

Abdomen agudo secundario a torsión de tumor ovárico de células de la granulosa juvenil

Acute abdomen secondary to torsion of ovarian tumor of juvenile granulosa cells.

Julio César Rodríguez Verduzco,¹ Citlaly Mier Martínez,² Leopoldo Santiago Sanabria,³ Luis Cuauhtémoc Márquez Bravo,⁴ Gerardo Edu Castillo López⁵

¹ Residente de Ginecología y Obstetricia, departamento de ginecología y obstetricia, Hospital General Dr. Miguel Silva, Secretaría de Salud de Michoacán, Morelia, Michoacán.

² Ginecoobstetra, médico tratante, Hospital General Dr. Miguel Silva, Secretaría de Salud de Michoacán, Morelia, Michoacán.

³ Residente de Ginecología Oncológica, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecoobstetricia 4 Dr. Luis Castelazo Ayala, Ciudad de México.

⁴ Residente de Imagenología diagnóstica y terapéutica, Hospital General Dr. Miguel Silva, Secretaría de Salud de Michoacán, Morelia, Michoacán.

⁵ Ginecoobstetra, profesor titular de Ginecología y Obstetricia, Hospital General Dr. Miguel Silva, Secretaría de Salud de Michoacán, Morelia, Michoacán.

Resumen

ANTECEDENTES: El tumor de células de la granulosa es la neoplasia estromal de los cordones sexuales más común. La incidencia varía de 0.47 a 1.6 por cada 100,000 pacientes. Representa del 2 al 5% de todos los cánceres de ovario y se divide en dos subtipos, alrededor del 95% de los casos pertenecen a la estirpe adulta, y el resto a la estirpe juvenil.

OBJETIVO: Exponer un caso de abdomen agudo con torsión de tumor ovárico, con desenlace favorable. Se realiza la revisión del tema para ampliar el conocimiento de la neoplasia.

CASO CLÍNICO: Paciente de 29 años, quien solicitó valoración ginecológica urgente por un cuadro de dolor abdominal generalizado, acentuado en la fosa iliaca izquierda, con distensión abdominal, timpanismo y peristalsis abolida. La exploración física y ultrasonográfica sugirió una tumoración compleja, dependiente de los anexos izquierdos, con probable torsión. Se decidió efectuar laparotomía exploradora de urgencia, con hallazgo transoperatorio de tumor ovárico izquierdo torsionado. El reporte anatomopatológico informó: tumor de células de la granulosa de estirpe juvenil torsionado. Los estudios de extensión resultaron negativos.

CONCLUSIONES: Los tumores derivados de las células de la granulosa son excepcionales. La mayoría de los casos se diagnostican en etapas tempranas. La cirugía para estadificación, con estudio anatomopatológico transquirúrgico, es el tratamiento de referencia. La investigación futura debe centrarse en la exploración de los mecanismos moleculares del tumor de células de la granulosa y el desarrollo de medicamentos específicos.

PALABRAS CLAVES: Tumor de células de la granulosa; tumor de ovario; torsión tumoral; dolor abdominal; laparotomía exploradora; estadificación tumoral.

Abstract

BACKGROUND: Granulosa cell tumor is the most common stromal neoplasm of the sex cords. The incidence varies from 0.47 to 1.6 per 100,000 patients. It represents 2 to 5%

Correspondencia

Julio César Rodríguez Verduzco
julio.95.uag@hotmail.com

Recibido: noviembre 2023

Aceptado: julio 2024

Este artículo debe citarse como:

Rodríguez-Verduzco JC, Mier-Martínez C, Santiago-Sanabria L, Márquez-Bravo LC, Castillo-López GE. Abdomen agudo secundario a torsión de tumor ovárico de células de la granulosa juvenil. Casos Clínicos de GOM 2024; 1 (10): 229-236.

<https://doi.org/10.24245/gom.v1i10.9386>
www.casosclnicosdegom.org.mx

Zolnic®

ácido zoledrónico

incrementa la densidad mineral ósea¹

Regulador del metabolismo óseo y tratamiento para incremento de densidad mineral, con eficacia demostrada.^{2,3}

- ▶ Indicado en prevención y tratamiento complementario de osteoporosis en postmenopausia, enfermedad de Paget y cáncer de mama.^{1,4}
- ▶ Previene fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera.²
- ▶ Ampliamente utilizado y recomendado por las guías clínicas*, con beneficio a largo plazo.³⁻⁷

* Guía de Práctica Clínica, México, CENETEC y Guía de Manejo de Salud Ósea en Cáncer de mama de la Sociedad Mexicana de Oncología, Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología Sobre osteoporosis.



Reg. Núm. 027M2012 SSA IV Aviso de Publicidad No. 2409072002C00061

Referencias: 1. Casado E., Neyro JL. Tratamiento secuencial en osteoporosis. Nuevas tendencias. Rev Osteoporos Metab Miner. 2021; 13(4): 107-116. 2. Información para Prescribir: Amplia Zolnic®. 3. Diagnóstico y Tratamiento de Osteoporosis en Mujeres Posmenopáusicas. Evidencias y Recomendaciones Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: GPC-IMSS-673-18. 4. Gnant M., et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozole plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. Annals of Oncology. 2015; 26: 313-320. 5. Monteverde A., et al. Guías de manejo de salud ósea en cáncer de mama. Gaceta Mexicana de Oncología (GAMO) Publicación oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología. 2007; 6(2): 1-16. 7. Black D., et al. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. The new england journal of medicine. 2007; 356(18): 1809-1822.

Información Exclusiva para el Profesional de la Salud. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@liomont.com.mx o en la página de internet: www.liomont.com.mx

of all ovarian cancers and is divided into two subtypes, around 95% of cases belong to the adult lineage, and the rest to the juvenile lineage.

OBJECTIVE: To present a case of acute abdomen with torsion of an ovarian tumor, with a favorable outcome. A review of the topic is carried out to expand knowledge of neoplasia.

CLINICAL CASE: 29-year-old patient, who requested urgent gynecological evaluation due to generalized abdominal pain, accentuated in the left iliac fossa, with abdominal distension, tympanism and abolished peristalsis. The physical and ultrasonographic examination suggested a complex tumor, dependent on the left adnexa, with probable torsion. It was decided to perform emergency exploratory laparotomy, with intraoperative discovery of a twisted left ovarian tumor. The pathological report reported: twisted juvenile granulosa cell tumor. Extension studies were negative.

CONCLUSIONS: Tumors derived from granulosa cells are exceptional. Most cases are diagnosed in early stages. Surgery for staging, with transquirurgical anatomopathological study, is the reference treatment. Future research should focus on exploring the molecular mechanisms of granulosa cell tumor and developing specific drugs.

KEYWORDS: Granulosa cell tumor; ovarian tumor; tumor torsion; abdominal pain; exploratory laparotomy; tumor staging.

ANTECEDENTES

El tumor de células de la granulosa es la neoplasia estromal de los cordones sexuales más común derivado de estas células.¹ La incidencia varía de 0.47 a 1.6 por cada 100,000 pacientes. Representa del 2 al 5% de todos los tumores de ovario y se divide en dos subtipos, según la edad de las pacientes, características clínicas e histopatológicas.² El 95% de los tumores de células de la granulosa pertenecen a la estirpe adulta y el resto a la estirpe juvenil.¹ Los primeros aparecen solo en mujeres en edad reproductiva, con características de hiperestrogenismo y masa abdominal anormal.³ En general, los tumores de células de la granulosa son excepcionales, los tumores de estirpe adulta son frecuentes en mujeres de 50 a 55 años y los de estirpe juvenil en pacientes de 20 a 30 años.⁴ Las manifestaciones clínicas dependen de la edad de las pacientes. El tumor de células de la granulosa de estirpe adulta genera síntomas típicos de sangrado posmenopáusico y el de estirpe juvenil provoca síntomas relacionados con pubertad precoz.⁴ El tumor de células de la granulosa de la mujer adulta sugiere un tumor de ovario maligno de bajo grado; sin embargo, la edad de inicio y la manifestación de los síntomas no pueden distinguirse completamente de ambas estirpes.⁵

Se estima que durante la década previa al inicio de la enfermedad, la tasa de incidencia global es de 3 por cada 100,000 mujeres al año y se ha observado una tasa de aumento anual del 2.3%.⁶

Desde el punto de vista estadístico, el 10% de los tumores ováricos se complican por torsión, principalmente tumores benignos, que en orden de frecuencia incluyen: quistes simples, quistes dermoides y cistoadenoma seroso.⁷ La torsión del quiste ovárico es una de las causas ginecológicas más comunes de abdomen agudo y se considerada una urgencia médica.⁸ Lo anterior no distingue entre las diferentes edades ni la estirpe histológica, pero se ha reportado que es menos común en las mujeres prepúberes y posmenopáusicas.⁹

Este artículo expone el caso de una paciente que inició con abdomen agudo secundario a torsión de una tumoración dependiente de un anexo, considerándolo de interés para su estudio luego del reporte histopatológico. Se analiza la bibliografía disponible al respecto, con la finalidad de ampliar el conocimiento de la neoplasia.

CASO CLÍNICO

Paciente de 29 años, nacida de un embarazo gemelar monocorial monoamniótico, con antecedentes ginecoobstétricos de: menarquia a los 13 años, ciclo menstrual regular (30 x 5-6 días), inicio de vida sexual activa a los 21 años, dos parejas sexuales, sin método de planificación familiar al momento del estudio; Papanicolaou hace 5 meses, con reporte negativo para malignidad; sin antecedentes de embarazo previo. Acudió a valoración ginecológica de urgencia por un cuadro de dolor abdominal, de dos semanas de evolución, que al momento de la consulta lo refirió insoportable, impidiendo la deambulacion, con subsiguiente afectación del estado general.

A la exploración física se encontraron: tensión arterial 126/76 mmHg, frecuencia cardiaca 116 ppm, frecuencia respiratoria 22 rpm, temperatura 36.7 °C, SaO₂ del 98% al aire ambiente; peso 62 kg, talla 161 cm. Se percibió con facies de dolor, en posición antiálgica; dificultad para la deambulacion, abdomen plano, resistencia de los músculos abdominales, peristalsis abolida, y dolor a la palpación superficial y profunda, principalmente en la fosa iliaca izquierda; sin posibilidad de delimitar tumoraciones abdominales. Al tacto vaginal bimanual: cérvix central, puntiforme, con delimitación de una masa firme en el fondo de saco izquierdo; dolor a la retracción de los anexos izquierdos y datos francos de irritación peritoneal.

El ultrasonido pélvico reportó datos sugerentes de tumoración compleja, dependiente del ovario izquierdo (**Figura 1**). Se integró el diagnóstico de abdomen agudo secundario a posible torsión de quiste complejo, dependiente del ovario izquierdo. Se practicó laparotomía exploradora, donde se encontró escaso líquido libre en fondo de saco posterior. Se obtuvieron muestras del líquido y de la tumoración para estudio histopatológico. Posteriormente se procedió a la salpingooforectomía izquierda, con sangrado estimado de 50 mL. Es estudio histopatológico informó: tumor de células de la granulosa de estirpe juvenil. **Figuras 2 a 4**

De acuerdo con el diagnóstico establecido por el servicio de Patología, se solicitó una tomografía abdominopélvica, sin hallazgos sugerentes de metástasis, y se obtuvo una biopsia de endometrio, con reporte de endometrio proliferativo, negativo a malignidad. Con la información anterior

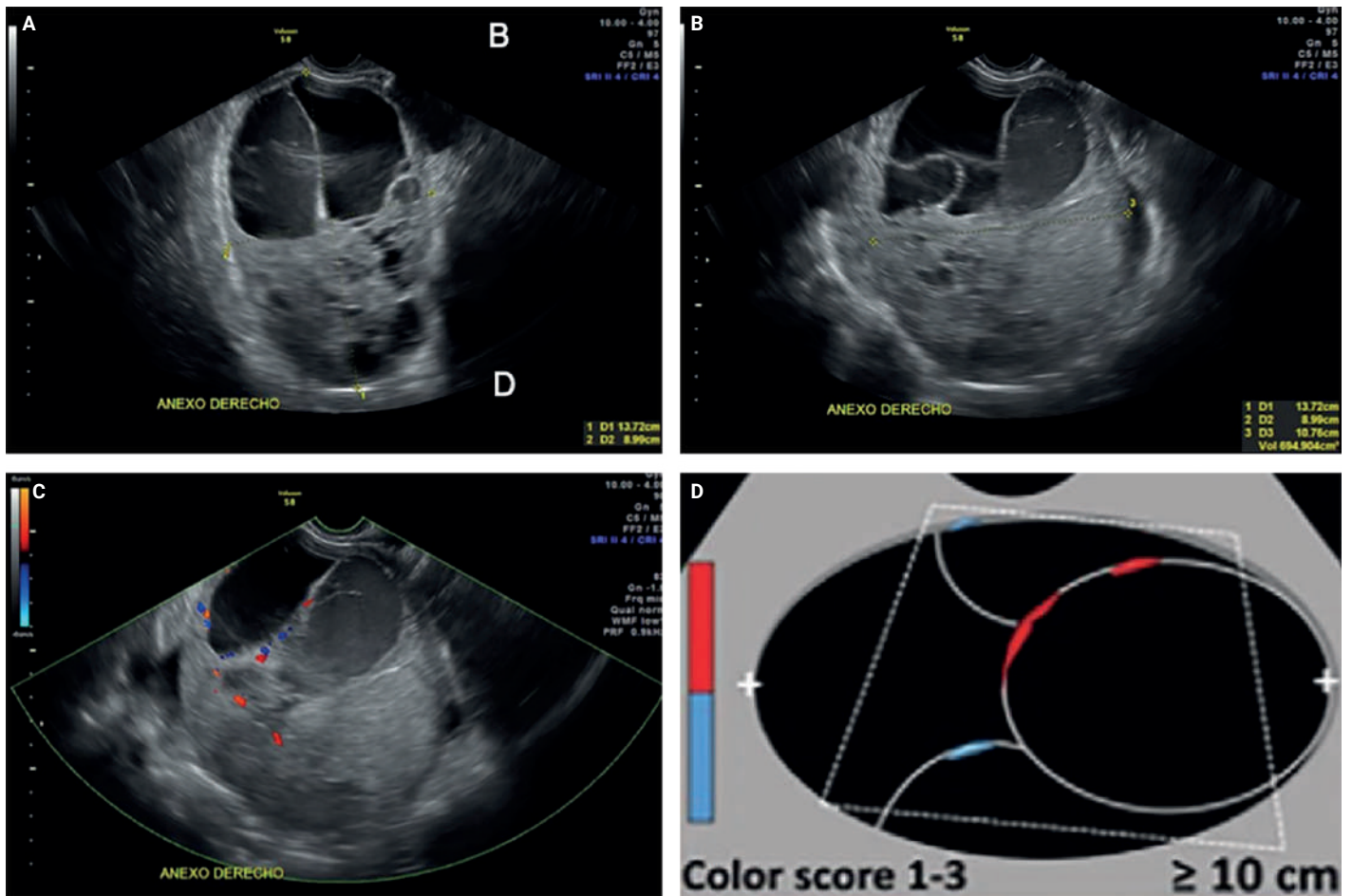


Figura 1. Ultrasonido transvaginal en escala de grises (A-B) y Doppler color (C). Se observa una lesión quística multiloculada anexial derecha, de 13.7 x 8.9 x 10.7 cm, con lóculos quísticos heterogéneos y componente hiperecogénico sólido con flujo interno en el Doppler color (Color Score 2). Lesión quística multiloculada (D).

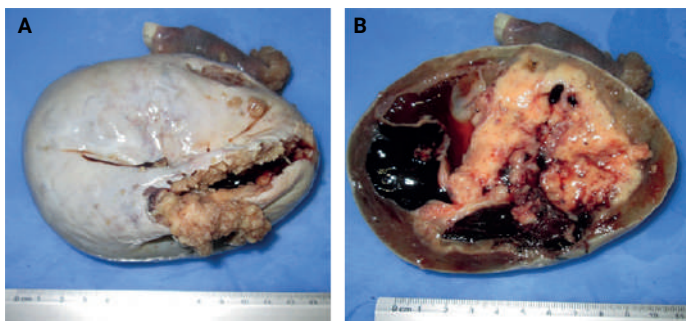


Figura 2. Ovario y salpinx izquierdos. Ovario de 12.5 x 9 x 6 cm, con superficie capsular rota; salida de tejido de apariencia esponjosa marrón, friable; salpinx de 5 x 1.5 x 1.5 cm, al corte el ovario con tejido de apariencia neoplásica, friable, con zonas blanquecinas, áreas quísticas hemorrágicas y mucosas. La lesión abarca todo el ovario y la cápsula es edematosa.

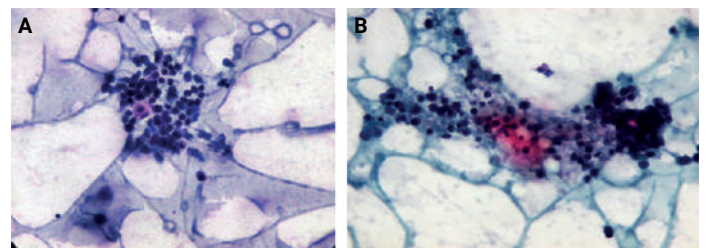


Figura 4. Citología de líquido peritoneal. Células inflamatorias de tipo crónico. Descripción macroscópica: 1.3 mL de líquido de color rojizo y aspecto turbio. Descripción microscópica: se observan diversos grupos de linfocitos maduros, macrófagos de citoplasma espumoso y eritrocitos extravasados; no se evidencia ninguna estirpe epitelial diferente.

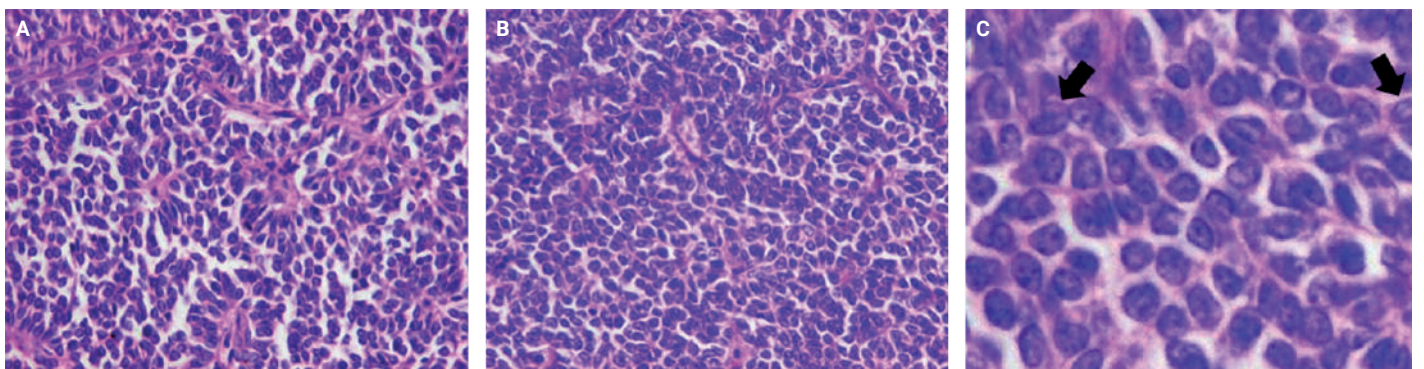


Figura 3. Tinción con H&E (A-B), que muestra formaciones rosetoides. Tinción con H&E, 40X (C), que evidencia células con núcleo en forma de grano de café.

Cuadro 1. Estudios de laboratorio

| Química sanguínea | |
|----------------------------------|---------------|
| Glucosa | 94 mg/dL |
| Urea | 21.3 |
| Nitrógeno ureico en sangre | 10.0 mg/dL |
| Tasa de filtrado glomerular | 119.41 mL/min |
| Creatinina sérica | 0.52 mg/dL |
| Ácido úrico | 3.3 mg/dL |
| Biometría hemática | |
| Leucocitos totales | 8.5 103/uL |
| Hemoglobina | 15 g/dL |
| Hematocrito | 43.5 % |
| Marcadores tumorales | |
| CA 125 | 53.4 U/mL |
| Tiempos de coagulación | |
| Tiempo de protrombina | 10.1 seg |
| INR | 0.92 |
| Tiempo de tromboplastina parcial | 30.9 seg |
| Fibrinógeno | 276 |

y de acuerdo con la FIGO 2021 (**Cuadro 2**),¹⁰ se estadificó en IC2, porque se encontró ruptura de la cápsula del tumor. Se inició tratamiento adyuvante, con un agente antimicrotubular y taxano; paclitaxel 300 mg y platino; y carboplatino 590 mg, ambos en 6 ciclos. Hoy día la paciente se encuentra en periodo de remisión.

METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo la búsqueda bibliográfica en la base de datos de Medline, vía PubMed, con los términos MeSH: "ovarian tumors", "ovarian granulosa cell tumors", "juvenile granulosa cell tumor", "torsion of ovarian tumors". La búsqueda se limitó por los siguientes filtros: "Case Reports", "Review", "Systematic Reviews", y "Books and Documents", "Spanish and English", desde el año 2003 al 2023.

Se encontraron 2063 estudios, pero se excluyeron editoriales, reseñas, artículos duplicados, para finalmente incluir 38 artículos con diagnóstico histopatológico de tumor de células de la granulosa, tumor de células de la granulosa de estirpe juvenil y torsión de tumoración ovárica.

DISCUSIÓN

Factores de riesgo

Se ha establecido que las mujeres con índice de masa corporal mayor de 30 kg/m² y quienes tienen antecedente familiar de cáncer de mama o de ovario son más susceptibles de padecer tumor de células de la granulosa. Otro estudio

informó que las mujeres con antecedente de consumo crónico de hormonas por vía oral o con antecedente de parto tienen menor riesgo de tumor de células de la granulosa.¹¹

Factores genéticos asociados con el tumor de células de la granulosa

Hace poco se demostró que FOXL2¹² y las vías de señalización PI3K/AKT,¹³ TGF-β,¹⁴ Notch,¹⁵ entre otras, están implicados en la génesis del tumor de células de la granulosa mediante la proliferación celular y apoptosis. Estas vías de señalización no están aisladas, es decir, forman una red compleja y contribuyen a la formación y crecimiento del tumor. FOXL2 es el gen implicado más estudiado y hasta ahora representa el más importante en su formación.¹⁶

Manifestaciones clínicas

Los síntomas iniciales más frecuentes son: dolor en el hipogastrio (principalmente irradiado hacia alguna de las fosas iliacas) y sangrado uterino anormal, causado por la secreción exagerada de hormonas que producen las células tumorales.¹⁷ También se ha informado distensión abdominal (50%) y ascitis (34%).¹⁸ El tumor de células de la granulosa es una neoplasia funcional, por lo que las células tumorales pueden producir estrógenos, lo que conduce a hiperestrogenismo, desarrollo de caracteres sexuales secundarios, aumento del tamaño de las glándulas mamarias, crecimiento de vello púbico y sangrado uterino anormal, dependiendo de la edad de la paciente al momento del diagnóstico.¹⁹

Proceso diagnóstico

Si bien el dolor abdominal es la principal manifestación clínica, acompañada de náuseas y vómito, la torsión del tumor ovárico debe considerarse después de obtener una ecografía o tomografía computada que indique una masa dependiente de alguno de los ovarios. De acuerdo con las estadísticas, la correlación entre los hallazgos en los estudios de imagen y la torsión del tumor es del 85%.²⁰ Luego de la sospecha diagnóstica de tumor de ovario con torsión se requiere la exploración quirúrgica inmediata. Hasta ahora no existe un criterio unificado para extirpar o no un ovario con torsión.

Puesto que el tumor de células de la granulosa es excepcional, no existen imágenes uniformes para establecer el diagnóstico. Sin embargo, de acuerdo con los estudios consultados, se encontró ecogenicidad variable entre los diferentes lóculos quísticos, uno demostraba ecos internos de bajo nivel y tabique incompleto, y el resto fueron anecoicos y tenían paredes internas lisas que componían una septación delgada regular. Por su localización e imposibilidad de visualizar el ovario ipsilateral se asumió un origen ovárico, por lo que el componente sólido se describió "heterogéneo e hipercogénico", rodeando el parénquima ovárico con pequeños folículos periféricos. Los septos y el componente sólido mostraron un flujo mínimo en el Doppler color (Color score 2). Con base en las características previamente descritas, se clasificó la lesión con categoría de riesgo intermedio de neoplasia maligna O-RADS 4.^{21,22}

Cuadro 2. Estadificación quirúrgica FIGO 2021 de cáncer de ovario, trompa uterina y peritoneo¹⁰

| Estadio | Descripción |
|------------|--|
| I | Tumor limitado a los ovarios o las trompas uterinas |
| IA | Tumor limitado a un ovario (cápsula intacta) o una trompa uterina (de Falopio); sin tumor en la superficie ovárica o tubaria; sin células malignas en el líquido ascítico o en los lavados peritoneales |
| IB | Tumor limitado a ambos ovarios (cápsula intacta) o las trompas uterinas; sin tumor en la superficie del ovario ni la trompa; ninguna célula maligna en el líquido ascítico ni en los lavados peritoneales |
| IC | Tumor limitado a uno o ambos ovarios o trompas uterinas, además de cualquiera de los siguientes: IC1: Derrame quirúrgico IC2: Cápsula rota antes de la cirugía o un tumor en la superficie del ovario o la trompa uterina IC3: Células malignas en el líquido ascítico o en los lavados peritoneales |
| II | Tumor que afecta uno o ambos ovarios o trompas uterinas, con extensión a la pelvis (por debajo del estrecho superior de la pelvis) o cáncer peritoneal |
| IIA | Extensión o implantes en el útero, las trompas uterinas o los ovarios |
| IIB | Extensión o implantes en otros tejidos pélvicos intraperitoneales |
| III | Tumor que afecta uno o ambos ovarios o trompas uterinas o cáncer peritoneal con metástasis peritoneales confirmadas en la microscopía fuera de la pelvis o metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales |
| IIIA1 | Solo ganglios linfáticos retroperitoneales positivos (confirmados mediante histología) |
| IIIA1 (I) | Metástasis ≤ 10 mm de diámetro máximo |
| IIIA1 (II) | Metástasis > 10 mm de diámetro máximo |
| IIIA2 | Afectación peritoneal microscópica extrapélvica (más allá del borde pélvico), con o sin ganglios linfáticos retroperitoneales positivos |
| IIIB | Metástasis peritoneales macroscópicas que se extienden más allá de la pelvis y tienen ≤ 2 cm de dimensión mayor y ganglios linfáticos retroperitoneales positivos o negativos |
| IIIC | Metástasis peritoneales macroscópicas que se extienden más allá de la pelvis y son mayores de 2 cm en la dimensión más grande, con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales (incluye la extensión del tumor a la cápsula del hígado y el bazo sin daño al parénquima en ninguno de los órganos) |
| IV | Metástasis a distancia, excluidas las peritoneales |
| IVA | Derrame pleural con citología positiva |
| IVB | Metástasis al parénquima o a órganos extrabdominales (incluidos los ganglios linfáticos inguinales y los que están fuera de la cavidad abdominal) |

El diagnóstico de tumor de células de la granulosa se basa en la histomorfología asistida por inmunohistoquímica.²³ Las concentraciones séricas elevadas de AMH, inhibina B y hormonas sexuales también contribuyen con el diagnóstico de tumor de células de la granulosa.²⁴ En algunas ocasiones, el tumor de células de la granulosa de estirpe juvenil y otra neoplasias relacionadas tienen características histopatológicas similares a las de la estirpe adulta, lo que hace que el diagnóstico sea difícil de establecer y tenga repercusión importante en la evaluación del tratamiento y el pronóstico.²⁵

Histopatología del tumor de células de la granulosa

Las características patológicas comunes del tumor de células de la granulosa de estirpe adulta son los cuerpos Call-Exner y los surcos nucleares. En cuanto a la estirpe juvenil, se caracteriza por un tumor bien demarcado, con perforación de estructuras papilares, numerosas estructuras similares al folículo, secreciones eosinofílicas delgadas y sin cuerpos

Call-Exner o surcos nucleares;²⁶ sin embargo, la estructura folicular no es exclusiva de esta estirpe. Del mismo modo, algunas pacientes con tumor de células de la granulosa de estirpe adulta pueden o no tener cuerpos Call-Exner,⁴ por lo que es necesario identificar otras manifestaciones patológicas. Se ha descrito que la estructura del folículo puede identificarse en algunos casos de estirpe juvenil, así que puede utilizarse este criterio para identificarlo, establecer el diagnóstico diferencial, principalmente en edades limítrofes para la manifestación de uno u otro, y resulta importante para indicar el tratamiento y establecer el pronóstico.

Modalidades de tratamiento

La Red Integral del Cáncer (NCCN) y las Guías de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO 2018) coinciden en que el tratamiento de referencia en pacientes con tumor de células de la granulosa es la cirugía de estadificación, siempre tomando en cuenta la cirugía de preservación de la

fertilidad (sobre todo en pacientes que desean preservar la fertilidad cuando el tumor se limita al ovario).²⁷ Sin embargo, los datos acerca del pronóstico después de la cirugía siguen siendo limitados.

Tratamiento quirúrgico

Entre el 60 y 95% de los tumores de células de la granulosa se diagnostican en etapa temprana.¹⁷ La cirugía es el tratamiento de primera línea en pacientes recién diagnosticadas y en quienes tienen recurrencia de la enfermedad. La cirugía de estadificación es crítica y puede incluir la inspección de la cavidad abdominal completa. De acuerdo con los hallazgos, puede requerirse omentectomía, biopsia de peritoneo diafragmático, correderas parietocólicas, peritoneo pélvico y lavados peritoneales, para la obtención de células que demuestren implantes peritoneales, porque la vía principal de diseminación es por exfoliación.²⁷

Se ha demostrado que el endometrio es propenso a cambios patológicos en pacientes con tumor de células de la granulosa, debido a las altas concentraciones de estrógenos producidas por las células de la granulosa. La incidencia de hiperplasia endometrial concomitante y de cáncer de endometrio se registran en un 25.5 y 5.9% de las pacientes con tumor de células de la granulosa, respectivamente.²⁸ También se ha informado que el riesgo de cambios patológicos en el endometrio aumenta con los síntomas clínicos y la edad de las pacientes al momento del diagnóstico, especialmente después de los 40 años.²⁹ Por tanto, quienes tienen factores de riesgo alto requieren evaluación histopatológica del endometrio.^{28,29}

Quimioterapia adyuvante

En la actualidad, la quimioterapia adyuvante con platino se prescribe en pacientes en etapa II-IV, según la FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia; FIGO 2014), y tumor de células de la granulosa recurrente.¹⁷ La tasa de respuesta general a la quimioterapia varía del 63 al 80%. Las pacientes diagnosticadas en etapa I con alto riesgo (ruptura tumoral, etapa IC, mala diferenciación), o riesgo intermedio (elementos hematológicos), pueden tener seguimiento estrecho o recibir quimioterapia adyuvante a base de platino.²⁷ La Sociedad Europea de Oncología Ginecológica (ESGO) y la Sociedad Europea de Oncología Pediátrica (SIOPE) recomiendan el tratamiento con platino en pacientes en etapa IC2 y IC3.³⁰ La versión 2020 de las Guías de Práctica Clínica de la NCCN sugiere un régimen de seis ciclos de carboplatino y paclitaxel como tratamiento de primera línea, mientras que el régimen con bleomicina, etopósido y cisplatino (BEP) es el tratamiento de segunda línea, con resultados satisfactorios.^{17,27,30}

Tratamiento con preservación de la fertilidad

Comparado con otros tipos de cáncer de ovario epitelial, el tumor de células de la granulosa suele afectar a mujeres jóvenes.³¹ De acuerdo con ESMO 2018 y NCCN 2020, cuando la enfermedad se limita a un solo ovario, la preservación del útero y el ovario contralateral, o solo del útero, con la estadificación quirúrgica completa, es factible en mujeres

que desean tener hijos.^{17,27} Con la finalidad de estimar el desenlace neonatal y el pronóstico oncológico después del tratamiento de preservación de la fertilidad, se analizaron 198 pacientes con tumor de células de la granulosa y se reportaron: 88.9% (n = 176) en estadio I, y de estas 130 tuvieron tratamiento de preservación de la fertilidad. En el 25.4% (n = 33) se practicó salpingooforectomía unilateral con estadificación, 64.6% (n = 84) solo salpingooforectomía y 10% (n = 13) cistectomía. De las cifras anteriores se encontró que el 26% de las pacientes concibieron con éxito, con 41 embarazos y 38 recién nacidos sanos. Sin embargo, la cantidad de mujeres con deseo de tener hijos no se mencionó en uno de los estudios, lo que supone un sesgo asociado con las tasas de fertilidad.³²

Un estudio de casos retrospectivo, que incluyó 113 pacientes con tumor de células de la granulosa de estirpe adulta en estadio I, no mostró diferencias significativas entre el grupo de tratamiento de preservación de la fertilidad y al que se le practicó cirugía radical.³² Sin embargo, las pacientes a quienes se efectuó cirugía definitiva reportaron una tasa de supervivencia específica más alta para cáncer a 20 años.³³

Recurrencia

El tumor de células de la granulosa suele reportar tasas de recurrencia tardía y múltiple,¹⁷ del 20% en etapa IA y del 43 al 48 % en la etapa II-IV.³⁴ Después de la cirugía estadificadora inicial, la mediana de tiempo hasta la recaída es de 4-6 años y el intervalo de recurrencia puede, incluso, ser mayor de 20 años.¹⁷ Además, se observó que las pacientes con recurrencia tuvieron una mediana mucho más corta que quienes no mostraron recidiva (2.55 vs 30.6 años).^{17,35} Las pacientes con tumor de células de la granulosa de estirpe juvenil suelen tener recaída en pocos años, mientras que las de estirpe adulta pueden recaer décadas después del diagnóstico inicial.³⁶ La región pélvica (30-45 %) y la parte superior del abdomen (55%-70%) son los sitios más comunes de recidiva de tumor de células de la granulosa de estirpe adulta.¹⁷

Además de la estadificación, según la FIGO, otros factores de riesgo relacionados con recurrencia incluyen: edad mayor de 50 años, tumores residuales, ruptura del tumor, concentración de CA-125 (≥ 35 UI/mL), tamaño del tumor y diabetes.^{17,18,35} Se ha demostrado que las pacientes con diabetes son más susceptibles de recaída y tienen tasa más baja de supervivencia libre de recurrencia a 5 años.³⁷ Respecto al tratamiento después de la recurrencia, las Guías de la ESMO de 2018 señalan que la cirugía y el tratamiento con platino son los más efectivos.¹⁷

Pronóstico y supervivencia

Las pacientes con tumor de células de la granulosa tienen pronóstico favorable y bajo potencial maligno.¹⁷ El estadio tumoral es un predictor pronóstico independiente de supervivencia.^{17,2} Las tasas de supervivencia específica de la enfermedad a 5 años se informan en un 98, 84, 61 y 41% para las etapas I, II, III y IV, respectivamente.⁶ Sin embargo, el pronóstico después de 20 años es significativamente

sombrío, porque la tasa de supervivencia a 20 años es del 66.8% y la de mortalidad global del 30 al 35%.³⁸ La edad al momento del diagnóstico (principalmente mayores de 50 años) y las lesiones residuales posoperatorias son indicadores de mal pronóstico.^{31,38}

CONCLUSIONES

El tumor de células de la granulosa representa menos del 5% de las neoplasias malignas del ovario: más del 90% de los casos corresponden a la estirpe adulta. En la actualidad, la mayoría de los casos se diagnostica en estadios tempranos de la enfermedad, cuando el tumor suele estar confinado a un solo ovario y la cápsula ovárica permanece intacta. La cirugía estadificadora con estudio anatomopatológico transquirúrgico sigue siendo el protocolo de referencia para el procedimiento inicial. En concordancia con las últimas actualizaciones y estadificación para situaciones clínicas, como la expuesta en este caso, se recomienda un régimen de tratamiento de seis ciclos de carboplatino y paclitaxel. Hoy día el principal desafío radica en el diagnóstico temprano y prevención de la recurrencia, pues esta última aumenta significativamente la supervivencia de las pacientes. La investigación futura debe enfocarse en la identificación y conocimiento de los mecanismos moleculares y desarrollo de tratamientos dirigidos a pacientes con tumor de células de la granulosa.

REFERENCIAS

- Rao AC, Kishore M, Monappa V. Juvenile Granulosa Cell Tumour: Anaplastic Variant with Omental Deposits. *J Clin Diagn Res* 2016; 10 (2): ED01-ED3. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/15207.7168>
- Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003; 21 (6): 1180-1189. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.10.019>
- Kalfa N, Fellous M, Boizet-Bonhoure B, Patte C, et al. Aberrant expression of ovary determining gene FOXL2 in the testis and juvenile granulosa cell tumor in children. *J Urol* 2008; 180 (4 Suppl): 1810-1813. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.03.097>
- Li J, Chu R, Chen Z, Meng J, et al. Progress in the management of ovarian granulosa cell tumor: A review. *Acta Obstet Gynecol Scandinavica* 2021; 100 (10): 1771-1778. <https://doi.org/10.1111/aogs.14189>
- Huang BS, Sun HD, Hsu YM, Chang WH, et al. Clinical presentation and outcome of adult-type granulosa cell tumors: a retrospective study of 30 patients in a single institute. *J Chinese Med Asso JCMA* 2014; 77 (1): 21-25. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2013.09.007>
- Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68 (4): 284-296. <https://doi.org/10.3322/caac.21456>
- Lawrence AE, Fallat ME, Hewitt G, Hertweck P, et al. Understanding the Value of Tumor Markers in Pediatric Ovarian Neoplasms. *J Pediatric Surgery* 2020; 55 (1): 122-125. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.09.062>
- McWilliams GD, Hill MJ, Dietrich CS. Gynecologic emergencies. *Surg Clin North Am* 2008; 88 (2): 265-vi. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2007.12.007>
- Huchon C, Fauconnier A. Adnexal torsion: a literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 150 (1): 8-12. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.02.006>
- Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, et al. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet* 2021; 155 (Suppl 1): 61-85. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13878>
- Boyce EA, Costaggini I, Vitonis A, Feltmate C, et al. The epidemiology of ovarian granulosa cell tumors: a case-control study. *Gynecol Oncol* 2009; 115 (2): 221-225. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.06.040>
- Schmidt D, Ovitt CE, Anlag K, Fehsenfeld S, et al. The murine winged-helix transcription factor Foxl2 is required for granulosa cell differentiation and ovary maintenance. *Development (Cambridge, England)* 2004; 131 (4): 933-942. <https://doi.org/10.1242/dev.00969>
- Fuller PJ, Leung D, Chu S. Genetics and genomics of ovarian sex cord-stromal tumors. *Clin Gen* 2017; 91 (2): 285-291. <https://doi.org/10.1111/cge.12917>
- Budi EH, Duan D, Derynck R. Transforming Growth Factor- β Receptors and Smads: Regulatory Complexity and Functional Versatility. *Trends Cell Biol* 2017; 27 (9): 658-672. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2017.04.005>
- Ranganathan P, Weaver KL, Capobianco AJ. Notch signaling in solid tumours: a little bit of everything but not all the time. *Nature Rev Cancer* 2011; 11 (5): 338-351. <https://doi.org/10.1038/nrc3035>
- McTavish KJ, Nonis D, Hoang YD, Shimasaki S. Granulosa cell tumor mutant FOXL2C134W suppresses GDF-9 and activin A-induced follistatin transcription in primary granulosa cells. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 372 (1-2): 57-64. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.03.021>
- Ray-Coquard I, Morice P, Lorusso D, Prat J, et al. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29(Suppl 4), iv1-iv18. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy001>
- Zhao D, Zhang Y, Ou Z, Zhang R, et al. Characteristics and treatment results of recurrence in adult-type granulosa cell tumor of ovary. *J Ovarian Res* 2020; 13 (1): 19. <https://doi.org/10.1186/s13048-020-00619-6>
- Bryk S, Färkkilä A, Bützow R, Leminen A, et al. Clinical characteristics and survival of patients with an adult-type ovarian granulosa cell tumor: a 56-year single-center experience. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25(1), 33-41. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000304>
- Oelsner G, Cohen SB, Soriano D, Admon D, et al. Minimal surgery for the twisted ischaemic adnexa can preserve ovarian function. *Human Reprod (Oxford, England)* 2003; 18 (12): 2599-2602. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg498>
- Andreotti RF, Timmerman D, Strachowski LM, Froyman W, et al. O-RADS US Risk Stratification and Management System: A Consensus Guideline from the ACR Ovarian-Adnexal Reporting and Data System Committee. *Radiol* 2020; 294 (1): 168-185. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019191150>
- Phillips CH, Guo Y, Strachowski LM, Jha P, et al. The Ovarian/Adnexal Reporting and Data System for Ultrasound: From Standardized Terminology to Optimal Risk Assessment and Management. *Can Assoc Radiol J* 2023; 74 (1): 44-57. <https://doi.org/10.1177/08465371221108057>
- Kommoss S, Gilks CB, Penzel R, Herpel E, et al. A current perspective on the pathological assessment of FOXL2 in adult-type granulosa cell tumours of the ovary. *Histopathol* 2014; 64 (3): 380-388. <https://doi.org/10.1111/his.12253>
- Färkkilä A, Koskela S, Bryk S, Alfthan H, et al. The clinical utility of serum anti-Müllerian hormone in the follow-up of ovarian adult-type granulosa cell tumors—A comparative study with inhibin B. *Int J Cancer* 2015; 137 (7): 1661-1671. <https://doi.org/10.1002/ijc.29532>
- Maoz A, Matsuo K, Ciccone MA, Matsuzaki S, et al. Molecular Pathways and Targeted Therapies for Malignant Ovarian Germ Cell Tumors and Sex Cord-Stromal Tumors: A Contemporary Review. *Cancer* 2020; 12 (6): 1398. <https://doi.org/10.3390/cancers12061398>
- Wu H, Pangas SA, Eldin KW, Patel KR, et al. Juvenile Granulosa Cell Tumor of the Ovary: A Clinicopathologic Study. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017; 30 (1): 138-143. <https://doi.org/10.1016/j.jpaa.2016.09.008>
- Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, Barroilhet L, et al. Ovarian Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw* 2021; 19 (2): 191-226. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0007>

28. Van Meurs HS, Bleeker MC, Van der Velden J, Overbeek LI, et al. The incidence of endometrial hyperplasia and cancer in 1031 patients with a granulosa cell tumor of the ovary: long-term follow-up in a population-based cohort study. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23 (8): 1417-1422. <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e3182a57fb4>
29. Ottolina J, Ferrandina G, Gadducci A, Scollo P, et al. Is the endometrial evaluation routinely required in patients with adult granulosa cell tumors of the ovary? *Gynecol Oncol* 2015; 136 (2): 230-234. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.12.016>
30. Zhang C, Xi X. Clinicopathological Features and Survival Trends of Non-Epithelial Ovarian Cancer: Analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Database. *Oncol Res Treat* 2023; 46 (11): 476-492. <https://doi.org/10.1159/000534674>
31. Zhang M, Cheung MK, Shin JY, Kapp DS, et al. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary—an analysis of 376 women. *Gynecol Oncol* 2007; 104 (2): 396-400. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.08.032>
32. Wang D, Cao D, Jia C, Huang H, et al. Analysis of oncologic and reproductive outcomes after fertility-sparing surgery in apparent stage I adult ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 2018; 151 (2): 275-281. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.09.004>
33. Nasioudis D, Frey MK, Chapman-Davis E, Witkin SS, et al. Safety of Fertility-Sparing Surgery for Premenopausal Women With Sex Cord-Stromal Tumors Confined to the Ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27 (9): 1826-1832. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000001110>
34. Seagle BL, Ann P, Butler S, Shahabi S. Ovarian granulosa cell tumor: A National Cancer Database study. *Gynecol Oncol* 2017; 146 (2): 285-291. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.05.020>
35. Bryk S, Färkkilä A, Bützow R, Leminen A, et al. Characteristics and outcome of recurrence in molecularly defined adult-type ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 2016; 143 (3): 571-577. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.10.002>
36. Rabban JT, Karnezis AN, Devine WP. Practical roles for molecular diagnostic testing in ovarian adult granulosa cell tumour, Sertoli-Leydig cell tumour, microcystic stromal tumour and their mimics. *Histopathol* 2020; 76 (1): 11-24. <https://doi.org/10.1111/his.13978>
37. Suri A, Carter EB, Horowitz N, Denslow S, et al. Factors associated with an increased risk of recurrence in women with ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 2013; 131 (2): 321-324. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.08.013>
38. Mangili G, Ottolina J, Gadducci A, Giorda G, et al. Long-term follow-up is crucial after treatment for granulosa cell tumours of the ovary. *Br J Cancer* 2013; 109 (1): 29-34. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.241>