

Tumor das células da granulosa: análise de 16 casos

Granulosa cells tumor: analysis of 16 cases

Roberto Euzébio dos Santos¹, Renato de Lima Rozenowicz², Adriana Bittencourt Campaner³,
Ricardo da Fonseca Nadais⁴, Fábio Francisco de Oliveira Rodrigues⁵, Lenira Rocha Mecelis Rangel⁶,
Maria Antonieta L. Galvão Silva⁶, Tsutomu Aoki⁷

Resumo

Os tumores derivados dos cordões sexuais são neoplasias ovarianas raras. Deste grupo 70% são representados pelos tumores das células da granulosa (TCG), que têm comportamento indolente, podendo recidivar após longo período livre de doença. Produzem na maioria das vezes estrógeno que é responsável pela proliferação, hiperplasia e até casos de adenocarcinoma do endométrio.

Analisamos 16 casos de TCG atendidas no Ambulatório de Oncologia Ginecológica da SCMSp no período de 2004 a 2006 e observamos que das 148 neoplasias malignas ovarianas atendidas nesse perí-

odo os TCG representaram 10,8% dos casos. A idade média foi de 53,2 anos e o IMC médio de 24,8. A média do diâmetro tumoral foi de 14,5cm e 62,5% dos casos se encontravam no estágio IA da doença. A análise de 9 espécimes endometriais revelou hiperplasia em 5 casos, confirmando o estímulo estrogênico oriundo dos TCG. A quimioterapia com o esquema BEP está indicada só nos casos mais avançados. Enfatiza-se a biologia tumoral, seu comportamento incerto e prognóstico na dependência do estágio e do número de mitoses.

Descritores: Tumor de células granulosa, Neoplasias do endométrio, Estadiamento de neoplasias, Prognóstico, Fatores etários, Fatores de risco

¹ Chefe da Clínica de Oncologia Pélvica do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Prof. Assistente – DOGI-FCMSCSP

² Assistente da Clínica de Oncologia Pélvica do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Pós-Graduando – DOGI-FCMSCSP

³ Chefe da Clínica de Oncologia Pélvica do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Prof. Assistente – DOGI-FCMSCSP

⁴ Chefe da Clínica de Infância-Puerperal do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Prof. Instrutor – DOGI/FCMSCSP

⁵ Assistente Responsável pelo Grupo B do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Prof. Instrutor – DOGI/FCMSCSP

⁶ Chefe do Pronto Socorro do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Pós-Graduando – DOGI-FCMSCSP

⁷ Prof. Assistente do Departamento de Ciências Patológicas da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

⁸ Diretor do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Prof. Assistente – DOGI/FCMSCSP

Trabalho realizado: Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (DOGI) e Serviço de Patologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

Endereço para correspondência: Roberto Euzébio dos Santos. Rua Frederico Guarinon, 989, aptº 31 – CEP: 05713-460 – São Paulo. Fone: (11) 9613.9674

Abstract

Sex cord-stromal tumors are a rare ovarian neoplasm group. Granulosa Cells Tumor (GCT) accounts for about 70% of this group. They have a generally slow growing with tendency to late recurrence. Due to the estrogen production we can observe endometrial hyperplasia or endometrial cancer. We analyzed 16 (10,8%) GCT cases from a total of 148 ovarian cancer patients attended at the SCMSp Oncology Ambulatory from 2004 to 2006. the mean age was 53,2 years, the mean BMI was 24,8, the mean tumor size was 14,5cm and 62,5% of the patients were at IA stage. Five of nine endometrial specimens studied harbored hyperplasia. Chemotherapy using BEP is advocated for advanced stages. Indolent tumor biology is a characteristic of the GCT. Stage and mitoses number at the diagnostic are important prognostics indicators.

Key-words: Granulosa cell tumor, Endometrial neoplasms, Neoplasm staging, Prognosis; Age factors, Risk factors

Introdução

As neoplasias malignas do ovário ocorrem em

todas as faixas etárias. Mulheres com menos de 20 anos de idade são mais acometidas por tumores da linhagem germinativa, enquanto que os tumores de origem epitelial ocorrem principalmente após os 50 anos. Uma terceira linhagem histológica corresponde aos tumores derivados dos cordões sexuais, mais raros, que representam 3-5% das neoplasias malignas do ovário, deste grupo os tumores das células da granulosa (TCG) representam 70% dos casos (Segal et al, 1995; FIGO, IGCS Guidelines Committee, 2003).

Podemos dividir os TCG em juvenil e adulto, o primeiro representa 5% dos casos de TCG, com pior prognóstico que a forma adulta que ocorre geralmente ao redor da menopausa, correspondendo a 95% dos casos.

Devido a alta produção de estrógenos, o tipo juvenil apresenta-se clinicamente com precocidade sexual, enquanto que o tipo adulto manifesta-se clinicamente por sangramento vaginal após a menopausa e desconforto abdominal, o que leva a diagnóstico mais precoce (estádio I) na maioria das vezes.

A biologia desses tumores assim como os tumores de baixo potencial de malignidade são de crescimento lento com tendência a recorrências tardias e são ditos tumores de comportamento incerto (Fujimoto et al, 2001).

Histologicamente observa-se proliferação das células da granulosa, quase sempre com componente estromal de fibroblastos, células da teca ou luteinizadas. As células da granulosa têm citoplasma escasso e núcleo ovóide com chanfradura longitudinal.

O modelo de crescimento mais comum é o microfolicular caracterizado pela presença dos corpúsculos de Call-Exner (Tavassoli et al, 2003). Na figura 1 observamos corte histológico de tumor das células da granulosa do ovário, caso 15, cedido pelo Serviço de Patologia da Santa Casa de São Paulo, corado pelo método de Hematoxilina-eosina. Notar o arranjo de pequenos túbulos com material eosinófilo que são os folículos denominados "corpúsculos de Call-Exner".

O indicador prognóstico mais importante é o estadiamento, seguido da idade da paciente, tamanho do tumor e características histológicas como o número de mitoses. Define-se como alto risco: índice mitótico maior que 4/10 campos de grande aumento (Malmstrom et al, 1994; Fujimoto et al, 2001) tumor maior que 10 a 15cm (Fox et al, 1975), ruptura da cápsula tumoral (Bjorkholm, Silfversward, 1981) e idade acima de 50 anos (Chang et al, 2005). Como nos demais tumores ovarianos, a citoredução adequada é o pilar do tratamento; contudo como estes tumores podem ocorrer em pacientes jovens sem prole constituída, a cirurgia conservadora pode ser considerada para o estágio I.

Nos casos avançados recomenda-se quimioterapia

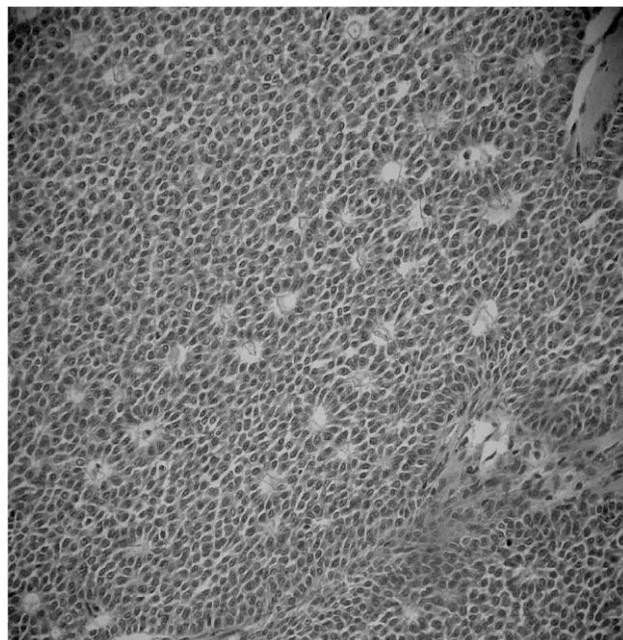


Figura 1 - Corte histológico de tumor das células da granulosa do ovário (caso15), corado pelo método de Hematoxilina-eosina. Notar o arranjo de pequenos túbulos com material eosinófilo que são folículos sendo denominadas "corpúsculos de Call-Exner". Fonte: Serviço de Patologia da Santa Casa de São Paulo.

adjuvante baseada no esquema BEP (Blenoxane, Etoposide e Platina). O marcador tumoral para seguimento quando possível é a dosagem de inibina (Healy et al, 1993).

Material e Métodos

Foi realizado estudo de prontuários de 16 pacientes portadoras de TCG tratadas no Setor de Oncologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, atendidas no período de 2004 a 2006.

Os dados clínicos coletados foram: idade, Índice de Massa Corpórea (IMC), estágio da doença segundo a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO, IGCS Guidelines Committee, 2003), tamanho do tumor em centímetros, número de mitoses por 10 campos de grande aumento, estudo do endométrio nas pacientes submetidas a histerectomia e terapia adjuvante.

O estudo histopatológico foi realizado no Serviço de Patologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Calculou-se a frequência em porcentagem, a média e mediana dos valores encontrados. O presente estudo foi revisado e aprovado, pela Comissão de Ética da SCMSp.

Resultados

Dos 148 casos de câncer do ovário atendidos no Ambulatório do Setor de Oncologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, no período de 2004 a 2006, os TCG representaram 10,8% (16 casos). Nossos dados podem ser visualizados na tabela 1.

A idade média e a mediana foram de 53,6 e 52 anos respectivamente, sendo a mínima de 22 anos e a máxima de 80 anos. Duas pacientes (12,5%) apresentavam-se na terceira década de vida.

A média e a mediana do Índice de Massa Corpórea (IMC) foi de 24,8 e 24,3 respectivamente.

O tamanho tumoral variou de 5 a 23cm com média de 13,5cm e mediana de 12cm. O estadiamento mais freqüente foi o IA, 12 casos(62,5%); seguido do IC, 2 casos(25%) e IIIC, 2 casos(12,5%). O tratamento foi cirúrgico na totalidade dos casos e seguido de quimioterapia em 3 pacientes (18,75%). Dos 9 endométrios analisados, encontramos 5 com hiperplasia, sendo 3 hiperplasias simples sem atipia, uma simples com atipia e uma complexa sem atipia. Observamos também um endométrio atrófico, um proliferativo e um secretor. Das 16 pacientes, 3 se

submeteram à quimioterapia sendo dois no estágio IIIC e um no estágio IA que apresentava 5 mitoses em 10 campos de grande aumento e que recidivou.

Discussão

Nos últimos dois anos, período por nós estudado, não encontramos nenhum caso de TCG juvenil, por outro lado a incidência de TCG adulto quando avaliados todos os cânceres do ovário em nosso serviço, foi de (10,8%), maior que o relatado na literatura (5%), diferença essa considerando ser o nosso Hospital um Serviço de Referência.

A idade média da incidência do TCG é ao redor dos 51 anos (Tavassoli et al, 2003), semelhante ao nosso estudo (Idade média de 53,6 anos). Na literatura não é citado o padrão do IMC dessas pacientes, no nosso estudo a maioria apresentou índice adequado de massa corpórea.

Malmstrom et al, 1994, analisando o tamanho tumoral, encontraram tumores na maioria dos casos de 8 a 14cm. No nosso material a média encontrada não diferiu, sendo de 13,5cm e o estágio na grande maioria dos casos foi o estágio I (62,5%), freqüência esta de acordo com a literatura (Lauszus et al, 2001).

Tabela 1

Relação dos dados dos prontuários das pacientes (iniciais) analisadas, número do registro hospitalar, idade em anos, Índice de Massa Corpórea (IMC), estágio da doença, endométrio [atrófico, proliferativo, secretor, hiperplasia simples sem atipia (HSSA), hiperplasia complexa sem atipia (HCSA) e hiperplasia simples com atipia (HSCA)], número de mitoses por 10 campos de grande aumento, quimioterapia (QT) e tamanho do tumor em cm.

Caso	Paciente	Registro	Idade	IMC	Estádio	Endométrio	Número de mitoses	QT	Tamanho do tumor
1	APTC	556782	25	31,23	IA	-	5	Sim	5
2	MGSF	965497	43	29,17	IA	HSSA	2	Não	23
3	MSLGL	953057	40	23,24	IIIC	proliferativo	10	Sim	12
4	MLO	7607	80	24,35	IA	HSCA	1	Não	8
5	MAS	832583	52	24,73	IC	HSSA	3	Não	19
6	NMS	1014199	46	23,01	IA	secretor	2	Não	19
7	FF	640374	51	24,03	IA	HSSA	1	Não	5
8	MJFS	665194	54	23,61	IA	atrófico	1	Não	12
9	MAOP	1007142	52	24,88	IA	HCSA	2	Não	15
10	DMO	833484	49	22,06	IC	proliferativo	1	Não	10
11	VN	952868	73	22,49	IIIC	-	8	Sim	18
12	ZGT	956049	53	25,89	IA	-	1	Não	18
13	ECD	1007578	22	23,31	IA	-	1	Não	5
14	MSA	220113	79	27,5	IA	-	1	Não	22
15	RSC	331137	57	27,83	IA	-	1	Não	6
16	RPSS	412117	53	27,14	IA	-	1	Não	8

Os TCG são tumores funcionantes e produtores de estrógenos, tal fato faz com que o endométrio dessas pacientes, na maioria das vezes após a menopausa, apresente graus variados de hiperplasia, sendo relatado até casos de adenocarcinoma endometrial. No nosso material, dos nove endométrios estudados, encontramos cinco com hiperplasia, cifra essa também compartilhada por outros autores (Evans 3rd et al, 1980).

A análise do número de mitoses é necessária, pois é fator de risco, no nosso estudo uma paciente de 25 anos com TCG estágio IA teve recidiva após 3 anos apesar do estágio inicial, porém embora o tamanho tumoral fosse pequeno (5cm) o fator de risco detectado foi o número de mitose (5) que segundo os autores explica a agressividade do tumor (Malmstrom et al, 1994; Fujimoto et al, 2001).

Concluindo, nossos achados enfatizam que apesar da raridade e comportamento indolente dos TCG, devemos estar atentos aos fatores de risco e prosseguir no seguimento das pacientes por longo período, pois não são raras as recidivas tardias.

Referências Bibliográficas

- Bjorkholm E, Silfversward C. Prognostic factors in granulosa-cell tumors. *Gynecol Oncol* 1981; 11(3):261-74.
- Chan JK, Zhang M, Kaleb V, Loizzi V, Benjamin J, Vasilev S, Osann K, Disaia PJ. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary – a multivariate analysis. *Gynecol Oncol* 2005; 96(1):204-9.
- Evans AT 3rd, Gaffey TA, Malkasian GD Jr, Annegers JF. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol* 1980; 55(2): 231-8.
- FIGO Committee on Gynecologic Oncologic, IGCS Guidelines Committee. Cancer of ovary. In: Benedet JL, Ngan HYS, Hacker NF, editors. Staging classifications and clinical practice guidelines of gynaecologic cancers. 2nd ed. [New York]: Elsevier; november 2003. p.106-7.
- 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(1):231-41.
- Fujimoto T, Sakuragi N, Okuyama K, Fujino T, Yamashita K, Yamashiro S, et al. Histopathological prognostic factors of adult granulosa cell tumors of the ovary. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80(11):1069-74.
- Healy DL, Burger HG, Mamers P, Jobling T, Bangah M, Quinn M, et al. Elevated serum inhibin concentrations in postmenopausal women with ovarian tumors. *N Engl J Med* 1993; 18; 329(21): 1539-42.
- Lauszus FF, Petersen AC, Greisen J, Jakobsen A. Granulosa cell tumor of the ovary: a population-based study of 37 women with stage I disease. *Gynecol Oncol* 2001; 81(3):456-60.
- Malmstrom H, Hogberg T, Risberg B, Simonsen E. Granulosa cell tumors of the ovary: prognostic factors and outcome. *Gynecol Oncol* 1994; 52(1):50-5.
- Segal R, DePetrillo AD, Thomas G. Clinical review of adult granulosa cell tumors of the ovary. [Review] *Gynecol Oncol* 1995; 56(3):338-44.
- Tavassoli FA, Mooney E, Gersell DJ, McCluggage WG, Konishi I, Fuji S, et al. Tumours of the ovary and peritoneum. Sex cord-stromal tumors. In: Tavassoli FA, Devilee P, editors. Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs. Lyon: IARC; 2003. p. 146-9. (World Organization Classification of Tumours; 5)

Data de recebimento: 13/01/2006

Data de Aprovação: 27/02/2006