



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E
HISTOPATOLÓGICAS DEL CÁNCER DE OVARIO, EN
LA UNIDAD DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL
JUÁREZ DE MÉXICO”**

PROTOCOLO DE TESIS

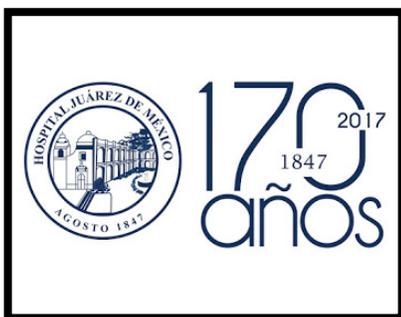
**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA: GINECOLOGIA ONCOLÓGICA.**

PRESENTA

DR. ROCIO AYDEE MALDONADO HERNANDEZ.

ASESOR DE TESIS.

DR. ERIK EFRAIN SOSA DURAN.



CIUDAD DE MÉXICO

JULIO 2019



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.



ÍNDICE

	No. Pág.
1. Título.....	3
2. Autores.....	4
3. Marco teórico.....	5
4. Justificación.....	15
5. Pregunta de investigación.....	16
6. Objetivos.....	17
7. Metodología.....	18
7.1 Diseño de la investigación.....	18
7.2 Definición de la población.....	18
7.3 Definición de variables.....	19
7.4 Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de la información.....	21
8. Resultados y análisis.....	22
9. Conclusiones	28
10. Recursos.....	29
11. Aspectos éticos y de bioseguridad.....	29
12. Cronograma de actividades.....	30
13. Bibliografía.....	31



Hospital Juárez
de México

1. TÍTULO

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DEL CÁNCER DE OVARIO, EN
LA UNIDAD DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO”



2. AUTORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL.

Nombre:	Dra. Rocio Aydee Maldonado Hernandez
Correo electrónico:	aydee_maldonado@hotmail.com
Nivel máximo de estudios:	Especialidad en Ginecología y Obstetricia
Disciplina:	Medicina
Especialidad:	Ginecología oncológica
Adscripción:	Unidad de oncología de hospital juarez de mexico (HJM)
Cargo:	Residente de tercer año
SNI:	Si No X Nivel

DIRECTOR DE TESIS.

Nombre:	Dr. Erik Efrain Sosa Duran
Correo electrónico	eriksosa2011@hotmail.com
Teléfono particular:	5537118008
Adscripción	Ginecología oncológica, HJM
Cargo	Medico adserito
Nivel máximo de estudios:	Candidato a maestria en ciencias
Disciplina:	Medicina
Especialidad:	Ginecología oncológica (adultos)
SNI:	No X Si Nivel

ASESOR:

Nombre:	Dr. Xicotencatl Jimenez Vilanueva.
Correo electrónico	xjimenezv@hotmail.com
Teléfono particular:	5540441208
Adscripción	Ginecología oncológica, HJM
Cargo	Medico adserito
Nivel máximo de estudios:	Licenciatura en medicina
Disciplina:	Medicina
Especialidad:	Ginecología oncológica (adultos)
SNI:	No X Si Nivel



3. MARCO TEÓRICO.

INTRODUCCIÓN.

Las neoplasias ováricas consisten en varias entidades histopatológicas, el tratamiento depende del tipo de tumor específico, a menudo requieren cirugía para el diagnóstico. Además, la estadificación y el tratamiento inicial de las mujeres con cáncer en estos sitios es quirúrgico. La citorreducción quirúrgica óptima se asocia con una mejor supervivencia.

La estadificación y el manejo quirúrgico inicial deben ser realizados por un oncólogo ginecólogo siempre que sea posible. Los resultados de estos procedimientos realizados por un oncólogo ginecológico han demostrado ser mejores que cuando el procedimiento lo realizan otros cirujanos. (1) El cáncer de ovario epitelial comprende la mayoría de las neoplasias ováricas malignas (aproximadamente 90%); pueden aparecer otros subtipos patológicos menos comunes, como células germinales malignas y tumores de células estromales de cordón sexual. (2)

Comparados con los cánceres epiteliales de ovario, los demás tumores malignos de las estructuras anexiales del aparato reproductor femenino son raros. Los cánceres ováricos no epiteliales incluyen tumores malignos de estirpe germinal, tumores de los cordones sexuales y el estroma, carcinomas metastásicos al ovario y varios cánceres ováricos muy raros (p. ej., sarcomas, tumores de células lipoides).

Los tumores malignos no epiteliales del ovario son los responsables de aproximadamente, el 10% de todos los cánceres ováricos. Aunque hay muchas similitudes en la manifestación, la evaluación y el tratamiento de estas pacientes, estos tumores también tienen características distintivas que requieren un enfoque especial (3,4).

Los tumores de células germinales del ovario son mucho menos comunes que los tumores de ovario epitelial, que representan el 2% y el 3% de todos los cánceres de ovario en los países occidentales y por lo general se produce en las mujeres más jóvenes, con un pico de incidencia en las mujeres en sus 20 años de edad. Un aumento en la incidencia de tumores de células germinales se encuentra en poblaciones asiáticas y negras, en las que estos tumores pueden representar hasta un 15% de todos los cánceres de ovario. A menudo es posible curar estas neoplasias, preservando la fertilidad, que es una consideración especialmente importante dada la corta edad de la mayoría de los pacientes. (6,7).

Los tumores de los cordones sexuales-estroma son los responsables de, aproximadamente, el 5% al 8% de todos los cánceres ováricos. Este grupo de neoplasias ováricas procede de los cordones sexuales y del estroma ovárico o del mesénquima. Estos tumores suelen estar compuestos por varias combinaciones de elementos, incluidas células «femeninas» (es decir, células de la granulosa y de la teca) y células «masculinas» (es decir, células de Sertoli y de Leydig), así como células indiferenciadas morfológicamente. (7-9)



ESTADIFICACION:

El cáncer de ovario se clasifica principalmente como estadios I a IV utilizando FIGO como se muestra en la tabla 1.

Definition of Primary Tumor (T)			Definition of Regional Lymph Node (N)		
T Category	FIGO Stage	T Criteria	N Category	FIGO Stage	N Criteria
TX		Primary tumor cannot be assessed	NX		Regional lymph nodes cannot be assessed
T0		No evidence of primary tumor	N0		No regional lymph node metastasis
T1	I	Tumor limited to ovaries (one or both) or fallopian tube(s)	N0(i+)		Isolated tumor cells in regional lymph node(s) no greater than 0.2 mm
T1a	IA	Tumor limited to one ovary (capsule intact) or fallopian tube surface; no malignant cells in ascites or peritoneal washings	N1	IIIA1	Positive retroperitoneal lymph nodes only (histologically confirmed)
T1b	IB	Tumor limited to one or both ovaries (capsules intact) or fallopian tubes; no tumor on ovarian or fallopian tube surface; no malignant cells in ascites or peritoneal washings	N1a	IIIA1i	Metastasis up to 10 mm in greatest dimension
T1c	IC	Tumor limited to one or both ovaries or fallopian tubes, with any of the following: Surgical spill Capsule ruptured before surgery or tumor on ovarian or fallopian tube surface Malignant cells in ascites or peritoneal washings	N1b	IIIA1ii	Metastasis more than 10 mm in greatest dimension
T1c1	IC1		Definition of Distant Metastasis (M)		
T1c2	IC2		M Category	FIGO Stage	M Criteria
T1c3	IC3		M0		No distant metastasis
T2	II	Tumor involves one or both ovaries or fallopian tubes with pelvic extension below pelvic brim or primary peritoneal cancer	M1	IV	Distant metastasis, including pleural effusion with positive cytology; liver or splenic parenchymal metastasis; metastasis to extra-abdominal organs (including inguinal lymph nodes and lymph nodes outside the abdominal cavity); and transmural involvement of intestine
T2a	IIA	Extension and/or implants on the uterus and/or fallopian tube(s) and/or ovaries	M1a	IVA	Pleural effusion with positive cytology
T2b	IIB	Extension to and/or implants on other pelvic tissues	M1b	IVB	Liver or splenic parenchymal metastases; metastases to extra-abdominal organs (including inguinal lymph nodes and lymph nodes outside the abdominal cavity); transmural involvement of intestine
T3	III	Tumor involves one or both ovaries or fallopian tubes, or primary peritoneal cancer, with microscopically confirmed peritoneal metastasis outside the pelvis and/or metastasis to the retroperitoneal (pelvic and/or para-aortic) lymph nodes	AJCC PROGNOSTIC STAGE GROUPS		
T3a	IIIA2	Microscopic extrapelvic (above the pelvic brim) peritoneal involvement with or without positive retroperitoneal lymph nodes	When T is...	And N is...	And M is...
T3b	IIIB	Macroscopic peritoneal metastasis beyond pelvis 2 cm or less in greatest dimension with or without metastasis to the retroperitoneal lymph nodes	Then the stage group is...		
T3c	IIIC	Macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis more than 2 cm in greatest dimension with or without metastasis to the retroperitoneal lymph nodes (includes extension of tumor to capsule of liver and spleen without parenchymal involvement of either organ)	T1	N0	M0
			T1a	N0	M0
			T1b	N0	M0
			T1c	N0	M0
			T2	N0	M0
			T2a	N0	M0
			T2b	N0	M0
			T1/T2	N1	M0
			T3a	N0/N1	M0
			T3b	N0/N1	M0
			T3c	N0/N1	M0
			Any T	Any N	M1
			Any T	Any N	M1a
			Any T	Any N	M1b

La estadificación de la FIGO, que tiene gran utilidad pronóstico y que sirve como guía del tratamiento. (10).



CANCER EPITELIAL DE OVARIO.

El cancer epitelial de ovario, es la principal causa de muerte por cáncer ginecológico en los Estados Unidos y es la quinta causa más común de mortalidad por cáncer en el país.

En 2017, se estima que 22,440 nuevos diagnósticos y 14,080 muertes por esta neoplasia ocurrirán en los Estados Unidos; menos del 40% de las mujeres con cáncer de ovario están curadas. La incidencia de cáncer de ovario aumenta con la edad y es más prevalente en el sexta y séptima décadas de la vida. La mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 63 años, y más del 70% de los pacientes presentan enfermedad avanzada.

La mayoría de los carcinomas del ovario surgen de la superficie epitelial y afectan a mujeres a partir de la quinta década de la vida. Sus causas son desconocidas, aunque existe una larga lista de sospechas. Los síntomas son inespecíficos y ocurren cuando la enfermedad se ha diseminado de modo extenso en la cavidad peritoneal. La histología es estándar del diagnóstico y se obtiene del análisis de la pieza quirúrgica de una laparotomía estadificadora y citorreductora o mediante una biopsia obtenida por vía laparoscópica.

El tratamiento definitivo es guiado por la extensión de la enfermedad y las condiciones de la paciente. Las modalidades de tratamiento más importantes son la cirugía y la quimioterapia sistémica. La cirugía inicial por lo regular tiene varios objetivos: documentar el diagnóstico, estadificar la enfermedad y citorreducir la misma. El tratamiento postoperatorio con quimioterapia está indicado en la mayoría de las pacientes con etapas tempranas y en todas las pacientes con enfermedad localmente avanzada o metastásica. Sólo las pacientes de bajo riesgo (estadios IA-IB, Grado I) con una correcta estadificación quirúrgica son susceptibles de vigilancia. El éxito del tratamiento deriva de una citorreducción y quimioterapia óptimas, por ello las pacientes con gran carga tumoral no son susceptibles de citorreducción exitosa inicial y son mejor tratadas con quimioterapia de inducción y posterior laparotomía. (11.12).

ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

La mayoría de los carcinomas del ovario surge de la superficie epitelial y las mujeres con mayor número de ciclos foliculares tienen más riesgo. Una hipótesis propone que el exceso de estimulación por andrógenos del epitelio ovárico aumenta el riesgo, como sucede en el síndrome de ovario poliquístico, mientras que los hormonales orales disminuyen el nivel de andrógenos y además contienen altos niveles de progestinas, que pueden tener efecto protector.

El mecanismo de carcinogénesis incluye un desequilibrio entre los oncogenes y genes supresores, que produce activación o sobreexpresión de genes específicos, por ejemplo: *k-ras*, sobreexpresado en 30 de los tumores mucinosos. El oncogén *HER-2 neu* está sobreexpresado en 34 de los casos. Además, se ha demostrado una respuesta alterada a distintos péptidos, como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento transformante (TGF) e interleucina 8. Por otra parte, se ha



documentado que el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) juega un papel importante en la fisiopatología del cáncer de ovario.

Datos clínicos y epidemiológicos vinculan a la endometriosis. La sincronidad del tipo endometriode y la endometriosis y los subtipos mixtos sugieren la degeneración debida a la pérdida de heterocigosidad y mutación somática de genes supresores de tumores, en particular *PTEN*, *MMAC*, *PIT.7* La transformación maligna de la endometriosis se produce en 0.7 a 1.0 de los casos.

Se ha propuesto un modelo dual del origen del cáncer tipo seroso. Una vía consiste en la progresión de los tumores borderline a la variedad serosa invasora y no invasora. La otra vía se caracteriza por rápida progresión del epitelio superficial del ovario originando cáncer seroso de alto grado. La ausencia de lesiones precursoras sugiere que el cáncer seroso de alto grado refleja la rápida progresión. Los tumores mucinosos parecen desarrollar tumores borderline y seguir una secuencia adenomacarcinoma, mientras que el carcinoma endometriode y el cáncer de células claras estarían asociados con endometriosis. (13-16).

HISTOPATOLOGÍA.

Los subtipos histológicos de las neoplasias epiteliales son: seroso, mucinoso, endometriode, transicional (tumores de Brenner), células claras y, con menor frecuencia, epidermoide y mixtos cuadro 1.

Tipo histológico	Edad media	Porcentaje del total de tumores malignos	Bilateralidad
Tumor seroso limitrofe	45 años	10%	30 a 50%
Cistoadenocarcinoma seroso	56 años	30%	40 a 60%
Tumor mucinoso limitrofe	51 años	20%	5%
Cistoadenocarcinoma mucinoso	54 años	10%	7%
Tumor limitrofe endometriode	51 años	3%	2%
Cistoadenocarcinoma endometriode	56 años	10 a 20%	17%
Tumor limitrofe de células claras	60 años	1%	0%
Carcinoma de células claras	60 años	6 a 12%	2%
Tumor de Brenner limitrofe	-	-1%	1%
Carcinoma de células transicionales	60 años	1%	15%
Carcinoma epidermoide	53 años	- 1%	-

cuadro 1: Tomada de Oncología y cirugía. Bases y principios, Granados García. Martin

En cuanto a la gradificación de las neoplasias epiteliales, existen dos sistemas reconocidos, el de la OMS y el de la FIGO. La FIGO utiliza un sistema de tres grados, donde sólo es evaluado el patrón arquitectural (5 de patrón sólido se considera grado 1; 50 de patrón sólido se considera grado 3).⁴⁶ La OMS utiliza un sistema de tres grados basado en la arquitectura y características citológicas.



Es importante precisar que la mayoría de las neoplasias epiteliales de ovario son de gran tamaño y suelen ser de aspecto heterogéneo, alternando áreas quísticas de paredes lisas, con zonas de aspecto sólido y papilar; por lo que es de suma importancia el correcto manejo del espécimen. (17).

TRATAMIENTO POR ESTADIO CLÍNICO.

Estadio clínico I En los estadios Ia y Ib es importante evaluar el grado tumoral. Si se trata de una neoplasia bien diferenciada (grado I), la paciente puede permanecer en vigilancia. Si el tumor es moderadamente diferenciado (grado II), se puede optar por la observación o quimioterapia sistémica a base de un taxano y carboplatino por 3 a 6 ciclos. En el estadio clínico Ic, sin importar el grado histológico, se da tratamiento sistémico a base de un taxano y carboplatino por 3 a 6 ciclos.

Estadio clínico II La detumorización completa es el ideal, pero esta situación sólo ocurre en 15 a 20 de los casos. Es necesaria la quimioterapia adyuvante basándose en taxano y carboplatino IV por seis ciclos. La recaída y mortalidad por la enfermedad es de 30%.

Estadios clínicos III y IV

Representan 70 a 75 de las pacientes. A la cirugía citorreductora se agrega quimioterapia basada en un taxano y carboplatino. La supervivencia a cinco años en EC III temprana (pacientes con enfermedad microscópica en el peritoneo, donde se logra enfermedad residual menor de 2 cm luego de la ablación) es de 50% y decrece con carcinomatosis peritoneal, ascitis y derrame pleural (5% a 25%). (18).

LOS TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES DEL OVARIO DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

Los tumores de células germinales del ovario son mucho menos comunes que los tumores de ovario epitelial, que representan el 2% y el 3% de todos los cánceres de ovario en los países occidentales y por lo general se produce en las mujeres más jóvenes, con un pico de incidencia en las mujeres en sus 20 años de edad. Un aumento en la incidencia de tumores de células germinales se encuentra en poblaciones asiáticas y negras, en las que estos tumores pueden representar hasta un 15% de todos los cánceres de ovario. A menudo es posible curar estas neoplasias, preservando la fertilidad, que es una consideración especialmente importante dada la corta edad de la mayoría de los pacientes.

La clasificación de la OMS para los tumores de células germinales del ovario se muestra en la Tabla 2. Estos tumores suelen dividirse en disgerminoma, que es la contraparte femenina de seminoma masculino, y no disgerminoma. Dolor abdominal, distensión, plenitud de la pelvis, y los síntomas urinarios son comunes en pacientes con tumores de células germinales del ovario. En una minoría de pacientes, el dolor abdominal puede ser grave, por lo general el resultado de la hemorragia, ruptura o torsión ovárica.



El rápido crecimiento de la mayoría de los tumores de células germinales del ovario causa dolor debido al estiramiento de la cápsula ovárica, a menudo llevó al paciente a buscar atención médica, mientras que el tumor todavía está confinado al ovario. Los pacientes con frecuencia tienen una masa anexial palpable que por lo general es evaluado por TVU, que puede mostrar una compleja composición quiste precizada de las regiones sólidas y quísticas. Los niveles séricos de α -fetoproteína (AFP) y gonadotropina coriónica β -humana (HCG) suelen ser útiles en el reconocimiento de la presencia de un tumor del seno endodérmico (sólo elevación de AFP), carcinoma embrionario (ambos AFP y elevación HCG), o coriocarcinoma (HCG única elevación). Los pacientes con teratoma inmaduro pura del ovario tienen típicamente niveles normales de AFP y HCG, aunque la AFP puede estar elevada en el 30% de los casos. Los pacientes con teratoma maduro quística (quiste dermoide), que es un tumor de células germinales benignos, por lo general tienen niveles normales de AFP y HCG. La medición de la AFP y los niveles de HCG también resulta útil para medir la efectividad de la terapia postoperatoria y en el monitoreo de recurrencia de la enfermedad.

Ocasionalmente, los pacientes con coriocarcinoma tienen vación elemento extremo de la β -HCG que resulta en hipertiroidismo debido a la homología entre la β -HCG y la hormona estimulante de la tiroides. Los pacientes con teratoma quístico maduro también pueden presentar hipertiroidismo relacionada con la secreción de tumor derivado de tiroxina, producida por el tejido tiroideo maduros presentes en el tumor en sí (ovarii tiroiditis). Pacientes Raras con teratoma quístico maduro experimentarán anemia hemolítica positiva de Coombs una que resuelve después de la resección quirúrgica de la masa.

En contraste con los tumores epiteliales, 60% a 70% de los tumores de células germinales son la etapa I el momento del diagnóstico. Etapas II y IV tumores son relativamente poco comunes, y las cuentas de la enfermedad en estadio III de aproximadamente 25% a 30% de los tumores. Participación de ovario bilateral en la mayoría de tumores de células germinales es infrecuente, aunque disgerminoma y teratoma quístico maduro pueden ser bilaterales en 10% a 15% de los casos. Enfermedad más avanzada puede implicar ganglios linfáticos retroperitoneales y múltiples superficies peritoneales, aunque ascitis es poco frecuente. La diseminación hematogena al hígado, los pulmones y el cerebro se puede observar, sobre todo con el coriocarcinoma.



TRATAMIENTO.

Los principios para el manejo quirúrgico de los tumores de células germinales son similares a los descritos para los tumores epiteliales, con la salvedad de importante que en la mayoría de los pacientes con cáncer de células germinales, la fertilidad puede ser preservada por el ovario contralateral, trompa de Falopio y el útero. Incluso en disgerminoma, en la que la forma bilateral es más común, ooforectomía bilateral no es habitualmente necesaria porque la quimioterapia postoperatoria a menudo es capaz de erradicar la enfermedad que no pueda eliminar por completo en el momento de la cirugía inicial. En los casos en que el ovario contralateral es muy anormal, cistectomía o la biopsia se puede realizar, y salpingo-ooforectomía bilateral se pueden realizar en el caso de una gónada disgenética.

Una vez que se abre la cavidad peritoneal, se obtienen los lavados peritoneales, y todos los fluidos son enviados para su examen histológico. Si hay enfermedad macroscópica limitada a la pelvis, se realizan las biopsias aleatorias. Se presta especial atención a las adenopatías para-aórtica y pélvicas, ya que estos sitios están implicados con frecuencia en pacientes con tumores de células germinales de ovario avanzado. Aunque el muestreo de los ganglios linfáticos a menudo se realiza para la estadificación, ninguna evidencia sugiere que la linfadenectomía es beneficiosa. Aunque el enfoque convencional entre los oncólogos ginecológicos consta de estadificación quirúrgica completa (con la posible excepción de la linfadenectomía) para los pacientes con etapa temprana malignos tumores de células germinales de ovario aparentes, el manejo quirúrgico estándar para los niños que se someten a la cirugía primaria, cirujanos pediátricos ha sido menos extensa. Billmire et al., 168 informes de los resultados de 131 pacientes con tumores de células germinales del ovario malignos que fueron incluidos en dos estudios intergrupales, encontró que menos estadificación quirúrgica integral no comprometió la supervivencia.

No hay papel para las operaciones de rutina de segunda exploración en pacientes con tumores de células germinales que son clínicamente libres de enfermedad después de la quimioterapia. En particular, si el tumor primario está completamente resecado y no contiene elementos de teratoma.

TRATAMIENTO POSTOPERATORIO DE DISGERMINOMA.

Disgerminoma es el tumor maligno de células germinales más común del ovario. A diferencia de los tumores no disgerminoma (que contienen embrionario, saco vitelino, o elementos coriocarcinoma), germinomas disfunciones son más frecuentes en estadio I, puede implicar ambos ovarios, más a menudo se extienden a los ganglios linfáticos retroperitoneales, y son marcadamente sensibles a la radioterapia. Debido a que estos tumores también son exquisitamente sensibles a la quimioterapia basada en cisplatino, el papel de la terapia de radiación curativa ha disminuido significativamente, especialmente en vista de su propensión a causar esterilidad. La mayoría de los pacientes con disgerminomas son diagnosticados con la enfermedad en etapa temprana. Debido a la preservación de la fertilidad es un problema importante para la



mayoría de los pacientes, aquellos con enfermedad en estadio IA pueden ser observadas sin más tratamiento postoperatorio. Aproximadamente el 15% y el 25% de estos pacientes experimentarán recurrencia, El grupo de MD Anderson Cancer Center comenzó a utilizar la combinación de bleomicina, etopósido y cisplatino (BEP) para los pacientes con no disgerminoma metastásico en 1984 y posteriormente se publicaron sus resultados, con toda la enfermedad los pacientes tratados con BEP 14 libre en una mediana de seguimiento de 22,4 meses. El GOG 170 también informó de su experiencia de 20 pacientes con disgerminoma resecado en forma incompleta que recibieron PVB o BEP seguidos por la combinación de vincristina, dactinomicina y ciclofosfamida. 169 Con una mediana de seguimiento de 26 meses, 19 de las 20 pacientes estaban libres de la enfermedad.

En una actualización de la serie MD Anderson, Brewer et al.¹⁷¹ reportó 26 pacientes con disgerminomas de ovario que recibieron quimioterapia BEP, con todos los pacientes de ser libre de la enfermedad en el momento del informe. De los 14 pacientes evaluables que se sometieron a la cirugía conservadora de la fertilidad, el 93% tenían la función menstrual normal, con cinco embarazos reportados.

Tratamiento postoperatorio incluyen tumores que contienen tumor embrionario, saco vitelino, coriocarcinoma, y elementos de teratoma inmaduro. La gran mayoría de estos subtipos histológicos requerir tratamiento con cirugía seguida de quimioterapia de combinación, ya que incluso los pacientes con no disgerminomas etapa temprana tienen un riesgo significativo de recaída que puede reducirse mediante terapia adyuvante postoperatoria. El régimen actual de elección es BEP. Varias series han informado de que al menos el 80% de los pacientes con tumores de células germinales del ovario que fueron tratados con cirugía conservadora de la fertilidad y la quimioterapia postoperatoria recuperó la función menstrual normal, y con varios embarazos. Sin embargo, los pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollo de menopausia prematura inducida por quimioterapia.

Los pacientes en estadio IA, los grados 2 y 3 teratoma inmaduro tienen una mayor tasa de recaída, que en general merece la consideración de la quimioterapia postoperatoria. Varios investigadores han examinado la viabilidad de la cirugía seguida de una estrecha vigilancia en un grupo mucho más amplio de pacientes.

Actualmente el grupo de oncología estudia el enfoque de la cirugía seguida de la vigilancia en los pacientes con estadio I tumores de células germinales del ovario. Aunque esta estrategia parece ser potencialmente prometedor, más estudios, sobre todo en pacientes adultos, se justifica para garantizar su seguridad y eficacia.

TUMORES DE CÉLULAS DE LA GRANULOSA ESTROMA.

Los tumores de células de la granulosa-estroma incluyen tumores de células de la granulosa, tecomas y fibromas. Los tumores de células de la granulosa son tumores malignos de bajo grado. Los tecomas y los fibromas son benignos, pero, en raras ocasiones, tienen características morfológicas malignas, en cuyo caso se denominan fibrosarcomas.



Los tumores de células granulares, los cuales secretan estrógenos, se observan en mujeres de todas las edades. Se encuentran en niñas prepúberes en un 5% de los casos; el resto se distribuye por toda la edad reproductora y los años posmenopáusicos. Son bilaterales en sólo el 2% de las pacientes.

De los raros casos de lesiones prepúberes, el 75% se asocia a pseudoprecocidad sexual a causa de la secreción de estrógenos. En el grupo de edad reproductora, la mayoría de las pacientes presentan irregularidades menstruales o amenorrea secundaria, y es frecuente la hiperplasia quística del endometrio. En mujeres posmenopáusicas, el síntoma de manifestación suele ser un sangrado uterino anómalo. En realidad, la secreción de estrógenos de estas pacientes puede ser suficiente para estimular el desarrollo de un cáncer endometrial.

El cáncer de endometrio se produce conjuntamente con los tumores de células granulares en, al menos, el 5% de los casos, asociándose el 25% al 50% de los mismos con una hiperplasia endometrial. En raras ocasiones, los tumores de células de la granulosa podrían producir andrógenos y causar virilización.

Los demás síntomas y signos de los tumores de células granulares son inespecíficos y los mismos que la mayoría de las malignidades ováricas.

Los tumores de células de la granulosa suelen estar en estadio I en el momento del diagnóstico, pero podrían reaparecer de 5 a 30 años después del diagnóstico inicial. Estos tumores también se propagan hematógicamente y desarrollan metástasis en los pulmones, el hígado y el cerebro años después del diagnóstico inicial. Cuando vuelven a presentarse, a veces progresan con bastante rapidez. Los tecomas malignos son extremadamente raros, y su manifestación, tratamiento y resultado es semejante al de los tumores de células de la granulosa.

DIAGNÓSTICO.

Los tumores de células de la granulosa secretan inhibina, que constituye un marcador útil para la enfermedad.

Una cifra elevada de inhibina sérica en una mujer premenopáusica que presenta amenorrea e infertilidad sugiere un tumor de células de la granulosa.

Las células de la granulosa producen la sustancia inhibitoria mülleriana (MIS, müllerian inhibitory substance), que se convierte en un marcador potencial de estos tumores. Parece que un valor elevado de MIS tiene una alta especificidad, pero la prueba no está clínicamente disponible, salvo para propósitos de investigación. Un valor elevado de estradiol no constituye un marcador sensible para esta enfermedad.

TRATAMIENTO.

El tratamiento de los tumores de células granulares depende de la edad de la paciente y de la extensión de la enfermedad. Para la mayoría de las pacientes, la cirugía por sí sola es suficiente como tratamiento primario, y se reserva la radiación y la quimioterapia para el tratamiento de la enfermedad recurrente o metastásica.



CIRUGÍA.

Los tumores de células granulares son bilaterales en sólo un 2% de las pacientes, por lo que la salpingooforectomía unilateral es el tratamiento apropiado para los tumores en estadio IA en niñas o en mujeres en edad reproductora. En el momento de la laparotomía, si se identifica un tumor de células granulares por sección congelada, se realiza una operación de estadificación, incluida la valoración del ovario contralateral. Se realizará una biopsia del ovario opuesto en caso de que ésta haya aumentado de tamaño. En mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas para quienes la conservación ovárica no es importante, ha de realizarse una histerectomía y una salpingooforectomía bilateral. En pacientes premenopáusicas en las que el útero se deja in situ, se llevará a cabo una dilatación y raspado del útero debido a la posibilidad de un adenocarcinoma de endometrio coexistente.

RADIACIÓN.

No hay pruebas que apoyen el uso de radioterapia complementaria para tumores de células de la granulosa, aunque la radiación pélvica pueda ayudar a paliar recurrencias pélvicas aisladas.

QUIMIOTERAPIA

No hay pruebas de que la quimioterapia complementaria en pacientes con enfermedad en estadio I sirva para prevenir la recurrencia.

Se han tratado las lesiones y las recurrencias metastásicas con varios fármacos antineoplásicos diferentes. No ha habido un régimen constantemente eficaz en estas pacientes, aunque se ha informado anecdóticamente de respuestas completas en pacientes tratadas con ciclofosfamida y melfalán como fármacos únicos, así como con combinaciones de VAC, PAC (cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida), PVB, BEP (4,105-117) y, más recientemente, carboplatino y paclitaxel.

La escasa frecuencia de estos tumores ha imposibilitado la realización de estudios aleatorizados bien diseñados que evalúen el valor del tratamiento en pacientes con enfermedad en estadio II a III. En una serie retrospectiva, la quimioterapia postoperatoria se ha asociado a un prolongado intervalo sin muestras de progresión en mujeres con enfermedad en estadio III o IV, pero no ha mostrado un beneficio en términos de supervivencia global.

Entre las opciones aceptables figuran BEP, EP, PAC y carboplatino con paclitaxel.

El tiempo medio de recidiva es de, aproximadamente, 4-6 años después del diagnóstico inicial. No hay una estrategia estándar para el tratamiento de la enfermedad recurrente.

Un lugar habitual de reaparición es la pelvis, aunque el abdomen superior pueda estar afectado también. La cirugía adicional puede ser eficaz si el tumor está localizado, pero la enfermedad intraabdominal difusa es difícil de tratar. Tanto la quimioterapia como la radiación son útiles en pacientes seleccionadas. (21-24).



4. JUSTIFICACIÓN.

Los neoplasias ováricas consisten en varias entidades histopatológicas; el tratamiento depende del tipo de tumor específico. El cáncer de ovario epitelial comprende la mayoría de las neoplasias ováricas malignas pueden aparecer otros subtipos patológicos menos comunes, como células germinales malignas y tumores de células estromales de cordón sexual. El cáncer de ovario representa la tercera neoplasia ginecológica más frecuente a nivel mundial. Actualmente no existe un método de tamizaje estandarizado, lo que dificulta el diagnóstico temprano. La supervivencia a cinco años es de 90% para las etapas tempranas; Los tumores malignos de ovario son raros en niñas y adolescentes. El subtipo histológico más frecuente es el derivado de células germinales. El curso biológico de este grupo heterogéneo de neoplasias varía. 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 epidemiología de este tipo de tumor es importante por que así se puede establecer medidas de educación para la salud en reconocer de forma temprana este tipo de neoplasia.



**Hospital Juárez
de México**

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas e histopatológicas del cáncer de ovario, en la unidad de oncología del hospital Juárez de México?



6. OBJETIVOS

Objetivo General.

Conocer las características clínicas e histopatológicas del cáncer de ovario, en la unidad de oncología del hospital Juárez de México del 1 de enero de 2012 a 31 de diciembre de 2017.

Objetivos Particulares:

1. Determinar la incidencia de cáncer primario de ovario de pacientes tratados en el Hospital Juárez de México.
2. Determinar las características clínicas de los pacientes con cáncer de ovario tratados en el Hospital Juárez de México.
3. Determinar la incidencia por tipo histológico de cáncer primario de ovario.
4. Determinar la incidencia por subtipo histológico.
5. Determinar la incidencia por grupo etario.
6. Determinar la sobrevida global a 5 años.



7. METODOLOGÍA

7.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.

Estudio epidemiológico retrospectivo.

7.2 DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN.

Pacientes con diagnóstico de cáncer primario de ovario en el Hospital Juárez de México en el periodo comprendido de 01 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2017.

1. Criterios de inclusión:

- Diagnóstico de cáncer primario de ovario.
- Paciente diagnosticadas con cáncer primario de ovario durante el periodo comprendido del 01 de enero de 2012 a 31 de diciembre de 2017.

2.- Criterios de exclusión:

- Pacientes que no cuenten con reporte histopatológico de cáncer primario de ovario.
- Pacientes con expediente clínico incompleto.
- Pacientes que no se corrobore diagnóstico de cáncer primario de ovario.
- Paciente con diagnóstico de cáncer de ovario metastásico.

3.- criterios de no inclusión.

- Pacientes tratados fuera de la unidad.



7.3 DEFINICIÓN DE VARIABLES.

Factores clínicos:

Edad	< 12 años 12 a 35 años >35a a <60a. > 60 años	Porcentaje	Intervalo de Confianza	Valor de p
ECOG	I, II III, IV, V	Porcentaje	Intervalo de Confianza	Valor de p
Tipo de Cirugía	<ul style="list-style-type: none">• Laparotomía exploradora.<ul style="list-style-type: none">○ primaria,○ etapificadora○ intervalo.• laparoscopia.	Porcentaje	Intervalo de Confianza	Valor de p
Estirpe histologica:	Germinal. Cordones sexuales. Epitelial			



Tipo de procedimiento quirúrgico:

Cirugía etapificadora de cáncer de ovario.	Número	Porcentaje
Laparotomía.	Número	Porcentaje
Laparoscopia.	Número	Porcentaje
Cirugia de intervalo	Número	Porcentaje
Cirugia etapificadora conservadora de fertilidad.	Número	Porcentaje



7.4 TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se recurrirá a el archivo clínico de patología localizar neoplasias primaria de ovario del servicio de patología del HJM,

Revisión de expedientes del archivo clínico, para registrar los datos en hoja de captura creada en hoja de cálculo de Excel.



8 RESULTADOS Y ANÁLISIS:

RESULTADOS:

Se incluyeron para su análisis 318 pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario atendidos en la unidad de oncología del hospital Juárez de enero 2012 a 31 diciembre 2017, la frecuencia por año se muestra en la tabla uno.

El 76.9% (n= 247) fueron pacientes mayores de 40 años, en el cuadro 2 se muestra la distribución por grupo etareo.

El 84.59% fue de tipo epitelial (n=269.) ver cuadro 3, el 39.3% se les dio quimioterapia neoadyuvante, a las que se sometieron a cirugía con intento curativo (n=77) 24.2% , solo en 75.8% (n=241) la cirugía fue diagnostica por enfermedad avanzada. en el cuadro 4 se muestra el tipo de cirugía realizada.

Otra de las características clinicas estudiadas fue el marcador tumoral en donde se encontro que el 77.9% de las pacientes (n=247) tenian el Ca 125 mayor de 35 como se muestra en la tabla numero 5.

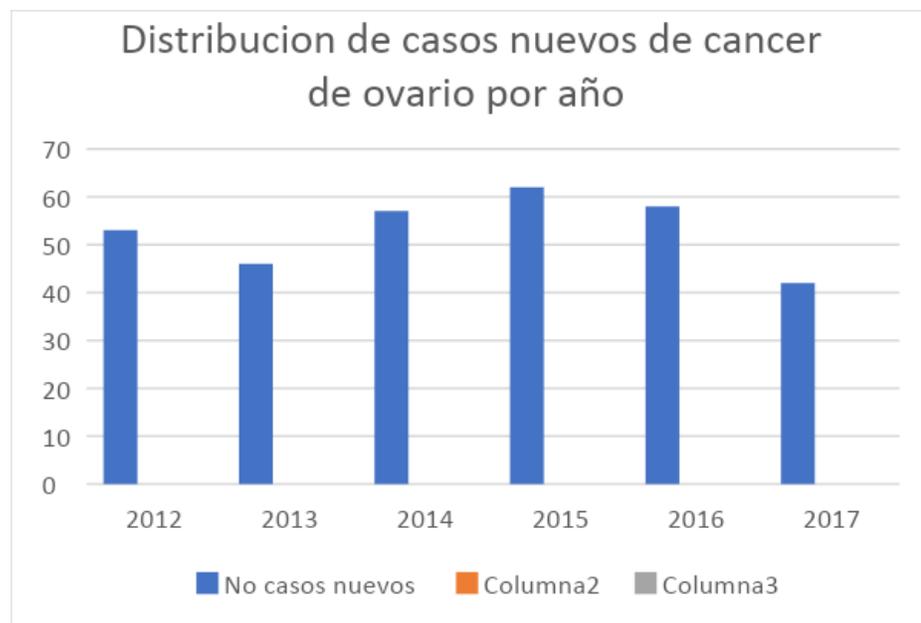


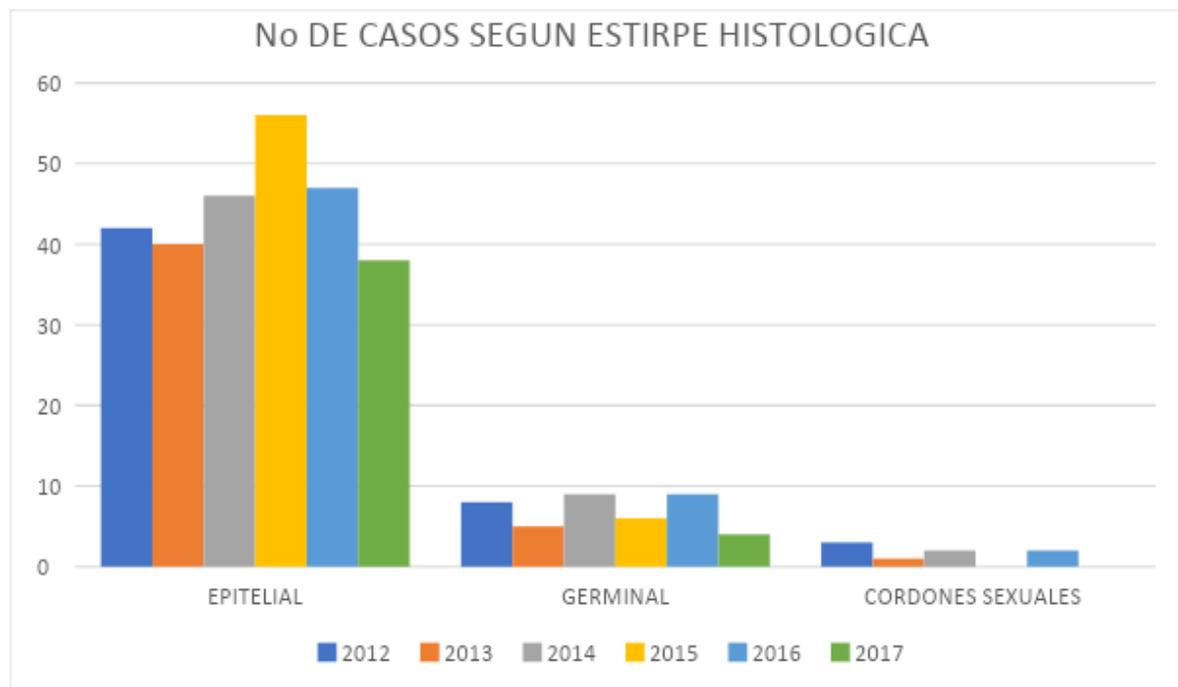
Tabla. 1: Distribución de casos por año en el periodo de estudio.



	2012	2013	2014	2015	2016	2017
< 12años	n=5 9.4%	n=3 6.5%	n=2 3.5%	n=3 4.8%	n=2 3.4%	n=1 2.3%
13-35 años	n=12 22.6%	n=9 19.5%	n=7 12.25	n=6 9.6%	n=10 17.2%	n=11 26.1%
36-60 años	n=30 56.6%	n=28 60.8%	n=48 84.2%	n=50 80.6%	n=44 75.8%	n=26 61.9%
>61 años	n=6 11.3%	n=6 13%	n=0 0%	n=3 4.8%	n=2 3.4%	n=4 9.5%
Total	53	46	57	62	58	42

Cuadro 2: Distribución por grupo etareo.

Estirpe histológicas encontradas en los casos de cáncer de ovario :

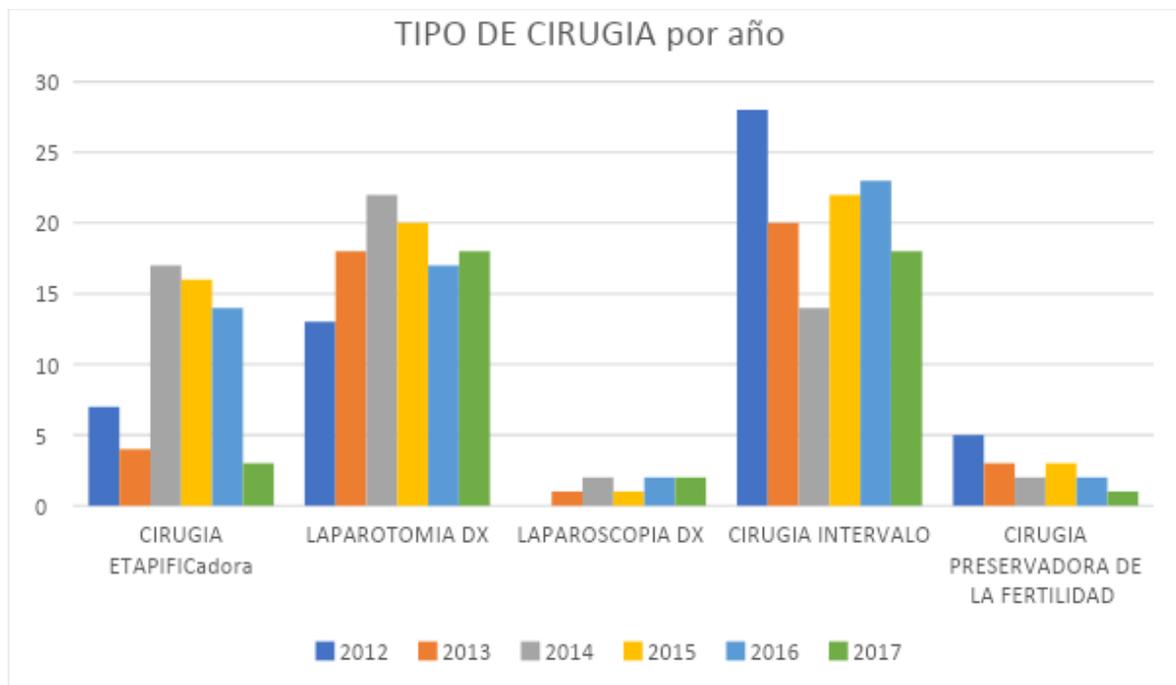


Cuadro 3 : Distribución por grupos histológicos



	2012	2013	2014	2015	2016	2017
EPITELIAL	n=42	n=40	n=46	n=56	n=47	n=38
GERMINAL	n=8	n=5	n=9	n=6	n=9	n=4
CORDONES SEXUALES	n=3	n=1	n=2	n=0	n=2	n=0

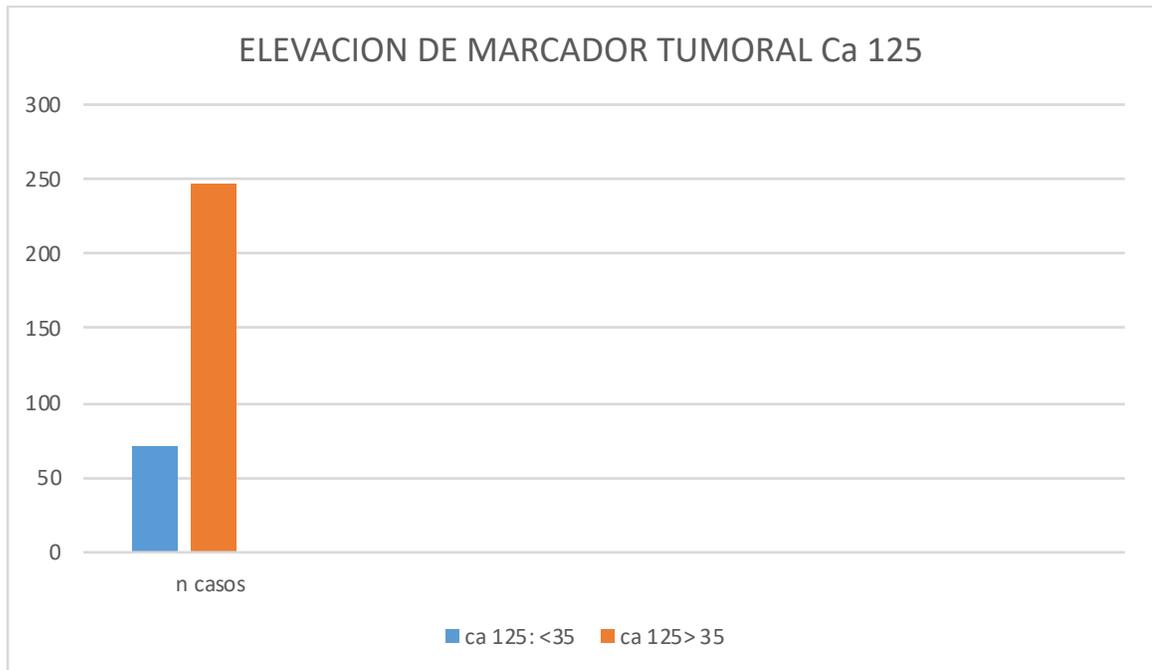
Según el tipo de cirugía que se les realizó a las pacientes:



Cuadro 4: Tipos de cirugías realizadas



Marcador tumoral ca 125



Cuadro 5: Distribucion de elevación del marcador tumoral



ANALISIS

El cáncer epitelial de ovario representa la 6 ta neoplasia ginecológica más frecuente a nivel mundial, según las cifras que se recabaron del 1 enero 2012 al 31 de diciembre del 2017, se encontraron 318 casos de esta patología en el Hospital Juárez de México.

De los 318 casos, el 84.59% (n= 269) de los tumores de ovario fueron de estirpe histológica epitelial, el 12.8% (n= 41) correspondieron a las estirpes germinales y el 2.5% (n=8) representa el grupo de los cordones sexuales

La incidencia máxima del cáncer epitelial de ovario se produce de los 56 a los 60 años.

La incidencia específica por edad de esta enfermedad aumenta velozmente de los 20 a los 80 años y posteriormente disminuye.

La edad de diagnostico evidencio ser mas frecuente para pacientes mayores de 40 años con el 76.9%, con una media de edad de 55 años.

La posibilidad de que un tumor epitelial primario en una paciente menor de 40 años es de aproximadamente 1 a 10, pero después de esa edad se eleva a 1 a 3. Menos del 1% de los canceres epiteliales de ovario se producen antes de los 20 años y dos tercios de los tumores malignos que sufren estas pacientes son tumores de células germinales.

Aproximadamente el 30% de las neoplasias ováricas malignas que se produjeron fueron en mujeres postmenopáusicas , mientras que solo un 7% de los tumores epiteliales ováricos de las pacientes premenopáusicas lo son francamente

La mayoría de las veces la paciente es asintomática o refiere signos y síntomas inespecíficos , sin embargo cuando la enfermedad se diagnostico en etapa avanzada puede haber manifestaciones de compresión u obstrucción de los sistemas urinario o gastrointestinal; en la practica clínica, el diagnostico representa un reto

No hay un método efectivo demostrado para la detección del cáncer de ovario, en vista de los resultados falsos positivos del CA 125 y la ecografía especialmente en mujeres premenopáusicas , estas pruebas resultaron no ser rentables y no deben



usarse rutinariamente para la detección del cáncer de ovario.

El CA 125 es un determinante antigénico en una mucina glucosilada de alto peso molecular reconocida por el anticuerpo monoclonal murino OC 125, este es expresado principalmente por tumores ováricos de origen epitelial, como se pudo observar el 77.9% de las paciente con cáncer de ovario elevaron dicho marcador, por lo que es el antígeno más utilizado y aceptado para el diagnóstico y seguimiento de las pacientes, sin embargo el 22.1 % de los tumores no expresaron CA 125, lo que es una desventaja en el diagnóstico y seguimiento de las pacientes .

Los tumores malignos del epitelio ovárico se estadifican según el sistema FIGO, la cual se basa en los resultados de la exploración quirúrgica, debe realizarse la estadificación quirúrgica completa para determinar el tratamiento posterior en función del estadio de la enfermedad .

El diagnóstico de cáncer de ovario requiere una laparotomía exploradora en este análisis se evidencia que de las 318 pacientes el 39.3% se sometieron a QT neoadyuvante debido a los distintos criterios de irresecabilidad que se documentaron como hallazgo transquirúrgico, el 24.2% % (n=77) de las pacientes se sometieron a un intento quirúrgico curativo en sus dos modalidades cirugía etapificadora completa o cirugía preservadora de la fertilidad , el 75.8% (n= 241) de las paciente se diagnosticaron con enfermedad avanzada igualmente documentado por criterios transquirúrgicos.

La importancia de una estadificación quirúrgica inicial queda de manifiesto para dar el pronóstico, tratamiento y seguimiento de estas pacientes, esto con consideraciones teóricas generales tales como los beneficios fisiológicos de la extirpación del tumor, la mejor perfusión y el aumento de la fracción de crecimiento, lo que incrementa la posibilidad de respuesta a al quimioterapia.



9. CONCLUSIONES:

El cáncer primario de ovario representa una alta incidencia así como alta mortalidad, teniendo como factor pronostico importante, la estirpe histológica, el grado histológico, la etapa clínica. por lo que es imperativo un diagnostico temprano.

El diagnostico de esta patología es generalmente en estadios avanzados lo que hace que las tasas de mortalidad y supervivencia no se vean modificadas en los últimos 30 años.

La gran diversidad de presentación por grupos etarios, histología, grado tumoral etapa clínica son factores que modifican el tratamiento, así como los deseos de paridad de estas paciente teniendo en cuenta los rangos de edad en las que el cáncer primario de ovario se puede presentar, por otro lado es importante tener en cuenta que la cirugía juega un papel fundamental en este tipo de neoplasias; la cual persigue tres objetivos principalmente: etapificadora, citorreductora y terapéutica.

Es importante el conocimiento de los factores de riesgo para individualizar el riesgo y dirigir adecuadamente las estrategias de tratamiento.

Las técnicas disponibles actualmente , si se aplicaran a toda la población, generarían un número enorme de falsos positivos y las correspondientes complicaciones secundarias a cirugías innecesarias.

En algunos grupos de pacientes con estadios tempranos, estirpes favorables grados histológicos bajos se beneficiaran solo de este manejo sin necesidad de terapia adyuvante. por lo que se hace imperativo conocer el comportamiento epidemiológico de esta patología en nuestra institución

En el momento actual, se recomienda el cribado de aquellas mujeres con historia familiar de cáncer de ovario, siempre individualizando el riesgo.



Hospital Juárez
de México

10. RECURSOS

Personal: Investigador principal y colaborador.

Material: Expedientes clínicos del Archivo del Hospital Juárez de México.

No se requiere apoyo financiero.

11. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Investigación sin riesgo para el paciente. No se requiere de consentimiento informado. El conocimiento de los detalles de identidad de los pacientes quedará restringido a los investigadores locales, se respetará la confidencialidad de los pacientes de acuerdo a la Ley de Resguardo de Datos Personales.



12. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Fase	Descripción	Inicio (MES)	Fin (MES)	Producto esperado	MES											
					MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBERO
1	Realización y presentación de protocolo de tesis.	01.03.18	31.03.18	Realización de protocolo de investigación, marco teórico,												
2	Recopilación de información.	01.03.18	30.09.18	Revisión de expedientes de archivo clínico, recopilación de información.												
3	Elaboración de análisis estadístico.	01.10.18	31.11.18	realización de análisis estadístico												
4	Redacción de resultados, Discusión y conclusiones.	01.12.18	31.01.19	Interpretación de análisis estadístico, realización de discusión y conclusiones.												
5	Entrega de tesis	01.02.19	28.02.19	Presentación de trabajo de investigación.												



13. BIBLIOGRAFIA.

1. Kurman RJ, Carcangiu ML, Harrington CS, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th Edition. WHO/IARC Classification of Tumours. Vol. 6. Lyon: IARC Publications; 2014. Available at:
2. guias nccn
3. Scully RE, Young RH, Clement RB. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligament. In: Atlas of tumor pathology: 3rd series, Fascicle 23. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1998:169–498.
4. Chen LM, Berek JS. Ovarian and fallopian tubes. In: Haskell CM, ed. Cancer treatment, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000: 900–932.
5. Krege S, Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. European Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Germ Cell Cancer: A Report of the Second Meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): Part I. Eur Urol 2008 Mar;53:478–496.
6. Krege S, Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. European Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Germ Cell Cancer: A Report of the Second Meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): Part II. Eur Urol 2008 Mar;53:497–513. Segal R, DePetrillo AD, Thomas G. Clinical review of adult granulosa cell tumors of the ovary. Gynecol Oncol 1995;56:338–344.
7. Cronje HS, Niemand I, Barn, RH, Woodruff JD. Review of the granulosa–theca cell tumors from the Emil Novak ovarian tumor registry. Am J Obstet Gynecol 1999;180:323–328.
8. Aboud E. A review of granulosa cell tumours and thecomas of the ovary. Arch Gynecol Obstet 1997;259:161–165.
9. Young R, Clement PB, Scully RE. The ovary. In: Sternberg SS, ed. Diagnostic surgical pathology. New York: Raven Press, 1989:1687.
10. American Joint Committee on Cancer. Ovary, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal carcinoma. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017:681–690.
11. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. México Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud 2003. 2. Rizo R, Sierra Colindres MI, Vázquez Piñón G, Cano Guadiana M, Meneses García A, Mohar A. Registro Hospitalario de Cáncer. Compendio 2000-2004.
12. Cancerología. Revista del Instituto Nacional de Cancerología 2007, 2(3). 210.
13. Fleming JS, Beasugie CR, Haviv I. Incessant ovulation, inflammation and epithelial ovarian carcinogenesis: Revisiting old hypothesis. Mol Cell Endocrinol 2006; 247:4–21. 6.
14. Martin L, Schilder R. Novel Approaches in Advancing the Treatment of Epithelial Ovarian Cancer: The Role of Angiogenesis Inhibition. J Clin Oncol 2007; 25:2894-2901.



15. Mandavi A, Pejovic T, Nezhat F. Induction of ovulation and ovarian cancer: a critical review of the literature. *Fertil Steril* 2006; 85:819-826. 8.
16. Hogg R, Friedlander M. Biology of Epithelial ovarian Cancer: Implications Screening Women at High Genetic Risk. *J Clin Oncol* 2004; 22:1315-1327.
17. **Martin granados García**; oncología y cirugía. Bases y principios. Manual moderno 2013.
18. National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology v.1.2008. Epithelial Ovarian Cancer. <http://.nccn.org/professionals/>
19. Segal R, DePetrillo AD, Thomas G. Clinical review of adult granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1995;56:338–344.
20. Cronje HS, Niemand I, Barn, RH, Woodruff JD. Review of the granulosa–theca cell tumors from the Emil Novak ovarian tumor registry. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:323–328.
21. Aboud E. A review of granulosa cell tumours and thecomas of the ovary. *Arch Gynecol Obstet* 1997;259:161–165.
22. Young R, Clement PB, Scully RE. The ovary. In: Sternberg SS, ed. *Diagnostic surgical pathology*. New York: Raven Press, 1989:1687.