

M. Eva Pérez López^a
Jesús García Mata^a
Jesús García Gómez^a
José Antonio Bello Giz^b
Mercedes Salgado Fernández^a
José Luis Fírvida Pérez^a

^aServicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario de Ourense. Ourense. España.

^bServicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de Ourense. Ourense. España.

Correspondencia:

Dra. M.E. Pérez López.
Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario de Ourense.
Ramón Puga, 52-54. 32005 Ourense. España.
Correo electrónico: mevaplo@hotmail.com
maria.eva.perez.lopez@sergas.es

Fecha de recepción: 18/1/2006.

Aceptado para su publicación: 25/4/2006.

Tumor ovárico de células de la granulosa de tipo adulto. A propósito de un caso

175

Adult granulosa cell tumor of the ovary. Apropos of a case

RESUMEN

Se describe un tipo de carcinoma ovárico inusual y poco frecuente, con características definitorias propias. Se presenta el caso de una mujer diagnosticada de este tipo de neoplasia y se realiza un comentario sobre los datos publicados hasta el momento. Se analiza el comportamiento de este tumor en relación con otros tumores ováricos, su manejo clínico y tratamiento. En conclusión, el tumor de células de la granulosa es una entidad clinicopatológica diferente al adenocarcinoma o tumor mucinoso. Su tratamiento no se realiza según los parámetros determinantes en otros cánceres ováricos. Su evolución y comportamiento biológico son más favorables.

PALABRAS CLAVE

Tumor de células de la granulosa. Carcinoma ovárico. Tumor de célula germinativa.

ABSTRACT

To describe an unusual and infrequent type of ovarian carcinoma with specific defining characteristics. We present the case of a woman with granulosa cell tumor and review the literature published on this entity to date. The behavior of this tumor in relation to other ovarian carcinomas, as well as its clinical management and treatment, are analyzed. Granulosa cell tumor of the ovary is a distinct clinicopathological entity from adenocarcinoma and mucinous tumor. Its treatment is not based on parameters that are determinant in other cancers of the ovary. Its outcome and biological behavior are more favorable.

KEY WORDS

Granulosa cell tumor. Ovarian carcinoma. Germ cell tumor.

176 INTRODUCCIÓN

El tumor de células de la granulosa es un tipo de carcinoma ovárico inusual y de pronóstico diferente a las neoplasias epiteliales y mucinosas habituales. Hay 2 variedades, adulto y juvenil, con diverso comportamiento; es más común el primero y con mayor tendencia a la recidiva, aunque con mejor pronóstico que los tumores ováricos más frecuentes.

Describimos un caso de este cáncer tan atípico y revisamos sus características definitorias clínicas, diagnósticas, terapéuticas y pronósticas específicas.

CASO CLÍNICO

Paciente de 62 años de edad, sin antecedentes familiares oncológicos de interés ni alergias medicamentosas conocidas y con los siguientes antecedentes personales: G0P0A0; menarquia a los 13 años y menopausia a los 58; hipertensión arterial. En 1988 presenta metrorragias repetidas, y se efectúa un legrado dificultoso por estenosis cervical y con material diagnóstico escaso. Al mes siguiente acude a urgencias por clínica similar y anemia microcítica hipocrómica grave, sin hallazgos patológicos en la exploración ginecológica, salvo una histerometría de 7 cm. Se realiza histerectomía y doble anexectomía, y la anatomía patológica informa de hiperplasia endometrial quística con endometriosis intramural, ovario derecho normal y tumor de células de la granulosa en el ovario izquierdo en estadio Ic. No recibió tratamiento adyuvante con quimioterapia ni radioterapia. La paciente siguió efectuando las revisiones ginecológicas, que fueron compatibles con la normalidad.

En septiembre de 1994 ingresó por disnea de moderados esfuerzos secundaria a un derrame pleural derecho. Se trataba de un exudado serosanguinolento, con predominio de mononucleares, y ADA y glucosa normales. La citología y la biopsia pleural resultaron no concluyentes. La broncoscopia y el cultivo de Lowenstein fueron normales. En la tomografía computarizada (TC) toracoabdominopélvica se observa una masa pélvica de 15 × 10 × 11,5 cm, supravesical, que desplaza la vejiga y el recto, y adenopatías patológicas en las cadenas ilíacas, además del mencionado derrame pleural derecho y una lesión hepática de 1 cm en el lóbu-

lo hepático izquierdo. La ecografía endovaginal y la exploración ginecológica confirmaban el hallazgo de una masa tumoral en la pelvis menor. En la analítica se evidenciaba Ca 125: 252 (0-35) con normalidad de AFP y beta-HCG. Se procede a cirugía de *second-look*, omentectomía, apendicectomía y extirpación de colon, ya que en la intervención quirúrgica se visualizaba una tumoración adherida profundamente al sigma, recubierta con una cápsula rojiza y con notable trama vascular; en el hígado aparecían 2 nódulos en el lóbulo hepático izquierdo, que se decide no resear en el contexto de probable enfermedad metastásica pleural y hepática. En el epiplón no había implantes macroscópicos ni microscópicos. La anatomía patológica fue compatible con una recidiva del tumor de células de la granulosa inicial (1988) con infiltración de segmento de colon. Posteriormente, la paciente recibió tratamiento quimioterápico; en octubre de 1994 inició un esquema CAP (ciclofosfamida, adriamicina y cisplatino), finalizando el sexto y último ciclo en abril de 1995. En la TC abdominopélvica y la ecografía tras tratamiento se puso de manifiesto una colección quística residual, con la desaparición del derrame pleural, sin datos que indicaran una enfermedad neoplásica.

Hasta febrero de 2000, la paciente continúa efectuando las revisiones protocolizadas compatibles con la normalidad; en esa fecha, en una ecografía abdominopélvica se observó una masa pélvica retrovesical de 4 cm que indica una recidiva. Se procedió a su exéresis, que era compatible con metástasis del tumor inicial, al igual que la citología del líquido ascítico. Recibió quimioterapia con cisplatino y paclitaxel durante 6 ciclos, con respuesta parcial, y neuropatía de grado I como toxicidad, y tamoxifeno después, hasta agosto de 2004. En esta fecha se visualiza en la TC abdominopélvica una masa de 5 cm en la cavidad pélvica que impronta el recto y lo desplaza hacia la derecha. Rechaza voluntariamente una nueva pauta de quimioterapia, y durante un año se observa un crecimiento progresivo del tumor. En agosto de 2005 recibió radioterapia paliativa, ya que presentaba un linfedema bilateral en los miembros inferiores e hidronefrosis secundarias al crecimiento de la masa y ganglionar regional, con gran mejoría sintomática.

Actualmente, la paciente continúa las revisiones, y está libre de síntomas.

RESULTADOS

La histología inicial y las recidivas fueron compatibles con tumor de célula germinativa (TCG). En el tumor inicial no se observaban zonas con atipia nuclear significativa, patrón de crecimiento sólido o índice mitótico elevado (8-12 mitosis/campo de gran aumento), pero su rotura en el acto quirúrgico constituía un dato de mal pronóstico.

DISCUSIÓN

El TCG representa el 2-5% de todos los carcinomas del ovario. Como su nombre indica, deriva de las células de la granulosa que forman parte de la estroma ovárica y son responsables de la producción de estradiol. Se divide en tipo adulto y juvenil, con clínica y hallazgos histopatológicos diferentes entre sí. El subtipo adulto constituye el 95% de los TCG; el juvenil sólo el 5%, y afecta a mujeres menores de 30 años y niñas prepúberes^{1,2} que pueden presentar pseudopubertad precoz.

El TCG del adulto puede presentar clínica indolente, frecuentemente sensación de plenitud posprandial y aumento del perímetro abdominal, lo que suele retrasar el diagnóstico. Afecta a mujeres perimenopáusicas o al inicio del período menopáusico, habitualmente entre los 50 y 54 años^{2,3}. El sangrado posmenopáusico es el signo más común de presentación (como en este caso), causado por la exposición del endometrio al estradiol secretado por el tumor, y puede confundirse o coexistir con una hiperplasia, e incluso con un adenocarcinoma endometrial.

El primer paso es realizar un examen físico (normal o masa palpable pélvica o abdominal) y un estudio ecográfico que puede revelar una masa ecogénica quística o septada en el ovario. El pilar fundamental del tratamiento y la estadificación es la cirugía, similar a la reglada en el resto de los tumores ováricos. El estudio histopatológico exhaustivo debe descartar la concomitancia de un adenocarcinoma uterino, en mujeres que lo presentan con metrorragias¹, como en este caso. Se observa una masa quística amarillenta, constituida por células de la granulosa, solas o en combinación con otras de la estroma de los cordones sexuales. Éstas son redondas u ovales (fig. 1), pequeñas y con núcleo en gra-

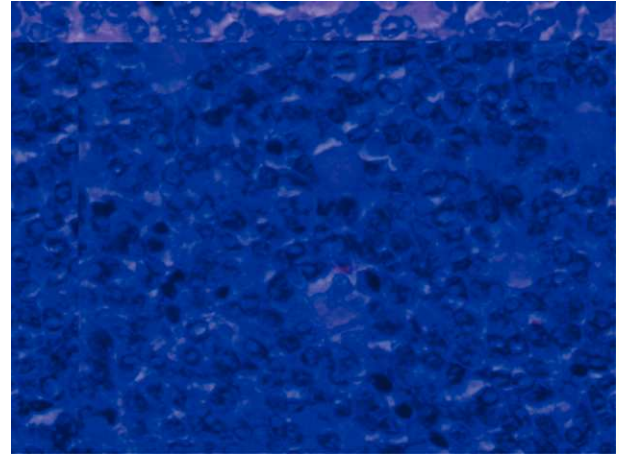


Figura 1. Tumor de la granulosa (HE, $\times 200$). Patrón microfollicular con cuerpos de Call-Exner.

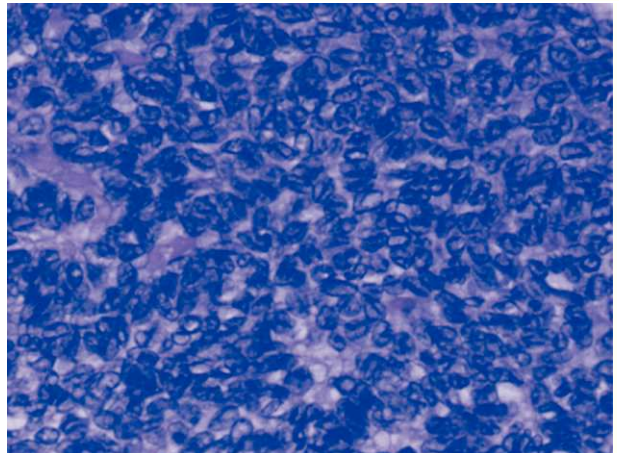


Figura 2. Tumor de la granulosa (HE, $\times 400$). Detalle del patrón microfollicular.

no de café (fig. 2); los cuerpos de Call-Exner (fig. 3) aparecen en el 30-60% de los casos⁴. Estas peculiaridades sirven para diferenciar a este carcinoma de los tumores indiferenciados ováricos, en ocasiones muy difícil de realizar.

El estradiol, la inhibina y la sustancia mulleriana inhibidora (MSI) se proponen como marcadores tumorales para el seguimiento, en detrimento del CA 125 clásico^{3,5}. El primero fue identificado como una de las primeras sustancias secretadas por el TCG y responsable de muchas de sus manifestaciones^{1,2}. No obstante, un 30% de pacientes con TCG no pre-

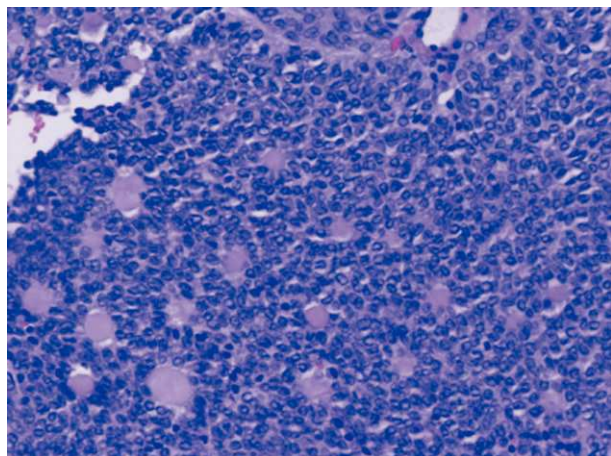


Figura 3. Tumor de la granulosa (HE, $\times 400$). Patrón difuso de células con hendiduras longitudinales (en grano de café).

sentan aumento en su secreción, relacionada con la falta de células de la teca en el tumor. La inhibina puede estar aumentada, aunque no específicamente, también en los carcinomas epiteliales y mucinosos. La MSI suele incrementarse incluso 12 meses antes de la recaída clínica o patológica⁴.

Entre los factores de mal pronóstico se han propuesto el estadio y el tamaño del tumor, su rotura, el índice mitótico y las anomalías en el cariotipo^{5,6}. Otros, como la invasión linfocelular, la edad, la paridad y el estado reproductivo no son reproducibles en los diferentes estudios.

La terapia estándar establecida es la cirugía. No está indicada la quimioterapia adyuvante en la mayoría de los casos; únicamente en los de mal pronóstico: estadios II, III y IV y estadio I con gran tamaño tumoral, alto índice mitótico o rotura tumoral. Sin embargo, por la rareza de este tumor, no hay una casuística suficiente para realizar ensayos aleatorizados que demuestren un beneficio en la supervivencia global. Parece intuirse, en casos retrospectivos,

un beneficio en la supervivencia libre de enfermedad⁷. Tiene mucho mejor pronóstico que el tumor epitelial o mucinoso ováricos, aunque hay una tendencia a la recaída local que, detectada precozmente, puede rescatarse quirúrgicamente; la recaída sistémica no es común.

Esta es una neoplasia potencialmente quimiosensible, en la que se observan respuestas a adriamicina, ciclofosfamida y derivados del platino^{7,8}. Los regímenes con mayor respuesta son el PVB (cisplatino, vinblastina y bleomicina) y el BEP (bleomicina, etopósido y cisplatino), no así en los adenocarcinomas, cuyo esquema de elección es el paclitaxel-carboplatino. Se consiguen hasta un 65% de respuestas (parciales y completas)³. La radioterapia se utiliza para completar localmente un abordaje quirúrgico y con intención paliativa, en grandes masas no susceptibles de exéresis (como en el caso presentado) como tratamiento sintomático. Parece aumentar la supervivencia libre de recaída en las pacientes⁹. Puede observarse también cierta respuesta a maniobras hormonales, como el tamoxifeno y el acetato de megestrol¹⁰.

En conclusión, el TCG del adulto es un inusual tumor ovárico que produce síntomas derivados de la secreción de estradiol; con mucho mejor pronóstico, menor agresividad, mayores posibilidades de rescate quirúrgico en las recurrencias y una historia natural más prolongada. La cirugía constituye el principal abordaje diagnóstico, de estadificación y de disminución del volumen tumoral y terapéutico. La quimioterapia adyuvante sólo se recomienda en estadios precoces con factores de riesgo o en estadios avanzados, ya que parece disminuir la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia libre de recaída, al igual que la radioterapia. El rescate quirúrgico de las recurrencias debe plantearse siempre que sea posible, ya que la evolución tumoral es la recaída local más que a distancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cannistra SA. Cancer of the ovary. N Engl J Med. 1993;329:1550-9.
2. Piura B, Nemet D, Yanai-Inbar I. Granulosa cell tumors of the ovary: a study of 18 cases. J Surg Oncol. 1994;55:71-7.
3. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. JCO. 2003;6:1180-9.
4. Fujimoto T, Sakuragi N, Okuyama K. Histopathologic prognostic factors of adult granulosa cell tumors of the ovary. Acta Obstet Gynecol Scand. 2001;80:1069-74.
5. Hildebrandt RH, Rouse RV, Longacre TA. Value of inhibin in the identification of granulosa cell tumors of the ovary. Hum Pathol. 1997;28:1387-95.
6. Miller BE, Barron BA, Wan JY. Prognostic factors in adult granulosa cell tumors of the ovary. Cancer. 1997;79:1951-5.
7. Camlibel FT, Caputo TA. Chemotherapy of granulosa cell tumors. Am J Obstet Gynecol. 1983;145:763-5.
8. Homesley HD, Bundy BN, Hurteau JA. Bleomycin, etoposide and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 1999;72:131-7.
9. Savage P, Constenla D, Fisher C. Granulosa cell tumors of the ovary: Demographics, survival and the management of advanced disease. R Coll Radiol. 1998;10:242-5.
10. Briasoulis E, Karavasilis V, Pavlidis N. Megestrol activity in recurrent adult type granulosa cell tumour of the ovary. Ann Oncol. 1987;8:811-2.