

## Tumores no epiteliales de ovario, experiencia de una institución en Cuba

Non-epithelial ovarian tumors, a Single-institution experience in Cuba

Daniel Ricardo Martínez Ávila<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3987-1191>

Dayana Pérez Mederos<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8289-0518>

Karen López Miguel<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5244-3987>

Alejandro Linchenat Lambert<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4375-0517>

Roberto Esperón Noa<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7002-0619>

Lisandra Heredia Manzano<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5764-1843>

Juan Mario Silveira Pablos<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8423-4052>

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [dmtnez@infomed.sld.cu](mailto:dmtnez@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

**Introducción:** Los tumores no epiteliales del ovario representan aproximadamente el 10 % de todos los diagnósticos de cáncer de ovario.

**Objetivo:** Caracterizar a pacientes con diagnóstico de tumores no epiteliales de ovario tratadas en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, en el período comprendido entre los años 2007 - 2019.

**Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo. La muestra de trabajo estuvo constituida por 22 pacientes. Se revisaron las historias clínicas donde se tomaron las variables analizadas.

**Resultados:** La media de edad fue de 48,2 años. El diagnóstico anatomopatológico de mayor frecuencia fue el Tumor Maligno de Células de la Granulosa (63,6 %). Predominaron las etapas tempranas de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), estadio I-II (59,1%). La modalidad de tratamiento más empleada fue la cirugía seguida de quimioterapia adyuvante (77,3 %), al 90,9 % de los casos operados se les realizó una cirugía óptima. El 40,9 % de las pacientes recibió el régimen de quimioterapia carboplatino/taxol, seguida, por el régimen de Bleomicina, Etopósido, Cisplatino que se empleó en el 13,6 %.

EL 90,9 % de las pacientes alcanzó una respuesta completa al final del tratamiento. La supervivencia global a los 5 años fue del 54,6 %.

**Conclusiones:** La mayoría de los casos de tumores no epiteliales de ovario se diagnostican en una etapa temprana, pero se recomienda la cirugía seguida de quimioterapia adyuvante para mejorar la supervivencia global, sobre todo en las pacientes en estadio avanzado.

**Palabras clave:** tumores no epiteliales del ovario; tumor de células de la granulosa; tratamiento.

## ABSTRACT

**Introduction:** Non-epithelial ovarian tumors represent approximately 10% of all ovarian cancer diagnoses.

**Objective:** To characterize patients diagnosed with non-epithelial ovarian tumors and who were treated at the National Institute of Oncology and Radiobiology, in the period between the years 2007 and 2019.

**Methods:** A descriptive and retrospective study was carried out. The working sample consisted of 22 patients. The medical records were reviewed for obtaining the variables analyzed.

**Results:** The mean age was 48.2 years. The most frequent anatomopathological diagnosis was granulosa-cell-malignant tumor (63.6%). There was a predominance of the early stages of the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), stages I-II (59.1%). The most used treatment modality was surgery, followed by adjuvant chemotherapy (77.3%), 90.9% of the cases operated on received optimal surgery. 40.9% of the patients received the carboplatin/taxol chemotherapy regimen, followed by the bleomycin, etoposide, cisplatin regimen, used in 13.6%. 90.9% of patients achieved complete response at the end of treatment. The overall survival at 5 years was 54.6%.

**Conclusions:** Most cases of non-epithelial ovarian tumors are diagnosed at an early stage, but surgery, followed by adjuvant chemotherapy, is recommended to improve overall survival, especially in patients in advanced stage.

**Keywords:** non-epithelial ovarian tumors; granulosa cell tumor; treatment.

Recibido: 30/01/2020

Aceptado: 14/02/2020

## Introducción

Los tumores no epiteliales de ovario representan aproximadamente el 10 % de las neoplasias malignas del ovario.<sup>(1)</sup> El tumor de células de la granulosa del ovario es un subtipo poco frecuente que se origina en el estroma de los cordones sexuales. Su incidencia es de 0,5-0,8 casos por 10<sup>5</sup> habitantes y representa alrededor del 3 al 5 % de todos los tumores malignos del ovario.<sup>(2)</sup> Los síntomas más frecuentes de presentación son el sangramiento vaginal (45 %) y el dolor abdominal (10-20 %).<sup>(3)</sup> La mayoría de los casos se diagnostica en estadio IA (50-80 %) y estadio IC (30 %).<sup>(4,5)</sup> Fueron descritos por primera vez por *Rokitansky* en el año 1859,<sup>(6)</sup> y se caracterizan por su bajo potencial de malignidad, recurrencias tardías y escasa tasa de metástasis a distancia.<sup>(7)</sup> El tratamiento de elección en este tipo de neoplasias, es la resección quirúrgica completa del tumor, asociada a tratamientos con quimioterapia adyuvante.<sup>(8)</sup>

El tumor de células de Sertoli-Leydig, es otro tumor raro del ovario que representa menos del 0,2 % de todas las neoplasias del ovario. Se desarrolla generalmente en adolescentes y mujeres jóvenes en las cuales el tratamiento conservador de la fertilidad es importante.<sup>(9)</sup> El objetivo de la presente investigación es caracterizar a pacientes con diagnóstico de tumores no epiteliales de ovario tratadas en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR), en el período comprendido entre los años 2007 - 2019.

## Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo a pacientes atendidas en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR), con el diagnóstico de tumores no epiteliales de ovario en el período de tiempo comprendido entre los años 2007 al 2019. Las pacientes fueron identificadas a través de la base de datos del departamento de Anatomía Patológica y Estadística de la institución, además, de revisar las historias clínicas para identificar las variables de estudio. A todas las pacientes se les realizaron el estadio de acuerdo a la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) del 2014. La cirugía fue el tratamiento inicial para todas las pacientes y se determinó como óptima, cuando se realizó un estadio quirúrgico completo que incluyó salpingo-ooforectomía bilateral, histerectomía total, lavado peritoneal con estudio citológico y omentectomía. Los

datos acerca de la quimioterapia adyuvante fueron recolectados de las historias clínicas. La supervivencia global fue determinada en años, desde la fecha del diagnóstico histológico hasta la fecha del fallecimiento o fecha de la última noticia. El análisis estadístico se realizó a través del programa para Windows SPSS en su versión 15.0. La supervivencia global fue evaluada utilizando el método de Kaplan-Meier.

## Resultados

Un total de 22 pacientes fueron estudiadas con el diagnóstico de tumores no epiteliales de ovario. La media de edad fue de 48,2 años (rango 19-82 años). La mayoría con edades  $\leq 50$  años (54,5 %). El dolor abdominal fue el síntoma de mayor frecuencia reportado con un 36,4 %, seguido del sangramiento con un 27,3 %. En relación a la localización de la enfermedad el 77,3 % de los tumores se presentó en el ovario derecho (Tabla 1).

**Tabla 1-** Características clínicas de pacientes con tumores no epiteliales del ovario

Característica	N (%)
<i>Edad (años)</i>	
$\leq 50$	12 (54,5)
$> 50$	10 (45,5)
<i>Síntomas iniciales</i>	
Dolor abdominal	8 (36,4)
Sangramiento	6 (27,3)
Aumento de volumen abdominal	5 (22,7)
Otros	3 (13,6)
<i>Localización</i>	
Ovario derecho	17 (77,3)
Ovario izquierdo	4 (18,2)
Bilateral	1 (4,5)
<i>Performance status</i>	
0	16 (72,7)
1	6 (27,3)

La histología de mayor frecuencia fue el Tumor Maligno de Células de la Granulosa con un 63,6 % seguido del Tumor de Células de Sertoli Leydig con un 13,6 %. En relación a la etapa clínica según la FIGO predominaron los estadios I y II con un 59,1% (Tabla 2).

**Tabla 2-** Características clínicas-patológicas de pacientes con tumores no epiteliales del ovario

Característica	N (%)
<i>Anatomía Patológica</i>	
TMCG	14 (63,6)
Tumor de Células de <i>Sertoli Leydig</i>	3 (13,6)
Teratoma inmaduro	2 (9,1)
Tumor maligno de <i>Brenner</i>	1 (4,5)
Tumor mixto de Células Germinales	1 (4,5)
SVNPO	1 (4,5)
<i>Estadio de la FIGO</i>	
I-II	13 (59,1)
III-IV	9 (40,9)

TMCG: Tumor Maligno de Células de la Granulosa, SVNPO: Sarcoma de la Vaina Nerviosa Periférica del Ovario.

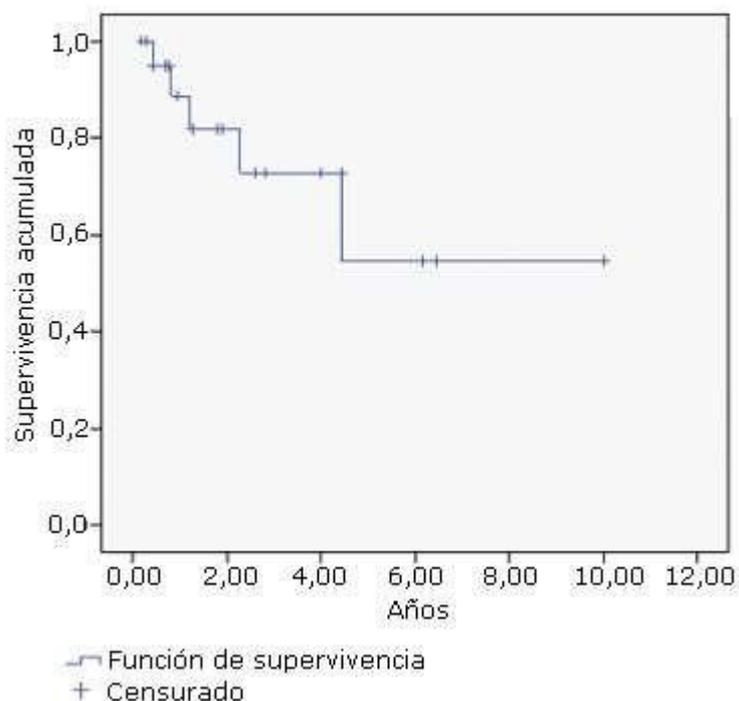
El mayor por ciento de pacientes recibió como modalidad primaria de tratamiento la cirugía seguida de quimioterapia adyuvante (77,3 %). En relación al tipo de cirugía, se realizó cirugía óptima al 90,9 %, y cirugía conservadora de la fertilidad al 9,1 %. El esquema de quimioterapia más empleado fue el Paclitaxel/Carboplatino con un 40,9 % en las pacientes con histología de TMCG (Tabla 3).

**Tabla 3-** Modalidades de tratamiento en pacientes con tumores no epiteliales del ovario

Característica	N (%)
<i>Modalidad de tratamiento</i>	
Cirugía + QTP	17 (77,3)
Cirugía	4 (18,2)
Cirugía de intervalo	1 (4,5)
<i>Tipo de cirugía</i>	
HTA + DA + Omentectomía	19 (86,4)
Ooforectomía unilateral	2 (9,1)
Ooforectomía bilateral	1 (4,5)
<i>Clasificación de la cirugía</i>	
R $\leq$ 1cm	20 (90,9)
R>1cm	2 (9,1)
<i>Esquema de QTP</i>	
Paclitaxel/Carboplatino	9 (40,9)
BEP	3 (13,6)
EP	1 (4,5)
IFM/ADM	1 (4,5)
Otros	1 (4,5)
<i>Evaluación de la respuesta</i>	
Respuesta completa	20 (90,9)
Respuesta parcial	1 (4,5)
Enfermedad en progresión	1 (4,5)

QTP: Quimioterapia, HTA: Histerectomía total abdominal, DA: Doble anexectomía, R: Resto, BEP: Bleomicina, Etopósido, Cisplatino, EP: Etopósido, Cisplatino, IFM/ADM: Ifosfamida/Doxorrubicina

En el estudio se determinó una supervivencia global a los 3 años del 72,8 % y a los 5 años del 54,6 % (Fig.)



**Fig.** Supervivencia global de pacientes con tumores no epiteliales de ovario.

## Discusión

Este estudio es basado en una cohorte de 12 años de pacientes tratadas en el INOR con el diagnóstico de tumores malignos no epiteliales del ovario. Fueron analizadas variables clínicas y relacionadas con el tratamiento. Los tumores malignos de células de la granulosa y los tumores de células de Sertoli Leydig, son diagnosticados en jóvenes, en etapas clínicas tempranas y consideradas de pronóstico favorable.

La edad media al diagnóstico fue de 48,2 años, lo cual difiere de lo reportado por *Durmus*,<sup>(10)</sup> el cual reporta edad media al diagnóstico de 30 años en pacientes con diagnóstico de tumores de células de Sertoli Leydig. En relación a los TMCG, la edad media de las pacientes fue de 45,1 años, en estudio realizado por *Wang*,<sup>(11)</sup> lo cual coincide con este estudio.

Los TMCG son la formas más frecuentes (95 %) y aparecen normalmente a partir de los 40 años de edad, con un pico de incidencia entre los 50-55 años, mientras que las formas juveniles son más raras (5 %), presentándose preferentemente en torno a los 20 años de edad, o incluso antes (45 % en la premenarquia).<sup>(12)</sup>

Estos tumores producen trastornos hormonales asociados a la liberación de hormona foliculo estimulante, estradiol o prolactina, desencadenándose cuadros de oligo/amenorrea,

trastornos menstruales, metrorragia postmenopáusica, hiperplasia endometrial, adenocarcinoma de endometrio, síndrome de hiperestimulación ovárica, hiperprolactinemia o galactorrea.<sup>(13,14)</sup> Los principales síntomas encontrados en esta serie fueron el dolor abdominal y los sangramientos. Wang <sup>(11)</sup> describe que los síntomas más comunes en su serie de TMCG incluyen menstruación irregular (31,9 %), sangrado pos-menstrual (17,7 %) y dolor abdominal (16,3 %). Algunos autores,<sup>(15,16)</sup> plantean la relación entre el TMCG e hiperplasia endometrial, la cual puede estar presente entre un 40 y 58 %, esta relación no fue encontrado en los casos analizados en este estudio.

Los tumores no epiteliales del ovario derivan de células específicas del mismo (células germinales, células de la granulosa, células de la teca, del estroma del fibroblasto y células esteroides).<sup>(17)</sup> En esta serie existió un predominio de pacientes con diagnóstico de TMCG, coincide con lo reportado en otros estudios.<sup>(1,18)</sup>

Se encontró una alta incidencia de diagnósticos en etapas avanzadas (III-IV) en contradicción a lo que reporta la literatura,<sup>(11,18)</sup> donde se informa un mayor número de casos en estadíos tempranos. La etapa de la FIGO es el factor de riesgo de mayor peso para la recurrencia en pacientes con TMCG; y varios estudios han mostrado, correlaciones entre el estadío más avanzado de la enfermedad y aumento de la recurrencia.<sup>(19,20)</sup>

El mayor número de pacientes recibió tratamiento quirúrgico no conservador de la fertilidad, así como un elevado por ciento de las mismas recibió quimioterapia adyuvante, esto, condicionado por la alta frecuencia de enfermas en estadios avanzados. Babarovic<sup>(21)</sup> describe que en pacientes en estadio I, la mayoría fueron tratadas con HTA + DA y fueron administrados 4 ciclos de QTP adyuvante con el esquema BEP. Nasioudis<sup>(18)</sup> encuentra que en pacientes con etapas III y IV que recibieron quimioterapia adyuvante la supervivencia fue superior a aquellas que no la recibieron (34,9 Vs 15,5 meses  $p = 0,013$ ). En el análisis del estudio MITO<sup>(22)</sup> en pacientes con tumores de células de la granulosa en estadio IC no se demostró beneficio en el uso de la quimioterapia adyuvante.

Parece que sí existe consenso en el manejo de los estadíos iniciales de la enfermedad, donde se recomienda el tratamiento quirúrgico, mediante histerectomía con anexectomía bilateral en pacientes con TMCG y deseos genésicos cumplidos. En los casos de enfermedad avanzada o metastásica, es preciso la realización de resecciones quirúrgicas agresivas asociadas a quimioterapia sistémica postoperatoria, ya que ésta parece mejorar la supervivencia a largo plazo de estas pacientes.<sup>(23)</sup>

Se considera que el diagnóstico y tratamiento de los tumores no epiteliales del ovario en estadios iniciales, es uno de los principales factores pronósticos positivos de esta enfermedad, ya que la tasa de supervivencia a los 5 años es superior al 90 % en los estadios I de la FIGO, reduciéndose hasta un 25-45 % en los estadios II/III.<sup>(14)</sup>

En el estudio se reporta una supervivencia global a los 5 años de un 54,6 %, lo cual coincide con investigaciones donde existió elevada frecuencia de enfermedades avanzadas como Wang,<sup>(11)</sup> que informó que la supervivencia a 5 años fue del 75 %-95 % en pacientes con enfermedad en etapa temprana, y esto cayó al 25 %-50 % en pacientes con enfermedad avanzada.

Las principales limitaciones del presente estudio fueron su diseño retrospectivo, número limitado de casos y que fue realizado en una sola institución.

Se puede concluir que la mayoría de los casos de tumores no epiteliales de ovario se diagnostican en una etapa temprana, pero se recomienda la cirugía seguida de quimioterapia adyuvante para mejorar la supervivencia global, sobre todo en las pacientes en etapa avanzada.

### Referencias bibliográficas

1. Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, Siesling S, Dei Tos AP, Kunkler I, *et al.* Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer.* 2011;47:2493–511.
2. Bryk S, Pukkala E, Martinsen JI, Unkila-Kallio L, Tryggvadottir L, Sparen P, *et al.* Incidence and occupational variation of ovarian granulosa cell tumours in Finland, Iceland, Norway and Sweden during 1953–2012: a longitudinal cohort study. *BJOG.* 2017;124:143–49.
3. Bryk S, Farkkila A, Butzow R, Leminen A, Heikinheimo M, Anttonen M, *et al.* Clinical characteristics and survival of patients with an adult-type ovarian granulosa cell tumor: a 56-year single-center experience. *Int J Gynecol Cancer.* 2015;25:33–41.
4. Prat J. Oncology FCoG. FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. *J Gynecol Oncol.* 2015;26:87–9.
5. Wilson MK, Fong P, Mesnage S, Chrystal K, Shelling A, Payne K, *et al.* Stage I granulosa cell tumours: a management conundrum? Results of long-term follow up. *GynecolOncol.* 2015;138:285–91.

6. Núñez Troconis J, Vilora ME, Delgado M, Romero R. Tumor de las células de la granulosa: importancia de la inmunohistoquímica en el diagnóstico. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2016;76(2):143-9.
7. Fujita F, Eguchi S, Takatsuki M, Kobayashi K, Kanetaka K, Ito M, *et al.* A recurrent granulosa cell tumor of the ovary 25 years after the initial diagnosis: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2015;12:7–10.
8. Dogan A, Solass W, Tempfer CB. Cytoreductive surgery followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for recurrent adult granulosa cell tumor: A case report. *Gynecol Oncol Rep.* 2016 Apr;16:21–23.
9. Prat J. Ovarian sex cord-stromal and steroid cell tumors (Chapter 28). In Mutter GL, Prat J (eds), *Pathology of the Female Reproductive Tract*, 3<sup>rd</sup> edition. Churchill Livingstone (Elsevier): Edinburgh; 2014.
10. Durmus Y, gdemKılıç C, Çakır C, Yüksel D, Boran N, Karalökb A, *et al.* Sertoli–Leydig cell tumor of the ovary: Analysis of a single institution data base and review of the literature. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2019; 45(7): 1311–1318 doi:10.1111/jog.13977
11. Wang D, Xiang Y, Wu M, Shen K, Yang J, Huang H, *et al.* Clinico pathological characteristics and prognosis of adult ovarian granulosa cell tumor: a single-institution experience in China *OncoTargets and Therapy.* 2018:11-1315–22.
12. Anandpara KM, Aswani Y, Sathe PA. Juvenile Granulosa Cell Tumour of the Ovary with Unilocular Pure Cystic Presentation: A Case Report and Review of Literature *Pol J Radiol.* 2016;81:120–4.
13. Ghribi A, Bouden A, Gasmi M, Hamzaoui M. Unusual malignant neoplasms of ovary in children: two cases report. *Korean J Pediatr.* 2016 Nov;59(Suppl 1):S107–S111.
14. Iqbal A, Novodvorsky P, Lubina-Solomon A, Kew FM, Webster J. Juvenile granulosa cell tumour of the ovary presenting with hyperprolactinaemic amenorrhoea and galactorrhoea. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2016;2016: 160006.
15. Thomakos N, Biliatis I, Koutroumpa I, Sotiropoulou M, Bamias A, Lontos M, *et al.* Prognostic factors for recurrence in early stage adult granulosa cell tumor of the ovary. *Arch Gynecol Obstet.* 2016. DOI 10.1007/s00404-016-4135-5.
16. Chua IS, Tan KT, Lim-Tand SK, Ho TH. A clinical review of granulosa cell tumors of the ovary cases in KKH. *Singap Med J.* 2001;42:203–7.

17. Prat J, Cao D, Carinelli S. Teratoma (Chapter 1: Tumours of the ovary). In Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH (eds), WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th edition. IARC: Lyon. 2014;57–62.
18. Nasioudis D, Orfanelli T, Frey M, Chapman-Davis E, Caputo T, Witkin S, et al. Role of adjuvant chemotherapy in the management of non-granulosa cell ovarian sex cordstromal tumors. *J Gynecol Oncol.* 2019 Mar [fecha de acceso 21/1/20];30(2):e19. <https://doi.org/10.3802/jgo.2019.30.e19>
19. Lee IH, Choi CH, Hong DG, Yun Song J, Jae Kim Y, Tai Kim K, et al. Clinicopathologic characteristics of granulosa cell tumors of the ovary: a multicenter retrospective study. *J Gynecol Oncol.* 2011;22:188–95.
20. Karalok A, Turan T, Ureyen I, Tasci T, Basaran D, Koc S, et al. Prognostic factors in adult granulosa cell tumor: a long follow-up at a single center. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26:619–25.
21. Babarović E, Franin I, Klarić M, Ferrari A, Karnjuš-Begonjan R, Eminović S, et al. Adult Granulosa Cell Tumors of the Ovary: A Retrospective Study of 36 FIGO Stage I Cases with Emphasis on Prognostic Pathohistological Features. *Hindawi Analytical Cellular Pathology.* 2018(2):1-11.
22. Mangili G, Ottolina J, Cormio G, Loizzi V, De Iaco P, Pellegrini DA, et al. Adjuvant chemotherapy does not improve disease-free survival in FIGO stage IC ovarian granulosa cell tumors: the MITO-9 study. *Gynecol. Oncol.* 2016;143(2):276–80.
23. Rao A, Kishore M, Monappa V. Juvenile Granulosa Cell Tumour: Anaplastic Variant with Omental Deposits. *J ClinDiagn Res.* 2016 Feb;10(2): ED01–ED03.

#### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

#### **Contribuciones de los autores**

*Daniel Ricardo Martínez Ávila:* Idea original, recolección de datos, análisis estadístico, preparación y aprobación del artículo final.

*Dayana Pérez Mederos:* Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.

*Karen López Miguel:* Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.

*Alejandro Linchenat Lambert:* Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.

*Roberto Esperón Noa:* Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.

*Lisandra Heredia Manzano:* Revisión patológica central, preparación y aprobación del artículo final.

*Juan Mario Silveira Pablos:* Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.