

Tumores de Células da Granulosa Análise Retrospectiva da Casuística dos H.U.C.

Sofia Vargas Cabrita*, Fernando Mota**, Vitor Sousa***, Carlos Freire de Oliveira****

RESUMO

Este artigo apresenta os resultados de um estudo retrospectivo sobre Tumores de Células da Granulosa diagnosticados no Serviço de Ginecologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra entre 1987 e 2002. As 13 doentes constituíram 2,9% de um total de 441 neoplasias malignas do ovário. A idade média das doentes na altura do diagnóstico foi de 54 anos. As metrorragias foram o sintoma inicial mais frequente (62%). Nove tumores foram diagnosticados no estágio I, 3 no estágio III e um no estágio IV. O endométrio foi analisado em 9 das 13 doentes, tendo sido detectado 5 hiperplasias e 2 carcinomas. A maioria dos casos foi tratada com cirurgia isoladamente. Na altura desta revisão, após uma vigilância clínica média de 48 (3-156) meses, 7 doentes estavam vivas e sem doença, 2 sofreram recorrência tumoral (passados 12 e 60 meses após o diagnóstico), 3 morreram (2 como consequência de progressão tumoral, 1 com adenocarcinoma do endométrio) e 1 foi perdida para controlo.

Palavras-chave: Granulosa; Tumores; Ovário; Retrospectivo

ABSTRACT

We present the results of a retrospective study of Granulosa Cell Tumors of the ovary diagnosed at the Department of Gynecology of the University Hospital of Coimbra between 1987 and 2002. Thirteen patients suffering of such tumors accounted for 2,9% of all 441 ovarian malignancies. The mean age of patients at diagnosis was 54 years. The most frequent symptom was abnormal vaginal bleeding. Nine patients presented with stage I, 3 with stage III, and 1 with stage IV. Endometrial tissue was available in 9 of 13 patients, in which was detected 5 hyperplasias and 2 carcinomas. Most cases were treated with surgery alone. At the time of this report, after a median of 48 (3-156) months, 7 patients were alive with no evidence of disease, 2 suffered tumor recurrence (12 and 60 months after diagnosis), 3 died (2 as a result of tumor progression, 1 with endometrial adenocarcinoma) and 1 was lost to follow-up.

Key-words: Granulosa; Tumors; Ovary; Retrospective

INTRODUÇÃO

Os Tumores de Células da Granulosa (TCG) são neoplasias raras, constituindo cerca de 2-8% dos

tumores malignos do ovário¹⁻⁵ e pertencem ao grupo histológico dos tumores do Estroma e Cordão Sexual⁶. Podem surgir em qualquer idade embora só 5% dos TCG se diagnostiquem em mulheres pré-meno-

* Interna da especialidade de Ginecologia-Obstetrícia, Hospitais da Universidade de Coimbra

**Professor Auxiliar de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

***Interno da especialidade de Anatomia-Patológica, Hospitais da Universidade de Coimbra

****Professor Catedrático de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

páusicas⁷. A clínica depende essencialmente do facto destes serem tumores caracteristicamente secretores de estrogéneos^{3,6,7,8,9}. Esta característica também está na base da frequente associação deste tumor com patologia endometrial, nomeadamente, hiperplasia e carcinoma do endométrio^{1,2,3,6,7}. A tendência para recorrência tardia obriga a uma vigilância prolongada destas doentes^{6,7,10,11,12,13}. Finalmente refira-se que os estudos sobre TCG não são consensuais em relação a factores de prognóstico anátomo-patológicos¹³⁻¹⁵.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram incluídas neste estudo retrospectivo todas as mulheres com Tumores de Células da Granulosa diagnosticados entre Janeiro de 1987 e Dezembro de 2002 no Serviço de Ginecologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Alguns dados demográficos, clínicos e anátomo-patológicos, entre outros, foram avaliados.

RESULTADOS

No período em causa, a incidência dos TCG no nosso Serviço foi de 2,9% num total de 441 neoplasias malignas do ovário.

A idade média na ocasião do diagnóstico foi de 54 (mín. 26; máx. 90) anos. Sete mulheres eram pós-menopáusicas (54%), 2 tinham idade inferior a 30 anos e 4 tinham idade compreendida entre os 30 e os 45 anos.

As metrorragias foram a forma de apresentação mais comum, ocorrendo em 8 mulheres (62%), sendo 6 pós-menopáusicas. As restantes 5 apresentavam ou algias pélvicas inespecíficas (3), ou aumento do volume abdominal (2).

A maioria dos tumores era unilateral (11), existindo apenas bilateralidade em 2 casos. A média do maior diâmetro dos tumores foi de 7 cm (mín. 1; máx. 13). Quatro tumores tinham maior eixo com dimensões inferiores a 5 cm, 5 tumores entre 5 e 10cm e 3 tumores superiores a 10 cm. Em 8 tumores não havia invasão da cápsula ovárica, o que ocorreu em 5 tumores.

Na nossa casuística tivemos apenas 1 T.C.G. de tipo Juvenil (8%), sendo os restantes de tipo Adulto.

O padrão misto foi o padrão histológico mais frequentemente observado (11). O padrão microfolicular "puro" foi observado apenas em 2 tumores. Dos que apresentavam padrão misto, houve sempre predomínio do padrão microfolicular (Figura 1).

Nove (70%) tumores não apresentavam qualquer atipia nuclear; 2 apresentavam marcada atipia nuclear, tendo-se correlacionado com pior prognóstico. Os 2 restantes apresentavam moderada atipia nuclear.

A maioria dos tumores apresentava pouca actividade mitótica. Os 3 tumores que apresentavam 6 ou mais figuras mitóticas por 10 CGA (campos de grande ampliação) tiveram pior prognóstico.

Dos 9 endométrios avaliados, foram diagnosticados: 1 adenocarcinoma invasivo, 1 carcinoma in situ e 5 hiperplasias, das quais 2 com atipia. Apenas 2 das 9 amostras de tecido endometrial não apresentavam alterações (22%).

Oito tumores foram diagnosticados no estágio Ia, 1 no Ic, 2 no IIb, 1 no IIIc e 1 no IV.

Oito doentes realizaram histerectomia total com anexectomia bilateral (7 no estágio Ia e 1 no estágio Ic); 2 realizaram anexectomia unilateral (1 doente no estágio Ia, pré-menopáusicas; 1 no estágio IIIc, com mau estado geral). Em 2 doentes com tumores no estágio IIb foram efectuadas anexectomia bilateral associada a quimioterapia (ciclofosfamida/cisplatina) e histerectomia total com anexectomia bilateral associada a quimioterapia (cisplatina/vinblastina/bleomicina). Numa doente pré-menopáusicas com tumor no estágio IV, foi realizada apenas laparotomia exploradora com múltiplas biópsias, tendo sido submetida a quimioterapia (cisplatina/vinblastina/bleomicina).

Das 13 doentes, 7 (54%) encontram-se em controlo, livres de doença. Na nossa casuística destacam-se 2 recorrências. Uma doente apresentava um TCG em estágio IIb, bilateral, de grandes dimensões, com marcada atipia nuclear e intensa actividade mitótica. Realizou cirurgia associada a quimioterapia, tendo regressado um ano depois com derrame pleural metastático. Faleceu alguns meses mais tarde.

A segunda recorrência ocorreu numa doente com tumor no estágio Ia, unilateral, sem atipias nucleares

ou figuras mitóticas, submetida a histerectomia total com anexectomia bilateral. Passados 5 anos surge com implantes retroperitoneais. Ainda realizou QT mas morreu em consequência directa do tumor.

Numa vigilância clínica média de 48 (mín. 3; máx. 156) meses, tivémos ainda 3 outras mortes: uma doente morreu em consequência de adenocarcinoma do endométrio; outra morreu 1 ano após diagnóstico de TCG tipo Juvenil, bilateral, no estágio IV, com marcada atipia nuclear e intensa actividade mitótica; a 3ª doente faleceu em menos de 1 mês após o diagnóstico de tumor no estágio IIIc, unilateral, de grandes dimensões, sem atipias nucleares ou figuras mitóticas.

Uma doente foi perdida para controlo, tendo desistido do tratamento após o primeiro ciclo de QT por TCG, no estágio IIIb.

DISCUSSÃO

Os resultados da nossa casuística são, de um modo geral, sobreponíveis aos da literatura sobre o tema. As pequenas discrepâncias devem-se, muito provavelmente, à raridade deste tipo de tumores que se traduz por uma reduzida casuística, com séries pequenas, originando alguma divergência nos resultados.

Ao contrário dos tumores epiteliais do ovário, cujo pico de incidência acontece numa idade média de 65 anos, os tumores da granulosa foram diagnosticados em mulheres mais jovens - 6 doentes eram pré-menopáusicas (46%). Embora não tivessem sido doseados pré-operatóriamente os níveis de estrogéneos destas doentes, parece-nos evidente a marcada secreção estrogénica por parte destes tumores. Efectivamente, a elevada incidência de metrorragias pré e pós-menopausa (62%), bem como a associação com patologia endometrial (78%) sustentam essa hipótese. O diagnóstico destes tumores num estágio ainda precoce (I=69%) poderá também resultar do facto da clínica associada ao hiperestrogenismo motivar consultas médicas mais urgentes.

Não foi possível avaliar o valor prognóstico de variáveis como a invasão da cápsula ou o tipo histológico do tumor. As dimensões e o padrão histológico do tumor não constituíram factor de

prognóstico na nossa casuística como habitualmente descrito. Pelo contrário, a atipia nuclear marcada e a intensa actividade mitótica constituíram factores de pior prognóstico com razoável especificidade.

O tratamento dependeu essencialmente do estágio e da idade reprodutora da mulher. A associação da QT à cirurgia usou-se em estádios avançados mas sempre com resultados menos satisfatórios. Na nossa casuística tivémos apenas recorrências aos 12 e aos 60 meses o que é sobreponível aos resultados de outras séries que referem recorrências tardias.

CONCLUSÕES

Em suma, os Tumores de Células da Granulosa são tumores raros, frequentemente diagnosticados num estágio inicial, principalmente devido à clínica e em consequência da secreção de estrogéneos pelo tumor. Este facto é também responsável pela frequente associação destes tumores com patologia endometrial, nomeadamente hiperplasia e carcinoma, cujo diagnóstico é fundamental. Na nossa casuística, o estágio avançado, a presença de marcada atipia nuclear e de intensa actividade mitótica constituíram factores de pior prognóstico. A quimioterapia reservou-se para situações de doença metastática ou recorrências, tendo-se optado pela cirurgia exclusiva em situações de tumor confinado ao ovário. Estes tumores exigem vigilância prolongada pela elevada taxa de recorrências, essencialmente tardias.

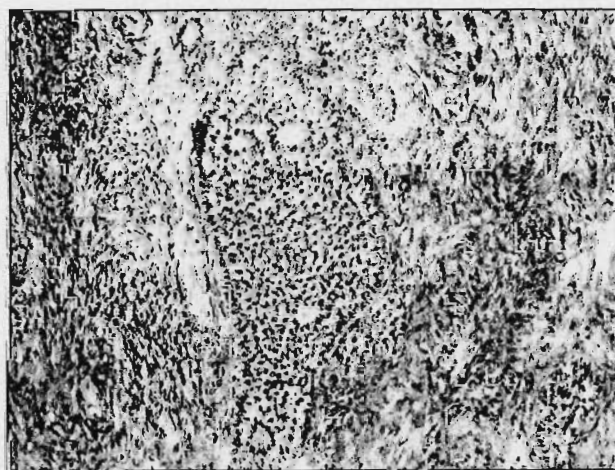


Figura 1. Tumor de Células da Granulosa; padrão predominantemente microfolicular. HE 50x.

REFERÊNCIAS:

1. Malmstrom H, Hogberg T, Risberg B *et al*: Granulosa cell tumors of the ovary: prognostic factors and outcome. *Gynecol Oncol*, 52: 50-5, 1994.
2. Ayhan A, Tuncer ZS, Tuncer R *et al*: Granulosa cell tumor of the ovary. A clinicopathological evaluation of 60 cases. *Eur J Gynaecol Oncol*, 15: 320-4, 1994.
3. Chua IS, Tan KT, Lim-Tan SK *et al*: A clinical review of granulosa cell tumors of the ovary cases in KKH. *Singapore Med J*, 42:203-7, 2001.
4. Saip P, Uygun K, Topuz E *et al*: Long term results and prognostic factors of granulosa cell tumors of the ovary. *Annals of Oncology*, 11:87, 2000.
5. Uygun K, Aydiner A, Saip P *et al*: Clinical parameters and treatment results in recurrent granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol*, 88:400-3, 2003.
6. Berek J, Hacker N: Nonepithelial Ovarian and Falopian Tube Cancers. In Practical Gynecologic Oncology; 3 ed, Lippincott Williams & Wilkins, 539-41, 2000.
7. Berek J: Ovarian Cancer. In Novak's Gynecology: Hillard P, Adashi E; 13 ed, Lippincott Williams & Wilkins, 1297-300. 2002.
8. Schumer ST, Cannistra SA: Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol*, 21:1180-9, 2003.
9. Gonzalez J, Merlo: Tumores del ovario. In Ginecología, 6 ed, Ediciones Científicas y Técnicas, SA, 558-61. 1993
10. Lauszus FF, Petersen AC, Greisen J *et al*: Granulosa cell tumor of the ovary: a population-based study of 37 women with stage I disease. *Gynecol Oncol*, 81:456-60, 2001.
11. Hines JF, Khalifa MA, Moore JL *et al*: Recurrent granulosa cell tumor of the ovary 37 years after initial diagnosis: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol*, 60:484-8, 1996.
12. Vesco KK, Carney ME: Granulosa cell tumor of the ovary: extensive late recurrence after initial occult microscopic disease. *Obstet Gynecol*, 99:888-91, 2002.
13. Fox H: Pathologic prognostic factors in early stage adult-type granulosa cell tumors of the ovary. *Int J Gynecol Cancer*, 13:1-4, 2003-07-13.
14. Fujimoto T, Sakuragi N, Okuyama K *et al*: Histopathological prognostic factors of adult granulosa cell tumors of the ovary. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 80:1069-74, 2001.
15. Juric G, Zarkovic N, Nola M *et al*: The value of cell proliferation and angiogenesis in the prognostic assessment of ovarian granulosa cell tumors. *Tumori*, 87:47-53, 2001.