



Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

FACULTAD DE MEDICINA.

SE PRESENTA LA TESIS TITULADA:

SEGUIMIENTO POR CLINICA E IMAGEN HASTA LA RECURRENCIA EN PACIENTES CON TUMORES DE CELULAS DE LA GRANULOSA EN EL CMN 20 DE NOVIEMBRE, ISSSTE VS SEGUIMIENTO CON MARCADOR TUMORAL EN OTRAS POBLACIONES.

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

CIRUGIA ONCOLOGICA ADULTOS.

PRESENTA:

DR. RICARDO MORALES MARTINEZ

ASESOR:

DRA. BEATRIZ ARCELIA ORTEGA MEZA

CIUDAD DE MEXICO, 30 JULIO DEL 2017.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**EXPERIENCIA EN EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON
TUMOR DE CÉLULAS DE LA GRANULOSA POR CLÍNICA,
MARCADOR TUMORAL Y ESTUDIOS DE IMAGEN EN EL CENTRO
MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIMBRE , ISSSTE .**

AGRADECIMIENTOS.

ADIOS A MIS PADRES A MIS MAESTROS Y PROFESORES

PROTOCOLO	
NO. DE REGISTRO	Título: Experiencia en el seguimiento de pacientes con Tumor de Células de la Granulosa por clínica, marcador tumoral y estudios de imagen en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre , ISSSTE .
	*Servicio(s): Cirugía Oncológica
	*Unidad Médica(s): Centro Médico Nacional 20 de Noviembre
	*Delegación(s): Benito Juárez
	Fecha: 31 de marzo del 2016
	Teléfono/Ext:
	Fax.:

* Indicar el área geográfica donde se realizara el estudio, en caso de ser varios los lugares involucrados incluir todos los servicios y unidades médicas involucradas anexando también los nombres de las delegaciones a las que pertenece cada unidad médica.

PERSONAL ADSCRITO	NOMBRE	UNIDAD Y/O DEPARTAMENTO	INSTITUCIÓN	FIRMA
Investigador responsable	Beatriz Arcelia Ortega Meza	Cirugía Oncológica	ISSSTE	
Investigador asociado 1	Ricardo Morales Martínez	Cirugía Oncológica	ISSSTE	
Investigador asociado 2				
Investigador asociado 3				
Investigador asociado 4				
Dirección postal completa del investigador responsable y correo electrónico. pillormm@hotmail.com				

1. INFORMACIÓN CURRICULAR DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL.

Médico Adscrito al Servicio de Oncología Quirúrgica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE. Jefe de la Sección de Tumores Ginecológicos.

INFORMACIÓN DEL PROYECTO

1. TITULO DEL PROTOCOLO.

Experiencia en el seguimiento de pacientes con Tumor de Células de la Granulosa por clínica, marcador tumoral y estudios de imagen en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre , ISSSTE .

2. RESUMEN.

Los tumores de los cordones sexuales son menos del 5% de los tumores malignos de ovario, de los cuales los Tumores de Células de la Granulosa (TCG) son los más frecuentes las cuales presentan dolor abdominopélvico, aumento de volumen abdominal y Sangrado transvaginal por influencia de un estado hiperestrogenico., la mayoría se presentan en etapas tempranas , y se tratan quirúrgicamente y en pocos casos se da tratamiento adyuvante , teniendo la gran mayoría recurrencia a largo plazo según ciertos factores de riesgo que se han identificado.

Se revisará en el SIAH la base de datos de pacientes del 2002 al 2017 con diagnóstico de cáncer de Ovario y se buscarán los Subtipos Histológicos de tumores de Células de la Granulosa, quienes fueron sometidos a tratamiento y seguimiento en esta Unidad, con el fin de evaluar la Sobrevida libre de Enfermedad hasta la recurrencia en estas pacientes del CMN 20 de Noviembre y se hará un estudio retrospectivo para valorar que factores de riesgo influyen para propiciar esta recurrencia.

3. INDICE.

Título del proyecto	4
Resumen	5
Abreviaturas	6
Introducción	6
Antecedentes	7
Planteamiento del problema	13
Justificación	13
Hipótesis (si es el caso)	13
Objetivo General	14
Objetivos particulares	14
Metodología de la Investigación	14
Prueba piloto (si es el caso)	16
Aspectos éticos Consentimiento informado Conflicto de intereses	16
Condiciones de bioseguridad	16
Recursos	17
Cronograma de actividades programadas	17
Resultados esperados y productos entregables	18
Aportación o beneficios para el Instituto	18
Perspectivas	18
Difusión	18
Patrocinadores	18
Referencias bibliográficas	19
Autorizaciones	20
Anexos	20

4. ABREVIATURAS.

TCG Tumor de células de la Granulosa
EC: Etapa clínica.
SG: Sobrevida global.
ILP: Intervalo libre de progresión.
SLE: Sobrevida Libre de Enfermedad
AMH: Hormona Antimulleriana
EC: Etapa Clínica
HTA: Histerectomía
SOB: Salpingooforectomía
BEP: Bleomicina , Etoposido, Platino.
VEGF: Factor de crecimiento del Endotelio Vascular

5. INTRODUCCION.

Los tumores de los cordones sexuales comprenden menos del 5% de los tumores malignos de ovario, de los cuales los Tumores de Células de la Granulosa (TCG) son los más frecuentes se subdividen en 2 tipos: Adulto y Juvenil, los TCG Tipo Adulto es el más frecuente alrededor del 95% y los cuales se presentan en la cuarta y quinta década de la vida en mujeres perimenopáusicas o postmenopáusicas, las cuales presentan sintomatología de dolor abdominal pélvico, aumento de volumen abdominal y Sangrado transvaginal por influencia de un estado hiperestrogénico.

Los TCG son productores de Estrógenos por lo cual son tumores asociados a Cáncer de Endometrio se han estudiado mutaciones genéticas en FOXL2 y se ha establecido la importancia de marcadores tumorales específicos para TCG como Inhibina B y Hormona Antimulleriana (AMH).

Estos tumores se detectan en Etapa Clínica (EC) temprana y la Cirugía es por lo regular suficiente para el control local, cuando presentan recurrencia esta es tardía y se trata como Cáncer de Ovario Epitelial, no está justificada la linfadenectomía ya que son raras las Metástasis linfáticas. La Sobrevida Global de estos tumores es buena y la recurrencia puede presentarse hasta 20 años después aun en Etapas tempranas y se describen la utilidad de marcadores como la Inhibina B y la Hormona Antimulleriana.

Y dado que se ha visto que pacientes quienes reciben quimioterapia tienen una SLE mejor que aquellas que no la reciben, la identificación de factores de mal pronóstico pueden ser utilizados para seleccionar a las pacientes que requieren terapia adyuvante.

6. ANTECEDENTES.

TUMORES DE OVARIO.

Introducción

En todo el mundo, cada año 200 000 mujeres son diagnosticadas con cáncer de ovario y 125,000 mueren por esta causa. En Estados Unidos se estimaron 21 880 casos nuevos de Cáncer de ovario epitelial para el año 2010 y 13 850 muertes por esta causa. En México en 2003 se registraron 2 907 casos, lo que representó 2.64% de los tumores Malignos ginecológicos. El cáncer de ovario ocurre en todos los grupos etarios, pero su Incidencia aumenta con la edad. Al grupo de 50 a 54 años corresponde 11.4% de los casos, Seguido por el grupo de 45 a 49 años con 10.5 por ciento.

La supervivencia es de 66, 45 y 37% a uno, tres y cinco años, respectivamente. Según el estadio clínico, ésta alcanza 90% en el I, 60-80% en el II, 20-34% en el III y 5-10% en el IV. Un 69% de los casos es diagnosticado en etapa avanzada, con una supervivencia de sólo 45% a cinco años.

Diagnóstico histológico y citológico

La histología es el estándar del diagnóstico, y no se acepta el uso de la citología de ascitis para el inicio del tratamiento. El diagnóstico histológico se realiza mediante la biopsia percutánea, abierta o por vía Laparoscópica con el fin de obtener una muestra adecuada del tumor y realizar una estadificación quirúrgica. La biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) es útil para establecer el diagnóstico de enfermedad ganglionar regional o recurrencia.

Hay datos ultrasonográficos que hacen sospechar malignidad en caso de una masa anexial en estudio y escalas que sugieren la canalización de estas mujeres a un tercer nivel de atención medica, como ocurre con el índice de riesgo de malignidad propuesto por Jacobs que Tiene una sensibilidad de 92% y especificidad de 86%.

En términos generales, toda mujer con una masa anexial con las siguientes características

Debe ser llevada a exploración quirúrgica.

- Tumor presente en mujer posmenopáusica .
- Tumor mayor de 8 cm en mujer premenopáusica.
- Tumor menor de 8 cm, sólido al ultrasonido, en mujer menopáusica. •Tumor menor de 8 cm, quístico, en mujer premenopáusica que persiste después de Dos meses de observación y/o tratamiento con hormonales combinados.

Tipos Histologicos

-Tumores Epiteliales

Constituyen la mayor parte de los tumores de ovario hasta el 75% incluyendo benignos y malignos y el 90% de los malignos. Esta definición incluye un conjunto de tumores derivados del epitelio del ovario y los mas comunes son:

- Serosos: (60-80%) son los mas frecuentes suelen ser bilaterales, son de baja malignidad
- Mucinosos: (25%) suelen ser benignos .
- Endometrioides (20%) la mayoría son malignos se asocian a adenocarcinoma de endometrio.
- Celulas claras. Son de alta malignidad
- Tumor de células transicionales
- Epidermoides
- Mixtos.

-Tumores Germinales

Constituyen el 5% del total de los tumores malignos de ovario, pero son el 60%de los tumores que aparecen en mujeres jóvenes y suelen producir dolor y distensión abdominal.

- Teratoma inmaduro
- Tumor del saco vitelino.
- Carcinoma embrionario
- Poliembrioma
- Disgerminoma: el tumor maligno mas frecuente de este grupo y el maligno mas frecuente en pacientes menores de 30 años.
- Coriocarcinoma

-Tumores de los cordones sexuales - estroma

Constituyen el 4% de las neoplasias malignas y son :

-Tumor de Celulas de la Granulosa . Tipo Adulto y Juvenil

-Tumores de laTeca Fibroma: suelen ser benignos y aproximadamente la mitad producen estrógenos y andrógenos.

-Tumor de células de Sertoli -Leydig

TUMORES DE CELULAS DE LA GRANULOSA (TCG).

Introducción

Tumores de Células de la Granulosa de los cordones sexuales del estroma ovárico son de pronóstico favorable son neoplasias poco frecuentes representan el 2-5% de las neoplasias malignas de ovario. Son neoplasias ginecológicas raras que surgen de células estromales del ovario, con comportamiento indolente con recaídas muchos años después del diagnóstico inicial y el tratamiento quirúrgico es el tratamiento estándar. (BIBLIOGRAFIA)

Puede aparecer a cualquier edad a diferencia de cáncer epitelial que aparece en postmenopáusicas. Suelen afectar a mujeres en Edad reproductiva .La Edad media de presentación es de 46 años , 45.7% en la cuarta y quinta década de la vida ,y más propensos en mujeres de raza negra.

Los TCG Adultos son el 95% se presentan en edad media y mujeres de edad avanzada

TCG juveniles tienden a desarrollarse antes de la pubertad y sufren recaída tardía o mortalidad relacionada con la enfermedad después del tratamiento.

TCG son neoplasias ginecológicas poco frecuentes con incidencia de 0.61 casos por 100, 000 mujeres al año.

Síntomas no específicos como STV anormal, pubertad precoz por producción de estrógenos .

El tratamiento de la Etapa Clínica temprana es la extirpación quirúrgica y debido a la presencia de anomalías endometriales se realiza histerectomía total abdominal con salpingo oforectomía bilateral.

La Mayor parte son en EC I con buen pronóstico a largo plazo.

Se diagnostica en etapa temprana con supervivencia a 5 años del 90-95%.

Tasa de supervivencia a 20 años es de 67%.

Para etapas avanzadas recurrente no se ha establecido el tratamiento oportuno.

Si no es resecable la quimioterapia basada en platino es una buena opción .

La hormonoterapia es bien tolerada.

Cuadro Clínico

TCG a menudo secretan esteroides sexuales como estrógeno, el estado estrogenico causa sangrado uterino anormal y se asocia a menudo con hiperplasia o cáncer de endometrio.

Se sugiere ambientes de estrógeno sin oposición potenciando la hiperplasia de células de la granulosa. Y obesidad asociada ya que hay mayor estrona.

Altos niveles de estrógeno pueden predisponer TCG y bajos niveles las protegen.

Los TCG tienen síntomas severos como dolor abdominal y distensión o síntomas relacionados con hormonas como hemorragias intermenstrual o menstruación irregular.

Estos síntomas se presentan en un porcentaje aproximado de:

Dolor Abdominopélvico 28 - 44.3%

Sangrado postmenopáusico 19.6%

Sangrado uterino anormal 13.4%

Otros síntomas 22.7%

Masa palpables 8.8%

Distensión abdominal 10.3%

Asintomáticos 14.3%

Cáncer de Endometrio concomitante 6%

*** ESTADIOS : ECI 95%, ECII 1%, EC III 4%, EC IV 0%, DESCONOCIDO 4.6%

Diagnostico

El Diagnostico se realiza con la sintomatología clínica y al valorar un sangrado transvaginal con dolor pélvico y masa palpable.

Se realiza Ultrasonido pélvico y transvaginal, además se puede realizar Tomografía de abdomen donde se visualizara el tumor anexial

La mayoría de los TCG son mayores a 10 cm 41%, con rango de 0.2-40 cm.

Rol de Marcadores tumorales como Proteína 4 Epidídimo Humano (He4) , Ca 125 , Inhibina b , Hormona Antimulleriana (AMH) en el Diagnóstico diferencial y seguimiento de TCG.

He4 más bajo en TCG que en cáncer de ovario, Ca 125 es mayor en TCG y Endometrioma , Inhibina b y AMH se elevan en TCG .

La Inhibina B sola es suficiente para diferenciación de TCG del Ca de Ovario Epitelial.

Inhibina b fue el mejor marcador para TCG es el más preciso.

El Ca 125 es un marcador para Cáncer de Ovario Epitelial.

En diagnóstico diferencial de masas pélvicas el HE4 se considera superior a Ca 125 porque son menos influenciados de endometriomas y otros tumores ováricos benignos.

La Inhibina b, la Hormona Antimulleriana (conocida como sustancia inhibidora de Müller) son marcadores de seguimiento para TCG.

Niveles de los marcadores

Premenopausicas: Inhibina B <200 ng/l AMH <13 microg/l

Postmenopausicas: Inhibina B <16 ng/l AMH <0.2 microg/l

Niveles de HE4 y CA 125 son menores en TCG que en cáncer de ovario, niveles altos indicaron tumor de origen epitelial.

Inhibina B es el marcador preoperatorio único más preciso para diferenciación de TCG de Cáncer de Ovario Epitelial y Endometrioma.

Al adicionar AMH a la Inhibina B aumenta la precisión en comparación con la Inhibina B o AMH sola resultado sensibilidad del 100% y especificidad del 93%.

Inhibina B es el marcador más preciso para el diagnóstico preoperatorio de TCG ya que es capaz de diferenciar TCG de Epiteliales y Endometriomas.

Se recomienda que la Inhibina B y AMH se mida en premenopáusicas y que Inhibina B en postmenopáusicas.

Tratamiento.

El pilar del tratamiento es la resección quirúrgica completa y tienen mejor supervivencia las etapas tempranas .

Cirugía inicial puede ser conservadora y de estadificación .

-Cirugía: Salpingooforectomía Uni o Bilateral con o sin Histerectomía Total Abdominal

Terapia adyuvante es incierto su valor es dada en alto riesgo o enfermedad avanzada.

-55.6% cirugía conservadora (oforectomía unilateral, o SOB, o HTA con SOB)

-44.3 % Cirugía Estadificadora (HTA SOB , Biopsia múltiple , omentectomía , linfadenectomía).

Las metástasis ganglionares son poco frecuentes por lo que la linfadenectomía se omite

La diseminación hematológica del tumor y su propensión a la recaída hace que requieran un seguimiento más prolongado .

Terapia adyuvante con quimioterapia, hormonoterapia, bevacizumab está indicada en pacientes con EC avanzada y recurrencias.

Terapia Adyuvante

QT adyuvante esta indicada en Etapas Avanzadas y en Etapa IC de alto riesgo

Mejora SL de recidiva pero no en SG con BEP.

En recaída se da Carboplatino y Paclitaxel .

Toxicidad pulmonar grave con bleomicina

Radioterapia a abdomen se asocia con mayor SLE aunque puede complicar más la cirugía en la recaída

Factores asociados con un mayor riesgo de recurrencia en mujeres con TCG

Los TCG requieren seguimiento activo por más de 10 a 15 años después del diagnóstico ya que las recidivas pueden desarrollarse tardíamente, asintóticamente y en múltiples localizaciones anatómicas.

Factores pronósticos: Etapas avanzadas mayor a IC, tamaño tumoral mayor de 10 cm, Ruptura del tumor durante la cirugía, tumor residual, Edad del diagnóstico, Estado premenopáusico, Atipia nuclear, Tasa Mitótica 4/10 x campo de alta potencia, IMC>30 y Diabetes Mellitus son factores pronósticos de recurrencia además difusión y transcripción de factor de transcripción GATA 4 y el receptor de factor de crecimiento epidérmico humano HER 2.

Factor pronóstico más significativo es la presencia de tumor residual después de la Resección Quirúrgica y la ruptura tumoral, estas pacientes podrían beneficiarse de un enfoque de tratamiento inicial más agresivo.

- Las tasas de recaída en ECI es tan alto como el 30%.

-Recurrencias son asintomáticas en el 38% de los pacientes

-Tiempo medio hasta la recaída fue de 57.6 meses, recurrencia peritoneal fue la más frecuente, en la pelvis o abdomen 82%, otros sitios incluyeron retroperitoneo, ganglios inguinales, mediastínicos o para aórticos, pared abdominal, pulmón, hígado y hueso.

Cuando presentaban síntomas de recurrencias era dolor abdominal, y masa palpable.

38% se descubrieron por examen clínico solo o con USG transvaginal y/o marcador sérico.

Ca 125 elevó en 33% de recaídas, Inhibina B en 94% de las recaídas.

32% recayeron a los 12 años de los cuales 55% presentaron recidivas sucesivas.

Tiempo medio de la primera recaída fue de 7.4 años 75% de los cuales fueron en los años posteriores. SLE 11.3 años. Mediana de Supervivencia Libre de Progresión en 11.5 años.

Tasa de recaída en estadio IC 43% vs E CIA 24%

1/3 de recaída ocurrieron en los primeros 5 años después del Diagnóstico, otro 27% a los 5 a 10 años y 39% después de los 10 años.

Mediana de tiempo de recurrencia 12.1 años

La falta de cirugía de estadificación y Linfadenectomía era significativamente mayor en pacientes con recurrencia.

Falta de cirugía de estadificación y quimioterapia en ECIC se asoció a mayor recurrencia. Según la literatura el 70% de las recurrencias se trata con cirugía con o sin QT adyuvante o radioterapia.

-MANEJO DE LA RECAIDA

1ª recaída se trata con cirugía citorréductora en combinación con QT o RT.

Y se pueden obtener Tasa de respuesta con platino 35% con Taxano 14%

Terapia hormonal con megestrol y tamoxifeno, tamoxifeno solo, inhibidor de la aromatasa o leuproline, tienen respuesta objetiva 14%, 48% más con enfermedad estable en 6 meses

Se obtienen tasas de respuesta más altas con BEP 71% que con Taxanos 37%, es mayor en combinación de Taxanos y platinos 60%.

Agentes hormonales se ha visto tasas de respuesta completa con letrozol. Con tasa de respuesta objetiva de 33.3% en RE y RP +, 66.7% en RE – y RP +, 0% en RE RP negativos.

Radioterapia es eficaz en recaída localizada y para control del dolor, en enfermedad recurrente aislada no susceptible de cirugía.

La Terapia biológica dirigida con Bevacizumab e Imatinib se reportan resultados variables.

TCG tienen sobreexpresión de VEGF 99% con tasas de respuesta del 38% y tasa de beneficio clínico de 63% y enfermedad estable de 77.8%.

No hay evidencia de la terapia adyuvante en fase temprana de la enfermedad.

Pacientes con ruptura tumoral podrían beneficiarse de estadificación completa incluyendo linfadenectomía y QT adyuvante con regímenes BEP o Carboplatino y Paclitaxel.

Tiempo medio hasta la recaída es de 7 años, por lo que se debe dar seguimiento por 10 a 15 años incluyendo marcadores para Inhibina B y/o AMH.

USG Pélvico es una herramienta de seguimiento y la TAC . PET CT no está indicado .
En recidiva la TAC es lo recomendado.
Pacientes pre menopáusicas mayor riesgo de recaída se benefician de cirugía radical .
Terapia adyuvante en IC

Quimioterapia Adyuvante.

La quimioterapia es para enfermedad avanzada y recurrente.
Entre la EC IC hay mayor tasa de recaída y menor SLE comparado con la ECIA
La administración de quimioterapia adyuvante en ECIC es debatido
Los pacientes con EC I tienen un excelente pronóstico con SLE de 5 y 10 años de 85% y 75%.
Sin embargo hasta el 30% de EC I aún sufren recaída lo que genera necesidad de identificar pacientes de alto riesgo
Se proponen factores de alto riesgo como edad avanzada, tamaño tumoral grande y alto índice mitótico , aunque a pesar de la terapia adyuvante no parece mejorar el intervalo libre de recidiva. No hay diferencia en la SLE entre quien recibió o no recibió quimioterapia 27% y 50% respectivamente.

Hormonoterapia en TCG

La hormonoterapia es bien tolerada hay diferentes terapias hormonales:

- 1.-Anastrozol y Letrozol (inhibidores de la aromatasas)
- 2.-Acetato de medroxiprogesterona
- 3.-Acetato de megestrol
- 4.-Tamoxifeno
- 5.-Dietilbestrol (estrogeno sintético)
- 6.-Leuprolide y gosereline (agonista de GnRh)
- 7.-Ganirelix (antagonista de GnRh)

Se reporta respuesta completa o parcial en 57.9 % de los pacientes con tasa de respuesta objetiva del 71%

25.8% respuesta completa

45.2% respuesta parcial

12.9% enfermedad estable

16.1% enfermedad progresiva

Letrozol y anastrozol dan respuestas más completas y parciales

Las pacientes con receptores negativos de estrógenos y positivas para progesterona tuvieron la mayoría de las respuestas

Y receptores de estrógeno negativo y progesterona negativo tenían más enfermedad progresiva

El tratamiento hormonal podría inhibir los TCG mediante acción indirecta por supresión de gonadotropinas o esteroides endógenos o por efecto directo sobre el tumor.

TRATAMIENTO ANTIANGIOGENESIS CON BEVACIZUMAB PARA PACIENTES CON TCG.

Los TCG responden mal a la quimioterapia, por lo que se ha examinado la eficacia del bevacizumab y sus características angiogénicas.

La angiogénesis es importante en el desarrollo del tumor y la progresión, las metástasis ganglionar es muy rara, pero la metástasis a distancia es común, lo que indica rutas hematogénas en la propagación.

El aumento de la densidad de micro vasos y la sobreexpresión del VEGF se correlacionan con la presencia de metástasis a distancia por lo tanto agentes antiangiogénicos pueden tener un papel en el tratamiento de TCG .

Una mayor expresión de VEGF se asocia con la progresión de la enfermedad, duración más corta de PFS y duración menor de supervivencia global.

Un incremento de la densidad micro vascular se relaciona con progresión de la enfermedad duración más corta de PFS , duración más corta de supervivencia global

Bevacizumab es eficaz en TCG con tasa de respuesta del 21%.

El 94% de pacientes con TCG tienen tumores que expresan VEGF , la sobreexpresión VEGF y el aumento de la densidad de micro vasos se correlaciona con malos resultados .

Se apoya el papel para la terapia antiangiogenica en TCG dada la observación clínica de que las metástasis linfática es extremadamente rara , pero las metástasis hematógenas es relativamente frecuente .

Tasa de respuesta del 38% con tasa de beneficio de 63%, PFS de 7.2 meses observado después de Bevacizumab es similar al PFS de 6.8 meses después de Taxanos y 11.2 meses después de BEP.

El bevacizumab parece tener un efecto clínico demostrable contra TCG recurrente. Es bien tolerado con eventos adversos como neuropatía , obstrucción intestinal parcial.

Los marcadores para la angiogénesis pueden correlacionarse con mala evolución de la enfermedad en pacientes con TCG

FOXL 2 EN LA PATOGENESIS DE LOS TCG EN ADULTOS

Las diferencias genéticas específicas de los TCG permiten que estas células se comporten de una manera maligna. Es probable que los TCG metastásicos y recurrentes requieran un tratamiento dirigido basado en los defectos moleculares en el propio tumor. Una gama de genes importantes en la biología celular de granulosa normal , así como sus vías de señalización se investigan como implicados en la patogénesis de los TCG. Gran parte de la investigación de TCG se ha centrado en el gen FOXL2 en el que se ha identificado una mutación somática en TCG de adultos .

FOXL2 en el ovario juega un papel en la formación de folículos FOXL2 se detecta a lo largo de la foliculogénesis, de la proliferación de células germinales en el primer trimestre de gestación hasta el inicio de la meiosis y la formación de folículos primordiales. Este gen es fundamental para la adecuada diferenciación de las Células de la Granulosa,

En ausencia de FOXL2 las células de la granulosa son incapaces de cambiar de morfología escamosa a morfología cubica en los folículos primarios.

Pocas células son positivas para el marcador de proliferación ki67 indicando que las células de la granulosa solo son parcialmente inducidas a diferenciarse y crecer dando lugar a una ausencia de folículos maduros y eventual agotamiento.

FOXL2 es necesario para el mantenimiento del ovario en el adulto. Se requiere para prevenir la transdiferenciación de células foliculares en el ovario adulto a células testiculares.

El papel de FOXL 2 en la patogénesis de los TCG adultos. Se demostró que esta mutación estaba presente en el 97% de TCG adultos , no se encontró esta mutación en ningún otro tipo de tumor del estroma o de cordones sexuales ni otro tipo de tumor ovárico .

FOXL2 ha demostrado reducir la expresión de los receptores de GNRH por lo tanto conferir resistencia a la apoptosis inducida por GNRH .Colectivamente dicha evidencia sugiere que FOXL2 es un gen supresor de tumores

La identificación de una mutación somática recurrente en foxl2 en TCG en adultos puede tener una aplicación diagnostica útil en donde hay duda sobre el diagnostico final de un tumor de estroma ovárico después de histopatología convencional y la inmunohistoquímica. La prueba de la mutación puede ser útil para distinguir los TCG de otros tumores del estroma del cordón sexual de ovario y puede ayudar a diferenciar entre los TCG adulto de los tipo juvenil .

Los fármacos que se dirigen a alteraciones moleculares en los tumores ofrecen la posibilidad de un tratamiento significativamente mejor. Esto permite una mayor selectividad y una menor toxicidad en comparación con los agentes quimioterapéuticos tradicionales.

La alta frecuencia con la que la mutación FOXL2 ocurre en los TCG adultos sugiere que podría ser un objetivo terapéutico en este tumor.

SOBREVIDA

Sobre vida global es mayor a 20 años en EC I

Mediana de sobrevida global 23.6 años.

Tasa global de supervivencia a 5 años fue del 96.5% y a los 10 años fue del 94.1%

Mediana de SG en no recurrentes fue de 30.6 años y en pacientes recurrentes fue de 26.5 años.
Mediana SLE fue de 11.3 años.

7. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El tratamiento de los TCG en Etapa temprana es quirúrgico, el problema es el tratamiento en Etapas avanzadas e identificar factores de riesgo.

Anteriormente el tratamiento para etapas avanzadas y pacientes con factores de riesgo como los que se han mencionado el tratamiento era con monodroga con Doxirrubicina , con pobres respuestas en recurrencia. Actualmente se ha demostrado en la literatura internacional que estos pacientes con factores de riesgo manejados con terapias sistémicas a base BEP ; Carboplatino y Paclitaxel, hormonoterapia y bevacizumab, con un seguimiento con marcadores tumorales específicos han aumentado el control de esta enfermedad y por lo tanto la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad en pacientes de alto riesgo. No se han realizado estudios con población de este Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, por lo que nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a la recurrencia en Tumores de Células de la Granulosa que se deben de identificar en el seguimiento ?

8. JUSTIFICACIÓN.

Los pacientes con TCG con factores de riesgo tienen mayor recurrencia y menor SLE y SG cuando no se administra terapia sistémica.

Por lo tanto se revisaran los resultados de la terapia sistémica y buscaremos una opción en tratamiento de pacientes con EC avanzada y factores de riesgo para disminuir la recurrencia y aumentar la SLE y SG.

Se propondrá un algoritmo para el seguimiento con base en lo descrito en la literatura internacional de la importancia del uso de marcadores tumorales, además del seguimiento clínico y por imagen, con el fin de estandarizar el seguimiento para un mejor control de las pacientes de esta unidad.

9. HIPÓTESIS.

El seguimiento de los pacientes con Tumor de Células de la Granulosa por clínica , marcador tumoral y estudios de imagen es similar a lo reportado en otras series internacionales.

10. OBJETIVO GENERAL.

Describir la experiencia en el seguimiento de pacientes con Tumor de Células de la Granulosa por clínica, marcador tumoral y estudios de imagen en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

11. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Definir las características demográficas de la muestra
- Describir el sitio más común de recurrencia local o a distancia
- Establecer los factores de riesgo que aumentan la recurrencia
- Conocer la importancia de los marcadores tumorales en TCG
- Conocer la SG y SLE en los pacientes con TCG
- Evaluar la mejor manera de dar seguimiento a pacientes con TCG en esta Unidad.

12. METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION**12.1 Diseño y tipo de estudio.**

Cohorte retrospectiva

12.2 Población de estudio.

Pacientes con diagnóstico de TCG en esta Unidad

12.3 Universo de trabajo

Expedientes de pacientes del servicio de oncología quirúrgica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, evaluados del 2002 al 2017

12.4 Tiempo de ejecución.

Enero 2002 a Enero 2017.

12.5 Esquema de selección.**12.5.1 Definición del grupo control.**

Pacientes con diagnóstico de TCG tratadas en este CMN 20 de noviembre

12.5.2 Definición del grupo a intervenir.

No se realizó ninguna intervención.

12.5.3 Criterios de inclusión.

Expediente completo de Pacientes con Diagnóstico de TCG tratadas en esta unidad con Cirugía y Terapia Sistémica.

12.5.4 Criterios de exclusión.

Pacientes que no cumplen con los criterios de inclusión.
 Pacientes que no hayan concluido la terapia sistémica
 Pacientes que no completaron seguimiento.
 Pacientes que hayan muerto por causas no oncológicas

12.5.5 Criterios de eliminación.

No existen para el tipo de estudio

12.6 Tipo de muestreo.**12.6.1 Muestreo probabilístico.**

No aplica

12.6.2 Muestreo no probabilístico.
Se estudiarán todos los pacientes con diagnóstico de TCG que recibieron tratamiento en esta unidad
12.7 Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra.
No aplica porque es un estudio descriptivo
12.8 Descripción operacional de las variables.
<p>Variable / Operacionalización / Nivel de medición</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad / número de años cumplidos / cuantitativa continua • Comorbilidades (hipertensión, diabetes, obesidad) / Si-No / cualitativa nominal • Localización(es) de la(s) recurrencias / de acuerdo al sitio de localización / cualitativa nominal politómica • Localización(es) de la(s) metástasis / de acuerdo al sitio de localización / cualitativa nominal politómica • Estado funcional al momento del diagnóstico inicial y diagnóstico de enfermedad Avanzada / Cualitativa Ordinal / ECOG 0 paciente totalmente asintomático y activo capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria. ; ECOG 1 paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos , aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros , el paciente solo permanece en cama durante las horas de sueño nocturno.; ECOG 2 paciente no es capaz de realizar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en cama durante varias horas al día pero no supera el 50% del día, el individuo satisface sus necesidades personales solo. ; ECOG 3 el paciente necesita estar encamado mas de la mitad del día por presencia de síntomas, necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria por ejemplo vestirse .; ECOG 4 el paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria.; ECOG 5 el paciente esta moribundo o morirá en horas. • Tamaño tumoral / medición del tumor en centímetros /cuantitativa continua. • Ca 125 postoperatorio / marcador tumoral de ovario / cuantitativa continua. • Estirpe histológica/ tipo histológico reportado por el patólogo /cualitativa nominal. • Sobrevida: Se evaluará empleando las siguientes variables de tiempo al evento: • Sobrevida global (tiempo desde el diagnóstico inicial de TCG hasta la muerte) / Días, meses o años / Cuantitativa continua • Sobrevida libre de enfermedad./ periodo después del tratamiento exitoso en el que no hay aparición de los síntomas o efectos de la enfermedad./ cuantitativa continua • Tipo de resección tumoral /r0, r1, r2 • Recurrencia / si o no / • Hallazgos tomograficos a la recurrencia / datos compatibles con recurrencia /si o no /cualitativa nominal. • Estado / vivo sin evidencia de actividad tumoral o vivo con evidencia de enfermedad tumoral. • Muerte y motivo del deceso (es decir, relacionada con el TCG o no) / Si-No / Cualitativa nominal • Patrones de Tratamiento: Determinaremos los patrones de tratamiento asociados con el TCG desde el diagnóstico hasta el último dato disponible en la historia clínica o la muerte. Los criterios de los patrones de tratamiento incluirán: • Tratamiento con amplias categorías de enfoques terapéuticos, incluidos quimioterapia, tratamiento dirigido, radioterapia y cirugía / Cualitativa nominal politómica

12.9 Técnicas y procedimientos a emplear.

Se identificarán los pacientes con el diagnóstico de Tumor de Células de la Granulosa y sometidos a tratamiento, posteriormente se recabarán los datos de las diferentes variables a través del sistema SIAH y se ingresarán a una base de datos para su análisis.

12.10 Procesamiento y análisis estadístico.**DESCRIPTIVO**

El análisis se realizará con el programa SPSS versión 24 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Se realizarán pruebas de normalidad de las variables cuantitativas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables continuas con distribución normal se presentarán como medias y desviación estándar y como medianas y percentiles en caso contrario. Las variables categóricas se presentarán como frecuencias absolutas y relativas. Para la comparación de los grupos relacionados a las variables de desenlace (muerte y tipos de tratamiento) se utilizará una T- student independiente o una prueba de ANOVA si las variables se comportan de forma normal, en caso contrario se utilizará la prueba U de Mann-Whitney o Kruskal Wallis respectivamente. En el caso de las variables categóricas se utilizará una chi cuadrada de Pearson o prueba exacta de Fisher. Para el análisis de supervivencia se utilizará la prueba de Kaplan – Meier junto con la prueba Log Rank. Así mismo se realizará un análisis multivariado utilizando los riesgos proporcionales de Cox para estimar la razón de riesgos con intervalos de confianza al 95% de las variables de interés ajustando por variables potencialmente predictoras de mortalidad o progresión de la enfermedad. Se considerará como estadísticamente significativa una $p < 0.05$.

13. PRUEBA PILOTO (SI ES EL CASO).

No aplica.

14. ASPECTOS ÉTICOS.

El estudio se ajustó a los lineamientos establecidos en la declaración de Helsinki en materia de investigación clínica. En relación al riesgo para el sujeto de estudio de acuerdo a la Ley General de Salud es considerada como una investigación sin riesgo para el sujeto de estudio, no se manejaron maniobras ni procedimientos de riesgo para el sujeto de estudio.

14.1 Consentimiento informado.

No aplica.

14.2 Conflicto de intereses.

Los autores declaran no haber conflicto de intereses en el presente estudio.

15. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.

No se requieren.

16. RECURSOS.

Ninguno.

16.1 RECURSOS HUMANOS.
Dra. Beatriz Arcelia Ortega Meza Jefa del servicio de Tumores Ginecológicos del CMN 20 de Noviembre
Dr. Ricardo Morales Martinez Médico residente de tercer año del servicio de Oncología Quirúrgica Encargado del reclutamiento de los datos de este estudio
16.2 RECURSOS MATERIALES.
Hojas de recolección de datos.
16.3 RECURSOS FINANCIEROS.
No se requiere por el tipo de estudio.

17. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.							
GRAFICO DE GAANT							
	2017	2017	2017	2017	2017	2017	2017
	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO
Búsqueda de bibliografía	XXXXXX						
Realización de protocolo	XXXXXX	XXXXXXXX					
Aval de comités de Bioseguridad, Investigación y Ética				XXXXXX			
Búsqueda de pacientes en sistema SIAH para elaboración de base de datos						XXXXXX	
Depuración de base de datos.							XXXXXXXX
Búsqueda y análisis de variables en expediente clínico.							XXXXXXXX
Realizar análisis estadístico.							XXXXXXXX
							XXXXXXXX

Redactar conclusiones.							

18. RESULTADOS ESPERADOS Y PRODUCTOS ENTREGABLES.

Del presente trabajo se espera entregar la tesis para obtener el grado de especialista en Cirugía Oncológica.
Se espera publicar en revista indexada.

19. APORTACIONES O BENEFICIOS GENERADOS PARA EL INSTITUTO.

Establecer en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, la identificación de factores de riesgo para recurrencia de TCG, el uso de terapia sistémica, así como establecer el uso de marcadores tumorales para seguimiento de estos TCG con el fin de aumentar la SLE y SG.

20. PRESPECTIVAS.

21. DIFUSIÓN.

Los resultados del estudio se presentaran en congreso de la especialidad y se publicaran en revista indexada de la especialidad.

22. PATROCINADORES.

Nombre del Fondo	Ninguno.
Nombre del Laboratorio	
Nombre de la Institución u Organismo	

23. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1.-Anuj Suri, Ebony B. Carter, Neil Horowitz, Sheri Denslow, Paola A. Gehrig, Factors Associated with and Increased risk of recurrence in women whit ovarian granulosa cell tumors, *Gynecologic Oncology* 2013;131:321-24.
- 2.-E.A. Boyce, I. Costaggini, A. Vitonis, C. Feltmate, M. Muto, R. Berkowitz, D. Cramer, N.S. Horowitz, The epidemiology of ovarian granulosa cell tumors: A case-control study, *Gynecologic Oncology* 2009; 115:221–25.
- 3.-G. Mangili , J. Ottolina , G. Cormio , Vera Loizzi , P. De Iaco , D.A. Pellegrini , M. Candiani , G. Giorda , G. Scarfone , S.C. Cecere , L. Frigerio , A. Gadducci , C. Marchetti , G. Ferrandina, Adjuvant chemotherapy does not improve disease-free survival in FIGO stage IC ovarian granulosa cell tumors: The MITO-9 study, *Gynecologic Oncology* 2016;143: 276–80
- 4.-Hannah S. van Meurs, Luc R.C.W. van Lonkhuijzen , Jacqueline Limpen , Jacobus van der Velden , Marrije R. Buist, Hormone therapy in ovarian granulosa cell tumors: A systematic review, *Gynecologic Oncology* 2014;134:196–205.
- 5.-Hsu-Dong Sun, Hao Lin, Mei-Shan Jao, Kung-Liahng Wang, Wen-Shiung Liou, Yao-Ching Hung, Ying-Cheng Chiang, Chien-Hsing Lu, Hung Cheng Lai, Mu-Hsien Yu, A long-term follow-up study of 176 cases with adult-type ovarian granulosa cell tumors, *Gynecologic Oncology* 2012;124:244–49.
- 6.-Michelle K. Wilson, Peter Fong, Soizick Mesnage, Kathryn Chrystal, Andrew Shelling, Kathryn Payne, Helen Mackay, Lisa Wang, Stephane Laframboise, Marjan Rouzbahman, Wilfred Levin, Amit M. Oza, Stage I granulosa cell tumours: A management conundrum? Results of long-term follow up, *Gynecologic Oncology* 2015;138:285–91.
- 7.-Roseanne Rosario, Paul A. Cohen, Andrew N. Shelling, The role of FOXI2 in the pathogenesis of adult ovarian granulosa cell tumours, *Gynecologic Oncology* 2014;133: 382-87.
- 8.-Saara Bryk MD, Anniina Färkkilä MD, PhD, Ralf Bützow MD, PhD, Arto Leminen MD, PhD, Johanna Tapper MD, PhD, Markku Heikinheimo MD, PhD, Leila Unkila-Kallio MD, PhD, Annika Riska MD, PhD, Characteristics and outcome of recurrence in molecularly defined adult-type ovarian granulosa cell tumors, *Gynecologic Oncology* 2016; 143:571–77
- 9.-Ulla-Maija Haltia, Marianne Hallamaa, Johanna Tapper, Johanna Hynninen, Henrik Alfthan, Bhanu Kalra, Olli Ritvos, Markku Heikinheimo, Leila Unkila-Kallio, Antti Perheentupa, Anniina Färkkilä, Roles of human epididymis protein 4, carbohydrate antigen 125, inhibin B and anti-Müllerian hormone in the differential diagnosis and follow-up of ovarian granulosa cell tumors, *Gynecologic Oncology* 2017;144: 83–89
- 10.-Xia Tao, Anil K. Sood, Michael T. Deavers, Kathleen M. Schmeler, Alpa M. Nick, Robert L. Coleman, Ljiljana Milojevic, David M. Gershenson, Jubilee Brown, Anti-angiogenesis therapy with bevacizumab for patients with ovarian granulosa cell tumors, *Gynecologic Oncology* 2009;114: 431–36.

• **AUTORIZACIONES**

Del Jefe de Enseñanza e Investigación	
NOMBRE	FIRMA
DR. FELIX OCTAVIO MARTINEZ ALCALA	

Del Jefe de Servicio	
NOMBRE	FIRMA
DR. JORGE RAMIREZ HEREDIA	

Del Asesor del Protocolo (tesis)	
NOMBRE	FIRMA
DRA. BEATRIZ ARCELIA ORTEGA MEZA	

Del Director de la Unidad	
NOMBRE	FIRMA
DR. LUIS ERNESTO GALLARDO VALENCIA	

• **ANEXOS.**

--