

Tumori ovariene cu celule granuloase

Granulosa cell tumor of the ovary

Daniela-Nuți
Oprescu^{1,2},
Cătălin
Herghelegiu^{1,2},
Amira
Moldoveanu¹

1. Institutul
pentru Sănătatea Mamei
și Copilului „Polizu”
București
2. UMF „Carol Davila”
București

Autor de corespondență:
Șef lucrări dr. Daniela-Nuți
Oprescu
e-mail: dana.oprescu@
hotmail.com

Abstract

Granulosa cell tumor of the ovary (TCG) in female adults is often a stromal neoplasm, hormone based, which is characterized by its capacity to produce sexual steroids, such as estrogen. TCGs are characterized by a long-term development, as well as the possibility of recurrence. The common symptoms are limited to the level of estradiol, vaginal bleeding and early puberty. TCG is a vascularized tumor which may lead to abdominal pain, hemoperitoneum and low blood pressure, often suggestive of or mistaken for an extra-uterine pregnancy in young females. The surgery is recommended in order to set the histologic, staging notation system and tumor-removal coordinates. The most important factor to prognosticate a possible recurrence of the tumor is the cancer staging. The post-procedure treatment for patients who present a high risk has not been subject to random prospective clinical studies, because they are difficult to run due to the rarity of the tumor. Yet, chemotherapy or radiotherapy sometimes have led to long-term survival for the patients with high risk, without any symptoms of the disease. Due to a quite imminent recurrence, long-term investigations are imperative.

Keywords: neoplasm, tumor markers, post-procedure treatment, recurrence

Rezumat

Tumora ovariană cu celule granuloase (TCG) la adulți este deseori un neoplasm celular stromal, activ hormonal, care se distinge prin capacitatea sa de a secreta steroizi sexuali, cum ar fi estrogenul. TCG sunt caracterizate printr-o istorie naturală lungă și tendința de a se repeta după ani de la diagnosticul inițial. Se manifestă cu simptome și semne datorate secreției de estradiol, inclusiv hemoragii vaginale și pubertate precoce. TCG este o tumoră vasculară care se poate rupe ocazional și duce la dureri abdominale, hemoperitoneu și hipotensiune arterială, mimând o sarcină extrauterină la pacientele mai tinere. Intervenția chirurgicală este pilonul de bază al managementului inițial pentru diagnosticul histologic, stadializare corespunzătoare și rezecția chirurgicală. Cel mai important factor de prognostic asociat cu un risc crescut de recidivă este stadiul bolii. Valoarea tratamentului adjuvant postoperatoriu pentru pacientele cu risc ridicat nu a fost investigată prin studii clinice prospective randomizate, care sunt dificil de efectuat din cauza rarității acestei tumori. Cu toate acestea, utilizarea chimioterapie adjuvante sau a radiațiilor a fost uneori asociată cu supraviețuirea prelungită fără semne de boală a pacientelor cu caracteristici de risc ridicat. Ca urmare a tendinței lor de a se repeta după ani de la diagnosticul inițial, supravegherea prelungită este esențială.

Cuvinte-cheie: neoplasm, markeri tumorali, tratament adjuvant, recidivă

Introducere

Tumorile ovariene cu celule granuloase (TCG) sunt neoplasme mai puțin frecvente, care apar din celule stromale de cordoane sexuale ale ovarului și reprezintă 2% până la 5% din totalul cazurilor de cancer ovarian^(1,2). Acest neoplasm este împărțit în tipuri adulte și juvenile, în funcție de diferite caracteristici clinice și histopatologice. TCG juvenilă reprezintă doar 5% din acest tip de tumoră și apare, de obicei, la fete aflate la prepubertate și la femei mai tinere de 30 de ani^(3,4). Vârsta medie la diagnosticarea TCGJ a fost raportată la 8-9 ani și 13-17 ani, în seriile alcătuite din fete mai mici de 16 ani⁽⁵⁾ și, respectiv, în seriile care includ adulți⁽⁶⁾. Aceste paciente pot prezenta o pseudopubertate precoce izosexuală sau dureri abdominale și pelviene din cauza unei mase pelviene mari. Pacientele cu TCG juvenilă se prezintă, de obicei, într-un stadiu incipient și au un prognostic favorabil, deși cele cu boală în stadiu mai avansat pot suferi o evoluție clinică mai agresivă^(3,4,7).

La pacientele mai în vârstă, TCGJ activ hormonală poate provoca tulburări ale ciclului menstrual și, rar, virilizare. La toate pacientele, umflarea abdomenului, dureri și o masă palpabilă la nivelul abdomenului inferior sunt simptome importante. În 10% dintre cazuri, TCGJ se poate rupe și, astfel, primul simptom poate fi reprezentat de dureri abdominale acute. Ascita este prezentă la 10% dintre paciente⁽⁸⁾. TCG sunt bilaterale la doar 3% dintre paciente și, în majoritatea cazurilor, sunt limitate la ovar la momentul diagnosticului.

Epidemiologie

TCG apar la orice vârstă, dar cel mai frecvent la femei cu vârstă reproductivă și la femeile care sunt la menopauză^(1,9,10,11). O serie de factori de risc prezumtivi a fost asociată cu dezvoltarea TCG, deși majoritatea acestora nu sunt reproductibili și au o semnificație clinică sau biologică necunoscută. De exemplu, starea de menopauză și paritate nu par să influențeze riscul^(1,12,13,14,15).

Primit:
15.12.2017
Acceptat:
27.01.2017

Alți factori, cum ar fi utilizarea medicamentelor pentru fertilitate sau a contraceptivelor orale, nu sunt asociați în mod constant cu un risc mai mare^(16,17). Spre deosebire de cancerul ovarian epitelial, nu pare să existe vreo predispoziție moștenită cunoscută pentru dezvoltarea acestei tumori. În special mutații ale liniei germinale BRCA1 sau BRCA2 moștenite nu au fost asociate până în prezent unui risc mai mare de dezvoltare a TCG⁽⁹⁾.

Prezentare clinică

Sângerarea postmenopauzală este un semn comun^(1,8,11,12,13) și este cauzată de expunerea prelungită a endometrului la estradiol derivat tumoral, rezultând hiperplazie endometrială sau adenocarcinom endometrial^(1,19,20). În grupa de vârstă reproductivă, pacientele pot prezenta tulburări ale ciclului menstrual, menoragie, sângerări intermenstruale sau amenoree^(8,12). Ocazional, carcinomul endometrial poate fi diagnosticat întâmplător în momentul stadializării chirurgicale efectuate pentru TCG. Carcinomul endometrial asociat TCG este, de obicei, bine diferențiat, timpuriu și asociat cu un bun prognostic^(1,3,10).

Pacientele pot descrie dureri abdominale sau dureri pelviene persistente, localizate, uneori asociate cu distensie abdominală dintr-o masă ovariană mare. Un debut mai acut al durerii pelviene poate fi rezultatul unei torsiuni ovariene. Din cauza naturii sale vasculare, TCG se poate prezenta, ocazional, cu ruptură hemoragică a tumorii în cavitatea abdominală, uneori mimând o sarcină extrauterină ruptă^(11,12,20). Femeile premenopauzale care se prezintă în acest mod resimt debutul acut al durerii abdominale, distensie abdominală și hipotensiune arterială cauzată de dezvoltarea hemoperitoneului.

Examinări paraclinice

O evaluare cu ultrasunete este următorul pas rezonabil la o femeie cu o masă pelviană, pentru a confirma rezultatele examinării fizice și pentru a obține informații calitative cu privire la masă. Ultrasonografia efectuată pentru TCG poate dezvălui o masă chistică ecogenică, septată, de dimensiuni mari, care apare din ovar^(21,22), sau formațiunea poate părea ca fiind de natură solidă. La pacientele care se prezintă cu sângerare postmenopauzală, o biopsie uterină este necesară pentru a exclude un adenocarcinom concomitent. Investigațiile markerilor tumorali, cum ar fi estradiolul și inhibina, nu se obțin de obicei preoperator, deoarece natura histologică a diagnosticului nu este adesea suspectată. Pacientele cu o masă ovariană suspectă pentru boli maligne pe baza constatărilor clinice și ecografice necesită o intervenție chirurgicală inițială pentru diagnosticul definitiv de țesut, stadializare și tratament.

Markeri tumorali

Estradiolul a fost identificat ca fiind una dintre primele substanțe secretate de TCG și este responsabil pentru unele dintre manifestările clinice descrise anterior. Această observație a condus la sugestia timpurie că

estradiolul ar putea servi drept posibil marker tumoral pentru TCG⁽²³⁾, deși s-a dovedit ulterior că nu este un marker fiabil al activității bolii la toate pacientele. Rey și colab.⁽²⁴⁾ nu au constatat nicio corelație între nivelurile de estradiol și evoluția bolii. TCG nu produce estradiol în aproximativ 30% dintre cazuri, din cauza lipsei de celule tecale în stroma tumorală.

De aceea, cu toate că estradiolul poate fi de ajutor în monitorizarea stării unor paciente, nu este întotdeauna suficient pentru a servi ca marker tumoral de încredere în cazul acestei boli. În cazul rar al unei TCG secretoare de androgeni, poate fi, de asemenea, posibil să se utilizeze testosteron sau precursorii săi ca un marker tumoral.

Inhibina este un hormon polipeptidic heterodimer produs de celulele granuloase ale foliculilor ovarieni normali și este un regulator puternic de feedback negativ al secreției hormonului foliculo-stimulant (SHF) de către glanda pituitară anterioară.

Inhibina este un hormon glicoproteină dimerică ovariană care include α - și una dintre cele două subunități β (β_A - care dă inhibina-A sau β_B - care dă inhibina-B)⁽²⁵⁾.

Autorii au ajuns la concluzia că inhibina este un marker tumoral mai fiabil al activității bolii decât estradiolul. Aceste rezultate au fost confirmate de alți cercetători^(26,27).

Proteina de reglare foliculară (PFR) este secretată de celulele granuloase și în mod normal este prezentă în limfa unei femei cu menstruație regulată. Reglarea secreției PFR are loc cu diferențierea celulei granuloase. Niveluri crescute de PFR au fost detectate la unele paciente cu TCG⁽²⁸⁾. Importanța clinică a acestui marker nu este încă cunoscută.

Substanța inhibitoare mülleriană (SIM), numită și hormonul antimüllerian, a apărut recent ca posibil marker tumoral pentru TCG. La bărbați, este produsă de celulele testiculare Sertoli și determină regresia ductelor mülleriane fetale. La femei, SIM este produsă de celulele granuloase din foliculii în dezvoltare ai ovarului. Prin urmare, nivelurile SIM sunt crescute într-un mod ciclic de-a lungul vieții reproductive, dar devin nedetectabile în perioada postmenopauză. Utilizarea SIM ca marker tumoral pentru TCG a fost studiată de mai mulți cercetători^(24,29). Deși utilitatea clinică a SIM este încă în curs de investigare, studiile indică faptul că acest hormon poate fi un marker util al activității TCG.

Patologie

TCG sunt tumori solide, moi sau ferme, în funcție de cantitățile relative ale celulelor neoplazice și stromei fibrotecomate pe care acestea le conțin, și sunt galbene sau gri, în funcție de cantitatea de lipide intracelulare din leziune. Mai frecvent, TCG este predominant chistică, iar la examenul extern poate semăna cu chistadenom mucinos sau chistadenocarcinom. La microscop, TCG este alcătuită din celule granuloase, care apar singure sau în combinație cu alte elemente din cordoanele sexuale stromale. Aceste celule granuloase sunt mici, palide,

rotunde sau ovale, cu nuclee caracteristice de tip „boabe de cafea”, care se referă la șanțul longitudinal nuclear observat în multe celule tumorale. Corpii Call-Exner sunt caracteristici pentru TCG și apar în 30% până la 60% dintre cazuri^(10,11,12). Acești corpi sunt mici zone chistice de resturi de fluid și de celule înconjurate de celule granuloase bine diferențiate.

Factori prognostici

Identificarea factorilor prognostici este valoroasă în luarea deciziilor postoperatorii. O serie de factori clinici, patologici și moleculari au fost propuși pentru TCG, deși reproductibilitatea mai multor factori a fost dificil de stabilit. Evoluția lor clinică se caracterizează printr-o creștere indolentă, care duce la dimensiunea

Tabelul 1 Supraviețuirea în funcție de stadii

Stadiul FIGO*	Definiție	5 ani supraviețuire (%)	10 ani supraviețuire (%)
I	Creștere limitată la unul sau la ambele ovare *‡	90 la 100	84 la 95
II	Creștere la unul sau la ambele ovare, cu extensie pelviană *§	55 la 75	50 la 65
III	Creștere la unul sau la ambele ovare, cu implanturi peritoneale la abdomenul superior și/sau noduli pozitivi *¶	22 la 50 (date combinate pentru stadiile III/IV)	17 la 33 (date combinate pentru stadiile III/IV)
IV	Creștere la unul sau la ambele ovare, cu metastaze distante		

Abreviere: FIGO = The International Federation of Gynecology and Obstetrics (Federația Internațională de Obstetrică și Ginecologie)

* În cadrul fiecărei categorii majore de stadiu, subgrupurile A, B și C sunt în mare măsură derivate din managementul cancerului ovarian epitelial. Cu toate acestea, pentru tumora cu celule granuloase, valoarea de prognostic a anumitor caracteristici, cum ar fi lavaj pozitiv sau implicarea suprafeței, nu a fost bine definită.

‡ Etapa I este subdivizată în stadiul IA, complet încapsulat în ovar, fără ruperea tumorii, lavaj pozitiv sau implicarea suprafeței; stadiul IB - implicarea ovariană bilaterală, fără ruperea tumorii, lavaj pozitiv sau implicarea suprafeței; stadiul IC - prezența rupturii tumorii, lavaj pozitiv sau implicarea suprafeței.

§ Etapa a II-a este subdivizată în continuare în stadiul IIA, boala în afara ovarului care implică trompe sau uterul; stadiul IIB - boala care implică alte structuri pelviene; stadiul IIC - prezența rupturii tumorii, lavaj pozitiv sau implicarea suprafeței.

¶ Etapa a III-a este subdivizată în etapa IIIA, boala la nivelul abdomenului superior microscopic; stadiul IIIB - boala brută ≤2 cm; stadiul IIIC - boala brută este mai mare de 2 cm sau implicare nodală.

Tabelul 2 Factori prognostici selectați pentru tumorile cu celule granuloase (Schumer et al.⁽⁹⁾)

Factor	Comentariu
Stadiu	Stadiul este cel mai important factor de prognostic, cu supraviețuiri asociate prezentate în tabelul 1.
Dimensiune tumoră	Mărimea tumorii mai mare de 10 la 15 cm este asociată cu supraviețuiri reduse în unele serii.
Indice mitotic	Indicele mitotic mai mare sau egal cu 4 la 10 mitoze per 10 câmpuri de mare putere conferă un prognostic mai rău în unele serii.
Ruptura tumorii	Cu toate că ruptura tumorii este asociată cu un prognostic mai rău în unele serii, semnificația acestei caracteristici rămâne controversată.
Vârsta	Vârsta mai mică de 40 de ani conferă un prognostic mai rău în unele rapoarte, deși datele sunt contradictorii.

mare a tumorii la momentul diagnosticului, cu toate că la majoritatea pacientelor tumora este încă limitată la ovar. Singurul factor clinic legat în mod neechivoc de recurență este stadiul^(12,10-13,14,28).

Tratament

Managementul chirurgical

Tratamentul chirurgical a fost în mod tradițional similar cu cel utilizat pentru cancerul ovarian epitelial. Pacientele cu TCG se prezintă, în general, cu boala în stadiul I (78-91%), în timp ce restul prezintă boală avansată^(1,12,11,13,30,31). Rareori, pacientele se pot prezenta cu boală metastatică care implică ficatul, plămânii sau oasele. Sistemul de stadializare utilizat pentru TCG este cel aplicat pentru cancerul ovarian epitelial. Deoarece majoritatea pacientelor se prezintă cu boala în stadiu incipient, de obicei limitată la ovar, o SOU ar trebui să se efectueze, în special în cazul în care pacienta dorește să-și păstreze fertilitatea. La acele paciente a căror fertilitate nu este o problemă sau la cele cu boală mai avansată ar părea rezonabil să se efectueze HAT SOU.

Tratamentul postoperator

Pacientele cu stadiul I al TCG au adesea un prognostic excelent, cu supraviețuire pe termen lung fără boală de 90%, iar majoritatea acestor paciente nu necesită în continuare tratament adjuvant postoperatoriu^(11-13,15). În schimb, terapia postoperatorie este adesea luată în calcul la pacientele cu un prognostic mai nefavorabil, din cauza prezenței bolii mai avansate. Astfel, pacientele cu stadiile II, III și IV de TCG au un prognostic de supraviețuire mai puțin favorabil pe termen lung (figura 1) și sunt adesea considerate ca fiind candidații rezonabili pentru tratamentul postoperatoriu. În plus, pacientele selectate cu boala în stadiul I asociată cu o dimensiune mare a tumorii, IM ridicat sau ruptură a tumorii pot prezenta un risc mai mare de recidivă și ar putea fi, de asemenea, luate în considerare pentru tratament adjuvant.

Nu se cunoaște încă dacă utilizarea tratamentului postoperatoriu la pacientele cu TCG cu risc ridicat poate conferi, de fapt, un avantaj de supraviețuire. Deciziile

tratamentului adjuvant postoperatoriu se bazează pe riscul estimat de recidivă (sau riscul de progresie a bolii simptomatice), cu observația că tratamentul adjuvant poate duce la prelungirea supraviețuirii fără boală la cel puțin unele dintre pacientele cu risc ridicat.

Radioterapia

Mai multe studii au demonstrat o asociere între utilizarea radioterapiei și supraviețuirea prelungită fără boală la pacientele cu TCG avansată sau recurență^(15,33,34-36). Cu toate acestea, în prezent nu există date prospective, randomizate, care să definească valoarea radioterapiei în tratamentul acestei boli. Mai mult decât atât, nu este clar dacă este necesară radioterapia asupra întregului abdomen, în cazul în care radioterapia este luată în considerare în regiunea adjuvantă. De asemenea, este neclară doza care trebuie administrată pentru tratarea acestor paciente.

Chimioterapia

Terapia postoperatorie adjuvantă rămâne controversată din cauza numărului mic de paciente din orice serie raportată. Pentru pacientele considerate a fi bune candidate pentru tratamentul postoperatoriu, chimioterapia pe bază de platină este adesea luată în calcul. Cu toate că radioterapia adjuvantă poate fi luată în considerare pentru pacientele cu tumori reziduale cu volum redus, datele din literatura de specialitate nu permit concluzii ferme în ceea ce privește faptul dacă radioterapia este superioară chimioterapiei în stabilirea cadrului adjuvant. Chimioterapia și terapia hormonală au fost adesea luate în considerare pentru pacientele care aveau stadiu avansat/inoperabil (stadiile II, III, IV) sau boală recurentă, unde o altă intervenție chirurgicală sau radioterapia nu pot fi urmate din motive medicale sau tehnice.

Tumora ovariană cu celule granuloase

1. Presupunere stadializare chirurgicală adecvată.
2. Pacientele cu boală în stadiul IA nu necesită, în general, nicio terapie postoperatorie adjuvantă. Cu toate acestea, există o controversă în ceea ce privește semnificația prognosticului în cazul dimensiunilor mari (de exemplu, diametru >10-15 cm) și/sau a ratei mitotice ridicate (de exemplu, ≥ 4 la 10 mitoze pe 10 câmpuri de mare putere). Astfel, la pacientele selectate

Tabelul 3 Management chirurgical al stadiului I al TCG (D. Pectasides et al.⁽³²⁾)

Tumori stadiu IA		
Vârstă de 40 de ani sau mai puțin, păstrarea funcției reproductive	Salpingo-ovarectomie unilaterală Biopsie endometrială	Monitorizare nedeterminată
Vârstă sub 40 de ani, fără păstrarea funcției reproductive	Histerectomie abdominală totală Salpingo-ovarectomie bilaterală	Monitorizare nedeterminată
Peste 40 de ani	Histerectomie abdominală totală Salpingo-ovarectomie bilaterală	Monitorizare nedeterminată

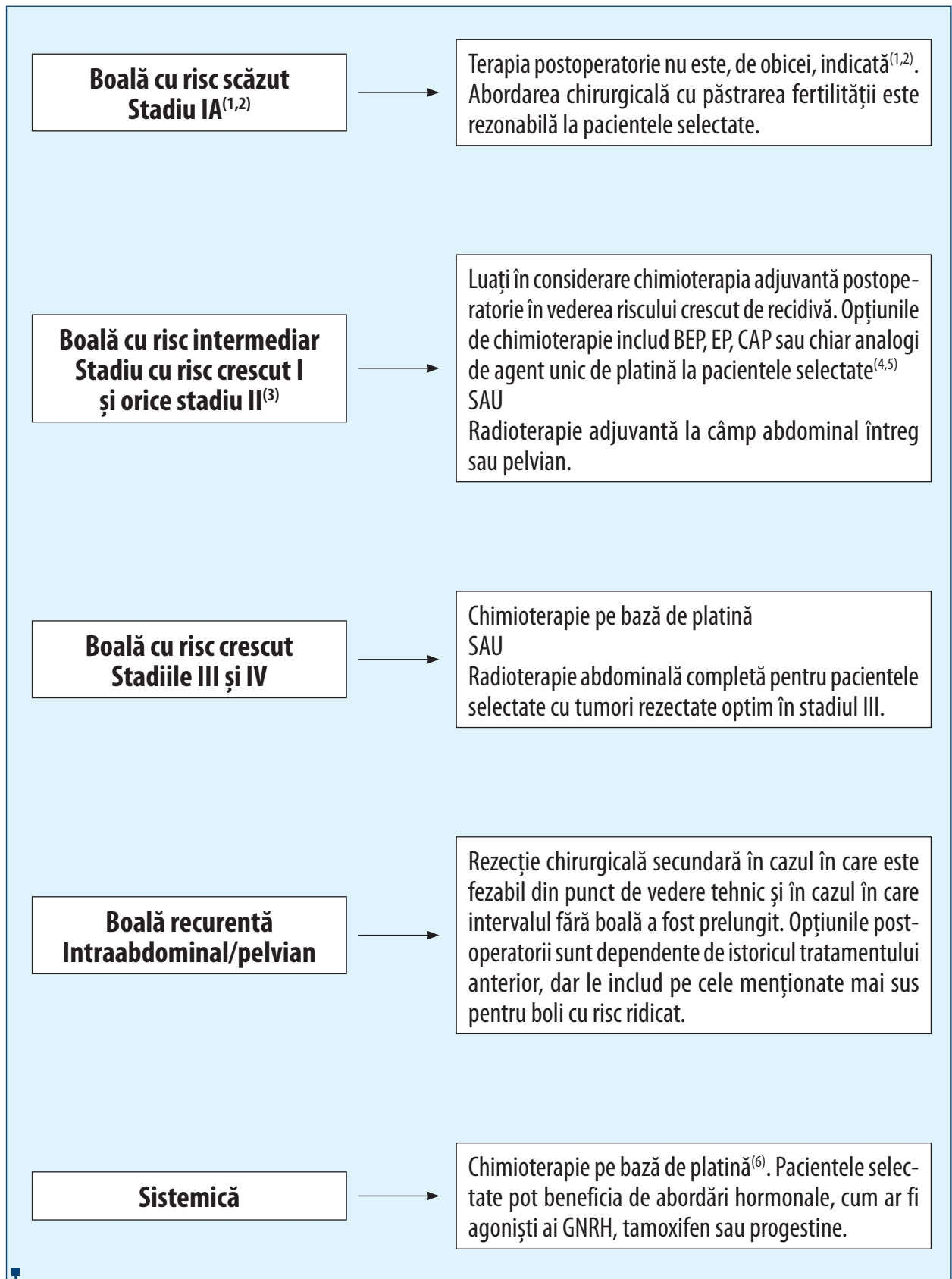


Figura 1. Management postoperatoriu - tratament adjuvant (Copyright © 2003 Societatea Americană Oncologie Clinică. Toate drepturile rezervate)

Tabelul 4 Recomandări pentru monitorizarea pacienților cu TCG (Pectasides D. et al.⁽³²⁾)

Examinare fizică inclusiv pelviană	Primul an: la fiecare 3 luni Al doilea până la al cincilea an: la fiecare 4 luni După al cincilea an: la fiecare 6 luni
Tomografie computerizată (CT)	După finalizarea tratamentului, ca studiu de referință Pentru simptome abdominale inexplicabile sau modificări hormonale
Radiografie toracică	Anual
Markeri tumorali	Conform disponibilității
Vârsta	Vârsta mai mică de 40 de ani conferă un prognostic mai rău în unele rapoarte, deși datele sunt contradictorii.

cu stadiul IA TCG, este rezonabil să se ia în considerare tratamentul adjuvant dacă o caracteristică sau ambele sunt prezente, cu toate că beneficiul este nedovedit.

3. Ruptura tumorii, dimensiunea mare și/sau rata mitotică ridicată, așa cum este definit mai sus, poate identifica un grup de paciente cu risc mai mare în stadiul I TCG care pot fi luate în considerare pentru tratamentul adjuvant. Semnificația de prognostic a altor caracteristici, cum ar fi citologie pozitivă sau implicarea suprafeței, nu este bine definită, iar decizia de a folosi tratament adjuvant pe baza unor astfel de caracteristici ar trebui să fie individualizată.

4. BEP: bleomicină, etopozidă, cisplatină; EP: etopozidă, cisplatină; PAC: ciclofosfamidă, doxorubicină, cisplatină.

5. Nu se cunoaște dacă vreo formă de tratament adjuvant conferă un avantaj de supraviețuire la paciențele cu TCG. În mod similar, de asemenea, nu se cunoaște dacă schemele terapeutice în asociere pe bază de platină sunt superioare față de agentul de platină individual (cisplatină sau carboplatină) în această circumstanță.

6. Valoarea altor medicamente, cum ar fi paclitaxel, în configurarea rezistenței la platină este în prezent în curs de investigare.

Monitorizare și management în tumori recurente

Paciențele cu TCG necesită o supraveghere pe termen lung, deoarece timpul mediu de recidivă este de aproximativ 4 până la 6 ani după diagnosticare^(1,13,14,37,38,37). Cronje și colab.⁽³⁸⁾ au constatat că 17% dintre recurențe în seria lor au avut loc la mai mult de 10 ani de la diagnosticare. Mai multe rapoarte menționează, de asemenea, recidive care apar la mai mult de 20 de ani^(1,39,37). Natura indolentă a acestei tumori și tendința sa pentru recidivă târzie necesită o monitorizare pre-

lungită a pacientei cu istoric, examen fizic și studii cu marker tumoral, cum ar fi inhibina și estradiolul. În ciuda lipsei de orientări stabilite, anumite principii ar trebui luate în considerare în managementul bolii recurente (tabelul 4).

Concluzii

TCG sunt neoplasme mai puțin frecvente, care sunt caracterizate de un istoric natural îndelungat și tendința de a se repeta după ani de la diagnosticul inițial. Acestea se prezintă cu simptome și semne datorate secreției de estradiol, inclusiv hemoragii vaginale și pubertate precoce.

Ocazional, ruptura tumorii provoacă dureri abdominale și hemoperitoneu.

TCG este, de obicei, asociată cu o masă la examinarea pelviană, care ulterior se confirmă prin tehnici de imagistică.

Tratamentul inițial este o intervenție chirurgicală necesară pentru diagnosticul histologic, stadializare corespunzătoare și chirurgie de rezecție.

La paciențele cu boala în stadiul I și la cele de vârstă reproductivă este indicată o intervenție chirurgicală mai conservatoare, inclusiv salpingo-ovarectomie unilaterală.

La femeile la postmenopauză și la cele cu stadiu mai avansat al bolii este indicată o histerectomie abdominală totală cu salpingo-ovarectomie.

Deoarece majoritatea pacienților cu TCG se prezintă cu boala în stadiul I, prognosticul este excelent. În stadii mai avansate și în cele cu grad ridicat de risc al bolii în stadiul I (mari dimensiuni ale tumorii, IM ridicat, tumoră ruptă), prognosticul este mai puțin favorabil.

Chimioterapia trebuie luată în considerare pentru paciențele cu boală avansată recurentă sau metastatică, iar BEP este schema preferată în prezent. ■

Bibliografie

1. Evans 3rd AT, Gaffey TA, Malkasian Jr GD, Annegers JF. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol* 1980;55(2):231-8.
2. Unkila-Kallio L, Tiitinen A, Wahlstrom T, Lehtovirta P, Leminen A. Reproductive features in women developing ovarian granulosa cell tumour at a fertile age. *Hum Reprod* 2000;15(3):589-93.
3. Young RH, Dickersin GR, Scully RE: Juvenile granulosa cell tumors of the ovary: A clinicopathologic analysis of 125 cases. *Am J Surg Pathol*, 1984;8:575-96.
4. Calaminus G, Wessalowski R, Harms K, et al: Juvenile granulosa cell tumor of the ovary in children and adolescents: Results from 33 patients registered in a prospective cooperative study. *Gynecol Oncol*, 1997;65:447-52
5. Vassal G, Flamant F, Caillaud JM, Demeocq F, Nihoul-Fekete C, Lemerle J. Juvenile granulosa cell tumor of the ovary in children: a clinical study of 15 cases. *J Clin Oncol* 1988;6(6):990-5.
6. Biscotti CV, Hart WR. Juvenile granulosa cell tumors of the ovary. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113(1):40-6.
7. Powell JL, Johnson NA, Bailey CL, et al: Management of advanced juvenile granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol*, 1993;48:119-23.
8. Cronje HS, Niemand I, Bam RH, Woodruff JD. Granulosa and theca cell tumors in children: a report of 17 cases and literature review. *Obstet Gynecol Surv* 1998;53(4):240-7.
9. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003;21(6):1180-9.
10. Bjorkholm E, Silfversward C. Prognostic factors in granulosa-cell tumors. *Gynecol Oncol* 1981;11(3):261-74.
11. Stenwig JT, Hazekamp JT, Beecham JB. Granulosa cell tumors of the ovary. A clinicopathological study of 118 cases with long-term follow-up. *Gynecol Oncol* 1979;7(2):136-52.
12. Fox H, Agrawal K, Langley FA: A clinicopathologic study of 92 cases of granulosa cell tumor of the ovary with special reference to the factors influencing prognosis. *Cancer*, 1975; 35:231-41.
13. Malmstrom H, Hogberg T, Risberg B, et al: Granulosa cell tumors of the ovary: Prognostic factors and outcome. *Gynecol Oncol*, 1994, 52:50-5.
14. Miller BE, Barron BA, Wan JY, et al: Prognostic factors in adult granulosa cell tumors of the ovary. *Cancer*, 1997; 79:1951-5.
15. Savage P, Constenla D, Fisher C, et al: Granulosa cell tumors of the ovary: Demographics, survival and the management of advanced disease. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 1998;10:242-5.
16. Willemsen W, Kruitwagen R, Bastiaans B, et al: Ovarian stimulation and granulosa-cell tumor. *Lancet*, 1993; 341:986-8.
17. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development: The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral-contraceptive use. *N Engl J Med*, 1987; 316:650-5
18. Pankratz E, Boyes DA, White GW, et al: Granulosa cell tumors: A clinical review of 61 cases. *Obstet Gynecol*, 1978; 52:718-23.
19. Brătîlă E, Coroleucă CB, Coroleucă CA, Comandașu DE, Mehedișu C, Bohlîța R, Cirstoiu M, Mitran M, Berceanu C. Rolul examinării Doppler în evaluarea patologiei ovariene. *Ginecologia.ro*, 2016; 4(14): 46-54.
20. Griffiths CT, Koelliker DD. Case records of the Massachusetts General Hospital: Weekly clinico-pathological exercises-Case 10-1995, a 56-year-old woman with abdominal pain, anemia, and a pelvic mass. *N Engl J Med*, 1995;332:876-81.
21. Ko SF, Wan YL, Ng SH, et al: Adult ovarian granulosa cell tumors: Spectrum of sonographic and CT findings with pathologic correlation. *Am J Roentgenol* 1999; 172:1227-3.
22. Bohlîța RE, Cirstoiu M, Brătîlă E, Bohlîța LC, Ionescu CA, Turcan N, Turcan Gh, Mitran M, Vladăreanu R. Raport de examinare ginecologică bazat pe consensul grupurilor internaționale de studiu al tumorilor. *Ginecologia.ro*, 2017; 5(15):48-56.
23. Kaye SB, Davies E. Cyclophosphamide, adriamycin, and cis-platinum for the treatment of advanced granulosa cell tumor, using serum estradiol as a tumor marker. *Gynecol Oncol*, 1986;24:261-4.
24. Rey RA, Lhomme C, Marcillac I, Lahlou N, Duvillard P, Josso N, et al. Antimullerian 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(3): 958-65.
25. Burger HG. What do inhibin measurements tell a clinician today? *Ann Med*, 1992;24(6):419-21.
26. Healy DL, Burger HG, Marnes P, Jobling T, Bangah M, Quinn M, et al. Elevated serum inhibin concentrations in postmeno-pausal women with ovarian tumors. *N Engl J Med*. 1993;329(21): 1539-42.
27. Boggess JF, Soules MR, Goff BA, Greer BE, Cain JM, Tamimi HK. Serum inhibin and disease status in women with ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol*, 1997;64(1):64-9.
28. Rodgers KE, Marks JF, Ellefson DD, Yanagihara DL, Tonetta SA, Vasilev SA, et al. Follicle regulatory protein: a novel marker for granulosa cell cancer patients. *Gynecol Oncol*, 1990;37(3): 381-7.
29. Lane AH, Lee MM, Fuller AF, et al: Diagnostic utility of mullerian inhibiting substance determination in patients with primary and recurrent granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol*, 1999;73:51-5.
30. Segal R, DePetrillo AD, Thomas G. Clinical review of adult granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol*, 1995; 56(3):338-44.
31. Fontanelli R, Stefanon B, Raspagliesi F, Kenda R, Tomasic G, Spatti G, et al. Adult granulosa cell tumor of the ovary: a clinicopathologic study of 35 cases. *Tumori*, 1998;84(1):60-4.
32. Pectasides D, Pectasides E, Psrly A. Granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer treat rev*, 2008;34(1):1-12.
33. Schwartz PE, Smith JP: Treatment of ovarian stromal tumors. *Am J Obstet Gynecol*, 1976;125:402-8.
34. 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.
35. Engle RB. Roentgen treatment of granulosa cell carcinoma of the ovary. *AJR Am J Roentgenol*, 1958; 80:793-8.
36. Lee IW, Levin W, Chapman W, et al. Radiotherapy for the treatment of metastatic granulosa cell tumor in the mediastinum: A case report. *Gynecol Oncol*, 1999; 73:455-60.
37. Hines JF, Khalifa MA, Moore JL, et al. Recurrent granulosa cell tumor of the ovary 37 years after initial diagnosis: A case report and review of the literature. *Gynecol Oncol*, 1996;60:484-8.
38. Cronje HS, Niemand I, Bam RH, et al: Review of the granulosa-theca cell tumors of the Emil Novak ovarian tumor registry. *Am J Obstet Gynecol*, 1999;180:323-7.
39. Piura B, Nemet D, Yanai-Inbar I, et al. Granulosa cell tumor of the ovary: A study of 18 cases. *J Surg Oncol*, 1994; 55:71-7.
40. Fujimoto T, Sakuragi N, Okuyama K, et al. Histopathologic prognostic factors of adult granulosa cell tumors of the ovary. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2001;80:1069-74.
41. Lauszus FF, Peterson AC, Geisen J, et al. Granulosa cell tumor of the ovary: A population based study of 37 women with stage I disease. *Gynecol Oncol*, 2001;81:456-60.