



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

División de Estudios de Posgrado e Investigación



SECRETARIA DE SALUD

Hospital Juárez de México

**INCIDENCIA DE TUMORES DEL ESTROMA Y DE LOS CORDONES
SEXUALES DE OVARIO EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
DE ENERO DEL 2003 A DICIEMBRE DEL 2008.**

TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

PRESENTA EL DR.

FABIAN BENJAMÍN TOBÓN OSORNIO

ASESOR DE TESIS: DRA. ÁNGELA HERNÁNDEZ RUBIO



MÉXICO D.F.

FEBRERO 2010



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

DR. JOSÉ GUILLERMO HERNÁNDEZ VALENCIA
Titular de la Unidad de Enseñanza
Hospital Juárez de México

DR. XICOTENCATL JIMÉNEZ VILLANUEVA
Médico Adscrito al Servicio de Oncología
Servicio de Tumores de Mama
Profesor Titular del Curso Universitario de Posgrado en Ginecología Oncológica

DRA. ÁNGELA HERNÁNDEZ RUBIO
Médico Adscrito al Servicio de Oncología
Servicio de Ginecología Oncológica
Asesor de Tesis

No. de Registro de Protocolo: HJM1693-09.06.23-R

ÍNDICE

ANTECEDENTES (REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA).....	1
MARCADORES TUMORALES.....	3
HALLAZGOS RADIOGRÁFICOS.....	5
MANEJO QUIRÚRGICO.....	5
ADYUVANCIA.....	5
DELIMITACIÓN E IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA.....	7
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	7
OBJETIVO GENERAL.....	7
OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	7
PLANTEAMIENTO DE HIPÓTESIS.....	7
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	7
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	7
MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
LUGAR.....	8
PERIODO DE TIEMPO.....	8
CRITERIOS DE ENTRADA.....	8
CRITERIOS DE SALIDA.....	8
DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	8
PRUEBAS ESTADÍSTICAS.....	9
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	9
COSTO APROXIMADO.....	9

CRONOGRAMA.....	9
MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
RESULTADOS.....	11
CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES.....	11
CARACTERÍSTICAS GINECOOBSTÉTRICAS DE LAS PACIENTES.....	12
SÍNTOMAS CLÍNICOS AL DIAGNÓSTICO.....	13
VALORES DE CA 125.....	13
RECAÍDAS.....	14
CARACTERÍSTICAS DE LOS TUMORES.....	14
CARACTERÍSTICAS DE LOS TUMORES SEGÚN LA ETAPA CLÍNICA Y EL LADO AFECTADO.....	15
TRATAMIENTO.....	16
ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA APLICADOS COMO PRIMERA LÍNEA Y EN LA RECURRENCIA.....	17
EVOLUCIÓN.....	18
DISCUSIÓN.....	18
CONCLUSIONES.....	19
BIBLIOGRAFÍA.....	20

Antecedentes (Revisión Bibliográfica)

Los tumores del estroma y de los cordones sexuales del ovario son tumores raros caracterizados por su larga historia natural por crecimiento lento y su tendencia a recurrir después de muchos años, representan aproximadamente del 2 al 5% de todos los cánceres del ovarioⁱ. Proviene del estroma y de los cordones sexuales del ovarioⁱⁱ. Su factor pronóstico más importante en relación a su tendencia a recurrirⁱⁱⁱ, como todos los cánceres de ovario, es su etapa clínica de presentación^{iv}. Se caracterizan por su larga historia natural y potencial de recaída muchos años después, algunas ocasiones ocurren más de 10 años después del diagnóstico^v, lo que demanda un seguimiento prolongado.

Los tumores de la granulosa pueden ocurrir a cualquier edad, pero son más frecuentes en la edad reproductiva y posmenopausia. En Israel tienen una incidencia de 0.9 casos por 100 000 mil habitantes por año^{vi,vii}, la incidencia en Europa y América es de 0.98 casos por 100 000 habitantes por año, en Estados Unidos es de 0.99 casos por 100 000 mujeres blancas por año^{viii}. La mayoría de los casos se presentan en la peri y posmenopausia con una edad media de presentación de 50 años, con rango de los 40 a los 70 años^{ix}.

La histología de los tumores de la granulosa consiste según la OMS, I Tumores de la Granulosa – Estroma como A) Tumores de células de la granulosa de 1. Tipo adulto y 2. Tipo juvenil, B) Tumores del 1. Tecoma, como el a. tecoma típico y b. luteinizado y 2. Fibroma - fibrosarcoma, como a. fibroma, b. fibroma celular y c. fibrosarcoma, 3. Tumor del estroma con elementos menores de los cordones sexuales, 4. Tumor esclerosante del estroma y 5. No clasificados. II. Tumor de células de Sertoli – estroma, a. Tumor de células de Sertoli, b. Tumor de células de Leyding, c. Tumor de células de Sertoli - Leyding, 1. Bien diferenciado, 2. De diferenciación intermedia, 3. Pobremente diferenciado, 4. Con elementos heterólogos, 5. Retiforme, 6. Mixto. III. Ginandroblastoma, IV. Tumor de los cordones sexuales con túbulos anulares y V. No clasificados, siendo de todos los anteriores los más frecuentes los tumores de células de la granulosa^x.

- I) Tumores de la Granulosa – Estroma
 - a) Células de la Granulosa
 - 1) Tipo Adulto
 - 2) Tipo Juvenil
 - b) Tumores del
 - 1) Tecoma
 - a) Tecoma Típico
 - b) Tecoma Luteinizado
 - 2) Fibroma – Fibrosarcoma
 - a) Fibroma

- b) Fibroma Celular
- c) Fibrosarcoma

3) Tumor del Estroma con Elementos de los Cordones

4) Tumor Esclerosante del Estroma

5) No Clasificados

II) Tumor de Células de Sertoli – Estroma

- a) Tumor de Células de Sertoli
- b) Tumor de Células de Leyding
- c) Tumor de Células de Sertoli – Leydin
 - 1. Bien Diferenciado
 - 2. Moderadamente Diferenciado
 - 3. Pobremente Diferenciado
 - 4. Con Elementos Heterólogos
 - 5. Retiforme
 - 6. Mixto

III) Ginandroblastoma

IV) Tumor de los Cordones Sexuales con Túbulos Anulares

V) No Clasificados

Macroscópicamente se pueden presentar como tumores sólidos suaves o firmes, dependiendo de la relación entre las células neoplásicas y del estroma fibrotecomatoso que contienen, pueden ser amarillos o grises dependiendo de la cantidad de lípidos intracelulares en la lesión^{xi}. Más comúnmente son de predominio quístico y a la visualización externa pueden confundirse con un cistadenoma mucinoso o cistadenocarcinoma, pero a la sección del mismo se encuentra fluido seroso o sangre coagulada. En base a su diferenciación se pueden dividir en 2 categorías, bien y moderadamente diferenciado. Histológicamente pueden tener varias presentaciones, microfolicular, trabecular, sólido tubular y difuso.

La mayoría de las pacientes son adultos, pero 5% son prepúberes. La forma juvenil se diagnostica en pacientes de 30, 20 y 10 años de edad en el 90%, 80% y 50% de los casos respectivamente, lo que justifica el prefijo juvenil. Sin embargo la forma adulta se puede presentar en niñas^{xii}.

Típicamente se presenta como masas sólidas con características quísticas ocasionalmente, y al corte se muestran de color amarillo por la presencia de colesterol. Además las células de los tumores de la granulosa se caracterizan por una hendidura longitudinal que asemejan un grano de café y pueden estar organizadas en estructuras esféricas llenas de líquido conocidas como cuerpos de Call – Exner^{xiii}.

Marcadores tumorales.

Estos tumores pueden producir estrógenos u ocasionalmente esteroides androgénicos. El estradiol en tales casos es producido por la androstenediona de las células de la teca normal dentro del estroma ovárico, donde es convertido a estradiol bajo la influencia de la aromatasa presente en el tumor de la célula de la granulosa. Esta hormona es la responsable de las manifestaciones clínicas del hiperestrogenismo. Aunque no es un marcador confiable de enfermedad, se han encontrados niveles detectables de estradiol en enfermedad completamente reseca o en pacientes respondedoras o no al tratamiento, se han realizado estudios en los cuales no hay correlación directa entre los niveles de estradiol y el curso de la enfermedad. En aproximadamente 30% de los casos los tumores de la teca no producen elevación de estradiol. Los tumores del estroma produce estradiol en presencia de células de la teca, presente en algunos ovarios, pero no en tumores extraováricos. Aunque el estradiol puede ser un auxiliar en la monitorización del curso de la enfermedad, no es lo suficiente sensible como para usarse como marcador de esta enfermedad.

Además del estradiol, los tumores del estroma y de los cordones sexuales pueden secretar otras sustancias como la inhibina^{xiv}, glicoproteína compuesta por una subunidad alfa y otra beta, la cual pertenece a la familia de los factores de crecimiento. Su mayor propiedad biológica consiste en suprimir la síntesis y secreción la hormona folículo estimulante (FSH) secretada en la pituitaria, de las dos subunidades la que con mayor frecuencia se eleva es la subunidad β , los niveles séricos de la inhibina a la semana de remoción del tumor desaparecen, múltiples estudios han concluido que la inhibina es un marcador mucho más sensible que el estradiol

Otro marcador estudiado es la sustancia inhibidora mulleriana, esta es producida por las células de la granulosa de los folículos ováricos en desarrollo, se ha visto elevación de esta, hasta 11 meses antes de las manifestaciones clínicas de la recaída^{xv}. Aún hay estudios en curso estudiándola, pero parecen evidenciar que esta hormona puede ser usada como marcador de estos tumores.

Existe la proteína reguladora del folículo que se encuentra normalmente en el suero de las pacientes con menstruaciones normales. La regulación de la secreción de esta proteína

ocurre con la diferenciación de las células de la granulosa, niveles elevados de esta proteína han sido detectados en algunos pacientes con tumores del estroma, la repercusión clínica de estos hallazgos aún no se ha dilucidado.

El síntoma de presentación más común es el sangrado uterino anormal y el dolor abdominal en relación a masa pélvica grande^{xvi}. Las manifestaciones hormonales de estos tumores varían dependiendo de la edad de la paciente. El niñas premenárgicas se pueden presentar con pubertad precoz, que se puede manifestar por desarrollo mamario, aumento en el vello púbico, sangrado transvaginal o crecimiento acelerado y edad ósea mayor, en los años reproductivos con amenorrea o menstruaciones anormales o en ocasiones desarrollar hemorragias intra abdominales que semejen un embarazo ectópico, lo cual puede ocurrir hasta en el 10% de los casos^{xvii}. En mujeres posmenopáusicas se pueden presentar con sangrado endometrial por hiperplasia en el 20% de los casos o por adenocarcinoma endometrial bien diferenciado en el 5 al 10% de los casos resultado del tumor productor de estrógenos el cual se diagnostica frecuentemente en etapas clínicas tempranas y asociadas a un buen pronóstico^{xviii}, o con síntomas inespecíficos como los tumores epiteliales como dolor abdominal vago, aumento en el perímetro abdominal o pérdida de peso. Entre el 80 y 90% de los casos se presentan confinados a un solo ovario. La ascitis se puede presentar hasta en el 10% de los casos, la bilateralidad se presenta en el 3% de los casos^{xix}. En este grupo de edad no se ha demostrado un incremento en la incidencia de infertilidad a pesar de la producción excesiva de hormonas.

Raramente los tumores de células de Sertoli-Leydig pueden presentarse con síntomas de virilización^{xx}, que han sido observados usualmente en tumores grandes de paredes delgadas uni o multiloculares quísticas, pero ninguno de estos efectos hormonales es confiable como criterio de diagnóstico y muchos pacientes con tumores del estroma y de los cordones sexuales no tienen manifestaciones hormonales o de enfermedad.

En pacientes con tumores del tipo juvenil se ha visto asociación con la enfermedad de Ollier, caracterizada por encondromatosis múltiples y el síndrome de Maffucci, que consiste en la enfermedad de Ollier más hemangiomas^{xxi}.

El tumor puede presentarse como hallazgo a la exploración pélvica o durante la evaluación del dolor pélvico debido a torsión ovárica. Su tamaño en promedio es de 12 cm sin haber diferencias entre pre y posmenopáusicas, pueden ser sólidos en su totalidad o completamente quísticos.

La diseminación del tumor es en forma local, con extensión directa a estructuras vecinas (95%) o por vía hematógena hacia hígado, hígado y hueso (5%).

Hallazgos radiográficos.

Las imágenes radiológicas son muy variadas desde masas sólidas hasta tumores con grados de hemorragia o cambios fibróticos a lesiones quísticas multiloculares o tumores completamente quísticos. Hay una clasificación que los divide en cinco de acuerdo a los hallazgos ecográficos y tomográficos en: quiste multilocular, quiste unilocular de pared gruesa, quiste unilocular de pared delgada, sólido homogéneo y sólido heterogéneo^{xxii}. Existe otra clasificación en dos categorías, masa quística multiseptada y masa sólida unilobulada con porciones quísticas internas. El sangrado intratumoral, infartos, degeneración fibrosa e irregularidades en la disposición de las células del tumor le confiere la heterogeneidad a los tumores sólidos. Se identifica evidencia de sangrado en el 60 al 71.4% de los casos.

Manejo quirúrgico.

La estadificación quirúrgica de los tumores del estroma y de los cordones sexuales es la misma que para los tumores epiteliales de ovario^{xxiii}. El manejo quirúrgico se basa en la etapa del tumor o bien en la edad de la paciente. Dado que la frecuencia de bilateralidad es infrecuente, en mujeres premenárgicas o en edad reproductiva que no han satisfecho paridad con enfermedad en estadio I, se les puede ofrecer el manejo con salpingo oforectomía unilateral. En mujeres que han completado paridad la cirugía inicial consiste en salpingo oforectomía bilateral con histerectomía total abdominal^{xxiv}.

Adyuvancia.

El estadio es el factor pronóstico más importante, con supervivencia a 10 años del 85% en tumores en estadio I, disminuyendo del 50 al 65% para enfermedad en estadio II y del 17 al 33% para estadios III y IV. Tomando en cuenta lo anterior pacientes con tumores en estadios II al IV son razonablemente candidatas para terapia adicional después de la cirugía inicial, aunque el beneficio en la supervivencia con esta terapia no ha mostrado beneficio por lo raro del tumor y la falta de estudios aleatorizados.

Aproximadamente 30 a 50% de las pacientes responderán a quimioterapia basada en platino y algunas pacientes que fueron sometidas a respuestas clínicas y patológicas completas al momento de la laparotomía de segunda vista.

Las combinaciones más comúnmente estudiadas con base en el platino son; Ciclofosfamida, doxorubicina y cisplatino (CISCA), otro es cisplatino, vinblastina y bleomicina (PVB) y BEP, bleomicina, etopósido y cisplatino^{xxv}. La actividad como agentes únicos de la bleomicina y el etopósido no se ha establecido en estos tumores.

Las más altas respuestas y mejor toleradas de los tres regímenes se han conseguido con BEP. Sin embargo el régimen con BEP está asociado con toxicidad potencial seria incluyendo daño pulmonar inducido por la bleomicina, leucemia, daño renal, hipertensión y fenómeno de Raynaud inducido por el etopósido. Estas pueden ser las causas por las cuales se prefieran otros esquemas de quimioterapia con base en el platino especialmente en pacientes mayores que no toleraría el daño pulmonar producido por la bleomicina o en pacientes jóvenes que no aceptarían el riesgo de inducir leucemia del etopósido. En este aspecto se ha visto que el esquema basado en carboplatino paclitaxel muestra una adecuada efectividad en estas pacientes y es mejor tolerado comparado con BEP^{xxvi}.

Pacientes seleccionadas en etapa clínica I pueden tener un alto riesgo de recaída por la presencia de factores de mal pronóstico como tamaño del tumor mayor de 5 cm y/o alta cuenta mitótica, 4 a 10 mitosis por 10 campos de alto poder. El valor pronóstico de la ruptura, involucro de la superficie o edad son menos inciertos^{xxvii}. Aunque es razonable considerar algunas formas de adyuvancia basadas en platino para pacientes seleccionadas en etapa clínica I con características de alto riesgo. Los beneficios inciertos pueden pesar más que los potenciales efectos adversos.

Las recaídas generalmente ocurren después de los 5 años de seguimiento, y se han reportado recaídas hasta 37 años después del diagnóstico inicial pero ha habido casos de recaída 2 a 3 años después del diagnóstico. Las recaídas pueden estar asociadas con dolor abdominal o pélvico, o masa en la exploración pélvica o elevación asintomática de marcadores en suero como estradiol o inhibina^{xxviii}. Tales recurrencias a menudo se limitan a la pelvis aunque ocasionalmente se presentan con metástasis hematógenas hacia hígado, pulmón y hueso. Las recurrencias locorregionales son tratadas con resección quirúrgica seguida de terapia posoperatoria con quimioterapia a base de cisplatino. En casos de recurrencia aislada y que pueda ser cubierto por el campo de radiación, puede ser tratada con radiación en dicho sitio^{xxix}. Pacientes con resistencia a la quimioterapia basada en cisplatino se puede usar como agente único el paclitaxel o agentes progestacionales como medroxiprogesterona pueden ser considerados^{xxx}.

Las recomendaciones para el seguimiento son exploración física con examen pélvico, consulta cada 3 meses el primer año, del segundo al quinto año cada 4 meses, después del quinto año cada 6 meses en forma indefinida. Se solicita TAC después de haber completado el tratamiento o como estudio basal o en caso de síntomas abdominales inexplicables o cambios hormonales. Tele de tórax anual y marcadores tumores según estén disponibles en el centro oncológico^{xxxi}.

DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA E IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

Dado que el cáncer de ovario representa una de las primeras causas de consulta ginecológica oncológica y muerte en el mundo y en México representa el segundo cáncer ginecológico en frecuencia después del Ca Cu se decidió estudiar y conocer cuál es la incidencia de tumores del estroma y de los cordones sexuales de ovario en el Hospital Juárez de México.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la incidencia de tumores del estroma y de los cordones sexuales del ovario?

OBJETIVO GENERAL

Conocer la incidencia de los tumores del estroma y de los cordones sexuales del ovario en pacientes evaluadas en el periodo comprendido de enero del 2003 a diciembre del 2008.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Determinar cuál es la edad de las pacientes al momento del diagnóstico inicial,
2. Conocer el tipo histológico de dichos tumores,
3. Saber los niveles séricos de Ca 125 prequirúrgicos,
4. Investigar el signo inicial por el cual acuden a consulta estas pacientes,
5. Evaluar el estado del tejido endometrial en los productos de histerectomía,
6. Establecer la etapa clínica,
7. Precisar el tamaño del tumor,
8. Tener información sobre la causa de muerte,
9. Valorar el manejo adyuvante,
10. Reconocer el sitio de recaída, la uni o bilateral y el lado del ovario afectado.

PLANTEAMIENTO DE HIPÓTESIS.

Estudio descriptivo, no amerita hipótesis.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se tomará como caso a todas las pacientes que se hayan evaluado en el servicio de Ginecología Oncológica durante el periodo comprendido de Enero del 2003 a diciembre del 2008

DISEÑO DEL ESTUDIO

Descriptivo, no experimental, transversal, retrospectivo.

MATERIAL Y MÉTODOS

LUGAR: El estudio se realizó en el Hospital Juárez de México con expedientes recabados del archivo clínico de pacientes con el diagnóstico de tumores del estroma y de los cordones sexuales.

PERIODO DE TIEMPO: Se recabaron datos de expedientes de pacientes que hayan recibido atención médica de enero del 2003 a diciembre del 2008

CRITERIOS DE ENTRADA, Sexo femenino, con diagnóstico histopatológico de tumor del estroma y cordones sexuales, con expediente en el Hospital Juárez.

CRITERIOS DE SALIDA, Pacientes del sexo masculino, sin expediente disponible en el archivo clínico del Hospital.

DEFINICIÓN DE VARIABLES:

Edad de Diagnóstico Inicial	Cuantitativa Continua
Tipo Histológico	Cualitativa Nominal
Niveles Séricos de Ca 125 prequirúrgicos	Cuantitativa Continua
Síntoma Clínico Inicial	Cualitativa Nominal
Incidencia de Patología Endometrial	Cualitativa Nominal
Etapas Clínicas	Cualitativa Ordinal
Tamaño del tumor	Cuantitativa Continua
Tiempo de muerte posterior a diagnóstico inicial	Cuantitativa Continua
Causa de muerte	Cualitativa Nominal
Adyuvancia	Cualitativa Nominal
Esquema de Quimioterapia Administrada	Cualitativa Dicotómica
Sitio de recaída	Cualitativa Nominal
Uni o bilateralidad	Cualitativa Dicotómica
Lado del Tumor	Cualitativa Dicotómica
Detumoración contra cirugía citoreductora	Cualitativa Dicotómica

Pruebas estadísticas: Se realizó la captura de datos en Microsoft Excel XP. Y para su análisis estadístico se empleó el programa SPSS versión 16.0

Se realizaron porcentajes de variables cuantitativas, porcentajes para determinación de variables cualitativas y frecuencias para describir los datos cualitativos.

Consideración Ética: Por tratarse de un estudio transversal basado en información del expediente clínico, no se requirió de consentimiento informado.

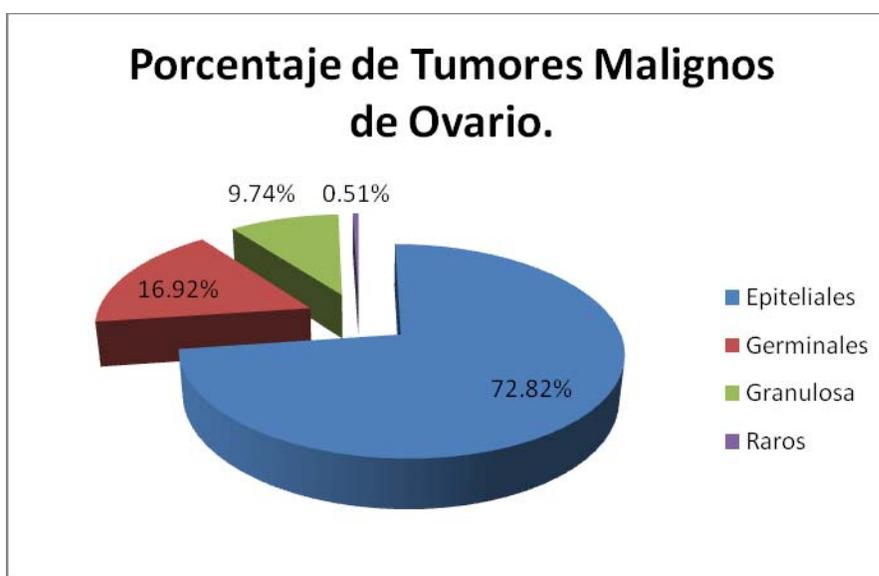
Costo aproximado del Proyecto: 5000 pesos

Cronograma

	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic
Elaboración Protocolo												
Registro												
Captación d Información												
Análisis de Resultados												
Entrega del Informe Final por Escrito												
Envió a Publicación	Si () No (X)											

Material y métodos.

Se analizaron 220 Expedientes en los archivos del servicio de patología y ginecología oncológica del Hospital Juárez de México, con diagnóstico de cáncer de ovario, en un período de enero del 2004 a diciembre del 2008. Encontrando n=142 pacientes con tumores epiteliales (72.82%), de los cuales n=30 eran limítrofes, n=33 germinales (16.92%), n=19 tumores de la granulosa (9.74%), n=25 metastásicos a ovario y n=1 linfoma de Hodgkin (0.51%).



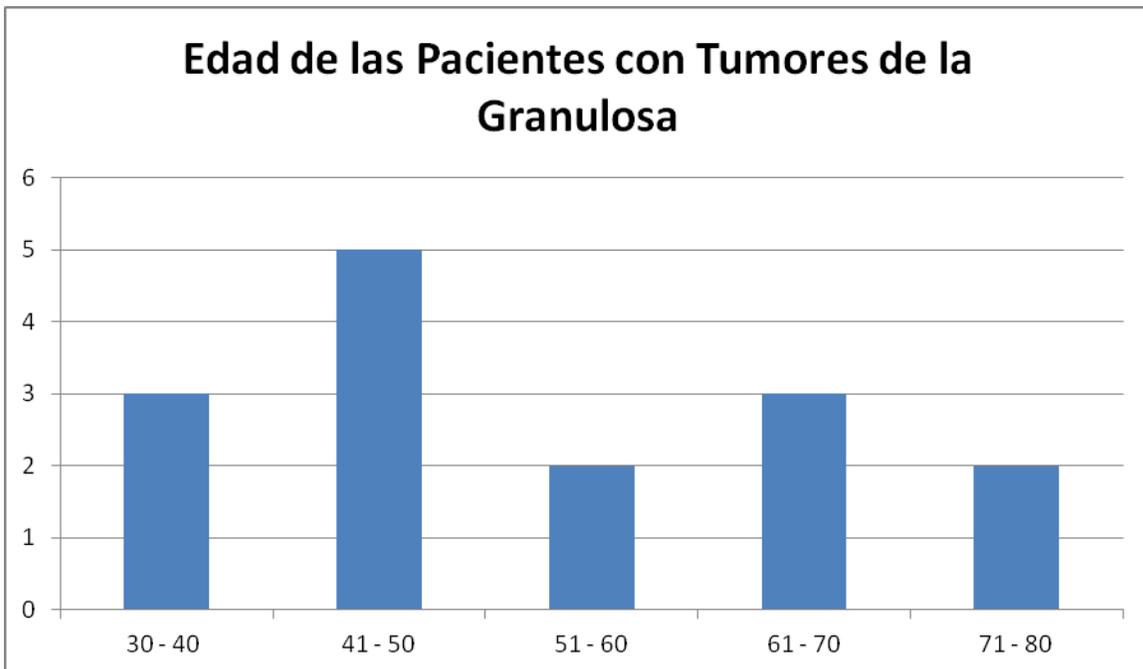
De los n=19 casos encontrados con tumores de la granulosa, solo n=15 reunieron criterios de inclusión.

Se analizaron los siguientes datos obtenidos de los expedientes: edad al momento del diagnóstico, antecedentes heredofamiliares de importancia, antecedentes personales no patológicos, tiempo de evolución, signos y síntomas, Antecedentes ginecoobstetricos: como menarca, inicio de vida sexual, gestas, abortos, paras, estado hormonal, pre o posmenopáusicas, valor del marcador CA 125 pre quirúrgico y pos quirúrgico, estadio clínico, seguimiento, recaídas, características del reporte histopatológico, quimioterapia empleada, tiempo de seguimiento, estado del endometrio y ovario afectado.

Resultados.

Características de las pacientes

El promedio de edad al momento del diagnóstico fue de 53,2 años, con media de 49 años y una moda de 54 años, con un mínimo de 34 años y máximo de 76 años con un rango de 42 años y una desviación estándar de 14.81 años. Solo 2 pacientes tenían antecedentes heredofamiliares oncológicos por cáncer gástrico y 3 el antecedente tabáquico positivo.



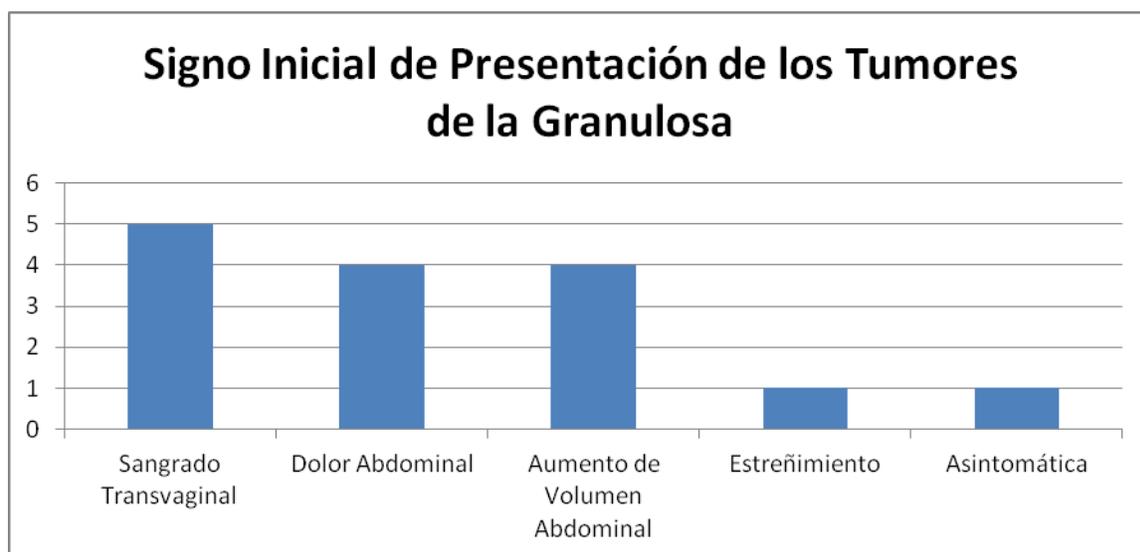
Dentro de sus antecedentes gineco-obstétricos se encontró un promedio de 13.4 años para su menarca con media de 13 años, una desviación estándar de 1.72 con un rango de 6 años con mínima de 12 años y máxima de 18 años, con respecto al inicio de vida sexual se encontró un promedio de 20.6 años con una media 19 años, una desviación estándar de 6.34 con rango de 24 años, mínima de 14 años y máxima de 38 años y con respecto a las gestas se encontró un promedio de 4.6, una media de 4, una desviación estándar 3.01 con un rango de 11 con mínima de 0 y máxima de 11.

Características Gineco Obstétricas de las Pacientes Estudiadas.

Caso	Menarca	IVSA	Gesta	Paras	Abortos	Cesáreas
1	12	16	2	2	0	2
2	13	30	6	4	2	0
3	13	20	3	2	0	1
4	12	19	2	0	0	2
5	14	14	11	9	2	0
6	15	21	4	4	0	0
7	12	14	9	8	0	1
8	15	21	6	6	0	0
9	13	18	4	4	0	0
10	12	16	5	5	0	0
11	12	18	8	8	0	0
12	18	38	0	0	0	0
13	15	21	2	2	0	0
14	12	18	5	3	2	0
15	13	25	2	2	0	0
Media	13.4	20.6	4.6	4.2	0.5	0.33
D S	1.72	6.34	3.01	2.69	0.9	0.65

Síntomas clínicos al diagnóstico.

5 pacientes presentaron sangrado transvaginal, como signo inicial de presentación, de los cuales 3 fueron posmenopáusicos y 2 premenopaúsicos, 4 con dolor abdominal, 4 con aumento de volumen abdominal, 1 con estreñimiento y 1 fue un hallazgo en de un ultrasonido obstétrico, la paciente se encontraba asintomática. Con un tiempo de evolución desde 3 días hasta 4 años 1 día, con un promedio de 1.9 años de dichos signos.



Valores de Ca 125.

Valores elevados, desde 32.99 hasta 193.45 UI, con promedio de 148.23 de Ca 125 se encontraron en 7 de las 15 pacientes en el prequirúrgico y valores posquirúrgicos de mínima de 2.07, máxima de 25 y un promedio de 8.91 UI. En el seguimiento dos pacientes presentaron elevación del Ca 125 (valores previos de 54.79 hasta 106.59, posteriormente 98.62 UI, segundo caso, valores previos de 6.4 y elevación a 17.36UI), con estudio de PET-Scan y exploración física negativos. No encontrándose datos de recaída tumoral. Posteriormente el marcador de control se normalizó.

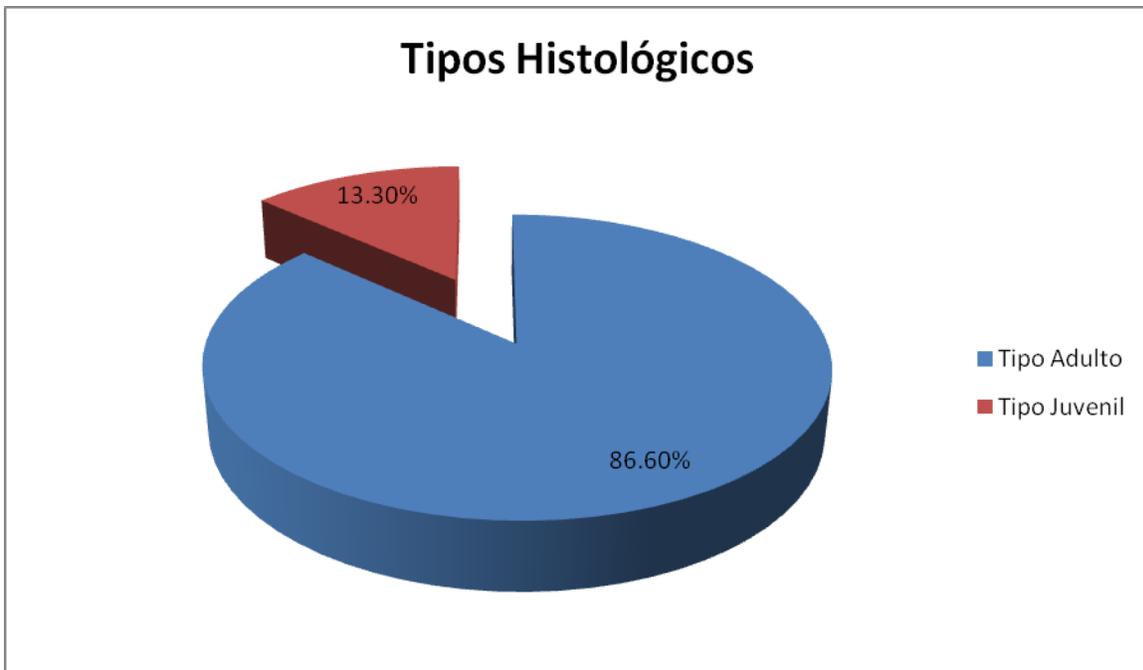
Recaídas.

3 pacientes presentaron recaída (20%) a los 5 años 4 meses, a los 7 años 8 meses de seguimiento y a los 5 años de seguimiento, ninguna presentó elevación del marcador, solo presentaron, dolor inguinal (1), oclusión intestinal (1), aumento de volumen abdominal (1) respectivamente.

Edad al Dx Inicial	Etapas Clínicas	Tiempo de Seguimiento al Momento de la Recaída	Tiempo al Deceso	Síntoma Clínico
43	III C	5 años 4 meses	11 años 9 meses	Dolor Inguinal
70	II B	7 años 8 meses	8 años 7 meses	Oclusión Intestinal
75	III C	5 años	Viva sin Tumor	↑Vol. Abdominal

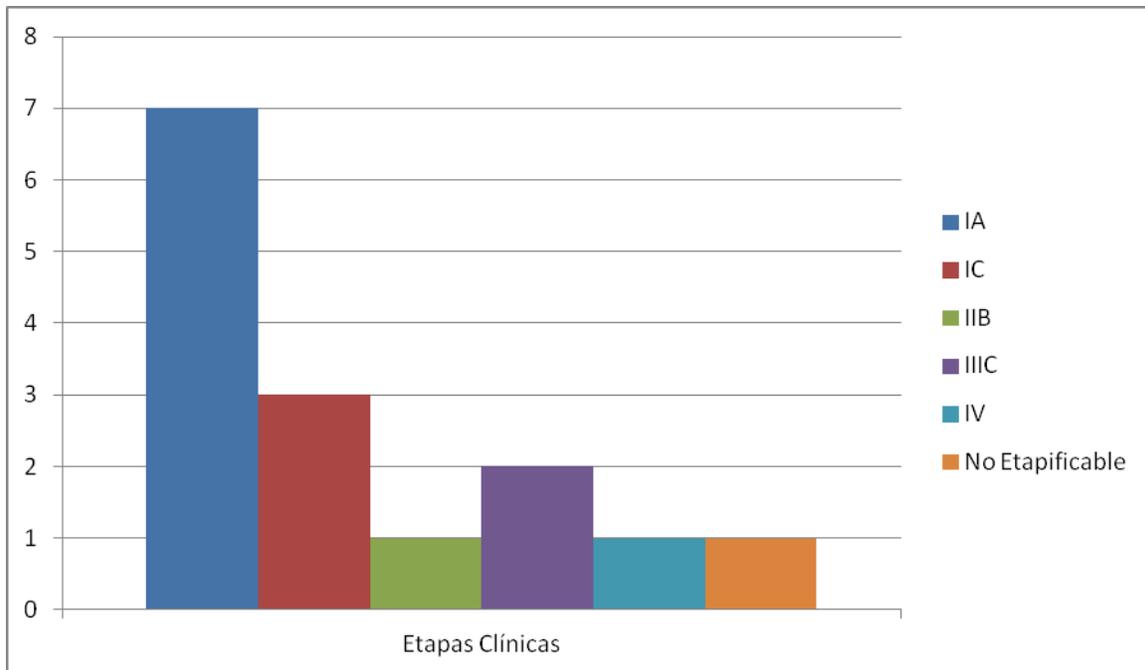
Características de los tumores.

De los tipos histológicos, n=13 fueron granulosa del tipo adulto y n=2 granulosa del tipo juvenil, siendo en porcentaje el 86.6% y el 13.3 % respectivamente. Uno de los casos se presentó junto a un cistoadenofibroma seroso papilar limítrofe y otro con un fibroma tecoma. Los 15 casos fueron clasificados según la FIGO en 7 casos IA, 3 casos IC, 1 caso IIB, 2 casos IIIC, 1 caso IVB y 1 caso no etapificable porque se operó en hospital oncológico y no recibimos resumen clínico. En 13 casos fueron afectados el ovario derecho y solo 2 el ovario izquierdo. En el reporte histopatológico del endometrio se encontró en dos piezas hiperplasia compleja sin atipia, en 2 endometrio secretor, en 1 endometrio basal, 1 con endometrio atrófico y en otro reacción deciduoide, en las 7 piezas restantes no fue especificado.



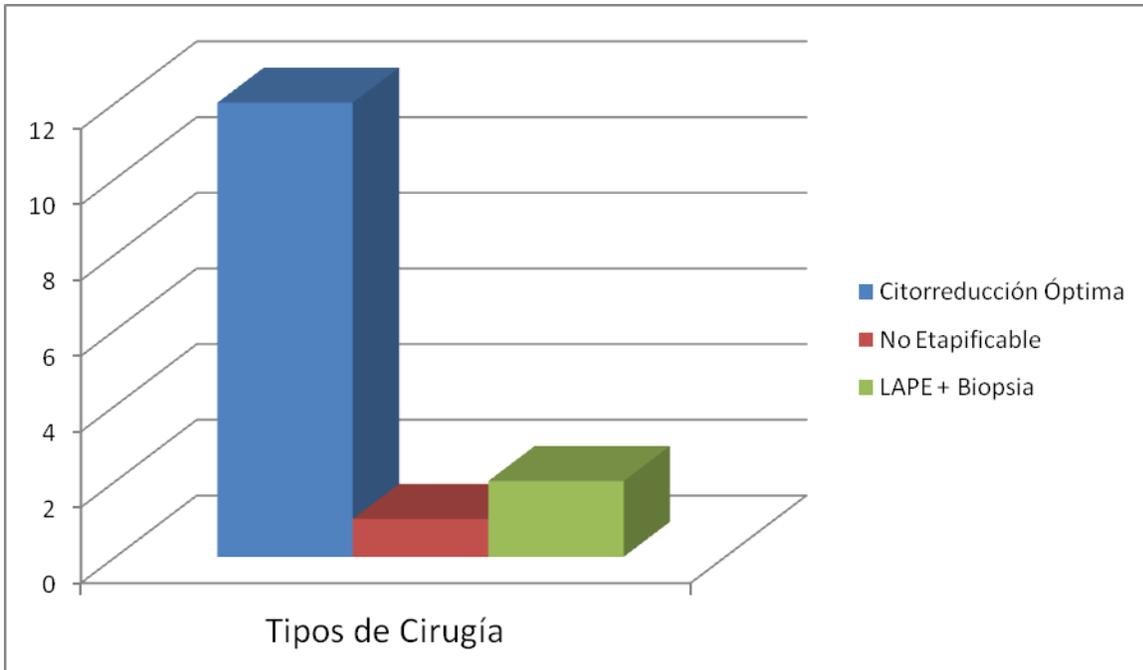
Características de los tumores según se Etapa Clínica y Lado Afectado

Etapa Clínica (FIGO)	N	Derecho	Izquierdo
IA	7	6	1
IC	3	3	
IIB	1	1	
IIIC	2	2	
IV	1		1
No Etapificable	1	1	
Total	15	13	2



Tratamiento.

Todas las pacientes fueron sometidas a cirugía, en n=12 con citorreducción óptima, n=1 de ellas fue operada fuera de la unidad con tumor confinado a un solo ovario sin invadir la cápsula, con exploración física, marcador y TAC negativas, por lo que se decidió dejar en vigilancia sin someterla a una cirugía etapificadora, clasificándola con IA. N=1 paciente fue operada en hospital oncológico y con estudios y exploración física negativos se decidió dejar en seguimiento. N=1 de las pacientes etapificada como IIIC en la primera cirugía solo se realizó toma de biopsia, posterior a la administración de quimioterapia de inducción se le realiza detumoración recibe nuevo esquema de quimioterapia y en la tercera cirugía no se encuentra tumor residual. La paciente n=1 etapificada como IV fue sometida a cesárea por embarazo de término mas oligohidroamnios severo. Obteniéndose producto de término sano y encontrando 3000 ml de ascitis, metástasis hepáticas de 1 a 10 centímetros por lo que se le realiza solamente salpingooforectomía izquierda y toma de biopsia hepática, también tenía un ganglio inguinal izquierdo de 3 centímetros y el tumor tomaba la totalidad de la vagina con cervix duro, friable y fácilmente sangrante, se le tomó biopsia la cual resultó positiva a tumor de la granulosa.



Fueron empleados los siguientes esquemas de quimioterapia: Bleomicina, Etopósido y Platino (BEP), el de Vincristina, Adriamicina y Ciclofosfamida (VAC), Ciclofosfamida, Platino y Adriamicina (CISCA), Ciclofosfamida y Platino (CISC), Gemcitabine y Platino como primeras líneas, y para las recaídas se repitió el esquema CISC en dos de ellas y en el tercer caso se cambió a Platino Docetaxel. En estas pacientes se administraron un total de 3 hasta 8 ciclos de quimioterapia intravenosa con intervalo de 3 semanas.

Esquemas de Quimioterapia Aplicados como Primera Línea y en la Recurrencia.

Esquema	Pacientes
CISCA	2
CISC	2
BEP	2
VAC	1
Gencitabine + Platino	1
Platino + Docetaxel	1

Una de las pacientes que recayó, posterior a la quimioterapia, recibió radioterapia de rescate a dosis de 50 Gy en pelvis y 10 Gy de sobredosis en sitio de recaída que fue en fosa iliaca izquierda.

Evolución

El tiempo de seguimiento fue desde 6 meses hasta 11 años 9 meses al momento del corte del estudio, con 2 pacientes aún en quimioterapia.

3 (20%) de las 15 pacientes tuvieron recaída, todas fueron en la pelvis, a los 5 años 4 meses, a los 7 años 8 meses de seguimiento y a los 5 años de seguimiento, de las cuales las dos primeras fallecieron, a los 11 años 9 meses y a los 8 años 7 meses de seguimiento respectivamente, la tercera a 11 años de seguimiento está viva sin tumor. La paciente en etapa clínica IV se pierde por 5 meses regresando con progresión de la enfermedad en vagina y al mes presenta deterioro neurológico, falleciendo sin haber recibido tratamiento sistémico.

Discusión.

Los tumores del estroma son poco estudiados por su baja frecuencia de presentación, representando menos del 5% de los casos de cáncer de ovario primario. En nuestro estudio se encontró una incidencia del estadio I del 66.6%, lo cual coincide con Pectasides, muchos estudios han demostrado que las pacientes en etapa clínica I tienen buen pronóstico del 90% y pueden ser curadas solo con tratamiento quirúrgico. El buen pronóstico que se observó en nuestro estudio en la etapa clínica I con rangos libres de enfermedad desde 6 meses hasta 3 años 10 meses, es similar a lo publicado por Tinsley. Cuando los tumores se presentan en etapas clínicas más avanzadas, el riesgo de recurrencia es alto, por lo que se debe usar quimioterapia en estos casos. En nuestro estudio las recaídas ocurrieron a los 5 años 4 meses y a los 7 años 8 meses de seguimiento en los casos en etapa clínica IIIC y IIB respectivamente y otra paciente en etapa clínica IIIC que recayó pero a 11 años de seguimiento y al momento del corte del estudio seguía viva sin evidencia de enfermedad. Sin embargo habría que hacer un seguimiento más largo a nuestro grupo de pacientes estudiado. La rareza de los tumores del ovario de las células de la granulosa y el frecuente intervalo prolongado de recaída hacen difícil una adecuada evaluación sobre el beneficio de terapia adyuvante en etapas clínicas I. Con respecto a la radioterapia hay aún controversias y hay estudios que han encontrado beneficio en la adyuvancia contra otros estudios que no han encontrado beneficio alguno.

Aunque el manejo estándar de la recaída es la cirugía citorreductora, nosotros encontramos beneficio de la radioterapia como consolidación, en la sobrevida posterior a

quimioterapia paliativa y cirugía con aumento de la sobrevida en 6 años 6 meses hasta que ocurrió el deceso.

El Ca 125 como marcador ha sido de utilidad para el seguimiento de nuestras pacientes, pero como se vio en el estudio, no es específico, en las pacientes en las cuales hubo elevación de marcador, se pudo descartar recaída tumoral y en las pacientes en las cuales se diagnosticó recaída, no hubo elevación

Conclusiones.

En nuestro estudio los esquemas basados en platino fueron principalmente empleados, de los mismos los más frecuentemente usados fueron el CISCA y BEP. Aunque el número de pacientes que fueron tratados con esquemas de quimioterapia es muy pequeño, permite una comparación de rangos de respuesta con otros estudios publicados, y es claro que los esquemas basados en platino son los más efectivos para este tipo de tumores, sea enfermedad primaria o recaída.

Dada la rareza y progresión lenta de los tumores del ovario de las células de la granulosa, es difícil realizar estudios aleatorizados. Lo ideal sería realizar estudios multicéntricos para poder reunir una adecuada cantidad de pacientes y evaluar mejor este tumor raro y poder conocer su comportamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- ⁱ Berek JS, Hacker NF: GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA PRÁCTICA. 4ª edición, México DF, Edit. McGraw-Hill Interamericana, 2006, 527.
- ⁱⁱ De Vita VT, Hellman S, Rosenberg AS: CANCER PRINCIPLES AND PRACTICE OF ONCOLOGY. 8th ed, Philadelphia, Lippicott-Raven, 2008, 1590.
- ⁱⁱⁱ Evans AT, Gaffey TA, Malkasian GD, Annegers JF. CLINICOPATHOLOGIC REVIEW OF 118 GRANULOSA AND 82 THECA CELL TUMORS. *Obstet Gynecol* 1980; 2: 231-238.
- ^{iv} Schumer ST, Cannistra SA, GRANULOSA CELL TUMOR OF THE OVARY. *J Clin Oncol*, 2003,21:1180-1189
- ^v Hines JF, Khalifa MA, Moore JL. RECURRENT GRANULOSA CELL TUMOR OF THE OVARY 37 YEARS AFTER INITIAL DIAGNOSIS: A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE. *Gynecol Oncol* 1996; 3:484-488.
- ^{vi} Ohel G, Kaneti H, Schenker JG. GRANULOSA CELL TUMORS IN ISRAEL: A STUDY OF 172 CASES. *Gynecol Oncol* 1983; 2:278-286
- ^{vii} Savage P, Constela D, Fisher C. GRANULOSA CELL TUMOURS OF THE OVARY:DEMOGRAPHICS, SURVIVAL AND THE MANAGEMENT OF ADVANCED DISEASE. *Clin Oncol* 1998, 4: 242-245
- ^{viii} Pectasides D, Pectasides E, Psyrri A: GRANULOSA CELL TUMOR OF THE OVARY, *Cancer Treatment Reviews*, 2008, 34: 1-12
- ^{ix} Cronje HS, Niemand I, Bam RH: REVIEW OF THE GRANULOSA-THECA CELL TUMORS FROM THE EMIL NOVACK OVARIAN TUMOR REGISTRY. *Am J Obstet Gynecol* 1999, 180:323-328
- ^x Piver MS: ONCOLOGÍA GINECOLÓGICA.2ª Edición, España, Marban, 2000, 62
- ^{xi} Evans AT, Gaffey TA, Malkasian GD, CLINICOPATHOLOGIC REVIEW OF 118 GRANULOSA AND 82 THECA CELL TUMORS. *Obstet Gynecol* 1980, 55:231-238
- ^{xii} Aboud E: A REVIEW OF GRANULOSA CELL TUMOURS AND THECOMAS OF THE OVARY. *Arch Gynecol Obstet* 1997, 259: 161-165
- ^{xiii} Piver MS: ONCOLOGÍA GINECOLÓGICA.2ª Edición, España, Marban, 2000, 62
- ^{xiv} Lappohn RE, Burger HG, Bouma J, INHIBIN AS A MARKER FOR GRANULOSA-CELL TUMORS *N Engl J Med* 1989, 321: 790-793
- ^{xv} Lane AH, Lee MM, Fuller AF: DIAGNOSTIC UTILITY OF MULLERIAN INHIBITING SUBSTANCE DETERMINATION IN PATIENTS WITH PRIMARY AND RECURRENT GRANULOSA CELL TUMORS. *Gynecol Oncol* 1999, 73: 51-55
- ^{xvi} Segal R, DePetrillo AD, Thomas G: CLINICAL REVIEW OF ADULT GRANULOSA CELL TUMORS OF THE OVARY. *Gynecol Oncol* 1995, 56:338-344
- ^{xvii} Calaminus G, Wessalowski R, Harms K: JUVENILE GRANULOSA CELL TUMOR OF THE OVARY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS *Gynecol Oncol* 1997, 65: 447-452
- ^{xviii} Malmstrom H, Hogbert T, Risberg B: GRANULOSA CELL TUMORS OF THE OVARY: PROGNOSTIC FACTORS AND OUTCOME *Gynecol Oncol* 1994, 52: 50-55
- ^{xix} De Vita VT, Hellman S, Rosenberg AS: CANCER PRINCIPLES AND PRACTICE OF ONCOLOGY. 8th ed, Philadelphia, Lippicott-Raven, 2008,
- ^{xx} Dahlgren E, Gull B, Willén R: SERTOLI-LEYDING CELL TUMOUR IN A POSTMENOPAUSAL WOMAN SHOWING ALL FACETS OF THE INSULIN RESISTANCE SYNDROME *J Med Sci* 2005, 110: 233-236
- ^{xxi} Pectasides D, Pectasides E, Psyrri A: GRANULOSA CELL TUMOR OF THE OVARY, *Cancer Treatment Reviews*, 2008, 34: 1-12
- ^{xxii} Ko SF, Wan YL, Ng SH: ADULT OVARIAN GRANULOSA CELL TUMORS:SPECTRUM OF SONOGRAPHIC AND CT FINDINGS WITH PATHOLOGIC CORRELATION *J Comput Assist Tomogr* 2002, 26: 756-761
- ^{xxiii} Herrera A, Granados M, González M: MANUAL DE ONCOLOGIA 3ª edición, México DF, Mc Graw-Hill Interamericana, 2006; 548
- ^{xxiv} Berek JS, Hacker NF: GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA PRÁCTICA. 4ª edición, México DF, Edit. McGraw-Hill Interamericana, 2006,528
- ^{xxv} Skeel R: QUIMIOTERAPIA DEL CÁNCER 5ª Edición, Madrid España, Marban, 2000; 295-298
- ^{xxvi} NCCN: CLINICAL PRACTICE GUIDELINES IN ONCOLOGY, 2008

-
- ^{xxvii} Fox H: PATHOLOGIC PROGNOSTIC FACTORS IN EARLY STAGE ADULT-TYPE GRANULOSA CELL TUMORS OF THE OVARY *Int J Gynecol Cancer* 2003, 13: 1-4
- ^{xxviii} DiSaia PJ, Creasman WT: ONCOLOGIA GINECOLOGICA CLINICA. 6ª Edición, Madrid España. Elsevier Science, 2002; 364-369
- ^{xxix} Wolf JK, Mullen J, Eifel PJ: RADIATION TREATMENT OF ADVANCED OR RECURRENT GRANULOSA CELL TUMOR OF THE OVARY *Gynecol Oncol* 1999, 73: 35-41
- ^{xxx} Fishman A, Kudelka AP, Tresukosol D: LEUPROLIDE ACETATE FOR TREATING REFRACTORY OR PERSISTENT OVARIAN GRANULOSA CELL TUMOR *J Reprod Med* 1996, 41: 393-396
- ^{xxxi} Pectasides D, Pectasides E, Psyrri A: GRANULOSA CELL TUMOR OF THE OVARY, *Cancer Treatment Reviews*, 2008, 34: 1-12