

Tumores de células da granulosa do ovário: estadiamento e tratamento

Granulosa cell tumors of the ovary: staging and treatment

Sophie Françoise Mauricette Derchain¹, Luiz Carlos Teixeira¹, José Carlos Campos Torres², Liliana A.L.A. Andrade³

Resumo

O objetivo deste trabalho foi o de analisar a importância dos achados cirúrgicos e histológicos para a definição dos estadiamento e tratamento dos tumores de células da camada granulosa do ovário. Foram avaliados o estadiamento e os resultados do tratamento de 11 pacientes, atendidas entre janeiro de 1990 e dezembro de 1994, no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher, da Universidade Estadual de Campinas, no Estado de São Paulo. O seguimento foi atualizado em agosto de 1996. A idade das pacientes variou de 18 a 67 anos, com média de 46 anos. Duas pacientes foram submetidas à salpingo-ooforectomia bilateral, histerectomia total, apendicectomia e omentectomia e, em sete, acrescentou-se a linfadenectomia retroperitoneal. Em dois casos a doença era irresssecável. Cinco pacientes encontravam-se com tumor em estágio IIIC; uma, em estágio IC; e cinco, em estágio IA. A revisão histopatológica revelou 10 neoplasias do tipo adulto e uma do tipo juvenil. Em todos os casos encontrou-se mais de um tipo histopatológico de tumor de células granulosas, sendo dominante o tipo sólido (7/11 casos). O tratamento complementar com antiláblicos - seis ciclos de carboplatina (300 mg/m²) e ciclofosfamida (500 mg/m²) - foi aplicado nas pacientes com doença em estádios IC e IIIC. No último controle, com um seguimento variando de 20 a 71 meses, todas as pacientes com tumores no estágio inicial encontravam-se sem doença; contudo, das cinco pacientes com neoplasia em estágio IIIC, três apresentavam progressão da doença apesar do tratamento antiláblico.

107

Palavras-chave: cirurgia; células da granulosa; câncer de ovário

Abstract

The purpose of this study was to analyse the surgical and histological results which could help in the management for staging and treating patients with ovarian granulosa cell tumors. Eleven women with this type of tumor who were seen in the Center of Integral Assistance to Women's Health (University of Campinas - State of São Paulo) from January 1990 to December 1994 were analysed. Follow-up was done until August 1996. The mean age was 46 (18-67). Two patients underwent a bilateral salpingooforectomy with hysterectomy, apendicectomy and omentectomy, and in seven the surgical procedure included also a pelvic and paraortic retroperitoneal lymphadenectomy. Two patients had unressected intrabdominal disease. Concluding the surgical and histological analysis, five women had stage IIIC disease; one, stage IC; and five, stage IA. The histological review showed 10 adult-type neoplasm and a juvenile-type one. In all cases there were diagnosed two or more histological granulosa cell tumor patterns, predominately the solid type (7/11). Adjuvant chemotherapy - six cycles of carboplatin (300 mg/m²) and cyclophosphamide (500 mg/m²) - was done in all patients in stage IC or IIIC. At the last follow-up, 20 to 71 months after, all patients with localized, tumors were disease-free. On the other hand, three out five women with advanced cancer had persistent tumors in spite of adjuvant treatment.

Key words: surgery; granulosa cells; ovarian cancer

¹Professor Doutor do Departamento Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP); ²Médico do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas (CAISM/UNICAMP); ³Professor Doutor do Departamento Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

Endereço para correspondência: Sophie F.M. Derchain - Rua Dr. Antônio Hossri, 629 - Cidade Universitária - 13083-141 - Campinas - SP.

Introdução

Os tumores do estroma gonadal são relativamente raros, correspondendo de 1% a 5% das neoplasias malignas do ovário. Nesta categoria, os tumores de células da granulosa são os mais comuns, totalizando cerca de 60% das neoplasias dos cordões sexuais. São divididos em dois grandes subgrupos: a forma adulta, que ocorre geralmente em mulheres peri ou pós-menopausa, e a forma juvenil, mais rara, que acomete principalmente mulheres nas primeiras três décadas da vida⁽¹⁾.

Histologicamente os tumores são constituídos apenas por células da granulosa, mas podem apresentar outros componentes do cordão sexual, como células da teca ou de Sertoli-Leydig. Podem ser considerados de baixo grau de malignidade ou de baixo potencial maligno por serem tumores unilaterais, além de serem infrequentes as recidivas à distância. Entretanto, de 3% a 28% das pacientes com tumores desta linhagem irão falecer pela doença nos primeiros cinco anos após o tratamento, sendo que metástases são descritas até 20 anos após o diagnóstico da doença^(1,2).

Não existe na literatura um consenso sobre a aplicação dos procedimentos cirúrgicos para o estadiamento das neoplasias ovarianas não epiteliais, à semelhança daquela atualizada e adotada pela FIGO (1986) para os carcinomas, que incluem a avaliação histológica de toda a cavidade abdominopélvica, com lavado peritoneal para citologia, avaliação do ovário contralateral, omentectomia e linfadenectomia retroperitoneal. O objetivo deste estudo foi o de avaliar os achados cirúrgicos e histológicos que pudessem nortear a conduta para o estadiamento e o tratamento dos tumores de células da granulosa.

Material e métodos

Este estudo foi realizado pela análise dos achados clínicos, cirúrgicos e histológicos de 11 pacientes com tumores de células da granulosa atendidas e tratadas no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) entre janeiro de 1990 e dezembro de 1994, com avaliação do seguimento em agosto de 1996. Além da revisão dos prontuários para se levantar a idade, paridade, cirurgia inicial anterior, cirurgia no Serviço, estadiamento clínico-cirúrgico, tratamento subsequente e seguimento, foram novamente analisados os blocos de parafina das biópsias dos tumores de todas as pacientes.

Resultados

A idade média das pacientes com tumor do tipo adulto foi de 46 anos, com idade mínima de 31 e

máxima de 67. A paciente com tumor do tipo juvenil tinha 18 anos e estava grávida a termo no momento do diagnóstico. A maior parte das pacientes era de múltiparas e com a prole completa. Seis pacientes foram operadas inicialmente em outro Serviço e, a seguir, encaminhadas para o CAISM, onde foram submetidas à complementação cirúrgica. Duas pacientes foram submetidas à salpingo-ooforectomia bilateral, histerectomia total, apendicectomia e omentectomia, e em sete pacientes acrescentou-se a linfadenectomia retroperitoneal. Duas pacientes tinham tumores irressecáveis. Cinco pacientes tinham doença estágio IIIC, uma estágio IC e cinco estágio IA. O lavado peritoneal foi positivo para neoplasia em dois casos, o ovário contralateral em dois, o omento em três e os linfonodos em três (Tabela 1).

Do ponto de vista macroscópico, os tumores apresentaram-se como massas sólidas ou sólido-císticas, frequentemente de consistência macia, coloração amarelada e havia conteúdo sanguíneo lento nos cistos. Apresentavam múltiplas variações histológicas, e o diagnóstico diferencial incluiu as neoplasias epiteliais do próprio ovário, tais como o carcinoma pouco diferenciado ou metastático. Dentro de um mesmo tumor encontraram-se áreas de padrões histológicos variados, e a sua classificação foi feita de acordo com o padrão predominante: sólido, microfolicular, trabecular, insular e sarcomatóide. Nesta série, 10 neoplasias eram do tipo adulto e uma do tipo juvenil, e em todos os casos encontramos sempre mais de um aspecto histológico, sendo dominante o tipo sólido (7/11 casos). Um dos tumores em estágio avançado, irressecável, mostrava área de diferenciação focal para células de Sertoli e focos menos diferenciados com aspecto de túbulos anulares. Os núcleos apresentaram-se frequentemente uniformes, vesiculosos, com ranhura central e sem atipias, ou, quando existente, de intensidade leve a moderada (4/11 casos). O aspecto nuclear monótono foi uma das principais características desta neoplasia, sendo um dado importante no diagnóstico diferencial com o carcinoma indiferenciado. O índice mitótico, de um modo geral, foi baixo, encontrando-se raras figuras de mitoses. Apenas três casos do tipo adulto exibiam de duas a cinco mitoses em 10 campos de grande aumento. Destes, um correspondia a estágio avançado. O tumor do tipo juvenil apresentou um padrão histológico distinto, com áreas foliculares, sólidas e luteinizantes. No nosso caso mostrava seis mitoses em 10 campos de grande aumento. O tratamento complementar com drogas

Tabela 1 - Descrição das pacientes com tumores de células da granulosa segundo algumas variáveis

Nº	Idade	Cirurgia realizada	Achados cirúrgicos	Estádio	Quimioterapia	Seguimento
01	55	CO+hta+sob+omente+apend*	unilateral 14 cm omento	IIIC	6 PC (9/90 a 7/91)	71 meses VSD
02	41	CO+hta+sob+omente+apend*	unilateral 12 cm	IA	NR	69 meses VSD
03	54	CO+hta+sob+omente+apend+linfadene*	unilateral 13 cm peritônio, cúpula	IIIC	6 PC (11/90 a 7/91)	69 meses VCD
04	47	CO+hta+sob+omente+apend+linfadene*	unilateral 11 cm	IA	NR	38 meses VSD
05	56	CO+hta+sob+omente+apend+linfadene	unilateral 12 cm ascite	IA	NR	40 meses VSD
06	67	CO+hta+sob+omente+apend+linfadene	unilateral 7 cm	IA	NR	25 meses VSD
07	34	irressecável	doença disseminada	IIIC	6 PC (7/93 a 12/93)	36 meses VCD
08	31	CO+hta+sob+omente+apend+linfadene*	unilateral 15 cm	IA	NR	34 meses VSD
09	42	CO+hta+sob+omente+apend+linfadene	bilateral linfonodos+	IIIC	6 PC (12/94 a 6/95)	20 meses VSD
10	63	irressecável	bilateral, omento+ linfonodos+	IIIC	6 PC (8/94 a 11/94)	24 meses VCD
11	18	CO+hta+sob+omente+apend+linfadene	unilateral 30 cm CO+	IC	6 PC (2/94 a 8/94)	30 meses VSD

*Paciente submetida à cirurgia inicial fora e reoperada no Serviço para complementação.

CO = citologia oncológica; sou = salpingo-ooforectomia unilateral; hta = histerectomia; sob = salpingo-ooforectomia bilateral; omente = omentectomia; apend = apendicectomia; linfadene = linfadenectomia.

PC = carboplatina e ciclofosfamida; VSD = viva sem doença; VCD = viva com doença.

antiblasticas - seis ciclos de carboplatina 300 mg/m² e ciclofosfamida 500 mg/m² - foi utilizado nas seis pacientes com doença IC ou IIC. Na última avaliação, em agosto de 1996, com um seguimento de 20 a 71 meses, todas as pacientes com doença no estágio inicial encontravam-se sem atividade tumoral. Das cinco pacientes com neoplasia estágio IIIC, duas estavam sem evidências de doença e três encontravam-se vivas com doença em tratamento paliativo por recidiva tumoral (Tabela 1).

Discussão

As taxas de sobrevida em cinco anos das pacientes portadoras de tumores de células da granulosa estágio I variam de 80% a 100%, enquanto aquelas com doença estágio III e IV apresentam taxas de sobrevida para cinco anos em torno de 33%^(1, 2, 4). Apesar de ter um comportamento considerado como de baixa malignidade, em cinco pacientes da nossa casuística a neoplasia ultrapassou os limites

do ovário no momento do diagnóstico. Nestas pacientes que apresentaram extensão neoplásica extra-ovariana, três não responderam à quimioterapia: estão vivas mas com doença em atividade.

Assim, o fator prognóstico mais importante neste tipo de tumor é a extensão da doença na época do diagnóstico, o que também determinará a terapêutica complementar. Outros fatores relacionados com a cirurgia e a histologia, como a rotura acidental do tumor no estágio I, diâmetro tumoral maior que 5 cm e o número de mitoses maior que três em cada 10 campos de maior aumento também influenciam o prognóstico^(1, 2, 5, 6).

Quanto à cirurgia, seguindo a orientação da FIGO (1986), temos optado pela laparotomia para o estadiamento e tratamento dos carcinomas do ovário sempre que o tumor for ressecável^(3, 7), devido ao alto índice de invasão neoplásica extra-ovariana que encontramos.

Segundo Evans *et al.* (1980), a sobrevida de pacientes com doença estágio I também é significativamente melhor quando a paciente é submetida à histerectomia com salpingo-ooforectomia bilateral do que com ooforectomia unilateral⁽¹⁾. Em nossa série, a paciente com o tumor de padrão juvenil tinha 18 anos e, neste caso, a cirurgia radical foi necessária pelos fatores de prognóstico ruim, como rotura do tumor no intra-operatório, citologia peritoneal positiva para células neoplásicas, tamanho do tumor e número de mitoses.

A laparotomia com histerectomia, salpingo-ooforectomia bilateral, omentectomia e linfadenectomia retroperitoneal para estadiamento e tratamento não apresenta, em nosso Serviço, alta morbidade, mas é um procedimento agressivo que obrigatoriamente deve ser realizado por cirurgião habilitado em oncologia ginecológica. As publicações referentes ao estadiamento cirúrgico em carcinoma ovariano, aparentemente restrito à pelve, revelam cerca de 20% a 39% de invasão extra-ovariana, peritoneal ou retroperitoneal⁽⁷⁾. Em relação aos tumores de células da granulosa, entretanto, os relatos são muito mais vagos, com pequeno número de casos ou englobando pacientes desde a década de 30^(1, 2, 4, 5).

Entretanto, assim como para o carcinoma bem diferenciado em mulheres jovens com prole não definida e doença macroscópica e microscópica restrita a um ovário, a preservação do útero e do anexo contralateral deve ser sempre considerada; o estadiamento com biópsias múltiplas, omentectomia e linfadenectomia retroperitoneal são, porém, necessários. Por outro lado, sendo os tumores produtores eventuais de estrógenos, quando a proposta terapêutica para o tumor de células da granulosa é conservadora, deve ser realizada uma curetagem uterina para afastar uma hiperplasia ou neoplasia endometrial⁽²⁾.

Quanto ao tratamento complementar, acredita-se que, nos casos de tumores restritos aos ovários, a cirurgia exclusiva seja suficiente. No entanto, naquelas pacientes com doença em estádios IC a IV a quimioterapia deve ser realizada. Tal como para a cirurgia, a definição do melhor esquema antitumoral para os tumores ovarianos do estroma não é clara⁽²⁾. O esquema utilizado no Serviço é a carboplatina associada à ciclofosfamida por seis ciclos.

A exemplo das neoplasias epiteliais malignas do ovário, as pacientes com tumores de células da granulosa devem ser submetidas ao estadiamento cirúrgico completo preconizado pela FIGO (1986)⁽³⁾. Em mulheres jovens, com doença macroscópica e microscópica restrita a um ovário, pode-se preservar o útero e o anexo contralateral. São tumores de crescimento lento e metastatização tardia, que apresentam boas taxas de sobrevida com cirurgia exclusiva quando diagnosticados em estádios iniciais. Todavia, nesta pequena casuística houve uma grande porção de pacientes diagnosticadas com doença avançada. Nos casos em que a doença ultrapassa os limites do ovário, a quimioterapia complementar é necessária, apesar da sua baixa sensibilidade.

Referências Bibliográficas

1. Evans, A.T.; Gaffey, T.A.; Malkasian, G.D.; Annegers, J.F. - Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol*, 55: 231-8, 1980.
2. Malmström, H.; Högborg, T.; Risberg, B.; Simonsen, E. - Granulosa cell tumors of the ovary: prognostic factors and outcome. *Gynecol Oncol*, 25: 50-5, 1994.
3. International Federation of Gynecology and Obstetrics - Cancer Committee.-Staging announcement. *Gynecol Oncol*, 25: 383, 1986.
4. Piura, B.; Nemet, D.; Yanai-Inbar, I.; Cohen, Y.; Glezerman, M. - Granulosa cell tumor of the ovary: a study of 18 cases. *J Surg Oncol*, 55: 71-7, 1994.
5. Stenwig, J.T.; Hazenkamp, J.T.; Beecham, J.B. - Granulosa cell tumors of the ovary. A clinicopathological study of 118 cases with long-term follow-up. *Gynecol Oncol*, 7: 136-52, 1979.
6. Björkholm, E.; Silfverswärd, C. - Prognostic factors in granulosa-cell tumors. *Gynecol Oncol*, 11: 261-74, 1980.
7. Rubin, S.C. - Surgery for ovarian cancer. *Hemat Oncol Clin North Am*, 6: 651-65, 1992.