



Tumor de células de la granulosa del adulto: reporte de un caso con manifestación inusual

Gámez-Araujo JJ,¹ Barajas-Figueroa LJ,² Kortright-Farías M,³ de Nova-Chávez H²

Resumen

OBJETIVO: describir un caso clínico de tumor de células de la granulosa de tipo adulto, en forma bilateral, con diagnóstico inicial erróneo de carcinoma de vejiga urinaria.

CASO CLÍNICO: paciente de 43 años de edad, con antecedente de hiperplasia endometrial sin atipia. El padecimiento se inició en marzo de 2015, con dolor en la fosa renal izquierda. En la exploración física se documentó distensión abdominal, dolor ocasional y pérdida de peso (3 kg) en cuatro meses; masa abdominal, sólida, dolorosa, tacto vaginal con abultamiento y desplazamiento de la pared lateral izquierda de la vagina. La tomografía axial computada evidenció tres masas en el hueco pélvico. En la laparotomía se resecaron ambos tumores ováricos. Se inició tratamiento con quimioterapia coadyuvante, con cisplatino-etopósido (CDDP/VP-16).

CONCLUSIÓN: la manifestación bilateral del tumor de células de la granulosa del adulto aparece en sólo 3% de los casos. Luego de practicar estudios radiológicos y de inmunohistoquímica se estableció el diagnóstico correcto. La quimioterapia coadyuvante con cisplatino-etopósido, ha demostrado resultados satisfactorios. Actualmente no existen datos de actividad tumoral y la paciente permanece en seguimiento.

PALABRAS CLAVE: tumor de células de la granulosa, adulto, etiología, pronóstico.

Ginecol Obstet Mex. 2017 January;85(1):38-46.

Adult granulosa cell tumor: a case report with unusual presentation

Gámez-Araujo JJ,¹ Barajas-Figueroa LJ,² Kortright-Farías M,³ de Nova-Chávez H²

Abstract

OBJETIVO: Describes a clinical case of adult granulosa cell tumor, bilaterally, with initial misdiagnosis of urinary bladder carcinoma.

¹ Servicio de patología, Hospital Poliplaza Médica, Ciudad Juárez, Chihuahua.

² Servicio de oncología.

³ Cirujano.

Hospital Ángeles, Ciudad Juárez, Chihuahua.

Recibido: abril 2016

Aceptado: octubre 2016

Correspondencia

Dra. Marisol Kortright Farías
opumed1@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Gámez-Araujo JJ, Barajas-Figueroa LJ, Kortright-Farías M, de Nova-Chávez H. Tumor de células de la granulosa del adulto: reporte de un caso con manifestación inusual. Ginecol Obstet Mex. 2017 ene;85(1):38-46.



CLINICAL CASE: 43 year old female with antecedent of endometrial hyperplasia without atypia. Starts condition in March 2015 with pain in renal fossa. At the time of consultation presented abdominal distention, occasional pain, weight loss (3 kg) in 4 months. On physical exploration an abdominal mass was found, it was solid and painful. Vaginal touch with presence of a lump and displacement of the left side wall of the vagina. In the computerized axial tomography 3 masses were seen in pelvic hollow. The patient underwent a laparotomy and both tumors were resected. Adjuvant chemotherapy was initiated.

CONCLUSION: The bilateral presentation of this type occurs only in 3% of these tumors. After radiological and immunohistochemistry studies a correct diagnosis was established. Adjuvant chemotherapy based in cisplatin/etoposide has shown satisfactory results. Currently these are no data of tumor activity. Continuous surveillance is been performed.

KEY WORDS: Granulosa cell tumor; Adult; Etiology; Prognosis

¹ Servicio de patología, Hospital Poliplaza Médica, Ciudad Juárez, Chihuahua.

² Servicio de oncología.

³ Cirujano.

Hospital Ángeles, Ciudad Juárez, Chihuahua.

Correspondence

Dra. Marisol Kortright Farías
opumed1@gmail.com

ANTECEDENTES

Los tumores de células de la granulosa son neoplasias poco frecuentes. Fueron descritos por primera vez en 1855 por Rokitansky.¹ Representan de 2-5% de los tumores del ovario. Aparecen bilateralmente en 3% de los casos. Forman parte del grupo de tumores originarios de las células estromales de los cordones sexuales. Su alto grado de recurrencia y relación con las funciones estrogénicas incluye algunas de sus principales características.¹⁻² Las manifestaciones clínicas suelen asociarse con sangrado uterino disfuncional e irregularidades menstruales, dolor y masa abdominal. Desde el punto de vista histológico se dividen en dos subgrupos: 1) tumor de células de la granulosa del adulto (95%) y 2) tumor de células de la granulosa juvenil (5%).¹⁻³ Se ha sugerido que la inhibina puede ser un marcador tumoral importante para esta enfermedad.

El diagnóstico suele establecerse en etapas tempranas, con base en los síntomas relacionados

con el hiperestrogenismo. El estadio clínico es el factor pronóstico más importante de supervivencia y recurrencia de la enfermedad.

Enseguida se comunica un caso clínico de tumor de células de la granulosa de tipo adulto, en forma bilateral, con diagnóstico inicial erróneo de carcinoma de vejiga urinaria.

CASO CLÍNICO

Paciente de 43 años de edad, sin antecedentes familiares oncológicos de importancia para el padecimiento actual. Tabaquismo negado, sin enfermedades crónico-degenerativas, postoperada de histerectomía en abril de 2014 por miomatosis uterina y con reporte de hiperplasia de endometrio sin atipias. Antecedentes gineco-obstétricos: menarquia a los 12 años de edad; 3 embarazos (2 partos y 1 cesárea); fecha de la última menstruación: marzo de 2014; reporte de cesárea a los 31 años de edad; anticoncepción hormonal durante 18 meses.

Acudió a consulta con diagnóstico de cáncer de vejiga, por un padecimiento que inició con dolor en la fosa renal izquierda a partir de marzo de 2015, seguido de náuseas y vómito en abril del mismo año. La urografía excretora informó pielocaliectasia izquierda (Figura 1). Se realizó cistoscopia en mayo de 2015 y se colocó un catéter doble J.

La tomografía reportó pelvis con aumento de tamaño de ambos ovarios, con lesiones de aspecto quístico y sólido, septos en su interior, con contenido heterogéneo y vejiga con pérdida de interfase grasa en la cara posterior izquierda (Figura 2).

En julio de 2015 se realizó una laparotomía exploradora en un nosocomio de otra localidad.



Figura 1. Urografía excretora con pielocaliectasia izquierda, riñón derecho normal.

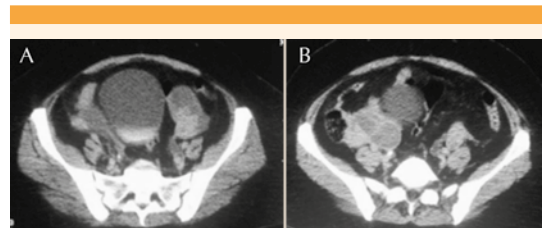


Figura 2. Tomografía que muestra el ovario izquierdo (A) y derecho (B) con múltiples septos en su interior, de aspecto quístico.

El reporte quirúrgico señaló áreas irresecables en la pelvis, con afectación a los vasos ilíacos izquierdos. Se obtuvieron biopsias de vejiga. El servicio de Patología reportó neoplasia maligna, pobremente diferenciada, de estirpe epitelial, con células pequeñas de tipo neuroendocrino. La revisión de laminillas de la misma localidad reportó carcinoma urotelial de alto grado de malignidad, con infiltración a la lámina propia, capa muscular, serosa y tejidos blandos perivesicales.

La paciente continuó con distensión abdominal y dolor ocasional en el glúteo izquierdo, además de pérdida de peso de 3 kg en 4 meses. Acudió a nuestro hospital y en la exploración física se encontró una masa sólida en el abdomen, dolorosa y fija en el cuadrante inferior izquierdo, de aproximadamente 13 x 10 cm. Al tacto vaginal se percibió la pared anterior irregular de la vagina, por abultamiento de 2 x 2 cm, que se desplazaba hacia la pared lateral izquierda, incluso podía palparse a 4 cm del introito vaginal.

Los estudios de laboratorio reportaron hemoglobina de 11.7, plaquetas y leucocitos normales y química sanguínea sin alteraciones. Los marcadores tumorales (ACE, CA19-9, CA125, CA15-3) se encontraron dentro de los parámetros de referencia.

Al realizar una nueva tomografía se observaron tres masas en el hueco pélvico: una adyacente



a la cúpula vaginal y el resto con topografía anexial, bilateral, con densidad heterogénea, septos interiores y reforzados con el medio de contraste; ureteropielocaliectasia moderada, bilateral, debida a una masa localizada en el hueco pélvico.

En nuestro hospital se efectuó la revisión del material de patología, obtenido previamente en la laparotomía exploradora, sin encontrar datos de malignidad ni atipia en las biopsias de vejiga y del tumor abdominal. Solo se identificaron fragmentos de mucosa vesical con islotes de células epiteliales transicionales (sin atipia) y tejido fibroconectivo denso con islotes de células epiteliales, pleomorfismo nuclear discreto y fibrina eosinofílica, respectivamente.

El 15 agosto de 2015 se realizó una nueva laparotomía exploradora, donde se encontró un tumor dependiente de ambos ovarios. El tumor izquierdo se encontraba adherido a la vejiga, el recto y sigmoides, sin infiltración a ninguna de estas estructuras, de 12 x 12 cm y lóculos sólidos-quísticos. El ovario derecho estaba lobulado, de consistencia solida-quística, de 8 x 8 cm. Ambos tumores se encontraron dentro de las adherencias del epiplón y peritoneo. Al resear el epiplón se encontró retraído, pero se logró la citorreducción óptima. Al no encontrarse infiltrada la vejiga, solo se resecaron las adherencias.

Los hallazgos macroscópicos reportaron: tumor pélvico izquierdo, de 7.2 x 6.1 x 3.5 cm, de 107 g, con superficie cubierta (55%) por una membrana violácea focalmente hemorrágica; el resto del tejido no estaba cubierto por la membrana de aspecto granular y rosáceo. Al corte se observó un espécimen multiquístico, con cavidades de 1 a 3.5 cm que contenía líquido hemático. El tejido no cubierto por la membrana fue heterogéneo y variaba de color gris claro a rosáceo, con zonas focales hemorrágicas.

El tumor ovárico derecho midió 7.5 x 4 x 2.7 cm y pesó 42 g. Se encontraba cubierto por una cápsula lisa y violácea. Al corte mostró varias cavidades, de 0.7 a 2.5 cm, con contenido líquido seroso y algunos coágulos hemáticos. El hilio ovárico estaba formado por tejido granular rosáceo, en área de 5 x 1.8 x 0.7 cm (Figura 3). El epiplón y la vejiga se observaron libres de actividad tumoral.

Los hallazgos microscópicos mostraron una neoplasia con patrón de crecimiento insular, células pequeñas, escaso citoplasma basofílico y núcleos ovoides. Ocasionalmente con pliegues longitudinales.

El reporte final del servicio de Patología fue: tumor maligno de células de la granulosa infiltrante, bilateral, de grado bajo, con márgenes de resección quirúrgica positivos en ambos especímenes (Figura 4). El epiplón y la vejiga permanecieron libres de actividad tumoral (dato proporcionado por el cirujano); no se recibieron biopsias de omento, espacios parietocólicos, ni líquido de lavado peritoneal.

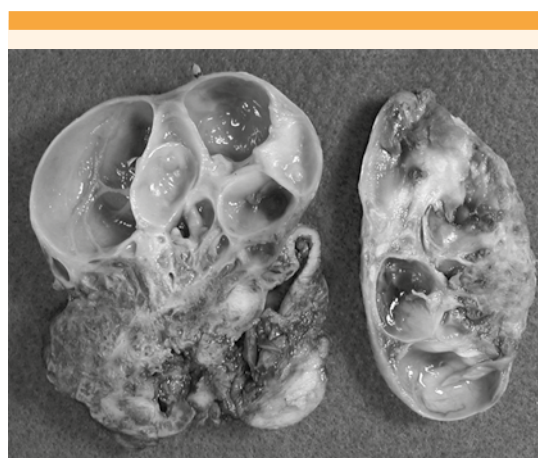


Figura 3. Visión macroscópica del tumor de ovario izquierdo y derecho.

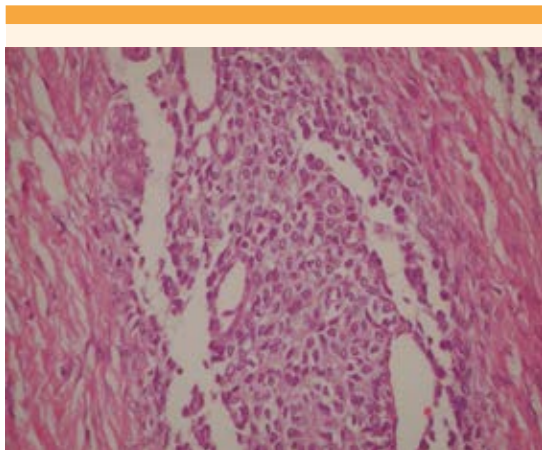


Figura 4. Tinción con hematoxilina-eosina. Islote de células neoplásicas pequeñas. Los núcleos son ovoides o redondos. Algunos contienen nucléolos inconspicuos y hendiduras longitudinales (similares a los granos de café). Estroma fibroconectivo periférico.

El estudio de inmunohistoquímica con reticulina reportó fibras elásticas pericelulares. La vimentina resultó sumamente positiva y la inhibina, calretinina y P53 débilmente positivas. La cromogranina, sinaptofisina y citoqueratinas 7 y 20 fueron negativas. El índice de proliferación celular fue de 5% (Ki-67).

La estadificación del padecimiento se establece mediante intervención quirúrgica y se comprueba con métodos de imagen y laboratorio. Por lo tanto, con el reporte de patología y las imágenes obtenidas se concluyó en etapa clínica IB, de acuerdo con la clasificación FIGO, y T1b, N0, M0 con el sistema TNM.

Debido a los bordes quirúrgicos positivos se indicó tratamiento coadyuvante con quimioterapia, con el esquema de cisplatino-etopósido (CDDP/VP-16), cada tres semanas, durante seis ciclos.

Actualmente, la paciente sigue asintomática y sin evidencia de actividad tumoral, reportada mediante tomografía de control. No se realizaron

pruebas de inhibina β , pues no se cuenta con este recurso en el hospital.

DISCUSIÓN

Los tumores de células de la granulosa son neoplasias poco frecuentes. Se dividen en: 1) tumores de células de la granulosa del adulto (95%) y 2) tumores de células de la granulosa juvenil (5%). Los primeros aparecen en mujeres perimenopáusicas y menopáusicas, de entre 50 y 55 años de edad.³ La forma juvenil se manifiesta antes de la pubertad, en pacientes de 8 a 9 años de edad; son más agresivos y tienen mayor riesgo de recurrencia.^{1,3} La incidencia mundial de ambos tipos varía de 0.58 a 1.06 por cada 100,000 pacientes al año; en Estados Unidos se estima de 0.99 por cada 100,000 casos al año.⁴

Los tumores de células de la granulosa bilaterales representan 3% de los casos y la mayor parte se limitan al ovario.² Hasta el momento no se han determinado los factores de riesgo para esta enfermedad.

Aparecen como masa sólida, con áreas quísticas y de color amarillo al corte transversal, debido a la coexistencia de colesterol.⁵⁻⁶ El examen microscópico muestra células con hendidura longitudinal, semejantes a un grano de café.⁵

La inmunohistoquímica es de gran ayuda para distinguir estas neoplasias. Son positivas a CD56, CD99, inhibina α y S-100, pero negativas a CK19, CK 7 y EMA.^{6,7} Con base en los resultados de inmunohistoquímica se descartaron los diagnósticos diferenciales de carcinoma vesical, carcinoma neuroendocrino y tumor de Brenner.

Estos tumores pueden producir esteroides estrogénicos y androgénicos; en estos últimos, la androstenediona se transforma a estradiol, debido a la acción del citocromo P450 aromatasa.⁵⁻⁶



Las células de la granulosa también son estimuladas por la FSH, además de producir estradiol e inhibina, una hormona encargada de la retroalimentación negativa para la hormona folículo estimulante.^{4,5} Se producen dos tipos de inhibina: α y β , la primera se considera marcador de tumores de células de la granulosa; sin embargo, estudios recientes sugieren que la subunidad β puede ser la forma predominante y, por lo tanto, representar un marcador más sensible.^{4,6}

Los marcadores tumorales son útiles para la detección temprana de recurrencia de tumores de células de la granulosa.⁶ El estradiol no representa un marcador tumoral confiable, pues no se ha encontrado relación entre su concentración, progresión y recurrencia. La inhibina β puede ser útil en pacientes peri y posmenopáusicas. La concentración de hormona antimülleriana aumenta paralelamente con la acción de la inhibina (secretada por las células de la granulosa), por lo que funciona como marcador tumoral de alta sensibilidad.⁶

La exposición prolongada del endometrio a elevadas concentraciones de estradiol genera hiperplasia endometrial y menstruación anormal.⁸⁻⁹

Las manifestaciones clínicas se relacionan con dolor y masa abdominal, sangrado uterino disfuncional e irregularidades menstruales.¹ En pacientes con menarquia prematura se manifiesta con pubertad precoz. En mujeres en edad reproductiva se manifiesta con amenorrea o sangrado uterino disfuncional y en la paciente posmenopáusica aparece sangrado vaginal, debido a la hiperplasia endometrial.⁵ Algunos casos pueden manifestar síntomas virilizantes e hirsutismo, debido a la secreción de andrógenos.⁶ El origen del dolor agudo suele deberse a torsión anexial, hemorragia dentro del tumor o su ruptura.¹⁰

Un estudio retrospectivo, efectuado en 102 pacientes, reportó como principales síntomas: sangrado vaginal (24.8%), masa abdominal palpable (24.8%), dolor abdominal (17.6%), amenorrea (3.9%), entre otros (2.9%). El 22.5% de las pacientes no manifestó síntomas.¹

La hiperplasia (50%) y el cáncer endometrial (10%) son las principales consecuencias de la exposición crónica al estradiol.⁹ En 80% de los casos el cáncer endometrial se detecta en estadio 1 (clasificación FIGO), cuyo pronóstico es favorable.⁸ Algunos autores sugieren obtener muestras de tejido endometrial como prueba rutinaria.^{9,11}

El diagnóstico suele establecerse en estadios tempranos de la enfermedad, pues las pacientes manifiestan síntomas relacionados con hiperestrogenismo.¹² Otro factor implicado en la detección del tumor es su rápido crecimiento. La cápsula ovárica sufre estiramiento agudo, lo que causa dolor y lleva a la paciente a buscar atención médica.⁵

Las imágenes radiológicas son variables, pueden observarse masas sólidas, con cambios hemorrágicos o fibróticos, o aparecer lesiones quísticas multiloculares.² Los tumores de células de la granulosa varían en tamaño, desde lesiones microscópicas no detectadas en la exploración pélvica, hasta masas de 30 cm de diámetro (promedio de 12 cm).³

En las pacientes que se dificulta establecer el diagnóstico certero, las pruebas de mutación FOXL2 pueden ser útiles porque 97% de las neoplasias del adulto muestran mutación en este gen.¹³

Los tumores de células de la granulosa tienen mejor pronóstico que los del epitelio superficial del ovario. Sin embargo, muestran alta tasa de recurrencia y 80% de las pacientes en estadios avanzados (II y III) fallecen.¹²

El estadio clínico representa el determinante pronóstico más importante,¹⁴ según la *International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)*.¹⁵ En pacientes con estadio más temprano de la enfermedad (I), la supervivencia a 5, 10 y 20 años es de 94, 88 y 62%, respectivamente.¹⁶ Entre 50 y 65% de las pacientes en estadio II y de 17 a 33% en estadios III y IV, se estima una supervivencia de 5 años.⁵

Park y su grupo, en un estudio con 93 pacientes, encontraron supervivencia a 5 años en 75-95% de las pacientes en estadio I y de 55-75% en estadio II.¹⁵

La recurrencia se relaciona fuertemente con el estadio tumoral.¹⁶ Algunos estudios reportan 15-25% de los casos en estadios tempranos y de 50-70% en estadios avanzados.¹⁷ Park y sus colaboradores observaron que las pacientes con cirugía completa no tuvieron recurrencia durante el periodo de seguimiento (85 meses); sin embargo, 14.3% de las pacientes en estadios I y II, a quienes se efectuó cirugía incompleta, tuvieron recurrencia de la enfermedad.¹⁵ Por tratarse de una enfermedad de recurrencia tardía, es necesario el seguimiento prolongado de las pacientes, incluso por más de 10 años.⁵

Algunos estudios señalan que el tamaño del tumor suele asociarse con elevada recurrencia; sin embargo, Zhang y su grupo no mostraron diferencias significativas en la supervivencia a cinco años de mujeres con tumores menores o mayores de 10 cm de diámetro.¹⁸

Otras investigaciones describen la edad como factor pronóstico,¹⁷ pero este hallazgo no es concluyente. Lee y sus colaboradores señalan que la recurrencia es mayor en pacientes menores de 40 años¹ y Karalok y su grupo en las mujeres posmenopáusicas.¹⁴

La citorreducción parcial representa un factor de mal pronóstico. En estos casos se recomienda la terapia coadyuvante;¹⁹ sin embargo, no existe suficiente evidencia que justifique su beneficio.

El tratamiento de elección consiste en intervención quirúrgica, idealmente con cirugía completa (intervención rutinaria de cáncer de ovario epitelial): salpingooforectomía bilateral, histerectomía, lavado peritoneal, obtención de biopsias peritoneales, de los espacios parietocólicos y de cualquier área sospechosa.^{4,9,20}

Si la paciente aún no tiene paridad satisfecha puede preservarse el útero y el ovario contralateral, siempre y cuando la enfermedad afecte un solo ovario.^{9,21}

La linfadenectomía no tiene valor pronóstico en las pacientes con tumor de células de la granulosa, pues la tasa de metástasis es mínima. Park y sus colaboradores, en un estudio con 25 pacientes en estadio I-II, a quienes se efectuó linfadenectomía pélvica y aórtica, reportaron casos libres de metástasis. Thrall y su grupo mostraron el mismo resultado en 47 pacientes tratadas. Estos hallazgos sugieren que la linfadenectomía debe realizarse en casos específicos y puede omitirse la práctica quirúrgica rutinaria.^{15,20}

Aunque el efecto de la quimioterapia es incierto en esta enfermedad, deberá considerarse su indicación en pacientes con factores de riesgo de progresión o recidiva tempranos (por ejemplo: bordes quirúrgicos positivos, etapa clínica II o mayor, índice mitótico alto). Los esquemas de quimioterapia más frecuentes consisten en cisplatino, sobre todo con protocolos dirigidos al tratamiento de tumores germinales del ovario, como el esquema BEP (cisplatino-etopósido-bleomicina).

En la paciente de este estudio decidió omitirse la indicación de bleomicina, pues confiere



un elevado efecto tóxico en los pulmones. Tal caso fue reportado en una paciente a quien se efectuó citorreducción óptima, aunque con bordes quirúrgicos positivos detectados por microscopía.

Aún se discute la indicación de radioterapia en este tipo de tumores; sin embargo, hoy en día se ha prescrito terapia hipertérmica.⁴

Hauspy y su grupo, en un estudio con 103 pacientes diagnosticadas con tumor de células de la granulosa, demostraron que la radioterapia no evita la recurrencia, pero retrasa su aparición. El intervalo medio de recurrencia fue de 250 vs 114 meses en pacientes que reciben o no radioterapia, respectivamente.⁴

Se ha propuesto la terapia hormonal en el tratamiento de pacientes con tumores de células de la granulosa. El protocolo incluye progestágenos, moduladores selectivos de los receptores de estrógeno, inhibidores de la aromataza y agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina.² Existen pocos reportes y no se han observado cambios significativos.

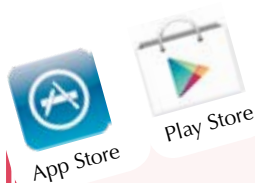
CONCLUSIÓN

En la paciente de este estudio, la manifestación inicial sugería una neoplasia maligna de vejiga urinaria con infiltración a la pared y órganos adyacentes. La evaluación clínico radiológica y el estudio histopatológico con tinciones de inmunohistoquímica fueron decisivos para establecer el diagnóstico correcto. A su vez, en la laparoscopia se comprobó que la vejiga no se encontraba infiltrada por el tumor. Por tanto, se observó que se trataba de tumor primario bilateral de ovario de células de la granulosa sin metástasis. Actualmente la paciente se encuentra sin evidencia de actividad tumoral, reportada mediante la tomografía de control.

REFERENCIAS

1. Lee IH, Choi CH, Hong DG, Song JY, Kim YJ, Kim KT. Clinicopathologic characteristics of granulosa cell tumors of the ovary: a multicenter retrospective study. *J Gynecol Oncol* 2011;22(3):188-195.
2. Koukourakis GV, Kouloulis VE, Koukourakis MJ, Zacharias GA, et al. Granulosa cell tumor of the ovary: tumor review. *Integr Cancer Ther* 2008;7(3): 204-215.
3. Sekkate S, Kairouani M, Serji B, Tazi A, et al. Ovarian granulosa cell tumors: a retrospective study of 27 cases and a review of the literature. *World J Surg Oncol* 2013;11:142.
4. Hauspy J, Beiner ME, Harley I, Rosen B, et al. Role of adjuvant radiotherapy in granulosa cell tumors of the ovary. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:770-774.
5. Kottarathil VD, Antony MA, Nair IR, Pavithran K. Recent advances in granulosa cell tumor ovary: a review. *Indian J Surg Oncol* 2013;4(1):37-47.
6. Cannistra SA, Gershenson DM, Recht A. Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma and peritoneal carcinoma. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *Cancer principles and practice of oncology*. 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, 2011; 1386-1389.
7. Yu S, Zhou X, Hou B, Tang B, Hu J, He S. Metastasis of the liver with a granulosa cell tumor of the ovary: a case report. *Oncol letters* 2015;9:816-818
8. Kato N, Uchigasaki S, Fukase M, Kurose A. Expression of P450 aromatase in granulosa cell tumors and sertoli-stromal cell tumors of the ovary: which cells are responsible for estrogenesis? *Int J Gynecol Pathol* 2015;35(1):41-47.
9. 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.
10. Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, Insinga A. Management of ovarian stromal cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;25(20):2944-2951.
11. Ukah CO, Ikpeze OC, Eleje GU, Eke AC. Adult granulosa cell tumor associated with endometrial carcinoma: a case report. *J Med Case Reports* 2011;5:340.
12. Yesilyurt H, Tokmak A, Guzel AI, Simsek HS, et al. Parameters for predicting granulosa cell tumor of the ovary: a single center retrospective comparative study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:8447-8450.
13. Wang WC, Lai YC. Molecular pathogenesis in granulosa cell tumor is not only due to somatic FOXL2 mutation. *J Ovarian Res* 2014;7:88.
14. Karalok A, Turan T, Ureyen I, Tasci T, et al. Prognostic factors in adult granulosa cell tumor: a long follow-up at a single center. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26(4): 619-625.
15. Park JY, Jin KL, Kim DY, Kim JH, et al. Surgical staging and adjuvant chemotherapy in the management of patients

- with adult granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2012; 125; 80-86.
16. Fujita F, Eguchi S, Takatsuki M, Kobayashi K, et al. A recurrent granulosa cell tumor of the ovary 25 years after the initial diagnosis: A case report. *Int J Surg Case Rep* 2015;12:7-10.
 17. Thomakos N, Biliatis I, Koutroumpa I, Sotiropoulou M, Barmias A, Lontos M, et al. Prognostic factors for recurrence in early stage adult granulosa cell tumor of the ovary. *Arch Gynecol Obstet* 2016;294(5):1031-1036.
 18. 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;104:396-400.
 19. Ayhan A, Salman MC, Velipasaoglu M, Sakinci M, Yuce K. Prognostic factors in adult granulosa cell tumors of the ovary: a retrospective analysis of 80 case. *J Gynecol Oncol* 2009;20(3):158-163.
 20. Thrall MM, Paley P, Pizer E, Garcia R, Goff BA. Patterns of spread and recurrence of sex cord-stromal tumors of the ovary. *Gynec Oncol* 2011;122:242-245.
 21. van Meurs HS, van der Velden J, Buist MR, van Driel W J, Kenter GG, van Lonkhuijzen LRCW. Evaluation of response to hormone therapy in patients with measurable adult granulosa cell tumors of the ovary. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94(11):1269-75.

**AVISO IMPORTANTE**

www.ginecologiayobstetricia.org.mx

Aquí se consulta la edición más reciente y el acervo de los últimos 10 años. La página web está permitiendo la participación de ginecoobstetras de otros países y continentes y el intercambio de las experiencias de los ginecoobstetras mexicanos.