

# Tumor del estroma gonadal; revisión de la bibliografía

## *Gonadal stromal tumor: Review of the literature*

Migdania Martínez-Madrigal,<sup>1</sup> Tito Ramírez-Lozada,<sup>2</sup> David Eduardo Muñoz-González,<sup>3</sup> Salvador Rivera-Flores,<sup>4</sup> Miguel Fernández-López,<sup>1</sup> Juan Serrano-Rodríguez<sup>5</sup>

### ▷ RESUMEN

El tumor de las células de la granulosa poco frecuente, produce síntomas a consecuencia de una secreción de estradiol; con mucho mejor pronóstico, menor agresividad que el resto de las neoplasias ováricas y una historia natural más prolongada. La cirugía constituye el principal abordaje diagnóstico, de estadificación, de disminución de volumen tumoral y terapéutico. La quimioterapia adyuvante sólo se recomienda en estadios precoces con factores de riesgo o en estadios avanzados, pareciendo disminuir la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia libre de recaída. El régimen más utilizado hasta el momento es el establecido para tumores germinales.

**Palabras clave:** tumor, células de la granulosa, México.

### ▷ ABSTRACT

*The tumor cells of granulosa rarely produces symptoms as a result of secretion of estradiol, with much better prognosis, less aggressive than the rest of the ovarian tumors and a longer natural history. Surgery is the primary diagnosis of staging of tumor volume decrease and therapeutic. Adjuvant chemotherapy is recommended only in early stages with risk factors or in advanced stages, seems to decrease disease-free survival and relapse-free survival. The system most used to date is set for germ cell tumors.*

**Keywords:** Tumor, granulosa cells, Mexico.

1Médico Adscrito.

2Director General.

Hospital Materno Perinatal Mónica Pretelini, Instituto de Salud del Estado de México.

3Médico Adscrito Instituto Nacional de Cancerología, México D. F.

4Jefe de la División Materno Fetal.

5Residente de Ginecología y Obstetricia.

Hospital Materno Perinatal Mónica Pretelini, Instituto de Salud del Estado de México.

Correspondencia: Dra. Migdania Martínez Madrigal. Paseo Tollocán S/N, Col. Universidad C.P. 50130, Toluca, Estado de México. Teléfono celular: 04455 3200 5767.

Correo electrónico: migdaniammadrigal@yahoo.com.mx.

## ▷ INTRODUCCIÓN

El tumor de células del estroma gonadal, es un tipo de neoplasia poco común. Se caracteriza por su capacidad de secretar esteroides sexuales como los estrógenos. Su presentación es similar a otros tumores pero sus marcadores séricos, su comportamiento biológico, sus factores pronósticos y su manejo terapéutico deben individualizarse.<sup>1,2</sup>

En el desarrollo embrionario, el ovario se desarrolla a partir de la cuarta semana y se deriva de tres estructuras: 1). Epitelio celómico, 2). Mesénquima subyacente y 3). Células germinativas. De acuerdo a su origen embriológico, el ovario da tres tipos de componentes que pueden dar origen a tumores:

1. Estroma de los cordones sexuales: células de la granulosa, tecoma, fibroma, células de Sertoli, Sertoli-Leydig.
2. Células germinales: Disgerminoma, tumores del seno endodérmico, carcinoma embrionario, coriocarcinoma, teratoma.
3. Epitelio-estroma de la superficie: Seroso, mucinoso, endometriode, células claras, células transicionales.

De acuerdo a su origen, podemos considerar que los tumores ováricos son derivados de:

- Epitelio celómico: 50% a 70%
- Células germinales: 15% a 20%
- Estroma gonadal: 5% a 10%
- Mesénquima: 5% a 10%
- Metastásico: 5% a 10%.<sup>1,2</sup>

## CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA DE LOS TUMORES DE LA GRANULOSA Y ESTROMA

Granulosa:

- Tipo adulto.
- Tipo juvenil.

Tecoma-fibroma:

- Tecoma.
- Fibroma-fibrosarcoma.
- Tumor estromal esclerosante.

Tumores de células de Sertoli-Leydig:

- Tumor de Sertoli.
- Tumor de Leydig.
  - Bien diferenciado.
  - Moderadamente diferenciado.
  - Pobremente diferenciado.
  - Con elementos heterólogos/ Mixto.

No clasificado:

- Ginandroblastoma.
- Tumor del cordón sexual con túbulos anulares.<sup>3,4</sup>

*Epidemiología del Tumor de las Células de la Granulosa:* A nivel mundial, el cáncer epitelial de ovario se encuentra en el quinto lugar después del de mama, pulmón, cérvix, colon, en donde los tumores del estroma gonadal representan de 5 a 8%.

Sobre los tumores de las células de la granulosa y su epidemiología en la actualidad podemos concluir que:

- Representa de 3% a 5% de todos los cánceres ováricos.
- Incidencia de 0.4 a 1.7 por cada 100 000 mujeres.
- La mayoría son peri menopáusicas.
- Sólo 5% se presenta antes de la pubertad.
- Aparentemente sin predisposición hereditaria.
- En etapa clínica I: se presenta de 60% a 70%.
- La mayoría producen estrógenos.
- Se acompaña de adenocarcinoma endometrial en 13% de casos.<sup>5</sup>

*Definición de los tumores del estroma gonadal:* Los tumores del estroma constituyen un grupo heterogéneo poco frecuente que se desarrollan a partir de las células que rodean los ovocitos, y producen hormonas ováricas. Los cuales pueden ser benignos o malignos.

## CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES DEL ESTROMA GONADAL:

Se clasifican en dos subtipos:

- Tipo adulto: Se presentan en mujeres de edad avanzada (promedio 50 a 54 años) y representa 95% de los casos.
- Tipo juvenil: Se representa en 5% durante la pubertad, es más común en niñas y las mujeres jóvenes, en donde se presenta con mayor tasa de proliferación y tiene un riesgo menor de presentar recidivas.<sup>6</sup>

*Cuadro Clínico:* En la exploración física se detectan grandes masas unilaterales, firmes o móvil, con diámetro promedio de 12 cm, la mayoría es multiquística que asemejan a un cistoadenoma mucinoso. También se puede presentar como masa pélvica o abdominal, asintomática, con sólo signos de hiperestrogenismo. Hasta 55% presenta endometrio hiperplásico o sangrado uterino anormal.<sup>7</sup>

*Características físicas del tipo adulto:* Representa 95% de casos, con edad promedio 50 y 54 años, 95% son unilaterales, en etapa I de 78% a 91%, con supervivencia de 92% a 100% a cinco años. Las recurrencias tardías se presentan con mayor posibilidad cuando el diagnóstico se realiza antes de los 37 años, el principal dato clínico es

una masa pélvica hasta en 60% de los casos, con dolor abdominal hasta 22% o acompañado de sangrado vaginal anormal en 17%. En raras ocasiones se acompaña de infertilidad y androgenismo. La hiperplasia endometrial con atipia se presenta en 24% a 80% de los casos. Se acompaña de cáncer de endometrio hasta 13%. El pronóstico es favorable a largo plazo. Presenta recidivas de 10% a 33%. Con un tiempo promedio de recidiva de cinco a 10 años. La supervivencia es de 90% a 10 años, si se encuentra en etapa I. En etapa avanzadas la supervivencia es a cinco años de 0% a 22%.<sup>3,4</sup>

**Características físicas de tipo juvenil:** Representan de 5% a 7%; de éstos casos, 90% se presenta en pre-púberes. De forma bilateral en 5%. La mayoría de los casos en etapa I. El rango de curabilidad es alto. Son menos diferenciados que la forma adulta. Y la supervivencia es de 92% a cinco años en etapa I. La supervivencia en etapa II, III, IV es de 23%. La recurrencia puede ocurrir a tres años. Los síntomas inespecíficos con los que se pueden presentar son: ascitis, aumento de la circunferencia abdominal, el dolor abdominal es por torsión, acompañado de hemorragia transvaginal como consecuencia de ruptura del tumor y hemoperitoneo. En pacientes con signos de hiperestrogenismo en pubertad precoz con sangrado uterino anormal, presencia de hiperplasia endometrial, o presencia de virilización, en especial si se acompaña de masa anexial, en los cuales el diagnóstico de forma obligatoria debe de descartarse. En el momento de diagnóstico la mayoría se encuentra en etapa temprana, y los tumores son de bajo potencial maligno. Los principales marcadores tumorales para el estudio de las masas anexiales son:<sup>3,4</sup>

AFP: Alfafetoproteína.

- HGC Sub unidad beta: Fracción beta de la hormona gonadotrópica humana.
- DHL: Deshidrogenasa láctica.

La utilidad de un marcador tumoral es diagnóstica, para valorar respuesta a tratamiento, seguimiento, y recurrencia enfermedad.<sup>8</sup>

**Alfafetoproteína:** Es un antígeno fetal, cuya estructura es la de una glucoproteína de 69 000 Dalton, con origen en saco vitelino, hígado, tracto gastrointestinal fetal. El valor normal es menos de 40 ng/mL, su vida media 4.5 días, se eleva en casos de tumores del senos endodérmico y teratoma inmaduro.

**HGC sub-unidad beta:** Es un marcador hormonal, con glucoproteína de 36 700 Dalton, se origina en el sincitiotrofoblasto, con valor normal de 5 ng/mL, y una vida media de 16 a 24 horas. Se eleva en presencia de: coriocarcinoma, carcinoma embrionario y poliembriona.

**Deshidrogenada láctica:** Es una isoenzima glucolítica; se considera un marcador tumoral no específico que se

relaciona con daño celular y necrosis. Su valor normal es de 95 U/Lt a 200 U/L y se eleva en casos de disgerminoma.

En el caso de los tumores del estroma gonadal, el marcador tumoral más útil es inhibina A.

Hay que considerar que el ovario es única fuente de inhibina. Predice una recurrencia clínica de cinco a 20 meses. Sin embargo, no es específica de tumores de la granulosa. También se eleva en tumores epiteliales principalmente en mucinosos. Los niveles guardan relación con cantidad de tumor.

**Inhibina:** Es una glucoproteína, cuya principal acción es un potente regulador de secreción de la hormona folículo estimulante, producida por células de la granulosa de folículos ováricos normales, durante la fase folicular, es producida por el ovario en respuesta: hormona folículo estimulante y hormona luteinizante. Existen dos isoformas: inhibina A e inhibina B. Las dos presentan dímero de dos subunidades,  $\alpha$  y la subunidad  $\beta$ . La subunidad  $\alpha$  es la misma en ambas. La subunidad  $\beta$  es diferentes ( $\beta$  A y  $\beta$  B), cerca de 64% presenta homología. Las tres subunidades ( $\alpha$ ,  $\beta$  A,  $\beta$  B) se codifican en diferentes genes ubicados en los cromosomas dos ( $\alpha$  y  $\beta$  B) y siete ( $\beta$  A).

**Estradiol.** Tiene ausencia de secreción en 30% y no es confiable para valorar actividad tumoral.

**Hormona antimülleriana:** Es producida por células granulosas de folículos en desarrollo e indetectable en la posmenopáusica. En la pre-menopausia no es mayor de 5  $\mu$ g/L, y se presenta de forma normal en 93% de otros cánceres ginecológicos.

La inhibina se encuentra positiva en 94 % de los casos de tumores de la células de la granulosa. Se puede presentar elevada en 10% a 20% de los carcinomas endometrioides metastásicos de ovario. La inhibina en su mayoría es indetectable después de la menopausia. Un incremento de inhibina en una mujer posmenopáusica o una mujer pre-menopáusicas con amenorrea e infertilidad es sospechoso de presencia de un tumor de células de la granulosa, pero no específica.<sup>8,9</sup>

**Diagnóstico:** Es importante realizar historia clínica, exploración física, exámenes de laboratorio que incluyan biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepática, marcadores tumorales hCG, AFP y LDH. Es útil el cariotipo en pre-menárquicas, se solicita radiografía de tórax, ultrasonido pélvico y tomografía abdomino- pélvica.<sup>10</sup>

**Hallazgo ultrasonográfico:** Se presenta como una masa sólida: heterogénea, septadas, quística; sin embargo, son inespecíficos.

La cirugía es necesaria con finalidad: diagnóstica, etapificadora y terapéutica.

*La biopsia de endometrio preoperatorio:* Se recomienda en mujeres con sangrado uterino anormal y posmenopáusicas con masa anexial y endometrio mayor de 5 mm; así como en general a todas las mujeres con diagnóstico en el preoperatorio de tumor de células de la granulosa. La biopsia es importante ya que detecta hiperplasia endometrial de 25% a 50% y carcinoma endometrial de 5% a 10% de los casos.<sup>7,11-14</sup> Los adenocarcinomas de endometrio que se asocian con tumores de la célula de la granulosa son en etapas tempranas y bien diferenciados.

*Diagnóstico diferencial:* Masa anexial y sangrado uterino anormal que debe incluir: metástasis ováricas con cáncer uterino primario, metástasis en endometrio de un cáncer primario de ovario y cáncer primario de ovario epitelial con cáncer de endometrio sincrónico.<sup>11</sup>

*Histopatología:* Las células de la granulosa presentan citoplasma escaso con núcleo “café-frijol”; atipia y las mitosis son poco frecuentes. Las células tienen tendencia a organizarse en pequeños grupos llamados cuerpos de *Call-Exner* que asemejan folículos primordiales. A nivel macroscópico, es de predominio quístico, con coloración amarilla o gris, con líquido seroso con sangre coagulada; al microscópico, se presenta con predominio células de la granulosa; bien, moderado o poco diferenciados; núcleos en grano de café, con cuerpos de *Call-Exner* en 30% a 60% y con un patrón: microfolicular, macrofolicular, insular, trabecular y sarcomatoide. En estos tipos, no existe diferencia en cuanto al pronóstico.

*Seguimiento:* Se realiza con examen físico cada dos meses por dos años; posteriormente se realiza cada seis meses por tres años y después del quinto año se realiza de forma anual. Con exploración física, marcador tumoral y biometría hemática, en base a la sintomatología que se presente se solicitará ultrasonido, radiografía de tórax, tomografía abdomino-pélvica y PET-CT. Se valorará de forma individual la toma de citología cervical y mastografía.<sup>12,13</sup>

#### UTILIDAD DEL MARCADOR TUMORAL PARA RECURRENCIA

Principalmente se presenta una recurrencia pélvica se puede presentar hasta 30% a 45%.

*En tumores que productores de estradiol:* No es un marcador sensible para detectar la presencia de un tumor de células de la granulosa. Hasta 30% de los tumores no producen estradiol. Sin embargo, los niveles séricos de estradiol posoperatorio puede ser útil para detectar una elevación en caso de recurrencia. La inhibina se puede utilizar para la vigilancia y evaluar enfermedad recurrente.

Aunque la mayoría de los laboratorios comerciales sólo proporcionan pruebas para inhibina A y son los niveles séricos de inhibina B los que más se elevan.

Sustancia Inhibidora Mülleriana (MIS): Es producida por las células de la granulosa en los folículos en desarrollo. Indetectable en las mujeres posmenopáusicas. Los Niveles de Sustancia Inhibidora Mülleriana elevados son específicos para presencia de tumor; sin embargo, no está disponible para uso clínico.<sup>14,15</sup>

#### TRATAMIENTO DE LOS TUMORES DE LAS CÉLULAS DE LA GRANULOSA

*Cirugía:* Proporciona el diagnóstico definitivo y es la base del tratamiento. El sistema de etapificación es el mismo que la que se utiliza para otros primarios de ovario. Los tumores de células de la granulosa en su mayoría se limitan a un solo ovario. En laparotomía exploradora se realiza inspección meticulosa de ovario contralateral, anexos y los ganglios linfáticos pélvicos y para-aórticos. Se recomienda en mujeres peri y posmenopáusica la realización de: Histerectomía total con salpingooforectomía bilateral. La estadificación quirúrgica es el factor pronóstico más importante que orienta a la administración de adyuvancia. En etapa clínica IA – G1G2 que desean preservar la fertilidad, son candidatas a solo realizar salpingooforectomía unilateral y a conservar el útero. El ovario contralateral debe ser cuidadosamente inspeccionado; la biopsia sólo es necesaria si se encuentra lesión. La información que se dispone se basa en estudios retrospectivos, donde la tasa de curación es igual en etapa temprana tratada con salpingooforectomía unilateral contra bilateral.<sup>16,17</sup>

#### TERAPIA ADYUVANTE

La cirugía es el único tratamiento aceptable para los tumores de células de la granulosa. Hasta 95% al momento de diagnóstico se presenta en etapa IA 1. La supervivencia y el periodo libre de enfermedad en los pacientes con etapa I son de aproximadamente 90%. Los resultados son menos favorables en etapas superiores y en etapa I con tamaño del tumor mayor de 10 cm, ruptura del tumor, o un alto índice mitótico. El papel de la adyuvancia se considera para estos pacientes, en base a estudios observacionales. Por lo raro de estos tumores no hay estudios bien diseñados, aleatorios para definir conducta.

#### PAPEL DE LA QUIMIOTERAPIA EN TUMORES DE LAS CÉLULAS DE LA GRANULOSA

La información se basa en series retrospectivas. Existen reportes de pacientes que recibieron quimioterapia posoperatoria en etapa III, esta proporciona una disminución

en la progresión de hasta 40%, que mejora la sobrevida global. La quimioterapia administrada está en base a platino, bleomicina, etopósido, y cisplatino. Las alternativas son: etopósido más cisplatino, ciclofosfamida, doxorubicina y cisplatino. En mujeres mayores de 40 años hay más riesgo de recurrencia. Sin embargo, no hay ensayos prospectivos que aporten más información.<sup>16-18</sup>

#### **PAPEL DE LA RADIOTERAPIA EN TUMORES DE LAS CÉLULAS DE LA GRANULOSA**

No hay ensayos prospectivos, que documenten el uso de radioterapia. Los tumores de células de la granulosa son radio-sensibles y pueden alcanzar respuestas clínicas en recurrencias. En las series retrospectivas, se observa que los pacientes con mayor edad se benefician de radioterapia. Sin embargo, hay un mayor riesgo que beneficio. Hay falta de evidencia que apoye un beneficio en la administración de adyuvancia, por lo que no está establecido que la quimioterapia o radioterapia sea potencialmente curativa.

La quimioterapia basada en cisplatino es una opción para mujeres con enfermedad residual. Otros recomiendan quimioterapia en mujeres con alto riesgo (consideradas etapa II - IV), no hay una recomendación establecida, en cuanto al régimen y el número de ciclos.<sup>19</sup>

#### **PRONÓSTICO**

*Factores patológicos:* Índice mitótico (cinco mitosis/10 por campo), invasión del espacio linfovascular, tamaño del tumor (10 cm a 15 cm), rotura del tumor y grado del tumor. En cuanto a los factores citogenéticos y moleculares. Hay información escasa y sin valor pronóstico.

El pronóstico depende de la etapa de la enfermedad en el momento del diagnóstico y la presencia de enfermedad residual. La sobrevida a cinco años cuando es completamente resecado para la etapa I es de aproximadamente 90%.<sup>20-23</sup>

*Pronóstico menos favorable:* Presencia de tumor con tamaño de 10 cm a 15 cm o ruptura capsular.

En el tipo de adulto, hay que considerar la atipia celular, alto índice mitótico (4 a 10 mitosis/10 por campo), y la ausencia de cuerpos de *Call-Exner* como factores para recurrencia. En el tumor la presencia de cariotipo anormal, sobre-expresión de p53 y la presencia de ploidía no son de valor pronóstico. Los tumores de las células de la granulosa tienen potencial metastásico y tendencia a recaída. En la etapa I, la sobrevida a los cinco años es de 94%, a los 10 años, de 82% y a los 20 años de 62%. La mediana para recaída es aproximadamente de cuatro a seis años después del diagnóstico inicial y una recurrencia tardía se puede presentar hasta en 40 años.<sup>23</sup>

#### **TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD RECURRENTE DE TUMOR DE LAS CÉLULAS DE LA GRANULOSA**

El sitio metastásico o recurrencia es la pelvis y retroperitoneo en más de 50% de los casos. No existe un criterio uniforme para el manejo de la enfermedad irresecable o recaída. Si el tumor está localizado, puede ser resecable y favorecer a un buen pronóstico, pero si es difusa e intra-abdominal es difícil de tratar con eficacia. La radioterapia puede inducir respuestas clínicas en persistente o en recurrencia. En una revisión de 34 pacientes de más de 40 años tratados con radioterapia sola, 14 pacientes se presentaron sin progresión de 10 a 21 años de tratamiento. Para los pacientes con metástasis o citoreducción sub-óptima los regímenes de quimioterapia son similares a los utilizados para los tumores de células germinales. Alcanzando tasas de respuesta de 58% a 84% en la mayoría de los casos. Ningún régimen ha producido mejor resultado que los observados con bleomicina, etopósido y cisplatino. El valor de los taxanos, en particular en combinación con cisplatino, está bajo investigación activa y se consideran de segunda línea. Hay datos experimentales y clínicos en series pequeñas que los agentes hormonales pueden tener actividad antitumoral.

Para la enfermedad recurrente, se puede tratar con progesterona sola o en combinación con tamoxifeno. Alternando ciclos quincenales de megestrol 40 mg dos veces al día durante dos semanas, alternando con dos semanas de cursos de tamoxifeno 10 mg dos veces al día.<sup>24,25</sup>

#### **► CONCLUSIONES**

Los tumores de las células de la granulosa, se caracterizan por la producción aumentada de estrógenos, que pueden originar sangrado uterino anormal, hiperplasia endometrial, cáncer de endometrio.

En las mujeres con sangrado uterino anormal y masa anexial se debe realizar una biopsia endometrial debido al aumento de la prevalencia de cáncer de endometrio en grupo.

Se recomienda realizar histerectomía total abdominal con salpingooforectomía bilateral en mujeres con paridad satisfecha (recomendación 2B) y en mujeres en etapa I que deseen tener hijos, se recomienda: ooforectomía ipsilateral; biopsia de endometrial (recomendación 2B).

Se sugiere quimioterapia con base en cisplatino en mujeres con enfermedad residual después de la cirugía. Para enfermedad recurrente localizada, se recomienda resección quirúrgica (recomendación 2B) y quimioterapia en enfermedad metastásica o cito reducción sub-óptima (recomendación 2B).



La radioterapia puede resultar adecuada como tratamiento primario o adyuvancia en pacientes seleccionados con recurrencia limitada a pelvis.

La vigilancia se realiza con exploración física y nivel de marcador tumoral sérico.

## REFERENCIAS

1. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clinical Oncol* 2006;24:2137-50.
2. Miller BE, Barron BA, Wan JY, et al. Prognostic factors in adult granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer* 1997;79:1951-5.
3. Chen VW, Ruiz B, Killeen JL, et al. Pathology and classification of ovarian tumors. *Cancer* 2003;97:2631-42.
4. Lack EE, Perez-Atayde AR, Murthy AS, et al. Granulosa theca cell tumors in premenarchal girls: a clinical and pathologic study of ten cases. *Cancer* 1981;48:1846-1854.
5. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003;21:1180-9.
6. Evans AT 3rd, Gaffey TA, Malkasian GD Jr, Annegers JF. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol* 1980;55:231-8.
7. Morn CH, Engelen MJ, Willemse PH, et al. Granulosa cell tumors of the ovary: the clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center cohort. *Gynecol Oncol* 2007;105:365-72.
8. Rey RA, Lhommé C, Marcellac I, et al. Antimüllerian hormone as a serum marker of granulosa cell tumors of the ovary: comparative study with serum alpha-inhibin and estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:958-65.
9. Lane AH, Lee MM, Fuller AF Jr, et al. Diagnostic utility of Müllerian inhibiting substance determination in patients with primary and recurrent granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 1999;73:51-5.
10. Movahedi-Lankarani S, Kurman RJ. Calretinin, More sensitive but less specific marker than alpha-inhibin for ovarian sex cord-stromal neoplasms: an immunohistochemical study of 215 cases. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1477-83.
11. Adamian RT. Hyperplastic processes and endometrial cancer in patients with hormone-producing ovarian tumors. *Vopr Onkol* 1991;37:48-51.
12. Ala-Fossi SL, Mäenpää J, Aine R, et al. Prognostic significance of p53 expression in ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 1997;66:475-9.
13. Malmström H, Högberg T, Risberg B, Simonsen E. Granulosa cell tumors of the ovary: prognostic factors and outcome. *Gynecol Oncol* 1994;52:50-5.
14. Savage P, Constenla D, Fisher C, et al. Granulosa cell tumours of the ovary: demographics, survival and the management of advanced disease. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1998;10:242-5.
15. Matias-Guiu X, Pons C, Prat J. Müllerian inhibiting substance, alpha-inhibin, and CD99 expression in sex cord-stromal tumors and endometrioid ovarian carcinomas resembling sex cord-stromal tumors. *Hum Pathol* 1998;29:840-5.
16. Young RH. Sex cord-stromal tumors of the ovary and testis: their similarities and differences with consideration of selected problems. *Mod Pathol* 2005;18:S81-98.
17. Roush GR, el-Naggar AK, Abdul-Karim FW. Granulosa cell tumor of ovary: a clinicopathologic and flow cytometric DNA analysis. *Gynecology Oncology*. 1995;56:430-444.
18. Zanagnolo V, Pasinetti B, Sartori E. Clinical review of 63 cases of sex cord stromal tumors. *European Journal Gynaecology Oncology*. 2004;25:431-438.
19. Wolf JK, Mullen J, Eifel PJ, et al. Radiation treatment of advanced or recurrent granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol* 1999;73:35-41.
20. Gershenson DM. Management of early ovarian cancer: germ cell and sex cord-stromal tumors. *Gynecol Oncol* 1994;55:S62-72.
21. Sehouli J, Drescher FS, Mustea A, et al. Granulosa cell tumor of the ovary: 10 years follow-up data of 65 patients. *Anticancer Research* 2004;24:1223-9.
22. Crew KD, Cohen MH, Smith DH, et al. Long natural history of recurrent granulosa cell tumor of the ovary 23 years after initial diagnosis: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005;96:235-40.
23. Lane AH, Lee MM, Fuller AF Jr, et al. Diagnostic utility of Müllerian inhibiting substance determination in patients with primary and recurrent granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 1999;73:51-5.
24. Abu-Rustum NR, Restivo A, Ivy J, et al. Retroperitoneal nodal metastasis in primary and recurrent granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol*. 2006;103:31-4.
25. Hardy RD, Bell JG, Nicely CJ, Reid GC. Hormonal treatment of a recurrent granulosa cell tumor of the ovary: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005;96:865-9.