

Overin Granüloza Hücreli Tümörleri: Tek Merkez Deneyimi

Ovarian Granulosa Cell Tumours: A Single Center Experience

Nurhan Önal Kalkan^{1*}, Ergin Turgut², Ayşe Öter Almali³, Recep Yıldızhan⁴, Ali Kulusarı⁴, Erkan Doğan¹

¹Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaşı Tıp Merkezi Onkoloji Bilim Dalı, Van

²Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaşı Tıp Merkezi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Van

³Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaşı Tıp Merkezi Patoloji Anabilim Dalı, Van

⁴Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaşı Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Van

ÖZET

Amaç: Granüloza hücreli tümörler (GHT), overin epitelyal tümörlerine kıyasla nadir görülen daha iyi prognozlu düşük gradeli ve seks kord stromal kaynaklı tümörleridir. Tüm over kanserlerinin yaklaşık %5-8'ini oluşturlar. Biz bu çalışmada, kliniğimizde overin granüloza hücreli tümörü tanısıyla takip edilmiş olan hastaların klinik ve patolojik özelliklerini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: 2010 ile 2015 yılları arasında overin granüloza hücreli tümörü tanısı almış olan 16 hastanın, klinikopatolojik özellikleri ve uygulanan tedavileri ile ilgili verileri restrospektif incelendi.

Bulgular: Hastaların klinik evrelemesinde FIGO evrelemesi kullanıldı. Hastaların ortalama yaşı 45 (21-62) olarak saptandı. Hastalarımızdan 14 tanesi adult tipte iken 2 tanesi juvenil alt tipte idi. Makroskopik incelemede ortalama tümör çapı 7 cm (2-20 cm) idi. Hastaların %68'si premenopozal idi. En sık başvuru şikayeti karında kitle idi. Bu çalışmada cerrahi evre dışında hastalarımızın mitoz oranları, hücresel atipi durumları gibi diğer önemli prognostik faktörler açısından da değerlendirilmiştir. Hastalarımızın hiç birinde endometrial proliferasyon tespit edilmedi. Hastalarımızın sadece 3 tanesine adjuvan kemoterapi verilmişti. Takipteki hiçbir hastamızda nüks veya metastaz izlenmedi.

Sonuç: Overin granüloza hücreli tümörleri oldukça iyi prognozlu, nüks riski oldukça düşük tümörlerdir. Tedavi kararları multidisipliner olarak alınmalı ve hasta tedavi ile ilgili karar alma sürecine dahil edilmelidir

Anahtar Kelimeler: Overin granüloz hücreli tümörleri, pronostik faktörler, kemoterapi

ABSTRACT

Objective: Granulosa cell tumors (GHT), compared with ovarian epithelial tumor, are very rare, low grade, and have better prognosis. They are embryologically sex cord stromal tumor origin. They constitute approximately 5-8% of all of ovarian cancers. In our study, we investigated the clinical and pathological features of patients who have been followed by our clinic with a diagnosis of ovarian granulosa cells tumours.

Materials and Methods: Between January 2010 and February 2015, records of clinicopathological characteristics of 16 patients in whom diagnosed as granulosa cell tumour of ovary were retrospectively evaluated.

Results: FIGO staging is used for clinical staging of patients. The median age of patients was 45 (21-62). Of patients, while 14 of them were adult type subtype and the other two of them were juvenile subtype. In the macroscopic examination, the average tumor size 7 cm (2-20 cm). In all of the patients % 68 was premenopausal. The most common symptom was abdominal mass. In this study, the rate of mitosis phase, cellular atypia situations beyond surgery was evaluated in terms of other important prognostic factors. Endometrial proliferation was not detected in none of our patients. Adjuvant chemotherapy was given to 3 of them. Recurrence or metastasis was not observed during the follow-up period.

Conclusion: The prognosis of ovarian granulosa cell tumors are quite good and they have very low risk of tumor recurrence. Treatment decisions should be taken by a multidisciplinary team. Patients themselves should be included in the decision-making process with regarding type of treatment

Key Words: Ovarian granulosa cell tumour, prognostic factors, chemotherapy

Giriş

Tüm over malignensileri içinde seks kord stromal tümörlerin oranı %5-8'dir (1). Seks kord stromal over tümörlerinin yaklaşık %70'ni oluşturan

granüloza hücreli tümörler her 100.000 kadının 0.4-1.7'sinde görülür (2). Granüloza hücreli over tümörleri seks kordlarından ve over stroma veya mezenkiminden köken alırlar. Tümörün başlangıç yaşı ve histolojik özelliklerine göre bu tümör adult

ve juvenil olmak üzere iki tipe ayrılır. Hastaların %95'i adult tipte iken juvenil tip granüloza hücreli tümör %5 oranında görülür. Juvenil granüloza hücreli tümör (JGHT) overin nongerminatif dokularından kaynaklanır ve tipik olarak yaşamın ilk iki dekadında ortaya çıkar (3). Granüloza hücreli tümörler gerek tek taraflı büyük kitleler ile gerekse de salgıladıkları östrojen ve progesteron ile hormon aktif over tümörü olduklarından genellikle erken tanı alırlar.

En sık başvuru şikayetleri, puberte öncesi dönemde izoseksüel pseudoprekoksit iken, puberte dönemi hastalarda ise artmış inhibin düzeyinin FSH'yı baskılamasıyla oluşan amenoredir. Daha ileri yaşlarda ise adet düzensizlikleri, memelerde hassasiyet gibi hiperöstrojenik bulguların yanında karın ağrısı ve distansiyon ile kendini gösterirler (4). Radyolojik olarak USG'de ekojenik septalı kistik veya solid kitle olarak görülmekle birlikte bu görüntüler granüloza hücreli tümörler için nonspesifiktir. Granüloza hücreli tümörlerin tanısında en yararlı serum tümör belirteci, FSH ve LH'ya yanıt olarak overlerde üretilen bir peptid olan inhibindir (5). İnhibin en sensitif ve spesifik olanıdır. Kesin tanı cerrahi eksizyon sonrası histolojik inceleme ile konur. Sex kord stromal diferansiyasyon belirteçlerine karşı antikörlerin kullanıldığı immunohistokimyasal boyama yöntemiyle histolojik tanı konulması kolaylaşmıştır (6). Overin granüloza hücreli tümörlerinin cerrahi evrelemesi Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO)'nun tanımlamış olduğu sınıflamaya göre yapılmaktadır. Granüloza hücreli over tümörlerinin sadece %2'si bilateral olduğu için üreme çağındaki bayanlarda tercih edilen cerrahi şekli unilateral salpingoofektomi iken, üreme çağı dışındaki hastalarda transabdominal histerektomi ve bilateral salpingoofektomidir (TAH-BSO) (7).

Bu tümörler değişik histopatolojik alt tipleri ile epitelyal over tümörlerine göre farklı biyolojik davranış göstermekte, bunun yanında farklı tedavi stratejileri ile küratif potansiyel taşıdıklarından bu tümörlerin klinikopatolojik özelliklerinin ve tedavi seçeneklerinin iyi bilinmesi önemlidir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada, 2010-2015 yılları arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Polikliniği tarafından granüloza hücreli over tümörü tanısıyla takip ve tedavi edilen 16 (onaltı) hasta değerlendirildi. Veriler retrospektif

olarak onkoloji takip dosyalarından elde edildi. Tanı yaşı, menopozal durumu, başvuru şikayeti, radyolojik bulgular, başvuru sırasındaki serum CA-125 düzeyi, hastalığın evresi, operasyon tarihi, eşlik eden endometrial patoloji (endometrial hiperplazi), uygulanan cerrahi tedavinin tipi ve adjuvan tedavi alıp-almadığı değerlendirildi. FIGO sınıflamasına göre evre verileri kaydedildi. Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS programının 15. Versiyonu kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma (minimum-maksimum) değerleri ile birlikte verilmiş olup, kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile ifade edilmiştir.

Bulgular

Toplam 16 hasta çalışmaya alındı. Ortanca yaş 45 (21-61) bulundu. Hastaların %68,75'i (n=11) tanı esnasında premenopozal iken, %31,25'i (n=5) postmenopozal idi. Hastaların en sık başvuru şikayetleri; batında kitle %43,8 (n=7), dismenore %31,3 (n=5), karın ağrısı %18,8 (n=3) ve servikal LAP %6,3 (n=1) idi. Hastaların radyolojik görüntülemelerinde 7 hastada (%43,75) kistik kitle gözlenirken 3 hastada (%18,75) kistik ve solid komponentli kitle gözlemlendi. Altı hastanın (%37,5) radyolojik görüntülenmesi bilinmemektedir. Bakılan Serum CA-125 değeri ortalama $100,66 \pm 123,26$ (11-229) bulundu.

Tablo 1. Hastaların Spesifik Özellikleri

Klinik Bilgi	Hasta Sayısı (%)
Yaş	
<40	4 hasta (%25)
>40	12 hasta (%75)
Menopoz Durumu	
Premenopoz	11 hasta (%68,75)
Postmenopoz	5 hasta (%31,25)
Başvuru şikayeti	
Batında kitle	7 hasta (%43,8)
Dismenore	5 hasta (%31,3)
Karın ağrısı	3 hasta (%18,8)
Servikal LAP	1 hasta (%6,3)
Görüntüleme Bulgusu	
Kistik kitle	7 hasta (%43,75)
Kistik ve solid komponent	3 hasta (%18,75)
Bilinmeyen	5 hasta (%31,25)
Tanıda CA-125 düzeyi	
Artmış	2 hasta (%12,50)
Normal	4 hasta (%25)
Bilinmeyen	10 hasta (62,50)

Hastaların CA-125 düzeyleri %12,5 (n=2)'inde artmış (>35), %25 (n=4)'sinde normal aralıkta bulunurken, 10 hastada (%62,5) CA-125 düzeyi bakılmamıştır (Tablo 1). Tüm hasta grupları uygulanan cerrahi yöntem açısından gruplandırıldı. İki olguya (%12,5) primer evreleme cerrahisi olarak; total abdominal histerektomi + unilateral salpingo-ooforoktomi + bilateral pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonu + omentektomi uygulanmıştı. Bir olguya (%6,25) total abdominal histerektomi + bilateral salpingo-ooforoktomi + bilateral pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonu + omentektomi uygulanırken, beş olguya (%31,25) total abdominal histerektomi + bilateral salpingo-ooforoktomi uygulanmıştı. Bir olguya (%6,25) yaygın batın içi yapışıklıklardan dolayı total abdominal histerektomi + unilateral salpingo-ooforoktomi + lenf nodu diseksiyonu + tümöral debulking uygulanmıştı. Bir olguda (%6,25) gebelik istemi nedeniyle diagnostik laparotomi + ovaryan kist eksizyonu uygulanmıştı (Tablo 2). Hastaların %87,5'i (n=14) adult tip iken, %12,5'i (n=2) ise juvenil tip idi. Tümörün en büyük çapı makroskopik inceleme ile ortalama 7 cm (2-20 cm) idi. Patolojik spesimen incelemesinde 9 hastada inhibin bakılmamış iken, bakılan 7 hastanın tamamında pozitif gelmişti. Hastaların patolojik spesimenlerinin incelemesinde %56,25'inde (n=9) atipi izlenmemiş iken, %12,5'inde (n=2) hafif düzeyde atipi izlenmiş, %31,25'inde (n=5) ise atipi bakılmamıştı. Hastaların uterusunda eş zamanlı yapılan patolojik incelemede; 6 hastada (%37,5) adenomyozis, 1 hastada (%6,25) endometrial polip, 1 hastada (%6,25) endometrit tespit edilirken, bu hastaların hiç birinde endometrial hiperplazi tespit edilmemişti. 8 hastanın (%50) ise endometrial patolojisi bilinmemektedir. Hastaların %62,5'inde (n=10) 4/10 HPF (High power field) veya daha düşük

mitoz oranı görülür iken, %6,25'inde (n=1) 4/10 HPF'den daha yüksek mitoz oranı görülmüştü.

Hastaların 5 tanesinde (%31,25) mitoz oranı bilinmemektedir (Tablo 3). Bir hastada (%6,25) uygulanan cerrahinin tanısal amaçlı laparotomi olması ve yalnızca kist eksizyonu yapılması nedeniyle evrelendirilememiştir. Beş olguya (%31,25) uygulanan cerrahi tipi bilinmemektedir. Bu nedenle evrelendirme yapılabilen hastaların 9'unun (%56,25) evre IA, 1 hastanın (%6,25) ise evre IIC olduğu tespit edilmiştir. Bir hastada cerrahi tedavi uygulanmış ancak FIGO'ya göre evrelendirilmemiştir (Tablo 3). Hastaların 4 tanesine adjuvan kemoterapi verilmiştir. Kemoterapi alanların tamamı BEP (bleomisin + etoposid + sisplatin) almıştır (Tablo 2). Hiçbir hastaya RT verilmemiştir. Takip edilen 11 hastanın hiçbirinde takip süresi içerisinde nüks saptanmaz iken 5 hasta takipten çıktığı için nüks açısından değerlendirilme yapılamamıştır.

Tartışma

Granüloza hücreli tümörleri (GHT) overin daha sık görülen epitelyal kanserlerine kıyasla daha nadir görülen, daha iyi prognozlu bir tümör grubudur. Literatüre bakıldığında overin GHT tanısı genellikle postmenopozal dönemde ve özellikle 50-55 yaş arasında konulmakta iken bizim çalışmamızda en sık premenopozal dönemdeki hastalarda gözlenmiştir (8). Tanı anındaki hastanın yaşı önemli bir prognostik faktör olup 40 yaşından küçük olan hastaların prognozunun 40 yaşından büyük olan hastalara kıyasla daha iyi olduğu bildirilmiştir (9). Bizim hastalarımızın çoğunluğunu 40 yaşından büyük olmasına rağmen, takip süresi içinde nüks eden vakaya rastlanmamıştı. Bu karşıt durumun sebebinin ise

Tablo 2. Uygulanan Tedaviler

Tedaviler-	Hasta Sayısı (%)
Uygulanan Cerrahi Tipi:	
TAH-USO+LND+Apendektomi+ Omentektomi	2 hasta (%12,5)
TAH-BSO+LND+Apendektomi+ Omentektomi	1 hasta (%6,25)
TAH-USO+LND+Debulking Cerrahi	1 hasta (%6,25)
TAH-BSO	5 hasta (%31,25)
TAH-USO	1 hasta (%6,25)
Diagnostik Laparotomi + Kist Eksizyonu	1 hasta (%6,25)
Bilinmeyen	5 hasta (%31,25)
Uygulanan Adjuvan Kemoterapi	
BEP (Bleomisin-Etoposid-Sisplatin)	4 hasta (%25)
Bilinmeyen	12 hasta (%75)

Tablo 3. Tümörün Patolojik Özellikleri

	Hasta sayısı (%)
Evre(FIGO)	
Evre IA	9 hasta (%56,25)
Evre IIIC	1 hasta (%6,25)
Evrelendirilmeyen	1 hasta (%6,25)
Bilinmeyen	5 hasta (%31,25)
Mitoz	
Mitoz Oranı \leq 4/10 HPF	10 hasta(%62,50)
Mitoz Oranı $>$ 4/10 HPF	1 hasta(%6,25)
Bilinmeyen	5 hasta(%31,25)
Tümör Alt Tipi	
Adult Tip	14 hasta(%87,5)
Juvenil Tip	2 hasta(%12,5)
Atipi	
Negatif Atipi	9 hasta(%56,25)
Hafif Atipi	2 hasta(%12,5)
Bilinmeyen	5 hasta(%31,25)
Endometrial Patoloji	
Adenomyozis	6 hasta(%37,5)
Endometrial polip	1 hasta(%6,25)
Endometrit	1 hasta(%6,25)
Bilinmeyen	8 hasta(%50)
Tümörün En Büyük Çapı	
\geq 10 cm	3 hasta(%18,75)
$<$ 10 cm	8 hasta(%50)
Bilinmeyen	5 hasta(%31,25)
Immunohistokimyasal	
Inhibin Boyama	7 hasta(%43,75)
Bilinmeyen	9 hasta(%56,25)

takip süresinin kısa olması ve çalışmanın az hasta sayısı içermesi ile ilgili olduğu düşünülmüştür.

Hastaların en sık başvuru şikayeti bazı çalışmalarda abdominal distansiyon olarak tespit edilirken, bazı çalışmalarda ise en sık anormal vajinal kanama olarak bildirilmiştir (10). Çalışmamızda en sık başvuru şikayetinin batında kitle olduğu saptanmıştır. Overin GHT salgıladıkları östrojen ve progesteron ile endometrial hiperplazi ve bunun sonucunda artmış endometrial kanser riskine neden olmaktadır (11). Çalışmamızdaki hastalarımızın endometrial patolojilerinin hiçbirinde endometrial hiperplazi tespit edilmemiştir. Çoğu araştırmacılar tarafından, epitelyal over kanserlerinde serum tümör belirteci olarak kullanılan serum CA-125'in, granüloza hücreli tümörlerde yükselmediği gösterilmiştir. Yine erken ve ileri evre hastalardaki serum CA-125 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur (12). Çalışmamızdaki hastalarımızın sadece iki tanesinde serum CA -125 değeri yüksek saptanmış olup, bu bulgu genel literatür ile uyumluydu.

Granüloza hücreli tümörlerin sadece %2'si bilateral olarak yerleşir. Bu sebeple üreme çağındaki kadınlarda tedavi unilateral salpingooferektomi ve uterusun korunması ve cerrahi evrelemeyi sağlamak için diğer yöntemler önerilebilir (13, 14). Bizim hastalarımızda ise fertilitate istenmediği için cerrahi evrelemeye uygun cerrahi prosedür uygulanmıştı. Literatürde bildirildiği gibi overin granüloza hücreli karsinomlarının %78 ile %91 oranında Evre I olarak tespit edilirken, ileri/metastatik evre oldukça nadir görülmektedir (15). Bizim çalışmamızda da hastalarımızdan sadece bir tanesi Evre III iken, diğer tüm hastalar Evre I'de idi. Overin granüloza hücreli tümörlerinde gözlenen mitoz oranı hastalığın prognozunu belirlemede en önemli faktörlerin başında gelmektedir. Mitoz oranı \leq 4/10 HPF olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %100 iken, 5-9/10 HPF olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %80 saptanmış ve \geq 10/10 olan hastalarda en uzun sağkalım 4 yıl olarak bildirilmiştir (16). Overin granüloza hücreleri tarafından üretilen inhibin hormonun granüloza hücreli tümörlerde yükseldiği ve ameliyat sonrası normal değerlere gerilediği izlenmiştir. Bizim çalışmamızdaki hastalarımızın hiçbirinde serum inhibin düzeyi çalışılmamış idi. İmmünohistokimyasal inhibin overin seks kord stromal tümörleri ile non-seks kord stromal tümörleri ile ayırımında kullanılabilen bir parametredir (17). Hastalarımızın bir kısmında patoloji spesimenleri inhibin açısından değerlendirilmemiş iken, değerlendirilenlerin hepsinde immünohistokimyasal olarak inhibin pozitif boyanmıştır.

Erken evre tümörlerde eşlik eden kötü prognostik faktörlerin (tümör çapının 10 cm' den büyük olması, hastanın 40 yaşından büyük olması, hücreli atipi varlığı ve mitoz oranının $>$ 4/10 HPF olması) varlığında hastalığın rekürrensi ve metastaz yapma riski arttığı için, adjuvan kemoterapinin verilmesini öneren çalışmalar mevcuttur (18,19,20). Çalışmamızda 4 hastaya mevcut veriler ışığında adjuvan 3 kür BEP tedavisi verilmiştir. Granüloza hücreli over tümörlerinin tedavisinde radyoterapinin yeri ise tartışmalıdır (13).

Çalışmamızın bazı zayıf yönleri olduğunu biliyoruz. Bunların başlıca ise retrospektif bir çalışma olması gelmektedir. Diğer önemli zayıf nokta ise hasta sayımızın az olmasıdır. Fakat şu unutulmamalıdır, overin GHT oldukça nadir olan bir malignite tipidir. Bu nedenle bizim gibi perifer bir onkoloji ünitesinde yeterli hasta sayısına ulaşmak zor olmaktadır. Bunun yanında bizim

çalışmamızı önemli kılan taraf ise bölgemizde tespit edilen overin GHT'nin klinikopatolojik özellikleri hakkında fikir vermesidir.

Sonuç olarak; overin GHT tespit edildiğinde evreleme cerrahisini de içeren kapsamlı bir değerlendirme ve tedavi sürecine alınmalıdır. Tedavi kararları multidisipliner konseylerde alınmalı ve bu karar süreçlerine hastanında mutlaka dahil edilmesi göz önünde bulundurulmalıdır. Çünkü bu hastaların bir kısmı üreme kapasitelerinin devam etmesini istemektedirler. Operasyon sonrası patolojik incelemede dikkatli olunmalı ve risk faktörlerini de içeren parametrelerin raporda yer alması konusunda gerekli bölümler uyarılmalıdır. Böylelikle daha doğru bir adjuvan tedavi kararlarının alınması sağlanmış olacaktır.

Kaynaklar

1. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003; 21(6): 1180-1189.
2. Young RH, Dickersin GR, Scully RE. Juvenile granulosa cell tumor of the ovary. A clinicopathological analysis of 125 cases. *Am J Surg Pathol* 1984; 8(8): 575-596.
3. Vyas M N, Manjeera L, Rai S. Delayed menopause due to ovarian granulosa cell tumour. *J Clin Diagn Res* 2013; 7(10): 2306-2307.
4. Ashnagar A, Alavi S, Nilipour Y, Azma R, Falahati F. Massive ascites as the only sign of ovarian juvenile granulosa cell tumor in an adolescent: a case report and a review of the literature. *Case Rep Oncol Med* 2013; 2013: 386725.
5. Lappöhn RE, Burger HG, Bouma J, Bangah M, Krans M, de Bruijn HW. Inhibin as a marker for granulosa-cell tumors. *N Engl J Med* 1989; 321(12): 790-793.
6. McCluggage WG, Maxwell P, Sloan JM. Immunohistochemical staining of ovarian granulosa cell tumors with monoclonal antibody against inhibin. *Hum Pathol* 1997; 28(9): 1034-1038.
7. Eitan R, Chi DS. Successful pregnancies following fertility-preserving treatment for ovarian carcinoma. *Nat Clin Pract Oncol* 2005; 2(12): 647-651; quiz 652.
8. Savage P, Constenla D, Fisher C, Shepherd JH, Barton DP, Blake P, et al. Granulosa cell tumours of the ovary: demographics, survival and the management of advanced disease. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1998; 10(4): 242-245.
9. Sjostedt S, Wahlen T. Prognosis of granulosa cell tumours. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1961; 40(6): 1-26.
10. Uygun K, Aydiner A, Saip P, Basaran M, Tas F, Kocak Z, et al. Granulosa cell tumor of the ovary: retrospective analysis of 45 cases. *Am J Clin Oncol* 2003; 26(5): 517-521.
11. van Meurs HS, Bleeker MC, van der Velden J, Overbeek LI, Kenter GG, Buist MR. 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.
12. Shembekar M, Casaclang D, Keen CE. Granulosa cell tumours of the ovary express inhibin but not CA125. *J Obstet Gynaecol* 1998; 18(4):355-358.
13. Schwartz PE, Smith JP. Treatment of ovarian stromal tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125(3): 402-11.
14. Gershenson DM. Management of early ovarian cancer: germ cell and sex cord-stromal tumors. *Gynecol Oncol* 1994; 55(2): 62-72.
15. Fujimoto T, Sakuragi N, Okuyama K, Fujino T, Yamashita K, Yamashiro S, et al. Histopathological prognostic factors of adult granulosa cell tumors of the ovary. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80(11): 1069-1074.
16. Malmström H, Högberg T, Risberg B, Simonsen E. Granulosa cell tumors of the ovary: prognostic factors and outcome. *Gynecol Oncol* 1994; 52(1): 50-55.
17. Hildebrandt RH, Rouse RV, Longacre TA. Value of inhibin in the identification of granulosa cell tumors of the ovary. *Hum Pathol* 1997; 28(12): 1387-1395.
18. Anderson WR, Levine AJ, MacMillan D. Granulosa-theca cell tumors: clinical and pathologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 110(1): 32-35.
19. Margolin KA, Pak HY, Esensten ML, Doroshow JH. Hepatic metastasis in granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer* 1985; 56(3): 691-695.
20. 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 cases. *J Gynecol Oncol* 2009; 20(3): 158-163.