

# Tumor de células de la granulosa. Factores de pronóstico adverso en un tumor infrecuente del ovario

Álvaro Lezid Padilla Rodríguez,\* Nayeli Martínez Consuegra,\*  
 Annie J Kuttothara,\*\* Alberto Serrano\*\*\*

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 48 años de edad, quien se presentó en enero del 2009 con padecimiento de ocho semanas de evolución, caracterizado por dolor en fosa iliaca izquierda, intermitente, de intensidad variable, sin irradiaciones, acompañado de metrorragia. No cuenta con antecedentes familiares ni personales patológicos de importancia. Antecedentes quirúrgicos: dos cesáreas y colocación de implantes mamarios en 1989. Antecedentes ginecoobstétricos: menarquía a los 11 años; ciclos menstruales regulares (28 x 5); gestas 4; para 2; cesárea 2 (última en 1991). Estudio de citología cervicovaginal en enero de 2008 con resultado sin alteraciones.

A la exploración física la paciente se encontraba con signos vitales estables. Presentó abdomen blando, depresible, doloroso a nivel de fosa iliaca izquierda a la palpación profunda, sin irradiaciones, y con masa palpable móvil de aproximadamente 10 cm, peristalsis normoactiva.

Contaba con ultrasonido transvaginal realizado fuera de nuestra institución un mes antes de su in-

greso con reporte de quiste gigante complejo de ovario izquierdo de 21 cm.

Los estudios de laboratorio realizados mostraban biometría hemática y glucosa normales, pruebas de función hepática normales, Ca-125 con valor de 38 UI/mL, antígeno carcinoembrionario y alfafetoproteína normales, fracción B de gonadotrofina coriónica negativa.

Con impresión diagnóstica de tumoración de ovario izquierdo y sangrado uterino anormal, la paciente fue sometida a laparotomía exploradora con resección de tumor de ovario izquierdo y rutina de ovario el 9 de enero de 2009.

**Hallazgos quirúrgicos:** Se realizaron incisiones transversales suprapúbicas bilaterales para campo quirúrgico ampliado, seguido de adherensiólisis, donde se identificó tumor de anexo izquierdo de gran tamaño con áreas quísticas y sólidas, sin evidencia de papillas, de aproximadamente 30 cm y se procedió a realizar salpingoofrectomía izquierda con estudio transoperatorio del tumor ovárico. Posteriormente se complementó la cirugía con rutina de ovario.

**Hallazgos histopatológicos:** En el Departamento de Patología se recibió en fresco y para estudio transoperatorio, el producto de salpingoofrectomía, que se refirió como izquierda. La pieza quirúrgica midió 22 cm de eje mayor y pesó 1,443.8 g. La trompa uterina no presentaba alteraciones evidentes y el ovario se encontraba completamente remplazado por una masa tumoral ovoide de superficie externa lisa, gris, intacta, con áreas hemorrágicas. Al corte, era sólida, quística, de color gris amarillento, con áreas de he-

\* Departamento de Patología Quirúrgica, Centro Médico ABC.

\*\* Departamento de Ginecología-Obstetricia e Infertilidad, Centro Médico ABC.

\*\*\* Departamento de Oncología, Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 15/06/09. Aceptado: 06/07/09.

Correspondencia: Dr. Álvaro Lezid Padilla Rodríguez

Centro Médico ABC, Departamento de Patología

Calle Sur 136 núm. 116, Col. Las Américas, 01120 México, D.F.

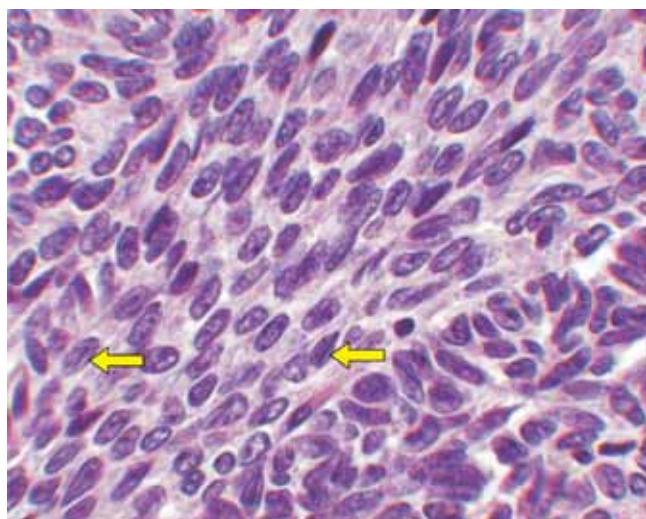
Tel/Fax: 52-30-81-71. E-mail: apadillar@abchospital.com

morragia y necrosis (*Figura 1*). Se incluyó corte representativo para estudio por congelación. El reporte histopatológico transoperatorio emitido tras el estudio macro y microscópico fue: tumor de ovario compatible con tumor de células de la granulosa.

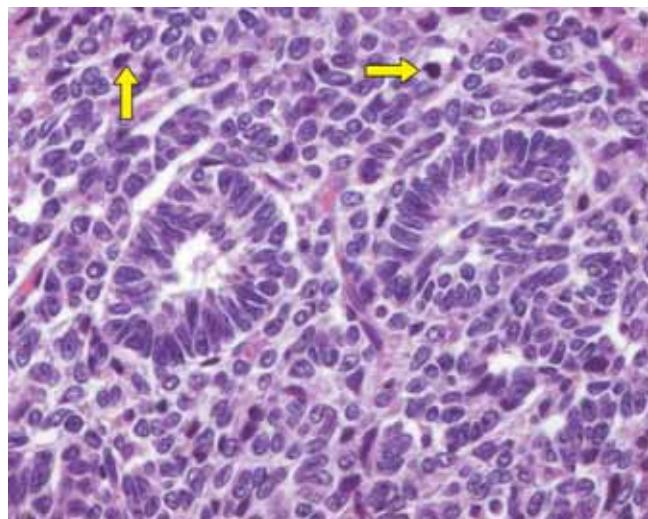
El estudio en cortes definitivos del tumor reveló una proliferación neoplásica de células medianas, con citoplasma escaso y núcleos ovales, con cromatina blanda y presencia de hendiduras nucleares longitudinales (*Figura 2*). Estas células neoplásicas



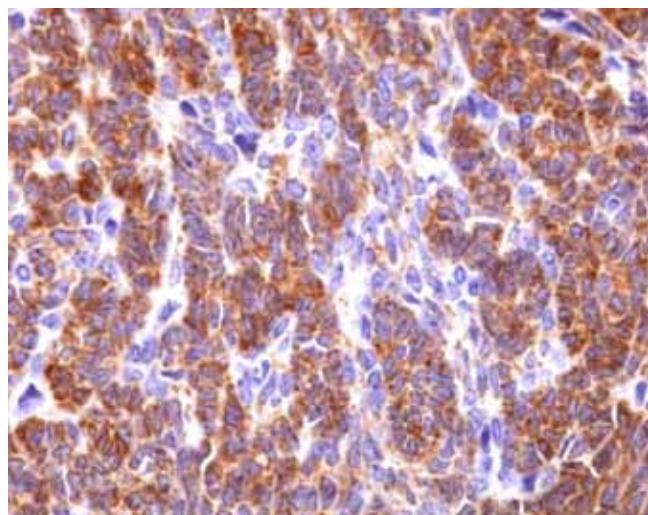
**Figura 1.** Tumor de células de la granulosa del ovario (22 cm). Extensas áreas sólidas de color amarillo que alternan con áreas hemorrágicas y zonas quísticas.



**Figura 2.** Patrón sólido de células neoplásicas fusiformes, con núcleos ovalados y occasionales hendiduras, características de tumor de células de la granulosa del adulto (flecha). (H&E, 600X).



**Figura 3.** Patrón microfolicular del tumor de células de la granulosa formando los llamados «cuerpos de Call-Exner». Se observan además figuras de mitosis frecuentes (flecha). (H&E, 400X).



**Figura 4.** Inmunohistoquímica positiva citoplásmica con inhibina en patrón trabecular de tumor de células de la granulosa. (400X).

se disponían en patrones sólido, trabecular y focalmente microfolicular, con formación irregular de cuerpos de Call-Exner (*Figura 3*). Se observó también necrosis zonal y el índice mitótico fue muy elevado, hasta con 20 figuras mitóticas en 10 campos de alto poder. El estudio inmunohistoquímico resultó positivo para inhibina (*Figura 4*), actina y cito-

queratina AE1-3 y el índice de proliferación celular medido con Ki-67 fue de 20%. Tanto el aspecto morfológico como los resultados de las inmunorreacciones corroboraron el diagnóstico de tumor de células de la granulosa del adulto, moderadamente diferenciado, con índice mitótico elevado.

El útero presentó adenomiosis nodular, endometrio con cambios de fase secretora y cervicitis aguda y crónica con quistes mucosos. El ovario contralateral presentaba datos de atrofia y ambas trompas uterinas no mostraron alteraciones patológicas.

El estudio citológico del lavado peritoneal reveló presencia de eritrocitos, macrófagos, fibrina y células mesoteliales reactivas, sin presencia de células neoplásicas.

**Evolución y estado actual de la paciente:** El postoperatorio fue favorable y ha continuado en controles externos sin terapia adicional a solicitud de la misma paciente. Actualmente, cinco meses después de la cirugía, se encuentra en buen estado general.

## DISCUSIÓN

### Generalidades del tumor de células de la granulosa

Los tumores de células de la granulosa pertenecen al grupo de tumores de los cordones sexuales-estroma gonadal que en conjunto representan 8% de las neoplasias ováricas y que incluyen al tecoma-fibroma, tumor de células de la granulosa y tumor de células de Sertoli/Leydig (los dos primeros originados del estroma gonadal propiamente dicho, mientras que los tumores de Sertoli/Leydig originados de los cordones sexuales).<sup>1</sup>

El tumor de células de la granulosa es una neoplasia rara que representa aproximadamente 2% de los tumores ováricos. Existen dos subtipos de esta neoplasia, el tumor de células de la granulosa del adulto que constituye la forma más frecuente con alrededor de 95% y que en su mayoría se presenta en mujeres perimenopáusicas; y la forma juvenil, la cual se observa antes de la pubertad y presenta características histológicas particulares y a veces se le relaciona con el síndrome de Potter (alteraciones congénitas múltiples), Ollier (encondromatosis múltiple), o síndrome de Maffucci (encondromatosis y hemangiomas).<sup>1,2</sup>

Las manifestaciones clínicas más comunes son dolor, masa abdominal y sangrado uterino anormal. El 75% de los casos se asocia a hiperestrogenismo, causando pubertad precoz en niñas, y metrorragia por hiperplasia endometrial en mujeres adultas.<sup>1</sup> Con estudios de imagen se describen predominantemente como masas anexiales sólidas con componente quístico en proporciones variables.<sup>3</sup>

Macroscópicamente, la gran mayoría de los tumores son unilaterales, frecuentemente encapsulados; al corte con superficie alternante entre elementos sólidos blanco-amarillentos y áreas quísticas de tamaño y número variables. Histológicamente, los tumores de células de la granulosa del adulto se constituyen de células pequeñas con citoplasma escaso, núcleo redondeado a oval con una característica hendidura longitudinal, que se disponen en varios patrones: sólido, trabecular, insular, macrofolicular o microfolicular, formando los llamados cuerpos de Call-Exner (*Figura 3*), inmersos en un estroma fibroso. La actividad mitótica rara vez excede a dos figuras de mitosis en 10 campos de alto poder. Mediante inmunohistoquímica, las células son reactivas con alfa-inhibina, CD99, vimentina y focalmente queratina.<sup>4</sup>

Aunque su comportamiento es generalmente benigno y se diagnostica en fases muy tempranas,<sup>5</sup> todos los tumores de células de la granulosa tienen un potencial de agresividad y con cierta frecuencia presenta recurrencias muchos años después de su diagnóstico inicial,<sup>1</sup> por lo que es importante la vigilancia de la paciente a largo plazo; se han reportado también diseminación celómica, raramente metástasis a ganglios linfáticos regionales e incluso ocasionales metástasis a distancia.<sup>6</sup>

### Factores pronósticos en tumor de células de la granulosa

Si bien el estadio clínico al momento del diagnóstico es inequívocamente el factor predictivo independiente más importante relacionado con la supervivencia,<sup>5,7</sup> análisis obtenidos de diferentes series sugieren que existen otras características clínico-patológicas implicadas en el comportamiento biológico agresivo del tumor, entre las que se incluyen atipia nuclear, ruptura del tumor, tamaño mayor a 5 cm

(algunos autores establecen tamaño mayor a 15 cm), índice mitótico superior a cinco mitosis en 10 campos de alto poder, y aneuploidía.<sup>1,8-10</sup>

Sin duda alguna, el presente caso concierne varios factores particulares de importancia. El primero epidemiológicamente es la incidencia tan infrecuente de este tipo de tumores en el ovario. El segundo con respecto a la presentación macroscópica es el tamaño del tumor que midió 22 cm. Y el tercero es la elevada actividad mitótica del tumor, alcanzando hasta 20 figuras de mitosis en diez campos de alto poder.

La atipia y un elevado índice mitótico son hallazgos infrecuentes en un tumor de células de la granulosa. Sin embargo, cuando se presentan se han asociado con un pronóstico más agresivo,<sup>8,11-13</sup> de tal forma que actualmente estadio patológico, atipia y elevado índice mitótico deben ser considerados como los factores más importantes que tienen impacto sobre la supervivencia general. Y dado que se ha visto que las enfermas que reciben quimioterapia tienen una supervivencia libre de enfermedad mejor que aquellas que no la reciben,<sup>8,11</sup> la identificación de estos factores de mal pronóstico pueden ser utilizados para seleccionar a las pacientes que requieran terapia adyuvante.

#### Terapia adyuvante en tumores de células de la granulosa

Es indudable el valor de la quimioterapia en los tumores de la granulosa en etapas avanzadas o con recurrencia de la enfermedad; sin embargo, por la baja incidencia de estos tumores y la tendencia a recurrir tardíamente (desde dos hasta 25 años después) no ha sido posible determinar el valor de la terapia adyuvante sistémica. La supervivencia a cinco y 10 años observada para la etapa I es 90-100% y 84-95%, respectivamente. Comparativamente, las cifras de supervivencia a cinco y 10 años son inferiores en etapas ulteriores, 55-75% y 50-65% para la etapa II, mientras que éstas se estiman en 22-50% y 17-33% para la etapa III. La edad de la paciente también parece tener influencia en el pronóstico, ya que las mujeres menores de 50 años tienen mayores expectativas de supervivencia (93 *versus* 84%).<sup>14-16</sup> En general, para

los tumores detectados en etapa temprana (IA y IB) no se recomienda la quimioterapia adyuvante, mientras que ésta debe ser parte del plan terapéutico a partir de la etapa IC-IV.<sup>17</sup> El caso presentado reúne a tres factores de pronóstico adverso: tamaño tumoral, atipia nuclear y elevado índice mitótico, por lo que puede ser considerada como de alto riesgo a pesar de tratarse de una neoplasia en etapa muy temprana y en una mujer joven. En la literatura se informa que casos similares y aquéllos con resección incompleta son candidatos idóneos para quimioterapia postoperatoria.<sup>14,15</sup> El objetivo primario de la terapia adyuvante sistémica es reducir la incidencia de recurrencia.

De los fármacos antitumorales, la combinación de cisplatino, etopósido y bleomicina (BEP), cisplatino, adriamicina y ciclofosfamida (CAP) o cisplatino, vinblastina y bleomicina (PVB) han sido los regímenes más estudiados. Actualmente se reconoce la sensibilidad celular de estos tumores a la quimioterapia. No obstante, el beneficio en relación a la incidencia de recurrencia y supervivencia global a largo plazo no han sido señalados. Hasta ahora, el valor de los «nuevos» agentes antineoplásicos, como taxanos, gemcitabina, etcétera, no han sido evaluados. Otras formas de terapia adyuvante, radioterapia y terapia hormonal han sido menos estudiadas y no son recomendadas.<sup>14,15</sup>

#### CONCLUSIONES

Se presenta un caso infrecuente de tumor de células de la granulosa de ovario en una mujer de 48 años de edad, el cual a pesar de corresponder a un estadio patológico temprano según el sistema TNM/FIGO de TIA (tumor limitado a un ovario con cápsula intacta, sin tumor en la superficie ni células malignas en el líquido de ascitis) / Estadio IA, al mismo tiempo presenta factores morfológicos de pronóstico desfavorable, como gran tamaño tumoral y elevado índice mitótico; criterios considerados para recibir quimioterapia adyuvante. En ausencia de adyuvancia, un estrecho seguimiento y por tiempo prolongado es mandatorio en esta paciente, dado el riesgo de recurrencia tardía que presenta este tipo de neoplasias.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tavassoli FA, Mooney E, Gersell DJ, McCluggage WG, Konishi I. Sex cord-stromal tumours. In: Tavassoli FA, Devilee P (eds). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press; 2003. p. 146-161.
2. Uygun K, Aydiner A, Saip P et al. Granulose cell tumor of the ovary: Retrospective analysis of 45 cases. Am J Clin Oncol 2003; 26: 517-521.
3. Ko SF, Wan YL, Ng SH et al. Adult ovarian granulose cell tumors: spectrum of sonographic and CT findings with pathologic correlation. AJR Am J Roentgenol 1999; 172: 1227-1233.
4. Choi YL, Kim HS, Ahn G. Immunexpression of inhibin alpha subunit, inhibin/activin betaA subunit and CD99 in ovarian tumors. Arch Pathol Lab Med 2000; 124: 563-569.
5. Sehouli J, Drescher FS, Mustea A et al. Granulose cell tumor of the ovary: 10 years follow-up data of 65 patients. Anticancer Res 2004; 24: 1223-1229.
6. Russell P, Robboy SJ, Anderson M. Sex cord-stromal and steroid cell tumors of the ovaries. In: Russell P, Robboy SJ, Anderson M (eds). Pathology of the female reproductive tract. London: Churchill Livingstone; 2002. p. 607-640.
7. Schumer ST, Cannistra SA. Granulose cell tumor of the ovary. J Clin Oncol 2003; 21: 1180-1189.
8. Ranganath R, Sridevi V, Shirley SS, Shantha V. Clinical and pathologic prognostic factors in adult granulose cell tumors of the ovary. J Gynecol Cancer 2008; 18: 929-933.
9. Auranen A, Sundström J, Ijäs J, Grénman S. Prognostic Factors of ovarian granulose cell tumor: A study of 35 patients and review of the literature. Int J Gynecol Cancer 2007; 17: 1011-1018.
10. Fujimoto T, Sakuragi N, Okuyama K et al. Histopathological prognostic factors of adult granulose cell tumors of the ovary. Acta Obstet Gynecol Scand 2001; 80: 1069-1074.
11. Li W, Wu X, Fang C, Yao J, Guo Y, Zhang S. Prognostic factors in adult granulose cell tumor of the ovary. Saudi Med J 2009; 30: 247-252.
12. Zanagnolo V, Pasinetti B, Sartori E. Clinical review of 63 cases of sex cord stromal tumors. Eur J Gynaecol Oncol 2004; 25: 431-438.
13. Miller BE, Barron BA, Wan JY, Delmore JE, Silva EG, Gershenson DM. Prognostic factors in adult granulose cell tumor of the ovary. Cancer 1997; 79: 1951-1955.
14. Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, Insinga A. Management of ovarian stromal cell tumors. J Clin Oncol 2007; 25: 2944-2951.
15. Pectasides D, Pectasides E, Psyri A. Granulose cell tumor of the ovary. Cancer Treat Rev 2008; 34: 1-12.
16. Zhang M, Cheung MK, Shin JY, Kapp DS, Husain A, Teng NN et al. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary – An analysis of 376 women. Gynecol Oncol 2007; 104: 396-400.
17. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Practice guidelines in oncology. V.2 2009. Ovarian, Fallopian tube and primary peritoneal cancer. Disponible en: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/ovarian.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/ovarian.pdf)