trabajo encontramos que corresponden a 53% lo cual pueda ser debido a factores étnicos o raciales de nuestra población.

La forma adulta representa el 95% de todos los tumores de la granulosa, con una media de 51 años, en nuestro estudio se encontró 97% de tipo adulto y 2.8% forma juvenil lo cual también corresponde con lo reportado en la literatura.⁽⁹⁾

Pueden presentarse a cualquier edad, pero son más frecuentes durante la perimenopausia y la posmenopausia temprana; la mediana de edad está entre los 50-54 años en la mayoría de las series,⁽¹³⁾ lo cual concuerda con nuestros hallazgos (51.2 años). Es importante destacar esto, ya que la edad es un factor pronóstico, influyendo directamente en la supervivencia de la paciente.

El sangrado posmenopáusico es un síntoma de presentación frecuente, en nuestro estudio todas las pacientes en las cuales se encontró hiperplasia o adenocarcinoma presentaron sangrado postmenopáusico previo al diagnóstico, causado por la exposición prolongada a estrógenos derivado del tumor (la mayoría productores de estradiol), que dan lugar propiamente a una hiperplasia o un adenocarcinoma endometrial.^(13,15)

La literatura reporta que el adenocarcinoma de endometrio coincide con 5 al 10% de las pacientes con TDG, en nuestro estudio las 3 pacientes ocupan un 8.7% lo cual coincide con la literatura internacional; y 20-25% reporta la literatura respecto a hiperplasia endometrial lo cual nosotros encontramos 2.8% lo cual podría explicarse por la limitada información de nuestra población.

Suele ser bien diferenciado, en un estadio temprano y con buen pronóstico, lo que también se observó en nuestro grupo de pacientes ya que dos de ellas se presentaron en IAG1 y una en IAG2^(13,14,15) El diagnóstico diferencial de un cáncer endometrial, que además presente simultáneamente una masa de ovario, no sólo incluye TCG, también debería incluirse en éste el cáncer endometrial primario con metástasis ovárica o bien con la posibilidad de un tumor epitelial de ovario sincrónico con un tumor endometrioide de útero.⁽¹³⁾

Los TCG presentan gran variedad de patrones, incluidas las variedades microfolicular, trabecular, insular y difusa, aunque es muy frecuente encontrar una mezcla de patrones, en nuestro estudio se encontró un patrón mixto en el 25.7%.^(13,14)

Los pacientes con TCG se presentan generalmente en estadio I (78% al 91%), en nuestro estudio se encontró en estadio I a 77% de las pacientes, el estadio es claramente el factor pronóstico de mayor importancia, y pacientes en estadio temprano tienen un excelente pronóstico con periodo libre de enfermedad y supervivencia mayor al 90%.^(14,17)

En nuestro estudio, en dos de las tres pacientes con cáncer de endometrio no se sospechó tumor de ovario previo a la cirugía, ya que fue hallazgo en la pieza quirúrgica de la cirugía realizada por sospecha o diagnóstico de cáncer de endometrio. Esto difiere notablemente de lo reportado en la literatura en relación a los TCG donde el hallazgo fue resultado del tratamiento del tumor de ovario.

CONCLUSION

La frecuencia de cáncer de endometrio coincidente con tumor de células de la granulosa en nuestro estudio es similar a la reportada en la literatura mundial. Sin embargo estos hallazgos fueron encontrados en las piezas quirúrgicas de las pacientes tratadas por cáncer de endometrio y no por la sospecha del tumor de ovario.

Es necesario que en toda paciente con sospecha o diagnóstico de hiperplasia endometrial y/o cáncer de endometrio se realice escrutinio a conciencia del estado que guardan los ovarios ya que la sintomatología en los TCG es derivada principalmente de la patología endometrial subyacente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015; 65:5-29.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010
3. Morales PK, Betancourt CM, de la Rosa Montaña B. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas de México. 2003. Secretaría de Salud.
4. Sankaranarayanan R, Ferlay J. Worldwide burden of gynaecological cancer: the size of the problem. *Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006; 20:207-225
5. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2013. Atlanta GA. 2013.
6. Goff BA, Mandel L, Muntz HG, et al. Ovarian cancer diagnosis. *Cancer.* 2000; 89:2068-2075
7. Stine JE, Pierce S, Soper JT. A Comprehensive Review of Diagnostic and Treatment Options for Granulosa Cell Tumors of the Ovary. *ObGyn Survey* 2014; 69:29-38
8. Tinsley S, Cannistra SA. Granulosa Cell Tumor of the ovary. *J Clin Onc.* 2003; 21:1180-9
9. Busquets M, Gonzalez-Bosquet E, Muchart J, et al. Granulosa cell tumor and endometrial cancer: a case report and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2010; 31:575-8.
10. González-Díaz E, Fernandez-Fernandez C, Salas-Valien JS, et al. Tumor de células de la granulosa tipo adulto de ovario; *Prog Obstet Ginecol.* 2008; 51:593-604
11. Pectasides D, Papaxronis G, Fountzilias G, et al. Adult Granulosa Cell Tumors of the Ovary: A Clinicopathological Study of 34 Patients by the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). *Anticancer Research* 2008; 28:1421-1428
12. Matsumura S, Tsuyoshi O, Takahashi T, et al. Non-Sex Cord-Stromal Ovarian Tumors Frequently Produce and Secrete Estrogen in Postmenopausal Women: Impact on Bone Metabolism and Abnormal Endometrial Histology. *J Clin Endocrin Metab* 2013; 98:2775-2782.
13. Mangili G, Ottolina J, Gadducci A, et al. Long-term follow-up is crucial after treatment for granulosa cell tumours of the ovary. *Br J Cancer.* 2013; 109:29-34
14. Ukah C, Ikpeze O, Eleje G, et al. Adult granulosa cell tumor associated with endometrial carcinoma: a case report. *J Med Case Reports.* 2011; 5: 340.

15. Uygun K, Aydiner A, Saip P, et al. Granulosa Cell Tumor of the Ovary Retrospective Analysis of 45 Cases; *Am J Clin Oncol*. 2003; 26:517–521
16. Evans TA, Gaffey AT, Malkasian DG, Annegers JF et al. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol* 1980; 55:231–8.
17. Lappohn RE, Burger HG, Bouma J. Inhibin as a marker for granulosa-cell tumors. *N Engl J Med*. 1989; 321:790-3.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA N°4
"LUIS CASTELAZO AYALA"



HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

FRECUENCIA DE CANCER DE ENDOMETRIO Y/O HIPERPLASIA
ENDOMETRIAL EN PACIENTES CON TUMOR DE CELULAS DE LA
GRANULOSA DE OVARIO EN EL HOSPITAL LUIS CASTELAZO AYALA "HGO4"

NOMBRE PACIENTE: _____

AFILIACION: _____

EDAD: _____

OVARIO: DIAGNOSTICO HISTOLOGICO:

SUBTIPO: _____

TAMAÑO DEL TUMOR: _____

CAPSULA ROTA SI ____ NO ____

METASTASIS: SI ____ NO ____

SITIO METASTASIS:

ETAPA PATOLOGICA: _____

EL UTERO PRESENTA HIPERPLASIA: SI ____ NO ____

TIPO HIPERPLASIA: CON ATIPIA ____ SIN ATIPIA ____

CANCER DE ENDOMETRIO: SI ____ NO ____

TIPO: _____

GRADO: _____

PORCENTAJE DE INFILTRACION: _____

PRESENCIA DE METASTASIS: SI ____ NO ____

SITIO _____ DE _____ METASTASIS:

ETAPA PATOLOGICA: _____

Anexo 1. TIPOS HISTOLOGICOS DEL CANCER DE OVARIO SEGÚN LA OMS (1995)

TUMORES EPITELIALES-ESTROMALES SUPERFICIALES				TUMOR DE CELULAS ESCAMOSAS	
TUMORES SEROSOS				1. CARCINOMA DE CELULAS ESCAMOSAS 8070/3	
• MALIGNOS				2. EPIDERMIOIDE QUISTICO	
1. ADENOCARCINOMA PAPILAR SUPERFICIAL 8441/3				TUMORES EPITELIALES MIXTOS (COMPONENTES ESPECIFICOS)	
2. ADENOCARCINOFIBROMA (ADENOFIBROMA MALIGNO) 8461/3				1. MALIGNO 8323/3	
• TUMORES BORDERLINE 8442/1				2. BORDERLINE 8323/1	
1. TUMOR PAPILAR-QUISTICO 8462/1				3. BENIGNO 8323/0	
2. TUMOR PAPILAR-SUPERFICIAL 8463/1				TUMORES NO CLASIFICABLES E INDIFERENCIADOS	
3. ADENOFIBROMA-CISTOADENOFIBROMA 9014/1				1. CARCINOMA INDIFERENCIADO 8020/3	
• BENIGNO				2. ADENOCARCINOMA EN NINGUN OTRO LADO ESPECIFICADO 8140/3	
1. CISTOADENOMA 8441/0				TUMORES SEXUALES DE LOS CORDONES ESTROMALES	
2. CISTOADENOMA PAPILAR 8460/0				TUMORES DE CELULAS DE LA GRANULOSA ESTROMALES	
3. PAPILOMA SUPERFICIAL 8461/0				• GRUPO DE TUMORES DE CELULAS DE LA GRANULOSA	
4. ADENOFIBROMA-CISTOADENOFIBROMA 9014/0				1. TUMOR DE CELULAS DE LA GRANULOSA DE TIPO ADULTO 8620/1	
TUMORES MUCINOSOS				2. TUMOR DE CELULAS DE LA GRANULOSA TIPO JUVENIL 8622/1	
• MALIGNOS				• GRUPO TECOMA-FIBROMA	
1. ADENOCARCINOMA 8480/3				• TECOMA NO ESPECIFICADO EN OTRO LADO	
2. ADENOCARCINOFIBROMA (ADENOFIBROMA MALIGNO) 9015/3				1. TIPICO 8600/0	
• TUMORES BORDERLINE 8472/1				2. LUTEINIZADO 8601/0	
1. TIPO INTESTINAL				• FIBROMA 8810/0	
2. TIPO ENDOCERVICAL **				• FIBROMA CELULAR 8810/0	
• BENIGNOS				• FIBROSARCOMA 8810/3	
1. CISTOADENOMA 8470/0				• TUMOR ESTROMAL CON MENOS ELEMENTOS DE CORDONES-SEXUALES 8593/1	
2. ADENOFIBROMA Y CISTOADENOFIBROMA 9015/0				• TUMOR ESTROMAL ESCLEROSANTE 8602/0	
• TUMOR MUCINOSO QUISTICO CON NODULOS MURALES				• TUMOR ESTROMAL EN ANILLO DE SELLO	
• TUMOR MUCINOSO QUISTICO CON PSEUDOMIXOMA PERITONEAL 8480/3				• NO CLASIFICABLES (FIBROTECOMA)	
TUMORES ENDOMETROIDES INCLUYENDO VARIANTES CON DIFERENCIACION ESCAMOSA				TUMOR DE CELULAS DE SERTOLI-ESTROMAL	
• MALIGNOS				• GRUPO DE TUMOR DE CELULAS SERTOLI-LEYDIG (ANDROBLASTOMAS)	
1. ADENOCARCINOMA, NO ESPECIFICADO EN OTRO LADO 8390/3				1. BIEN DIFERENCIADO 8631/0	
2. ADENOCARCINOFIBROMA (ADENOFIBROMA MALIGNO) 8381/3				2. DIFERENCIACION INTERMEDIA 8631/1	
3. TUMOR MULLERIANO MIXTO MALIGNO (CARCINOSARCOMA) 8950/3				VARIANTE CON ELEMENTOS HETEROLOGOS (TIPO ESPECIFICO) 8634/1	
4. ADENOSARCOMA 8933/3				3. POBRE DIFERENCIACION (SARCATOMOIDE) 8631/3	
5. SARCOMA ENDOMETROIDE ESTROMAL (BAJO GRADO) 8931/3				VARIANTE CON ELEMENTOS HETEROLOGOS (TIPO ESPECIFICO) 8634/3	
6. SARCOMA INDIFERENCIADO DE OVARIO 8905/3				4. RETIFORME 8633/1	
• TUMOR BORDERLINE				VARIANTE CON ELEMENTOS HETEROLOGOS (TIPO ESPECIFICO) 8634/1	
1. TUMOR QUISTICO 8380/1				• TUMOR DE CELULAS DE SERTOLI 8640/1	
2. ADENOFIBROMA Y CISTOADENOFIBROMA 8381/1				• TUMOR DE CELULAS DE LEYDIG - ESTROMALES	
• BENIGNO				TUMORES SEXUALES DE LOS CORDONES ESTROMALES DE TIPOS CELULARES MIXTOS O NO CLASIFICABLES	
1. CISTOADENOMA 8390/0				• TUMOR DE LOS CORDONES SEXUALES CON TUBULOS ANULARES 8623/1	
2. ADENOFIBROMA Y CISTOADENOFIBROMA 8381/0				• GINANDROBLASTOMA (COMPONENTES ESPECIFICOS) 8632/1	
TUMOR DE CELULAS CLARAS				• TUMOR SEXUAL DE CORDONES ESTROMALES NO CLASIFICADO 8590/1	
• MALIGNO				TUMORES DE CELULAS ESTEROIDEAS	
1. ADENOCARCINOMA 8310/3				1. LUTEOMA ESTROMAL 8610/0	
2. ADENOCARCINOMA (ADENOFIBROMA MALIGNO) 8313/0				• GRUPO TUMOR CELULAS DE LEYDIG	
• TUMOR BORDERLINE				1. TUMOR DE CELULAS HILIARES?? 8660/0	
1. TUMOR QUISTICO 8310/1				2. TUMOR DE CELULAS DE LEYDIG, TIPO NO HILIAR 8650/1	
2. ADENOFIBROMA Y CISTOADENOFIBROMA 8313/3				3. TUMOR DE CELULAS DE LEYDIG, NO CLASIFICADO EN OTRA PARTE 8650/1	
• BENIGNO				• TUMOR DE CELULAS ESTEROIDEAS, NO ESPECIFICADO EN OTRA PARTE 8670/0	
1. CISTOADENOMA 8310/0				1. BIEN DIFERENCIADO 8670/0	
2. ADENOFIBROMA Y CISTOADENOFIBROMA 8313/1				2. MALIGNO 8670/3	
TUMOR DE CELULAS TRANSICIONALES				TUMOR DE CELULAS GERMINALES	
• MALIGNO				TUMORES DE CELULAS PRIMITIVAS GERMINALES	
1. CARCINOMA DE CELULAS TRANSICIONALES (TIPO NO BRENNER) 8120/3				• DISGERMINOMA 9060/3	
2. TUMOR BRENNER MALIGNO 9000/3				• TUMOR DE SACO DE YOLK 9071/3	
• BORDERLINE				1. TUMOR VITELINO POLIVESICULAR	
1. TUMOR BRENNER BORDERLINE 9000/1				2. VARIANTE GLANDULAR	
2. VARIANTE PROLIFERANTE 9000/1				3. VARIANTE HEPATOIDE 9070/3	
• BENIGNO				• CARCINOMA EMBRIONAL	
1. TUMOR BRENNER 9000/0					
2. VARIANTE METAPLASIA 9000/0					

1. POLIEMBRIOMA	9072/3	TUMORES DE CORDONES SEXUALES ESTROMAL Y CELULAS GERMINALES	
2. CORIOCARCINOMA NO GESTACIONAL	9100/3	• GONADOBLASTOMA	9073/1
3. TUMOR MIXTO DE CELULAS GERMINALES (COMPONENTES PESPECIFICOS)	9085/3	1. TUMOR DE CELULAS GERMINALES CON VARIANTE MALIGNA	
TERATOMA BIFASICO O TRIFASICO		• TUMOR DE CELULAS DE LOS CORDONES SEXUALES ESTROMALES Y MIXTOS GERMINALES	
• TERATOMA INMADURO	9080/3	1. TUMOR DE CELULAS GERMINALES CON VARIANTE MALIGNA	
• TERATOMA MADURO	9080/0	TUMORES DE LA RETE OVARI	
1. SOLIDO		• ADENOCARCINOMA	9110/3
2. QUISTICO		• ADENOMA	9110/0
* QUISTICO DERMOIDE	9084/0	• CISTOADENOMA	
3. TERATOMA FETIFORME (HOMUNCULUS)		• CISTOADENOFIBROMA	
TERATOMA MONODERMAL Y TUMORES ASOCIADOS AL TIPO SOMATICO CON QUISTES DERMOIDES		TUMORES MISCELANEOS	
• GRUPO TUMOR TIROIDEO		• CARCINOMA DE CELULAS PEQUEÑAS DEL TIPO HIPERCALCEMICO	8041/3
1. STRUMA OVARI		• CARCINOMA DE CELULAS PEQUEÑAS DE TIPO PULMONAR	8041/3
* BENIGNO	9090/0	• CARCINOMA DE CELULAS GRANDES NEUROENDOCRINO	8013/3
* MALIGNO (TIPO ESPECIFICO)	9090/3	• CARCINOMA HEPATOIDE	8576/3
• GRUPO CARCINOIDE		• MESOTELIOMA PRIMARIO DE OVARIO	9050/3
1. INSULAR	8240/3	• TUMOR DE WILMS	8960/3
2. TRABECULAR	8240/3	• CORIOCARCINOMA GESTACIONAL	9100/3
3. MUCINOSO	8243/3	• MOLA HIDATIFORME	9100/0
4. CARCINOIDE ESTROMAL	9091/1	• CARCINOMA ADENOIDE QUISTICO	8200/3
5. MIXTO		• TUMOR DE CELULAS BASALES	8090/1
• GRUPO TUMOR NEUROECTODERMICO		• TUMOR DE OVARIO WOLFFIANO	9110/1
1. EPENDINOMA	9391/3	• PARAGANGLIOMA	8693/1
2. TUMOR NEUROECTODERMICO PRIMITIVO	9473/3	• MIXOMA	8840/0
3. EPITELIOMA MEDULAR	9501/3	• TUMORES DE TEJIDOS BLANDOS NO ESPECIFICADO AL OVARIO	
4. GLIOBASTOMA MULTIFORME	9440/3	• OTROS	
5. OTROS		CONDICIONES QUE SIMULAN UN TUMOR	
• GRUPO CARCINOMA		• LUTEOMA DEL EMBARAZO	
1. CARCINOMA DE CELULAS ESCAMOSAS	8070/3	• HIPERTECOSIS ESTROMAL	
2. ADENOCARCINOMA	8140/3	• HIPERPLASIA ESTROMAL	
3. OTROS		• FIBROMATOSIS	
• GRUPO MELANOCITICO		• EDEMA MASIVO DE OVARIO	
1. MELANOMA MALIGNO	8720/3	• OTROS	
2. NEVO MELANOCITICO	8720/0	TUMORES LINFOIDES Y HEMATOPOYETICOS	
• GRUPO SARCOMA (TIPO ESPECIFICO)		• LINFOMA MALIGNO (TIPO ESPECIFICO)	
• GRUPO DE TUMOR SEBACEO	8410/0	• LEUCEMIA (TIPO ESPECIFICO)	
1. ADENOMA SEBACEO	8410/3	• PLASMOCITOMA	9734/3
2. CARCINOMA SEBACEO			
• GRUPO TUMOR DE TIPO HIPOFISIARIO			
• GRUPO TUMOR ANALOGOS A LA RETINA			
• OTROS		TUMORES SECUNDARIOS	
LA CODIFICACION ES LA SIGUIENTE/ 0 PARA TUMORES BENIGNOS,/3 PARA TUMORES MALIGNOS Y/ 1 PARA BORDERLINE O DE COMPORTAMIENTO INCIERTO			