

Enrique González-Díaz^a
Camino Fernández Fernández^a
José Santos Salas Valián^b
Celestino González García

Tumor de células de la granulosa tipo adulto de ovario

Adult granulosa cell tumor of the ovary

^aServicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital de León. León. España.

^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital de León. León. España.

Correspondencia:

Dr. E. González Díaz.
Padre Isla, 25 1.º D. 24002 León. España.
Correo electrónico: enriquegonzalezdiaz@hotmail.com

Fecha de recepción: 1/3/2007.

Aceptado para su publicación: 16/7/2008.

RESUMEN

Introducción: El tumor de células de la granulosa (TCG) representa del 2 al 5% de todos los tumores de ovario. Se puede dividir en una forma adulta y una forma juvenil.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo de los TCG tipo adulto diagnosticados en el Hospital de León, durante el período 1990-2005.

Resultados: Se diagnosticaron un total de 14 casos de TCG de los cuales 12 (85,7%) fueron del tipo adulto y 2 (14,3%) del tipo juvenil. La edad media fue de 58,16 años; 9 pacientes eran menopáusicas y el 27,3% de ellas, nuligestas. El síntoma de presentación más frecuente fueron las metrorragias posmenopáusicas en el 25% de los casos y en segundo lugar, un cuadro de hemoperitoneo agudo. En el 33,3% el primer signo fue la aparición de una masa pélvica diagnosticada mediante una ecografía rutinaria, sin sintomatología acompañante. El antígeno carcinoembrionario 12.5 estaba elevado en el 58,3% de los casos, con un valor medio de 331 U/ml. En todos los casos el tratamiento primario

fue quirúrgico, en las pacientes posmenopáusicas se realizó una cirugía pélvica completa y en las pacientes premenopáusicas, en 2 de los 3 casos, se realizó cirugía conservadora. Todos fueron tumores unilaterales, en el 66,7% en el lado izquierdo, de un tamaño medio de 13,72 cm, y en el 50% había presencia de cuerpos de Call-Exner. Según la clasificación FIGO, el 75% se diagnosticó en estadio IA y en el 25%, en IC. El tiempo de seguimiento medio de las pacientes fue de 4,26 años; durante ese período fallecieron 3 pacientes; el resto sigue con vida y sin signos de recaídas.

Conclusiones: El pronóstico de las pacientes con TCG es generalmente excelente porque la mayoría de las pacientes presentan un estadio localizado, pero debido a su tendencia a recurrir años después del diagnóstico inicial parece razonable prolongar la vigilancia con exámenes físicos y el estudio de marcadores tumorales.

PALABRAS CLAVE

Tumor de células de la granulosa. Adulto. Tumores de ovario.

594 ABSTRACT

Introduction: Granulosa cell tumor (GCT) of the ovary represents 2 to 5 % of all ovarian cancers. This neoplasm is divided into adult and juvenile types.

Materials and methods: In the period between 1990 and 2005, a descriptive retrospective analysis of TCG-type adults diagnosed in León Hospital was made.

Results: A total of 14 TCG cases were diagnosed, of which 12 were the adult type (85,7%) and 2 were the child type (14,3%). The diagnosis mean age was 58,16 years of age; nine of them were menopausal and 27,3% were nulligravida. The most frequent symptom was post-menopausal bleeding in 25%, followed by an acute haemoperitoneum. In 33,3% of the cases the first sign was a formation of a pelvic cluster diagnosed by means of a routine ultrasonography, with no further symptoms. Ca 12,5 was up in 58,3% of the cases with a mean value of 331 U/ml. The primary treatment was surgical in all the cases; a complete pelvic surgery was made in all cases of post-menopausal; in two out of three cases of pre-menopausal, a conservative surgery was made. They were all unilateral tumours; in 66,7% on the left side, of a mean size of 13,72 cm, and in 50% there were Call-Exner corporules. According to FIGO classification, 75% were a IA stage, and in 25%, a IC stage. The mean follow-up time for patients was 4, 26 years; during this period, three of them deceased, the rest are alive and with no signs of relapse.

Conclusions: Survival of patients with GCT is generally excellent, because most patients present with early-stage disease, and because of the propensity of GTC to recur years after initial diagnosis, prolonged surveillance with serial physical examination and tumor marker studies is reasonable.

KEY WORDS

Adult granulosa cell tumours. Adult. Tumours of ovary.

INTRODUCCIÓN

El tumor de células de la granulosa (TCG) representa del 2 al 5% de todos los tumores de ovario. Como su propio nombre indica, deriva de las células de la granulosa, que son las responsables de la producción de estradiol. Los TCG, por lo tanto, pertenecen al grupo de tumores de cordones sexuales-estroma de ovario y representan el 70% de los tumores en esta categoría¹.

Este tipo de tumores se puede dividir en una forma adulta y otra forma juvenil, en función de la clínica y los patrones histopatológicos.

La forma juvenil representa un 5% de este tipo de tumor; se diagnostica normalmente en la prepubertad y en mujeres de menos de 30 años. Estos pacientes suelen presentar pseudopubertad precoz isosexual o dolor abdominal o pélvico. Típicamente se presentan en estadios tempranos y tienen un pronóstico favorable, aunque pueden presentar estadios más avanzados y un curso clínico más agresivo².

La forma adulta también pueden presentarse en estadios tempranos, la tendencia a recaer ocurre de una forma indolente, frecuentemente muchos años después del diagnóstico original.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo de los TCG tipo adulto de ovario diagnosticados en el Hospital de León, durante el período 1990-2005. Los datos se han obtenido mediante la revisión de las historias clínicas de las pacientes, recogiendo datos de las siguientes variables de características epidemiológicas, diagnósticas, anatomopatológicas y terapéuticas de las distintas pacientes diagnosticadas: edad en el momento del diagnóstico, menarquia, menopausia, paridad, marcadores tumorales, características ecográficas y Doppler, tratamiento primario, fecha de tratamiento, estadio (según la clasificación de la FIGO), tipo histológico, patrón histológico, presencia de cuerpos de Call-Exner, tiempo de seguimiento, recidiva tumoral y la muerte por la enfermedad. Todos los datos fueron recogidos en una base de datos confeccionada con el programa estadístico SPSS versión 12.0, y su análisis se realizó con el mismo programa.

Tabla 1. Características epidemiológicas y clínicas

Caso	Año	Edad (años)	mq (años)	Mp (años)	G	P	Clínica presentación	Ca 12.5 (pg/ml)
1	1991	68	13	40	4	1	Metrorragia post	
2	1992	61	12	57	2	2	Metrorragia post	
3	1995	85	14	56	2	1	Metrorragia post	39,6
4	1996	60	15	57	0	0	Dolor abdominal	240,1
5	1997	47	17	45	0	0	Abdomen agudo	
6	1998	31	12		0	0	Asintomática	374,9
7	1999	55	13	48	4	4	Asintomática	1029
8	1999	81	14	54	6	5	Asintomática	248
9	2001	81	15	50	3	3	Síndrome paraneoplásico	341
10	2003	51	13		2	2	Abdomen agudo	
11	2004	33	14		0	0	Asintomática	
12	2004	45	12	43	3	3	Abdomen agudo	44,6

G: gestaciones; Mp: menopausia; mq: menarquía; P: partos.

RESULTADOS

Características epidemiológicas (tabla 1)

Se diagnosticaron un total de 14 casos de TCG durante el período 1990-2004, de los cuales 12 fueron del tipo adulto (85,7%) y 2 del tipo juvenil (14,3%).

La edad media \pm desviación estándar de las pacientes en el momento del diagnóstico fue de 58,16 \pm 18,09 años, con un rango de 31-85 años. La menarquía fue de media a los 13,7 \pm 1,63 años; eran menopáusicas en el momento del diagnóstico 9 (75%) casos, con una edad media de aparición de esta de 50 \pm 6,84 años. El 27,3% de las pacientes eran nuligestas y el resto había tenido una media de 2,36 \pm 1,9 gestaciones y 1,8 \pm 1,7 hijos.

Características diagnósticas (tabla 1)

El síntoma de presentación más frecuente de los TCG tipo adulto fueron las metrorragias posmenopáusicas en el 25 % de los casos (3/12). Otros síntomas de presentación son un cuadro de abdomen agudo relacionado con la presencia de un hemoperitoneo tras la rotura del tumor en el 25% (3/12), un síndrome paraneoplásico en un caso y en otro un dolor abdominal de evolución.

En el 33,3% de los casos el primer signo fue la aparición de una masa pélvica diagnosticada me-



Figura 1. Ecografía abdominal de tumor de células de la granulosa.

dante una ecografía rutinaria (4/12 casos), sin sintomatología acompañante.

Los casos diagnosticados antes de 1997 eran todas pacientes sintomáticas con metrorragias posmenopáusicas (3/4 casos) y dolor abdominal crónico (1/4 casos); sin embargo, a partir del 1997 el 50% de las pacientes fueron asintomáticas, diagnosticadas mediante ecografía rutinaria.

Ecográficamente se trataba de formaciones de tamaño variable; cuando eran de gran tamaño presentan una apariencia lobulada, de ecogenicidad muy heterogénea, con un predominio sólido. En todos los casos se encontraron áreas anecoicas en su

596 interior, debido a la degeneración hemorrágica interna. En los casos en los que se realizó un estudio Doppler, la vascularización fue escasa (fig. 1).

En el momento del diagnóstico de los marcadores tumorales habituales, el antígeno carcinoembrionario (CA) 12,5 estaba alterado en el 58,3% de los casos (7/12), con un valor medio de 331 U/ml (rango 39-1029); el resto de los marcadores se encontraba en rangos normales (salvo un CA 15,3 de 53,3 U/ml). Tan sólo en 2 de las 9 pacientes posmenopáusicas se solicitó, de forma preoperatoria, estradiol como marcador, con un valor medio de 66,9 pg/ml (11,5 y 55,4 pg/ml).

Características del tratamiento primario (tabla 2)

En todos los casos el tratamiento primario fue quirúrgico, para establecer un diagnóstico anatomopatológico, así como estadificar el tumor. En las pacientes posmenopáusicas se realizó en todas una cirugía pélvica completa (histerectomía con doble anexectomía). Uno de los casos, que fue sometido a cirugía de urgencia por un hemoperitoneo, se realizó inicialmente anexectomía unilateral y, posteriormente, en un segundo tiempo se completó la ciru-

gía. En las pacientes premenopáusicas, en 2 casos se realizó una cirugía conservadora (ooforectomía unilateral) y en la otra paciente, perimenopáusica, se realizó una cirugía pélvica completa. Por tanto, en el 16,7% se efectuó una cirugía conservadora: en 2 pacientes premenopáusicas, de 33 y 31 años, respectivamente, y nuligestas.

Características anatomopatológicas (tabla 2)

Todos fueron tumores unilaterales; en el 66,7% en el lado izquierdo, de un tamaño medio de 13,72 ± 6,48 cm, con un rango de 6 y 23 cm (fig. 2). Se encontró la cápsula tumoral rota en 3 casos, todos ellos asociados a un cuadro de hemoperitoneo agudo. Los patrones histológicos suelen encontrarse mezclados. Teniendo en cuenta sólo aquellos que predominan, los más frecuentes serían el trabecular (25%) y microfolicular (25%), seguidos del difuso (16%). Hubo presencia de cuerpos de Call-Exner en el 50% de los tumores (fig. 3). De los 8 casos en que se realizó lavado peritoneal, un caso fue positivo.

Según la clasificación de la FIGO para tumores de ovario, el 75% se encontraba en un estadio IA y el 25% en un estadio IC.

Tabla 2. Características anatomopatológicas y seguimiento

Caso	Cirugía	L	T	Patrón	CE	Caps	Estadio	TA	TS	Exi	Rec
1	HTA + DA	I	6				IA	No	504,57	No	No
2	HTA + DA	I	7	Microfolicular	Sí		IA	No	132,29	No	No
3	HTA + DA	D	13	Microfolicular	No		IA	No	324,29	Sí ^a	No
4	HTA + DA	I	22	Trabecular	Sí		IA	No	502,29	No	No
5	HTA + DA	I	10	Difuso	Sí	Rota	IC	No	1,29	Sí ^b	No
6	A	D	9	Insular	Sí		IA	No	399,57	No	No
7	HTA + DA	D	23	Microfolicular	Sí		IA	No	194,14	Sí ^c	No
8	DA	D	16	Trabecular	No		IA	No	318,57	No	No
9	DA	I	16	Difuso	No		IA	No	66,29	No	No
10	HTA + DA	I	14	Cordonal	Sí	Rota	IC	No	109,43	No	No
11	A	I	13		Sí		IA	No	57,86	No	No
12	HTA + DA	I	8	Trabecular	No	Rota	IC	No	57,71	No	No

A: anexectomía; Caps: cápsula; CE: presencia de cuerpos de Call-Exner; DA: doble anexectomía; Exi: defunción; HTA: histerectomía; L: lado afectado (I: izquierdo; D: derecho); Rec: recaída; T: tamaño tumoración (cm); TA: tratamiento adyuvante; TS: tiempo de seguimiento (semanas).

^aFallecimiento por causa no relacionada con TCG.

^bFallecimiento por parada cardiorrespiratoria y shock hipovolémico postoperatoriamente (cardiopatía congénita).

^cFallecimiento por proceso oncológico diferente de tumor de células de la granulosa (Ca papilar origen desconocido).

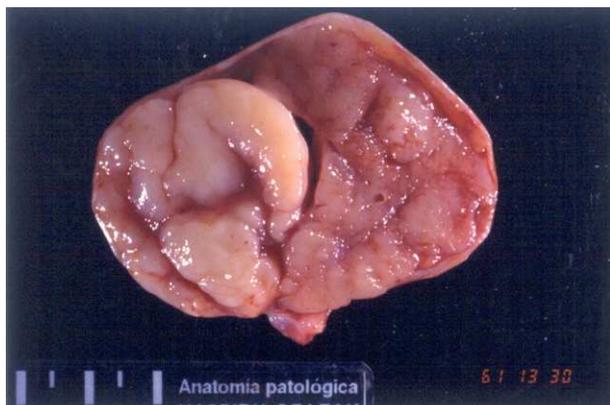


Figura 2. Aspecto macroscópico al corte de los tumores de células de la granulosa. La coloración amarillenta-pardusca indica producción esteroidea. (Imagen del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de León).

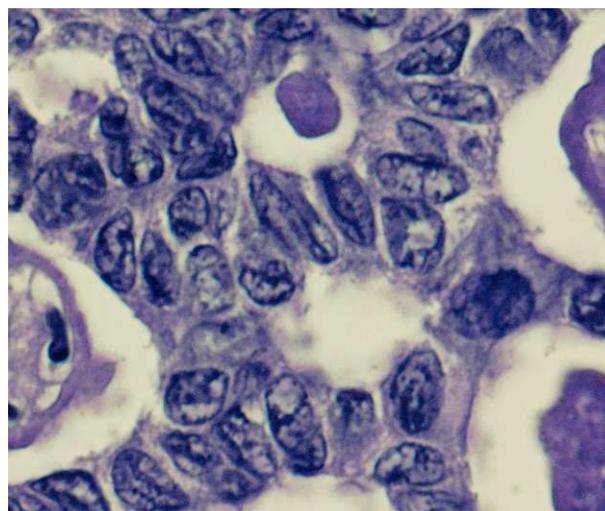


Figura 3. Patrón característico de los tumores de células de granulosa tipo adulto en el que se puede visualizar las células de la granulosa bien diferenciadas con sus núcleos característicos en grano de café formando pequeñas áreas quísticas de líquidos y restos celulares, los cuerpos de Call-Exner encontrados en el 50% de los casos. (H-E x10). (Imagen del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de León).

Características endometriales (tabla 3)

De todas las pacientes con útero (10 casos), 8 habían presentado algún tipo de clínica metropática, bien como reglas irregulares (2 casos), bien como metrorragias periposmenopáusicas (4 casos); estas últimas fueron sometidas a legrados endometriales, con resultado de hiperplasia endometrial en el 75% de los casos y el caso restante con un endometrio proliferativo desordenado.

Posteriormente, en la revisión de las piezas de histerectomía, encontramos en un 62,5% de los casos (5/8 piezas) hiperplasia endometrial simple.

Tabla 3. Características endometriales

Caso	HTA previa	Clínica metropática	LFD	AP definitiva
1	No	Metrorragia posmenopáusica	Sí	Hiperplasia simple
2	No	Metrorragia posmenopáusica	Sí	Hiperplasia simple
3	No	Metrorragia posmenopáusica	Sí	Endometritis granulomatosa
4	No	Irregularidades menstruales	No	Hiperplasia simple
5	No	No	No	No pieza
6	No	Irregularidades menstruales	No	Hiperplasia simple
7	No	No	No	Hiperplasia simple
8	Sí			
9	Sí			
10	No	Irregularidades menstruales	Sí	Pólipo endometrial
11	No	No	No	No pieza
12	No	No	No	Endometrio atrófico

AP: anatomía patológica; HTA: histerectomía; LFD: legrado fraccionado diagnóstico.

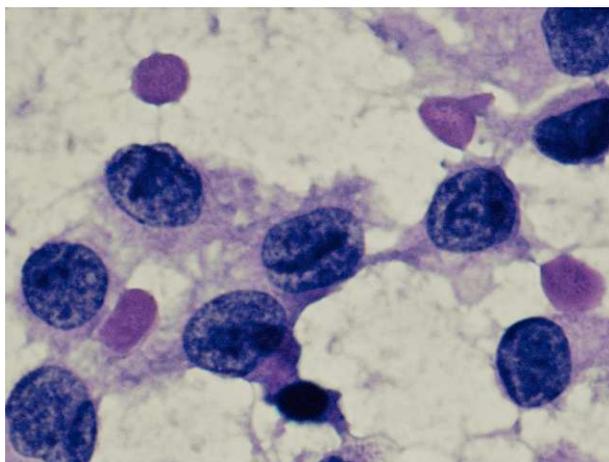


Figura 4. Impronta citológica de la tumoración recibida para estudio intraoperatorio donde se observan las características nucleares típicas de célula de la granulosa con su hendidura nuclear (tinción rápida de Quick Papanicolaou $\times 40$). (Imagen del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de León).

Seguimiento (tabla 2)

Ninguna de las pacientes recibió tratamientos adyuvantes. Todas fueron sometidas a controles anuales posteriores mediante exploración física, ecografía abdominal y marcadores tumorales. La mediana de seguimiento de las pacientes fue de 264,5 semanas. Durante este período se han producido 3 defunciones, 2 por procesos no relacionados con el tumor y la otra por una parada cardiorrespiratoria y shock hipovolémico en el postoperatorio en una de las pacientes con cuadro de hemoperitoneo y una cardiopatía congénita. El resto de las pacientes se encuentran vivas y sin signos de recaída.

DISCUSIÓN

Los TCG del adulto son tumores de los cordones sexuales-estroma, compuestos por células de la granulosa con o sin células de la teca, fibroblastos o ambos. Pueden presentarse a cualquier edad, pero son más frecuentes durante la perimenopausia y la

posmenopausia temprana; la mediana de edad está entre los 50-54 años en la mayoría de las series³⁻¹². La incidencia estimada en EE. UU. es 0,99/100.000, mientras que en otros países desarrollados se encuentra entre 0,4 y 1,7 por 100.000^{5,6,8,9}.

La metrorragia posmenopáusica es un síntoma de presentación frecuente^{3,5,7-9,12}, causada por la exposición prolongada a estrógenos derivado del tumor (la mayoría productores de estradiol), que dan lugar a una hiperplasia (20% de los casos con hiperestimulación estrogénica) o un adenocarcinoma endometrial¹³. El adenocarcinoma de endometrio acompaña del 5 al 10% de las pacientes^{3,5,9,14} y puede ser la forma de presentación¹⁵. A la inversa, un cáncer de endometrio puede encontrarse incidentalmente en el momento de la cirugía realizada por sospecha de TCG. Suele ser bien diferenciado^{6,7,14}, en un estadio temprano y con buen pronóstico⁷.

El diagnóstico diferencial de un cáncer endometrial, que además presente simultáneamente una masa de ovario, no sólo incluye TCG, también debería incluirse en éste el cáncer endometrial primario con metástasis ovárica o bien con la posibilidad de un tumor epitelial de ovario sincrónico con un tumor endometrioide de útero¹⁶.

En las mujeres premenopáusicas, las irregularidades menstruales, menorragias o incluso amenorrea secundaria pueden ser la manifestación inicial^{3,5,7-9,12}. Raramente, la paciente puede acudir a la consulta por infertilidad (posibilidad como resultados de una disregulación de la secreción de inhibina en los TCG)¹⁷. Puede dar lugar a una pseudopubertad precoz en niñas premenáuricas^{3,12-14,18}. En ocasiones infrecuentes, se han recogido casos de TCG secretores de andrógenos que pueden causar virilización o hirsutismo¹⁹, aunque en éstos debemos sospechar un componente de células de Sertoly-Leydig. Incluso existe un caso que debutó como un síndrome de Meig, con elevación del CA 125²⁰.

El dolor abdominal es otra forma de presentación típica, suele ocurrir en los tumores grandes (> 10-15 cm) y en las hemorrágicas^{5,8,12,14}. Las pacientes lo describen como un dolor persistente de localización pélvica o abdominal, que frecuentemente está asociado a distensión abdominal en los tumores grandes. La mayoría de los dolores abdominales de aparición aguda pueden ser resultado de una torsión ovárica. Pero debido a su naturaleza vascular, el TCG puede, ocasionalmente, presentarse con una

rotura hemorrágica del tumor dentro de la cavidad abdominal, simulando clínicamente la rotura de un embarazo ectópico. Las mujeres premenopáusicas con esta forma clínica presentan un dolor abdominal de aparición aguda, con distensión abdominal e hipotensión, causado por el desarrollo de un hemoperitoneo²¹. En nuestra serie encontramos que el 25% de los casos debuta con este tipo de cuadro agudo y es la causa de un fallecimiento por un shock hipovolémico en una paciente con una cardiopatía congénita. Esta rotura se produce como resultado de una pérdida de la cohesión celular en el tumor, con células que crecen predominantemente de forma difusa, sin soporte estromal de colágeno. Además, como todos los tumores productores de hormonas, tiene una gran vascularización, lo que favorece la aparición del cuadro hemorrágico²¹.

El hemoperitoneo es una complicación frecuente de los TCG, aunque también puede verse, de manera más infrecuente, en neoplasias malignas ováricas de células germinales y tumores metastásicos, especialmente los de colon²¹.

Sobre las características ecográficas de este tipo de tumores, Sharony et al²² refieren que la apariencia más frecuente es la de una formación semisólida, con unos índices de resistencia en el estudio Doppler de $0,448 \pm 0,018$ y encontraron, en la mayoría de los casos, un incremento en el grosor endometrial, por lo que concluyen que todas estas características no permiten diferenciarlos de los tumores epiteliales de ovario. Hong et al²³ encuentran en la mayor parte estructuras ultrasonográficas multiquísticas complejas que, asociadas a los valores elevados de estradiol preoperatorio y los síntomas clínicos, pueden establecer el diagnóstico preoperatorio de este tipo de tumores. Del mismo modo, Varma et al²⁴ señalan que la resonancia magnética también asociada a estos hallazgos puede ayudar al diagnóstico.

El aspecto macroscópico típico de los TCG es el de un gran quiste unilateral, de aspecto amarillento-pardusco al corte. Microscópicamente está formado por células de la granulosa, pueden aparecer solas o combinadas con otros elementos estromales. Estas células de la granulosa son pequeñas, pálidas, redondas u ovales, con núcleos en «grano de café». Los cuerpos de Call-Exner son característicos y aparecen en el 30 al 60% de los casos^{3,5,6}; son pequeñas áreas quísticas de líquidos y restos celulares al-

rededor de células de la granulosa bien diferenciadas.

Los TCG presentan gran variedad de patrones, incluidas las variedades microfolicular, trabecular, insular y difusa, aunque es muy frecuente encontrar una mezcla de patrones^{5-7,14,25}. En ocasiones, el TCG con patrón difuso puede confundirnos con un carcinoma pobremente diferenciado en una biopsia intraoperatoria. En nuestra serie encontramos que se solicitó el diagnóstico intraoperatorio en 8 de los casos; en un caso se informó inicialmente de adenocarcinoma de ovario que correspondió en el estudio definitivo a un TCG con un patrón difuso en sábana, y otro caso en el que hubo dudas diagnósticas, aunque fue diagnosticado correctamente de forma intraoperatoria. La morfología nuclear puede ser de mucha utilidad para hacer el diagnóstico diferencial¹⁴. El núcleo es típicamente uniforme y pálido, y frecuentemente con una muesca, mientras que el núcleo de los carcinomas indiferenciados es frecuentemente hipercromático, no presentan muesca y son de distinto tamaño y forma; ésta puede ser mejor valorada de forma intraoperatoria mediante la impronta citológica (fig. 4). La atipia nuclear y las múltiples mitosis son también menos comunes en los TCG; sin embargo, es frecuente observarlas en carcinomas indiferenciados. La distinción entre los TCG y los carcinomas pobremente diferenciados es sencilla, generalmente una vez que se realiza la tinción con hematoxilina-eosina tras la fijación del tejido con formol. Para los casos difíciles, la inmunohistoquímica para los antígenos de la membrana epitelial y la inhibina pueden ser útiles (el TCG es negativo para el antígeno de membrana epitelial y positivo para la inhibina, mientras que el carcinoma podría exhibir un patrón reverso)²⁶.

La actividad hormonal de los TCG permite el uso de una gran variedad de marcadores tumorales para la vigilancia postoperatoria. El estradiol fue identificado como la primera sustancia segregada por los TCG y causa algunas de las manifestaciones clínicas. Esto llevó a pensar en su uso como marcador de para TCG, aunque posteriormente se vio que no era un marcador fiable de la actividad tumoral en todos los pacientes. Lappohn et al¹⁷ encontraron que los valores de estradiol se correlacionan con la actividad de la enfermedad en sólo 3 de 6 pacientes estudiadas. Rey et al²⁷ igualmente encuentran que no existe correlación entre los valores de estradiol y la pro-

600 gresión del TCG. Además, la ausencia de estradiol se observa en aproximadamente el 30% de los pacientes con TCG, quizás relacionado con la ausencia de células de la teca en el tumor de estroma en algunos pacientes. Las células de la teca son responsables de la producción de un precursor del estradiol, la androstendiona, que se convierte a estradiol por la acción de la aromatasas presente en las células de la granulosa.

Por lo tanto, aunque el estradiol puede ser muy útil en la monitorización del estatus en algunas pacientes, no es siempre lo suficientemente sensible para servir como un fiable marcador tumoral en esta enfermedad. En los casos infrecuentes de un TCG secretor de andrógenos, puede ser posible el uso de testosterona o sus precursores como marcadores tumorales.

La inhibina es una hormona polipeptídica producida por las células de la granulosa de los folículos ováricos y es un potente regulador *feedback* negativo de la secreción de FSH. En mujeres no embarazadas, el ovario parece ser el único productor pero en las mujeres embarazadas también la placenta la produce. En mujeres posmenopáusicas suelen estar bajos. En un estudio de 6 mujeres con TGC, Lapohn et al¹⁷ encontraron valores elevados de inhibina y valores bajos de FSH en 2 mujeres con tumor residual o recurrencia de enfermedad. Los valores de inhibina elevados precedían a la evidencia clínica de enfermedad en 5 y 20 meses, respectivamente. En una paciente posmenopáusica sin recurrencia, los valores de inhibina resultaron indetectables. Las otras 3 mujeres de esta serie con valores elevados de inhibina fueron premenopáusicas y presentaban amenorrea e infertilidad. Curiosamente, las 3 mujeres recuperaron la actividad menstrual y pudieron concebir tras la resección del tumor, quizás por la normalización de las concentraciones de inhibina. El autor concluyó que la inhibina fue un marcador más fiable de la actividad de la enfermedad que el estradiol. Muchos otros estudios han confirmado esta observación²⁸ y han encontrado que la inhibina es un buen marcador, útil en ambas pacientes, pre y posmenopáusicas²⁹. Sin embargo, valores elevados no son específicos para TCG y pueden observarse en los cánceres epiteliales de ovario, especialmente en la variedad mucinosa. La subunidad alfa de la inhibina puede asociarse con una de las dos subunidades beta, dando lugar a la formación bien de una

inhibina A o una inhibina B. Ambas pueden secretarse por el TCG y servir de marcador, aunque es la inhibina B la que parece estar más frecuentemente elevada en pacientes con esta enfermedad³⁰. Al igual que la inhibina, la activina también es una hormona polipeptídica segregada por las células de la granulosa. Vinko et al³¹ estudiaron el uso de la activina B, lo compararon con el de la inhibina en 3 pacientes y demostraron que la activina B es más sensible y específica, se mantuvo el valor bajo cuando la inhibina se elevó sin tumor residual, en otra paciente se elevó ante una recidiva sin que se hubiera elevado la inhibina y en el otro caso ambos se mantuvieron bajos sin evidencia clínica de enfermedad residual.

También la llamada hormona antimülleriana ha emergido recientemente como posible marcador para el TCG. En mujeres es producida por las células de la granulosa de los folículos en desarrollo de los ovarios. Los valores de hormona antimülleriana, por tanto, están elevados de manera cíclica durante la vida reproductiva, pero se hacen indetectables en la menopausia. Rey et al²⁷ midieron los valores de esta hormona en 58 mujeres normales, 16 mujeres con TCG tipo adulto y 75 mujeres con cáncer epitelial y quistes benignos de ovario, y otros cánceres no ginecológicos. En las mujeres posmenopáusicas sin patología los valores eran indetectables y en las premenopáusicas nunca eran superiores a 5 µg/l. En contraste, 8 de las 9 mujeres con TCG progresivo tenían valores y en 10 de las 11 mujeres en remisión clínica los valores fueron indetectables. Las concentraciones elevadas en pacientes con TCG activo aparecen una media de 11 meses antes de la recurrencia clínica. Los valores elevados fueron normales en el 93% de otros cánceres ginecológicos y no ginecológicos.

La cirugía es el pilar inicial del tratamiento de las pacientes con TCG. La cirugía es necesaria para establecer el diagnóstico definitivo histológico, el estadio, y para eliminar la mayor parte posible de tumor. Los principios de la cirugía son generalmente idénticos a los que utilizaríamos ante la sospecha de un cáncer de ovario epitelial.

Las pacientes normalmente se diagnostican en un estadio I (78-91%); el resto presenta un estadio avanzado con distinto grado de afectación de la pelvis, órganos intraabdominales y peritoneo. Raramente, los pacientes presentan metástasis que afectan al

hígado, hueso o pulmón. El sistema de estadificación para el TCG es el adoptado para cánceres epiteliales de ovario, originalmente definido por la FIGO. Sin embargo, el significado pronóstico de ciertas características de la clasificación de la FIGO (tal como la citología positiva o la participación superficial) no se ha definido bien para pacientes con TCG.

En mujeres posmenopáusicas, el tratamiento de elección es la histerectomía abdominal total con doble anexectomía. En mujeres premenopáusicas jóvenes en un estadio IA, que deseen preservar la fertilidad, es posible la realización de un tratamiento más conservador, realizando una anexectomía unilateral del lado afectado tras una cuidadosa estadificación. En este caso, es importante la realización de una biopsia de endometrio para descartar un cáncer de endometrio concomitante. Este tratamiento conservador es posible porque la afectación normalmente suele ser unilateral, aunque puede ser bilateral en un 2-8% de los casos^{3-8,11}.

La identificación de los factores pronósticos es una valiosa guía en las decisiones de tratamiento postoperatorio. Se ha propuesto un gran número de factores clínicos, patológicos y moleculares, aunque la reproducibilidad de muchos ha sido difícil de establecer.

El factor pronóstico más importante es el estadio^{3,5-10,25}. La supervivencia a los 5 años para pacientes en estadio I sería del 75-95%; la mayoría de los estudios demuestran una supervivencia superior al 90%^{4-7,9,11,25}. Esto contrasta con el 55-75% en estadio II y el 22-50% para el estadio III/IV^{4,6,9,11}. La supervivencia a 10 años es del 84-95, el 50-65 y el 17-33%, para estadios I, II y III/IV, respectivamente⁴, lo que demuestra el potencial para las recaídas y la defunción en pacientes con enfermedad avanzada. Algunos estudios apuntan a la edad como factor pronóstico, aunque los datos son contradictorios^{4,6-8}.

Los tumores de gran tamaño se han asociado con un pobre pronóstico en algunas series; especialmente aquellos mayores de 10 y 15 cm de diámetro se han asociado con una supervivencia más corta, independientemente del estadio^{3,5,7}. Sin embargo, el valor pronóstico del tamaño del tumor no ha sido consistentemente validado por otros investigadores^{6,9,10}. La rotura del tumor se ha sugerido como un importante factor pronóstico (estadio I, supervivencia el 60 frente al 90%)⁶. Aunque otros estudios hicieron comentarios sobre la presencia de rotura tu-

moral, pocos directamente evaluaron su significación pronóstica^{12,25}.

También se ha evaluado una serie de características histológicas. Bastantes estudios han indicado una asociación entre el índice mitótico (IM) y la supervivencia o la recurrencia³². Un informe de Malmstrom et al⁹ revisó 54 casos de TCG y determinó el IM en 42 casos. Analizando el subgrupo del estadio I, los pacientes demostraron que la supervivencia fue significativamente inferior para el grupo con un IM ≥ 10 mitosis/campo. Un estudio más reciente de Fujimoto et al³³ evaluó varias variables histopatológicas, que incluían el estadio, el p53, el patrón histológico, el IM y la invasión del espacio linfovascular. En este informe, sólo el IM y la invasión del espacio linfovascular fueron factores pronósticos independientes. Especialmente, aquellos pacientes con recaídas presentaban un significativo IM elevado (mediana, 5 mitosis/campo) respecto a los pacientes sin recurrencias (mediana, 1,5 mitosis/campo; $p < 0,001$). Además, la tasa de supervivencia libre de enfermedad de 80 meses para los pacientes con menos de 4 mitosis/campo fue del 90%, comparado con el 25% para pacientes cuyos tumores presentan 4 o más mitosis/campo ($p < 0,0005$). Otros estudios no han encontrado asociación entre el IM y el pronóstico^{6,25}.

Varias anomalías citogenéticas se observaron en el TCG, incluidas las trisomías 12 y 14, y la monosomía 22^{32,33}. Sin embargo, la presencia de un cariotipo anormal no parece tener un significado pronóstico³⁴, aunque existen estudios que encuentran relación con un peor pronóstico³⁵. De forma similar, la presencia de p53 no parece conferir de forma consistente un peor pronóstico, aunque hay estudios con resultados contrarios respecto a la expresión de p53 y la pérdida de expresión de receptor beta del estradiol³⁶.

Se debe considerar el uso de tratamientos adyuvantes en dos grupos de pacientes:

1. Paciente con TCG en estadio II a IV: a pesar de la ausencia de datos que demuestren beneficios en la supervivencia, se reconoce el alto riesgo de progresión de la enfermedad y el potencial para la supervivencia a largo plazo después de la quimioterapia o radioterapia.

2. Pacientes con TCG en estadio I de gran tamaño, alto número de mitosis o con rotura de tumor;

602 estos factores confieren a este grupo de paciente un alto riesgo de recaída; sin embargo, lo raro de este tipo de tumores ha hecho imposible, al igual que en los estadios avanzados, la realización de un estudio aleatorizado bien diseñado que calcule el valor de la terapia postoperatoria.

El uso de estos tratamientos está basado en el riesgo de recaída (o el riesgo de progresión sintomática de la enfermedad), la observación de que estos tratamientos pueden prolongar el intervalo libre de enfermedad en algunos pacientes de alto riesgo y en la disponibilidad de agentes con conocida actividad en los TCG¹.

En el 24% de los casos diagnosticados se produce recurrencia³⁷ y el tiempo medio de aparición de ésta es, aproximadamente, de 4 a 6 años después del diagnóstico, lo que hace necesario un seguimiento a largo plazo. Cronje et al¹² encontraron que el 17% de las recaídas en su serie ocurrió más de 10 años después del diagnóstico, algunos trabajos han recogido tras más de 20 años³⁸, incluso existe un caso después de 40 años³⁹. La localización pélvica es la más común (30-45% de los casos) y en el 55-70% de los tumores existe alguna afectación extrapélvica, principalmente en el hígado, el parénquima pulmonar y el hueso^{3,7,18,33}. Esta capacidad de recaer a largo plazo hace que precise un seguimiento prolongado, con historia, exploración y marcadores tumorales, como la inhibina y el estradiol.

No existe un tratamiento estándar claramente definido para las recaídas. Se ha visto que la cirugía seguida de quimioterapia o radioterapia se ha asociado con una prolongación de la supervivencia en algunas series^{37,40}.

En las recaídas pélvicas o intraabdominales ocurridas después de años de una cirugía inicial son candidatos a una segunda intervención. Si la enfermedad ha sido óptimamente citorreducida y confinada en la cavidad abdominal o pélvica, el tratamiento sería la radioterapia adyuvante (bien pélvica o abdominal total). La quimioterapia sería la opción en enfermedad reducida de forma subóptima en el momento de la recaída o en la enfermedad más ampliamente diseminada^{1,4}.

Finalmente, los análogos de GnRH se han usado en casos de enfermedad progresiva que no responden a la quimioterapia o radiación. Martikainen et al⁴¹ informaron de una remisión parcial usando la goser-

relina administrada a mujeres con metástasis resistente a quimioterapia, y Fishman et al⁴² publicaron una revisión de 6 mujeres con TCG refractario o progresivo, quienes fueron tratadas con acetato de leuprolide mensual inyectable con resultados prometedores. También existe algún caso clínico ocasional que describe el beneficio de las terapias progestagénicas y antiestrogénicas⁴³. Sin embargo, la experiencia con preparados hormonales en el tratamiento del TCG es limitada, y otros autores no han encontrado beneficios de estos agentes en la enfermedad recurrente.

CONCLUSIONES

En conclusión, el TCG es un inusual tumor ovárico maligno que puede presentarse con signos y síntomas relacionados con hiperestronismo, incluidos sangrados vaginales o pubertad precoz. La rotura del tumor causa dolor pélvico y hemoperitoneo; es una poco común, pero dramática, forma de presentación que puede confundirse con la rotura de un embarazo ectópico. La cirugía es el tratamiento inicial y es necesario para diagnosticar, estadificar y eliminar del tumor. En mujeres mayores, el tratamiento sería una histerectomía abdominal total y una anexectomía bilateral. En mujeres en edad reproductiva, una cirugía más conservadora, con una anexectomía unilateral, puede ser una opción, siempre que no exista extensión fuera del ovario y que se excluya un cáncer endometrial. La supervivencia de pacientes con TCG es generalmente excelente porque la mayoría de los pacientes presentan un estadio localizado. Sin embargo, se consideran pacientes con alto riesgo a aquéllas en estadio II a IV de la enfermedad y posiblemente a los sujetos en estadio I asociados con ciertas características, como gran tamaño, alto índice de mitosis o rotura del tumor. El valor de la terapia postoperatoria adyuvante para pacientes de riesgo alto no se ha probado por ensayos prospectivos y aleatorizados, que son difíciles de realizar debido a la rareza del tumor. Sin embargo, el uso de quimioterapia o radioterapia adyuvante algunas veces se ha asociado con prolongación de la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con alto riesgo. Debido a la tendencia de los TCG a recurrir años después del diagnóstico inicial, parece razonable prolongar la vigilancia con exámenes físicos y el estudio de marcadores tumorales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tinsley S, Cannistra SA. Granulosa Cell Tumor of the ovary. *J Clin Onc.* 2003;21:1180-9.
2. Calaminus G, Wessalowski R, Harms K. Juvenile granulosa cell tumor of the ovary in children and adolescents: Results from 33 patients registered in a prospective cooperative study. *Gynecol Oncol.* 1997;65:447-52.
3. Fox H, Agrawal K, Langley FA. A clinicopathologic study of 92 cases of granulosa cell tumor of the ovary with special reference to the factors influencing prognosis. *Cancer.* 1975;35:231-41.
4. Pankfatz E, Boyes DA, White GW. Granulosa cell tumors: A clinical review of 61 cases. *Obstet Gynecol.* 1978;52:718-23.
5. Stenwig JT, Hazekamp JT, Beecham JB. Granulosa cell tumors of the ovary: A clinicopathological study of 118 cases with long-term follow up. *Gynecol Oncol.* 1979;7:136-52.
6. Bjorkholm E, Silfversward C. Prognostic factors in granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol.* 1981;11:261-74.
7. Evans AT, Gaffey TA, Malksian GD. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol.* 1980;55:231-8.
8. Ohel G, Kaneti H, Schenker JG. Granulosa cell tumors in Israel: A study of 172 cases. *Gynecol Oncol.* 1983;15:278-86.
9. Malmstrom H, Hogberg T, Risberg B. Granulosa cell tumors of the ovary: Prognostic factors and outcome. *Gynecol Oncol.* 1994;52:50-5.
10. Miller BE, Barron BA, Wan JY. Prognostic factors in adult granulosa cell tumors of the ovary. *Cancer* 1997;79:1951-5.
11. Savage P, Constenla D, Fisher C. Granulosa cell tumors of the ovary: Demographics, survival and the management of advanced disease. *Clin Oncol.* 1998;10:242-5.
12. Cronje HS, Niemand I, Bam RH. Review of the granulosa-theca cell tumors of the Emil Novak ovarian tumor registry. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:323-7.
13. Case records of the Massachusetts General Hospital: Weekly clinicopathological exercises-Case 10-1995. a 56-year-old woman with abdominal pain, anemia, and a pelvic mass. *N Engl J Med.* 1995;332:876-88.
14. Young RH, Scully RE. Sex cord-stromal, steroid cell, and other ovarian tumors with endocrine, paraendocrine and paraneoplastic manifestations. En: Kurman RJ, editor. *Pathology of the female genital tract*, 4th ed. New Cork: Springer; 1994. p. 783-47.
15. Vesco KK, Carney ME. Granulosa cell tumor of the ovary: Extensive late recurrence after initial occult microscopic disease. *Obstet Gynecol.* 2002;99:888-91.
16. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med.* 1993;329:1550-9.
17. Lappohn RE, Burger HG, Bouma J. Inhibin as a marker for granulosa-cell tumors. *N Engl J Med.* 1989;321:790-3.
18. Isguven P, Yoruk A, Adal E, Arslanoglu I, Ilvan S, Yildiz M. Adult type granulosa cell tumor causing precocious pseudopuberty in a 6 year-old girl. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003;16:571-3.
19. Giuntoli RL, Celebre JA, Wu CH. Androgenic function of a granulosa cell tumor. *Obstet Gynecol.* 1976;47:77-9.
20. Choi K, Lee HJ, Pae JC, Oh SJ, Lim SY, Cho EY, Lee SS. Ovarian granulosa cell tumor presenting as Meigs' syndrome with elevated CA125. *Korean J Intern Med.* 2005;20:105-9.
21. González-Díaz E, Argüelles, Hidalgo López G, Salas Vaïlen JS, Garrido González F, Hernández Rodríguez JL. Tumor de las células de la granulosa y hemoperitoneo. *Toko-Gin Pract.* 2004;63:481-4.
22. Sharony R, Aviram R, Fishman A, Cohen I, Altaras M, Beyth Y, et al. Granulosa cell tumors of the ovary: do they have any unique ultrasonographic and color Doppler flow features? *Int J Gynecol Cancer.* 2001;11:229-33.
23. Hong BK, Jeng CJ, Huang SH, Yang YC, Wang KG. Sonographic and clinical finding of granulosa cell tumor. *Zonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* 1996;57:214-8.
24. Varma DG, Thorncroft IH, Digeftu S, Eberly SM, Smith LG. Magnetic resonance imaging of adult ovarian granulosa cell tumor. Case report. *Clin Imaging.* 1990;14:55-8.
25. Lauszus FF, Peterson AC, Greisen J. Granulosa cell tumor of the ovary: A population based study of 37 women with stage I disease. *Gynecol Oncol.* 2001;81:456-60.
26. McCluggage WG. Value of inhibin staining in gynecologic pathology. *Int J Gynecol Pathol.* 2001;20:79-85.
27. Rey RA, Lhomme E, Marcillac I, Lahlou N, Duvilliard P, Josso N, et al: Antimüllerian hormone as a serum marker of granulosa cell tumors of the ovary: Comparative study with serul11 alpha inhibin and estradiol. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174:958-65.
28. Boggess JF, Soules MR, Goff BA, Creer BE, Cain JM, Tamini HKL. Serum inhibin and disease status in women with ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol.* 1997;64:64-9.
29. Jobling T, Marners P, Healy DL, Mac Lachlam V, Burger HG, Quinn M, et al. A prospective study of inhibin in granulosa cell tumors the ovary. *Gynecol Oncol.* 1994;55:285-9.
30. Robertson DM, Cahir N, Burger HG. Inhibin forms in serum from postmenopausal women with ovarian cancers. *Clin Endocrinol.* 1999;50:381-6.
31. Vihko KK, Blauer M, Puistola U, Tuohimaa P. Activin B in patients with granulosa cell tumors: serum levels in comparison to inhibin. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82:570-4.
32. Yamashita K, Yamoto M, Shikone T. Production of inhibin A and inhibin B in human ovarian sex cord stromal tumors. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177:1450-7.

33. Stuart GC, Dawson LM. Update on granulosa cell tumours of the ovary. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2003;15:33-7.
34. Van den Berghe I, Dal Cin P, De Groef K. Monosomy 22 and trisomy 14 may be early events in the tumorigenesis of adult granulosa cell tumor. *Cancer Genet Cytogenet.* 1999;112:46-8.
35. Evans MP, Webb MJ, Gaffey TA. DNA ploidy of ovarian granulosa cell tumors. *Cancer.* 1995;75:2295-8.
36. Staibano S, Franco R, Mezza E, Chieffi P, Sinisi A, Pasquali D, et al. Loss of estrogen receptor beta, high PCNA and p53 expression and aneuploidy as markers of worse prognosis in ovarian granulosa cell tumours. *Histopathology.* 2003;43:254-62.
37. King LA, Okagaki T, Gallup DG. Mitotic Count, nuclear atypia, and immunohistochemical determination of ki-67, c-myc, p21-ras, c-erbB2, and p53 expression in granulosa cell tumors of the ovary: Mitotic Count and ki-67 are indicators of poor prognosis. *Gynecol Oncol.* 1996;61:227-32.
38. Uygun K, Aydiner A, Saip P, Kocak Z, Basaran M, Dincer M, et al. Clinical parameters and treatment results in recurrent granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol.* 2003;88:400-3.
39. Crew KD, Cohen MH, Smith DH, Tiersten AD, Feirt NM, Hershman DL. Long natural history of recurrent granulosa cell tumor of the ovary 23 years after initial diagnosis: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2005;96:235-40.
40. East N, Alobaid A, Goffin F, Ouallouche K, Gauthier P. Granulosa cell tumour: a recurrence 40 years after initial diagnosis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2005;27:363-4.
41. Wolf JK, Mullen J, Eifel PJ. Radiation treatment of advance or recurrent granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol.* 1999;73:35-41.
42. Martikainen H, Penttinen J, Huhtaniemi I. Gonadotropin-releasing hormone agonist analog therapy effective in ovarian granulosa cell malignancy. *Gynecol Oncol.* 1989;35:406-8.
43. Fishman A, Kudelka AP, Tresukosol D. Leuprolide acetate for treating refractory or persistent ovarian granulosa cell tumor. *J Reprod Med.* 1996;41:393-6.
44. Hardy RD, Bell JG, Nicely CJ, Reid GC. Hormonal treatment of a recurrent granulosa cell tumor of the ovary: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2005;96:865-9.